



FORSKNINGSPROSJEKTER - NASJONALE FUNKSJONER - NASJONALE OG  
REGIONALE KOMPETANSESENTRER



# Faglig rapportering 2007

HELSE VEST

U  
Universitetet  
i Stavanger



## Forord

Helse Vest har i 5 år benyttet elektronisk rapporteringssystem for faglig årsrapportering. Dette gir oss en god mulighet til å aggregere innsamlede data og følge utviklingen over år.

*Faglig rapportering 2007* viser en rekordhøy rapportering av avlagte doktorgrader i 2007 siden den elektroniske rapporteringen startet i 2003. Dette sammenfaller godt med at Universitetet i Bergen har meldt om det største antall avlagte doktorgrader noensinne, og er et tegn på det gode samarbeidet mellom våre institusjoner.

Faglig rapport har i år et spesielt fokus på finansiering av forskningsprosjekter. I rapporten presenteres oversikter som viser hvilke finansieringskilder som har bidratt til de oppnådde forskningsresultatene, herunder også Helse Vests andel av den totale prosjektfinansieringen i 2007.

Rapporten er som tidligere år basert på elektronisk innsamlet informasjon fra landsfunksjoner, flerregionale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre, samt fra forskningsprosjekter som har fått midler fra Helse Vest i 2007.

- Del 1: Hovedinntrykkene fra årets rapportering
- Del 2: Presentasjon av landsfunksjoner, flerregionale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre
- Del 3: Presentasjon av forskningsprosjekter
- Del 4: Lister

De innrapporterte opplysningene fra forskningsprosjektene er også tilgjengelige i et søkbart forskningsregister, som nå inneholder data fra og med 2003. Registeret er offentlig tilgjengelig på følgende nettside:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net>

Nytt av året er at rapportene fra de høyspesialiserte tjenestene har fått en egen nettside:

<http://hoyspesial.ihelse.net>

Fra årsrapporteringen 2007 har Helse Nord tatt i bruk vårt elektroniske rapporteringssystem, og resultatet fra deres årsrapportering er tilgjengelig på de samme nettsidene. Samtaler er også på gang med Helse Sør-Øst og Helse Midt-Norge om bruk av systemet.

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning v/forskningsrådgiver Sølvi Lerfald og IS-rådgiver Reidar Thorstensen har det redaksjonelle ansvaret for *Faglig rapportering 2007*.

Helse Vest RHF  
6. februar 2008

Odd Søreide  
Fagdirektør  
Leder for Det regionale samarbeidsorganet

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

<b>Forord.....</b>	<b>1</b>
--------------------	----------

## **Del 1 Hovedinntrykk fra årsrapportering 2007**

<b>Hovedinntrykk – forskningsprosjekter og høyspesialiserte tjenester .....</b>	<b>11</b>
Årets topplister.....	13
<b>Høyspesialiserte tjenester .....</b>	<b>15</b>
Forskning .....	16
Undervisning, informasjons- og veiledningsvirksomhet.....	16
Kvalitetsverktøy.....	17
Årets topplister for nasjonale og regionale funksjoner.....	18
<b>Helse Vests forskningsmidler 2007.....</b>	<b>19</b>
Prosjekttypen og vitenskapelig produksjon .....	19
Klassifisering av prosjektene.....	20
Forskingskategori .....	20
Klassifisering ut fra strategiområder i Nasjonal helseplan .....	22
Klassifisering etter ISI fagfelt.....	22
Fokusområde: kvinnehelse .....	24
Finansiering av forskningsprosjektene .....	25
Administrasjon av prosjektene .....	27
Lover og forskrifter .....	28
Helseregistre.....	28
Forskningsbiobank.....	28
Forsøksdyr .....	29
<b>Belønningsmidler for forskningsproduksjon .....</b>	<b>29</b>

## **Del 2 Høyspesialiserte tjenester**

### **Landsfunksjoner**

Avansert brannskadebehandling .....	31
Behandling med keratoprotese.....	34
Strålekniv.....	35
Landsfunksjon hyperbarmedisin .....	58

### **Flerregionale funksjoner**

Cochlea implantat – behandling av voksne .....	37
Episkleral brachyterapi .....	38
Intersex .....	40
Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte .....	42
Kateterbasert ablasjonsbehandling av hjertearytmier .....	45
Standard allogent benmargstransplantasjon .....	48

## Nasjonale kompetansesentre

Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom) .....	50
Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling .....	53
Nasjonalt kompetansesenter og landsfunksjon i hyperbarmedisinsk behandling .....	58
Nasjonalt kompetansesenter i vestibulære sykdommer .....	61
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose .....	64
Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi .....	73
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) .....	75
Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer .....	79
Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi .....	82
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser .....	85
Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI) .....	90
Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser .....	97
Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer .....	102

## Regionale kompetansesentre

Kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri .....	110
Kompetansesenter i lindrende behandling .....	113
Kompetansesenter for arvelig kreft .....	118
Kompetansesenter i sykehushygiene .....	121
Kompetansesenter for klinisk forskning .....	124
Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS) .....	131
Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering .....	134
Regionalt kompetansesenter for tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelavhengige .....	137

## Andre

Senter for genterapi .....	140
Norsk senter for maritim medisin .....	144

## **Del 3 Forskningsprosjekter 2007**

### Forskerutdanning - doktorgradsstipend

<b>Apelseth</b> Torunn Oveland .....	147
<b>Arnestad</b> Helga Myrseth .....	148
<b>Beyer</b> Mona K. ....	149
<b>Bivol</b> Liliana Monica .....	151
<b>Bratland</b> Eirik .....	152
<b>Brügger-Andersen</b> Trygve .....	154
<b>Carlsson</b> Anniken Hamang .....	155
<b>Chrisanthar</b> Ranjan .....	157
<b>Dahl</b> Julie .....	159
<b>Danielsen</b> Yngvild Sørebo .....	161
<b>Dybvik</b> Eva .....	162
<b>Ebbing</b> Cathrine .....	163
<b>Eggebo</b> Trobjørn Moe .....	164
<b>Ehrt</b> Uwe .....	165

<b>Engelsen</b> Ingeborg Bø .....	166
<b>Erichsen</b> Martina Moter .....	168
<b>Giske</b> Tove .....	170
<b>Gjerde</b> Jennifer .....	171
<b>Gravdal</b> Karsten .....	172
<b>Grydeland</b> Thomas Blix .....	174
<b>Guribye</b> Eugene .....	175
<b>Gøransson</b> Lasse .....	177
<b>Hagen</b> Ellen Merete .....	178
<b>Haldorsen</b> Ingfrid Salvesen .....	180
<b>Harboe</b> Torkel .....	182
<b>Haug</b> Thomas .....	183
<b>Haugen</b> Oddbjørn .....	184
<b>Helland</b> Christian Andre .....	185
<b>Hirth</b> Asle .....	187
<b>Hoff</b> Dag Arne L. ....	188
<b>Hove</b> Oddbjørn .....	190
<b>Ho-Yen</b> Signe Dørheim .....	191
<b>Hultstrøm</b> Michael .....	193
<b>Hurmuzlu</b> Meysan .....	195
<b>Hysing</b> Liv Bolstad .....	196
<b>Immervoll</b> Heike .....	198
<b>Juliusson</b> , Petur B. ....	199
<b>Konstantinova</b> Svetlana .....	200
<b>Leh</b> Sabine .....	202
<b>Leveresen</b> Katrine Tyborg .....	203
<b>Lillestøl</b> Kristine .....	204
<b>Lunde</b> Linn-Heidi .....	205
<b>Lybæk</b> Helle .....	207
<b>Lærum</b> Birger N. ....	208
<b>Målen</b> , Hiwa .....	209
<b>Manhenke</b> Cord .....	211
<b>Molnes</b> Janne .....	212
<b>Maat</b> Robert .....	214
<b>Norekvål</b> Tone Merete .....	215
<b>O`Donnell</b> Máire .....	218
<b>Olsnes</b> Astrid M. ....	220
<b>Owe</b> Jone Furlund .....	222
<b>Pathak</b> Sharad .....	223
<b>Pönitz</b> Volker .....	224
<b>Reme</b> Silje Endresen .....	226
<b>Rongve</b> Arvid .....	227
<b>Semaeva</b> Elvira .....	229
<b>Sigurdsson</b> Helgi Kjartan .....	231
<b>Stavrum</b> Ruth .....	232
<b>Steinbakk</b> Anita .....	233
<b>Svendsen</b> Øyvind Sverre .....	234
<b>Søiland</b> Håvard .....	236
<b>Totland</b> Cecilie .....	238
<b>Ulvik</b> Atle .....	239
<b>Vesterhus</b> Mette .....	241
<b>Voll-Aanerud</b> , Marianne .....	243
<b>Wesnes</b> Stian Langeland .....	245
<b>Aarhus</b> Mads .....	246
<b>Aarsetøy</b> Hildegunn .....	247
<b>Aase</b> Margrethe .....	248

**Forskerutdanning - korttidsstipend**

<b>Aurlien</b> Harald.....	249
<b>Brydøy</b> Marianne .....	250
<b>Gjerstad</b> Michaela Dreetz.....	252
<b>Larsen</b> Annette.....	253
<b>Moi</b> Asgjerd Litleré .....	254
<b>Roth</b> Kjetil.....	255
<b>Røst</b> Therese Halvorsen.....	256
<b>Sivertsen</b> Åse .....	258
<b>Waje-Andreassen</b> Ulrike.....	259

**Forskerutdanning - postdoktor**

<b>Arnesen</b> Thomas .....	260
<b>Berentsen</b> Sigbjørn .....	261
<b>Eagan</b> Tomas Mikal Lind.....	269
<b>Fernø</b> Johan .....	262
<b>Helle</b> Frank .....	263
<b>Huszthy</b> Peter .....	264
<b>Høl</b> Paul Johan.....	265
<b>Johnsen</b> Synnøve Lian .....	267
<b>Karlsen</b> Tine Veronica.....	268
<b>Luckman</b> Steven Paul .....	270
<b>McCormack</b> Emmet.....	271
<b>Norman</b> Elisabeth.....	273
<b>Sandal</b> Tone .....	274
<b>Stefansson</b> Ingunn .....	275
<b>Storstein</b> Anette .....	277
<b>Staal</b> Eva Marianne .....	279
<b>Vågnes</b> Øyvind Brune .....	280
<b>Ødegaard</b> Ketil Joachim.....	281

**Flerårige forskningsprosjekter**

<b>Akslen</b> Lars A.....	282
<b>Andreassen</b> Andreas .....	284
<b>Bachmann</b> Ingeborg M.....	285
<b>Bakke</b> Marit .....	287
<b>Bakke</b> Per .....	288
<b>Berg</b> Ansgar .....	290
<b>Berstad</b> Arnold.....	292
<b>Bjerkvig</b> Rolf .....	296
<b>Bolstad</b> Anne Isine .....	298
<b>Bramham</b> Clive .....	300
<b>Bø</b> Lars.....	302
<b>Dahl</b> Olav .....	304
<b>Dickstein</b> Kenneth.....	306
<b>Døskeland</b> Stein Ove.....	307
<b>Engesæter</b> Lars Birger.....	309
<b>Fanneløp</b> Tord Olav.....	310
<b>Fladmark</b> Kari Espolin.....	312
<b>Gjertsen</b> Bjørn Tore .....	314
<b>Grewal</b> Harleen .....	317
<b>Gullberg</b> Donald.....	319

<b>Hartveit</b> Espen.....	321
<b>Hausken</b> Trygve.....	322
<b>Hugdahl</b> Kenneth.....	324
<b>Hunskår</b> Steinar.....	325
<b>Husby</b> Paul.....	326
<b>Husebye</b> Eystein S. ....	328
<b>Iversen</b> Bjarne.....	330
<b>Jonsson</b> Roland.....	336
<b>Jørgensen</b> Hugo Arild.....	339
<b>Kalland</b> Karl-Henning.....	340
<b>Knappskog</b> Per.....	343
<b>Larsen</b> Jan Petter.....	344
<b>Larsen</b> Alf Inge.....	345
<b>Lien</b> Ernst Asbjørn.....	347
<b>Lorens</b> James.....	349
<b>Lærum</b> Ole Didrik.....	350
<b>Lønning</b> Per Eystein.....	351
<b>Martinez</b> Aurora.....	354
<b>Mellgren</b> Anne Elisabeth Christensen.....	356
<b>Moster</b> Dag.....	358
<b>Mustafa</b> Kamal.....	359
<b>Nilsen</b> Dennis W.T. ....	361
<b>Njølstad</b> Pål Rasmus.....	363
<b>Odberg</b> Morten Duus.....	365
<b>Rygh</b> Lars Jørgen.....	366
<b>Ryningen</b> Anita.....	367
<b>Rødahl</b> Eyvind.....	369
<b>Rørvik</b> Jarle.....	371
<b>Salvesen</b> Helga B.....	373
<b>Saraste</b> Jaakko.....	375
<b>Steen</b> Vidar M. ....	376
<b>Svanes</b> Cecilie.....	378
<b>Taxt</b> Torfinn.....	380
<b>Thorsen</b> Frits.....	381
<b>Ulvik</b> Rune J.....	382
<b>Varhaug</b> Jan Erik.....	384
<b>Vedeler</b> Christian A.....	385
<b>Viste</b> Asgaut.....	387
<b>Vaage</b> Aina Basillier.....	388
<b>Ødegaard</b> Svein.....	390
<b>Øyen</b> Nina.....	391
<b>Årsland</b> Dag.....	393

### **Korttidsprosjekt**

<b>Bogen</b> Bård.....	395
<b>Baak</b> Johannes.....	396
<b>Jørgensen</b> Hugo A. ....	398
<b>Marcusson</b> Jan A. ....	399
<b>Vikse</b> Bjørn Egil.....	400

### **Utenlandsstipend**

<b>Berge</b> Rolf Kristian.....	402
<b>Lie</b> Rolv T.....	404

<b>Straume</b> Oddbjørn .....	406
<b>Årsland</b> Dag.....	407

### Strategiske forskningsprosjekter

<b>Beisland</b> Christian .....	408
<b>Bjorvatn</b> Afsaneh .....	409
<b>Dahl</b> Olav og Øystein <b>Bruserud</b> .....	410
<b>Dickstein</b> Kenneth.....	415
<b>Duric</b> Nezla .....	416
<b>Flaatten</b> Hans .....	418
<b>Guldbrandsøy</b> Kari .....	419
<b>Gulsvik</b> Amund.....	420
<b>Halstensen</b> Alfred .....	424
<b>Havik</b> Odd og Einar <b>Heiervang</b> .....	426
<b>Hugdahl</b> Kenneth .....	427
<b>Husebye</b> Eystein .....	428
<b>Johannessen</b> Jan Olav .....	430
<b>Kessler</b> Ute.....	432
<b>Larsen</b> Tor Ketil.....	433
<b>Lorens</b> James.....	434
<b>Lund</b> Anders.....	436
<b>Njølstad</b> Pål rasmus .....	437
<b>Nygård</b> Ottar .....	439
<b>Sundic</b> Tatjana .....	443
<b>Søndenaa</b> Karl .....	444
<b>Søreide</b> Eldar .....	445
<b>Vedeler</b> Christian .....	447
<b>Våge</b> Villy.....	451
<b>Wiig</b> Tore.....	453
<b>Årsland</b> Dag.....	455

### Del 4 Lister og registre

Tematisk oversikt over forskningsprosjektene.....	457
Medisinske kvalitetsregistre .....	467
Forskningsbiobanker .....	468
Avlagte doktorgrader 2007 .....	469
Manglende rapportering .....	470

### Figurer

Figur 1: Vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner 2003 - 2007 .....	12
Figur 2: Antall forskningsprosjekter 2007 - klassifisert etter forskningskategori .....	20
Figur 3: Forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale strategiområder - fordeling på områdene.....	22
Figur 4: Fagområder og forskningskategori.....	24
Figur 5: Finansieringskilder for alle forskningsprosjekter .....	26
Figur 6: Finansieringskilder for flerårige forskningsprosjekter .....	27
Figur 7: Bruk av personopplysninger etter prosjektleders hovedtilknytning .....	28



## Tabeller

Tabell 1: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2007 .....	11
Tabell 2: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2007.....	11
Tabell 3: Topplister innen forfatterskap 2007 – basert på innrapporterte artikler .....	13
Tabell 4: Høyspesialiserte tjenester - fordelt på kategori og tilhørighet.....	15
Tabell 5: Høyspesialiserte tjenester – antall vitenskapelige artikler.....	16
Tabell 6: Målgrupper for aktiviteter innen veiledning, formidling og informasjon (N=321) .....	17
Tabell 7: Kvalitetsverktøy etter etableringsår .....	17
Tabell 8: Forskningsprosjektene etter prosjekttype.....	19
Tabell 9: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2007, prosjekter .....	20
Tabell 10: Prosjekter pr forskningskategori for årene 2006 og 2007 – antall og prosentvis andel .....	21
Tabell 11: Tildelte midler pr forskningskategori - 2006 og 2007 .....	21
Tabell 12: De fem største fagområdene.....	24
Tabell 13: Antall prosjekter i forhold til finansieringskategori .....	26

## Lister

Liste 1: Oversikt over publikasjoner pr. tidsskrift .....	12
Liste 2: Forskningsprosjekter pr. ISI fagfelt, antall og tildelt beløp pr. fagområde.....	23
Liste 3: Regnskapsinstitusjoner som håndterer Helse Vests forskningsmidler .....	27

## Bilder

Bilde 1: Spørsmål om prosjektfinansiering .....	25
---	----

Lerfald S, Thorstensen RC

*Faglig rapportering 2007, Forskningsprosjekter,  
Nasjonale funksjoner, Nasjonale og regionale kompetansesentre*

Forskningsrapport 2008-02, ISBN 978-82-8045-017-3

Trykk: Hustrykkeriet, Helse Bergen HF  
1. opplag: 550 eksemplarer  
Elektronisk versjon, Det regionale samarbeidsorganet.

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning  
Sekretariatet for Det regionale samarbeidsorganet  
Armauer Hansens hus  
Haukeland Universitetssjukehus  
N-5021 Bergen, Norway  
Telefon + 47-55975535  
Telefax + 47-55976088  
E-mail: [forskning@helse-vest.no](mailto:forskning@helse-vest.no)

ISSN 1502-6140  
ISBN 978-82-8045-017-3

**Del 1:**

**Hovedinntrykk fra årsrapportering 2007**

## **Hovedinntrykk – forskningsprosjekter og høyspesialiserte tjenester**

Data fra årsrapportene 2007 for forskningsprosjekter og høyspesialiserte tjenester i Helse Vest (lands- og flerregionale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre) presenteres innledningsvis i rapporten. Prosjekter og høyspesialiserte tjenester (funksjoner) blir senere presentert hver for seg, både i form av hovedinntrykk fra hver av de to områdene og som rapporter fra hvert enkelt prosjekt og funksjon (del 2 og 3).

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

**Hovedkonklusjon** for rapporteringen i 2007 er at forskningsproduksjonen har økt både for avlagte doktorgrader og for PubMed-registrerte vitenskapelige artikler.

**Tabell 1: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2007**

	Vitenskapelige artikler	Doktorgrader
<b>2003</b>	172	15
<b>2004</b>	267	32
<b>2005</b>	416	30
<b>2006</b>	404	32
<b>2007</b>	441	40

**Tabell 2: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2007**

	Vitenskapelige artikler		Doktorgrader	
	Rapportert	Forskjellige <sup>1</sup>	Rapportert	Forskjellige <sup>1</sup>
<b>Funksjoner</b>	216	209	25	21
<b>Prosjekter</b>	522	335	41	29
<b>Totalt</b>	738	<b>441</b>	66	<b>40</b>

Det er økning på knapt 10 % i antall unike vitenskapelige artikler i forhold til fjorårets rapportering, og denne økningen finner vi både for de høyspesialiserte tjenestene og for Helse Vest-finansierte forskningsprosjekter. Økningen i innrapporterte doktorgrader er på 25 %. Bak i rapporten finnes en oversikt over de innrapporterte doktorgradene, med tilleggsinformasjon om doktorandens faglige bakgrunn og hovedveileders navn.

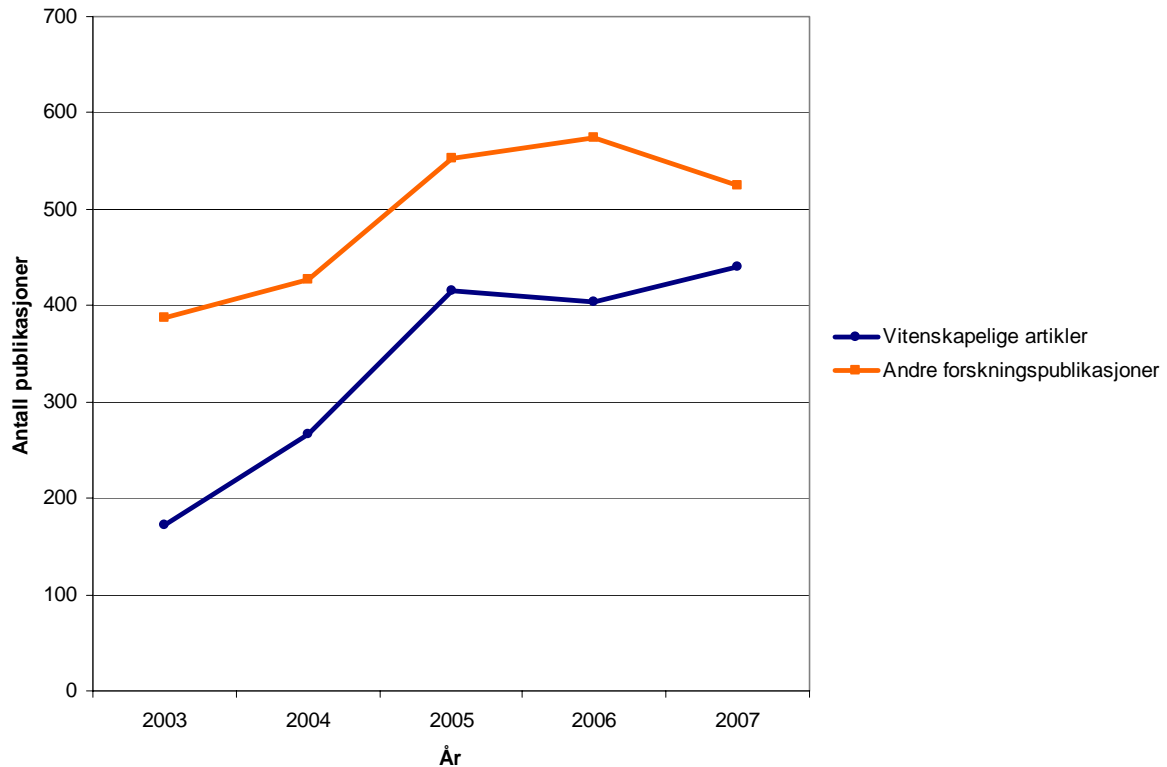
Figur 1 viser utviklingen i antall rapporterte unike vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner<sup>2</sup> de siste 4 årene, og støtter hovedkonklusjonen om en økning i antall vitenskapelige artikler i 2007. Andelen ”andre publikasjoner” har en nedgang, og denne

<sup>1</sup> Tallene i kolonnene merket ”Forskjellige” kan ikke summeres, fordi flere artikler og doktorgrader er innmeldt fra både prosjekter og funksjoner, noe som for øvrig er en indikasjon på forskningssamarbeid.

<sup>2</sup> Publikasjoner som ikke finnes i PubMed.

skyldes trolig at det i år ikke spesifikt ble spurt etter presentasjoner av forskningsresultater på konferanser (abstracts).

**Figur 1: Vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner 2003 - 2007**



De 441 vitenskapelige artiklene fordeler seg på 270 ulike tidsskrift. I 2006 var fordelingen 321 forskjellige artikler fordelt på 196 forskjellige tidsskrift. Nedenfor gis en oversikt over tidsskriftene med 3 eller flere artikler:

**Liste 1: Oversikt over publikasjoner pr. tidsskrift**

Tidsskrift	Totalt	Tidsskrift	Totalt
Tidsskr Nor Laegeforen	23	Mult Scler	4
Respir Med	10	Neurogastroenterol Motil	4
J Neurol Neurosurg Psychiatry	8	Proc Natl Acad Sci U S A	4
Acta Obstet Gynecol Scand	6	Acta Neurol Scand	3
Eur J Neurol	6	Acta Neurol Scand Suppl	3
Acta Oncol	5	Acta Orthop	3
Int J Cancer	5	Am J Respir Crit Care Med	3
J Allergy Clin Immunol	5	Ann Oncol	3
Neurology	5	Diabetes Care	3
Scand J Immunol	5	Eur J Cardiovasc Nurs	3
Acta Paediatr	4	J Clin Endocrinol Metab	3
Am J Clin Nutr	4	J Genet Couns	3
Int J Geriatr Psychiatry	4	J Magn Reson Imaging	3
J Biol Chem	4	J Steroid Biochem Mol Biol	3
J Neurol	4	Lancet	3
Mov Disord	4	Neuroimage	3

## Årets topplister

Det er rundt 360 forskjellige førsteforfattere blant de innrapporterte artiklene, og i tillegg til de som er kommet med på årets toppliste (fra og med tre publikasjoner som førsteforfatter), er det ytterligere vel 50 som har 2 publikasjoner som førsteforfatter. Av de sistnevnte er 20 % doktorgradsstipendiater finansiert av Helse Vest. På topplisten over førsteforfattere nedenfor er doktorgradsstipendiater markert med blå skrift.

Det er vel 40 % flere sisteforfattere på topplisten i 2007 enn ved fjorårets rapportering, selv om grensen er satt samme sted (minimum 4 artikler som sisteforfatter). I tillegg til de som har kommet med på topplisten, er det ytterligere 16 forfattere som har 3 artikler der de er sisteforfattere. Sisteforfatterplassen er innen medisinsk tradisjon for forfatterskap forbeholdt veiledere når det er doktorgradsstipendiater som har hovedansvaret for publikasjonen (førsteforfatter). Økningen i denne topplisten støtter opp om hovedkonklusjonen ved årets rapportering om en klar økning innen forskningsproduksjon, og ikke minst innen antall avlagte doktorgrader i 2007.

Tabell 3: Topplister innen forfatterskap 2007 – basert på innrapporterte artikler<sup>3</sup>

Førsteforfatter	Antall	Sisteforfatter	Antall	Uansett plassering	Antall
Lønning PE	5	Bruserud Ø	8	Wentzel-Larsen T	21
Ulvik A	4	Irgens LM	7	Vollset SE	20
Aarsland D	4	Lønning PE	7	Aarsland D	19
Ersvaer E	4	Vedeler CA	7	Gulsvik A	17
Norekvål TM	4	Aarsland D	7	Bruserud Ø	16
Naess H	3	Dahl O	6	Gjertsen BT	15
Gilja OH	3	Gilhus NE	6	Dahl O	14
Haugen O	3	Hugdahl K	6	Lønning PE	13
Helland CA	3	Gjertsen BT	5	Myhr KM	13
Berentsen S	3	Gulsvik A	5	Eide GE	12
Krohn J	3	Husebye ES	5	Svanes C	12
		Langeland N	5	Ueland PM	12
		Lie RT	5	Hugdahl K	11
		Wester K	5	Bjorvatn B	10
		Bindoff LA	4	Irgens LM	10
		Flaatten H	4	Tell GS	10
		Hunnskaar S	4	Vedeler CA	10
		Husby P	4		
		Iversen BM	4		
		Martinez A	4		
		Myhr KM	4		
		Nilsen DW	4		
		Njølstad PR	4		

<sup>3</sup> Det tas et lite forbehold om navnelikhet. ÆØÅ i navnet kan også være en potensiell feilkilde, da noen tidsskrift bruker æøå, mens andre transkriberer disse. Begge deler er forsøkt kontrollert så langt som mulig.

Øverst på listen over publikasjoner uansett plassering på forfatterlisten er biostatistiker *Tore Wenzel-Larsen*, en stadfestelse av hans utrettelige innsats innen forskning og forskerstøtte. Øystein Bruserud topper sisteforfatterlisten.

*Per Eystein Lønning* og *Dag Årslund* er inne på alle tre listene. Lønning er et lite hestehode foran dersom vi ser samlet på topplistene for førsteforfatter og sisteforfatter, mens Årslund totalt sett har vært med på flest publikasjoner. Vi gratulerer!

## Høyspesialiserte tjenester

To nye regionale kompetansesentre er opprettet siden forrige rapportering: *Regionalt kompetansesenter for tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelavhengige* og *Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering*. I tillegg rapporterer *Senter for maritim medisin* og *Forskningssenter for genterapi* gjennom samme system. Det betyr at i alt 33 funksjoner og sentre har rapportert sin aktivitet i 2007.

**Tabell 4: Høyspesialiserte tjenester - fordelt på kategori og tilhørighet**

Kategori	Helse Bergen	Helse Stavanger	Antall
Landsfunksjoner	4	0	4 <sup>4</sup>
Flerregionale funksjoner	6	0	6
Nasjonale kompetansesentre	12	1	13
Regionale kompetansesentre	6	2	8
Andre <sup>5</sup>	2	0	2
Sum	30	3	33

Sosial- og helsedirektoratet, som på vegne av Helse- og omsorgsdepartementet skal gjennomgå og behandle årsrapportene fra landsfunksjoner og nasjonale kompetansesentre, er i ferd med å utarbeide nytt rapporteringsskjema for de høyspesialiserte tjenestene. eRapports skjema for høyspesialiserte tjenester er derfor omarbeidet ved årets rapportering i samråd med direktoratet.

Årets rapporter gir blant annet mer spesifikk informasjon om veilednings- og undervisningsaktivitet, samtidig som det er åpnet for en mer nøyaktig tilbakemelding på pasientaktivitet for de funksjoner som har dette. I tillegg er det lagt vekt på administrativ og faglig forankring. En kopi av årsrapporten sendes automatisk til oppgitt administrativ leder når rapporten innleveres. Samtidig går det kopi til referansegruppens medlemmer (faglig forankring) for de funksjoner som har oppgitt dette (20 av 32 funksjoner). En av referansegruppens medlemmer har fått ansvaret for å gi tilbakemelding fra referansegruppens behandling av årsrapporten og denne vil følge årsrapporten videre. På trykkesidspunktet for "Faglig rapportering 2007" var det kun et fåtall referansegrupper som hadde gitt tilbakemelding. Følg derfor med på nettstedet <http://hoyspesial.ihelse.net> der tilbakemeldingene vil kunne leses etter hvert som de sendes inn.

Gjennom rundskriv I-19/2003<sup>6</sup> pålegges landsfunksjoner og nasjonale kompetansesentre å opprette referansegrupper med representasjon fra alle de regionale helseforetakene, og det

<sup>4</sup> Innen hyperbarmedisin har Helse Vest både landsfunksjon og nasjonalt kompetansesenter. Det sendes felles rapport fra disse to funksjonene.

<sup>5</sup> "Andre" er Senter for maritim medisin og Forskningssenter for genterapi.

<sup>6</sup> Rundsskriv I-19/2003: Se [www.regjeringen.no](http://www.regjeringen.no) under Helse- og omsorgsdepartementet



enkelte regionale helseforetak har et ansvar for å sørge for at dette gjennomføres for egne funksjoner og sentre<sup>7</sup>.

Nedenfor presenteres noen hovedtrekk ved årets rapportering fra de høyspesialiserte tjenestene. For nærmere presentasjon av hver enkelte funksjon, se rapportens del 2 eller gå inn på nettsiden for høyspesialiserte tjenester, (se over).

## Forskning

De høyspesialiserte tjenestene rapporterer 216 vitenskapelige artikler, hvorav 209 forskjellige artikler i 2007. Tilsvarende tall i 2006 var 160 (155 forskjellige). Bortsett fra Senter for genterapi, som har høy vitenskapelige produksjon og som ikke rapporterte i fjor, har ingen av de øvrige nye sentrene rapportert vitenskapelige artikler i 2007. Økningen i antall vitenskapelige artikler er reell for alle grupper, og relativt størst er den for lands- og flerregionale funksjoner.

**Tabell 5: Høyspesialiserte tjenester – antall vitenskapelige artikler**

Kategori	2006	2007	Økning
Landsfunksjoner	2	3	50 %
Flerregionale funksjoner	4	11	175 %
Nasjonale kompetansesentre	104	116	12 %
Regionale kompetansesentre	50	68	36 %
Andre	0	18	
Sum	160	216	35 %

Ni av de høyspesialiserte tjenestene rapporterer om utførte doktorgrader i 2007.

De høyspesialiserte tjenestene rapporterer om 243 pågående forskningsprosjekter, hvorav 83 prosjekter hadde oppstart i løpet av 2007. Gjennomsnittlig prosjektvarighet er 4,2 år. Hele 73 % av prosjektene er forankret ved et nasjonalt kompetansesenter.

34 av de 201 forskningsprosjektene som har fått midler fra Helse Vest (se senere i oppsummeringen, samt rapportens del 3), har rapportert at de er tilknyttet en landsfunksjon, flerregional funksjon eller et nasjonalt kompetansesenter i regionen. Totalt fikk disse 34 prosjektene kr. 17,1 mill.<sup>8</sup> fra Helse Vest, og dette utgjorde 67 % av deres totale finansiering i 2007.

## Undervisning, informasjons- og veiledningsvirksomhet

27 av 32 høyspesialiserte tjenester har oppgitt at de bidrar inn til grunn-, videre- og/eller etterutdanning av helsepersonell. Til sammen brukes vel 2 årsverk til undervisning (i overkant

<sup>7</sup> Se bl.a. årets oppdragsdokument fra HOD på [www.regjeringen.no](http://www.regjeringen.no) under ”Sykehus”

<sup>8</sup> Tildelte midler i 2007, samt overført fra forrige år.

av 80 ukesverk), og forholdsmessig er det høyest undervisningsaktivitet hos kompetansesentrene (nasjonale og regionale). 25 % av undervisningsaktiviteten er knyttet til grunnutdanning, resten til etter- og videreutdanning av helsepersonell.

Enda flere har rapportert om aktiviteter innen formidling, veiledning og informasjonsspredning i form av konferanser, kurs, seminarer, veiledningsmateriell, intervjuer og nettmøter. For hver aktivitet er valgt primær målgruppe, som velges mellom på forhånd innlagte alternativer. I tabellen nedenfor gis en oversikt over type målgruppe ut fra hvilke som er nevnt hyppigst.

**Tabell 6: Målgrupper for aktiviteter innen veiledning, formidling og informasjon (N=321)**

Målgruppe	Andel av aktivitet
Helsepersonell	38 %
Spesialisthelsetjenesten	31 %
Pasienter og pårørende	18 %
Kommunehelsetjenesten	7 %
Media	3 %
Politikere	1 %

Kurs, konferanser og seminarer utgjør over 70 % av aktivitetene innen formidling, veiledning og informasjonsspredning, og det er de nasjonale og regionale kompetansesentrene som i hovedsak driver denne typen aktivitet: i gjennomsnitt 14 aktiviteter i 2007 mot i gjennomsnitt 1 aktivitet for lands- og flerregionale funksjoner.

## Kvalitetsverktøy

De høyspesialiserte tjenestene har rapportert inn 59 ulike kvalitetsverktøy fordelt på kvalitetsregistre (14), biobanker (8) og faglige retningslinjer (37), og 16 av disse er opprettet i 2007, jf. tabell nedenfor

**Tabell 7: Kvalitetsverktøy etter etableringsår**

Etableringsår	Biobank	Faglig retningslinje	Medisinsk kvalitetsregister	Totalt
1980			1	1
1987			1	1
1988			1	1
1991	1			1
1994		1		1
1999		1	1	2
2000		2	1	3
2001		1	1	2
2002	2	3	1	6
2003		2	1	3
2004	2	7	2	11
2005	1	4	2	7
2006		3	1	4
2007	2	13	1	16
<b>Totalt</b>	<b>8</b>	<b>37</b>	<b>14</b>	<b>59</b>

## Årets topplister for nasjonale og regionale funksjoner

	Antall
<b>5 på topp - vitenskapelige artikler</b>	
1. Kompetansesenter for klinisk forskning	40
2. Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	24
3. Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	22
4. Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser	21
5. Senter for genterapi	18
<b>5 på topp - andre forskningspublikasjoner</b>	
1. Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer	52
2. Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	43
3. Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	23
4. Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	21
4. Kompetansesenter for klinisk forskning	21
<b>5 på topp – pågående forskningsprosjekter</b>	
1. Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer	39
2. Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	38
2. Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	38
3. Kompetansesenter i lindrende behandling	12
3. Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	12

*Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer* er inne på topp under både ”Andre forskningspublikasjoner” og ”Pågående forskningsprosjekter”. *Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)* og *Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose* er inne på alle de tre listene, og i år er det **MS-senteret** som går av med en knepen seier. Vi gratulerer!

For øvrig er det gledelig at *Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling* har kommet inn på ”Fem på topp”-listen over hvem som har flest tilknyttede forskningsprosjekter.

## **Helse Vests forskningsmidler 2007**

Helse Vests forskningsmidler fordeles av Det regionale samarbeidsorganet mellom helseforetakene og universitetene i regionen. Det er innsendt rapporter fra i overkant av 200 prosjekter. Noen få prosjekter har ikke sendt inn rapport innen fristen, se liste bak i rapporten. Antall prosjektrapporter er omtrent på nivå med 2006-rapporteringen (201 prosjekter i 2007 mot 209 prosjekter i 2006).

Forskningsprosjektene har rapportert forskningsproduksjon i form av vitenskapelige artikler (PubMed-registrerte), avlagte doktorgrader og andre forskningspublikasjoner. Det er også gitt informasjon om prosjektenes bruk av personopplysninger og dyreforsøk. Nytt av året er at prosjektansvarlig er bedt om å oppgi prosjektets finansieringskilde i rapporteringsåret, (2007).

Prosjektlederne har selv klassifisert eget prosjekt i forhold til fagområde, høyspesialiserte tjenester<sup>9</sup>, satsinger i Nasjonal helseplan, forskningskategori (klinisk forskning, translasjonsforskning m.v.) og om prosjektet benytter kjønnsesifikke variabler.

Som tidligere år har prosjektlederne gitt et sammendrag av prosjektet og oppnådde forskningsresultater i et populærvitenskapelig innlegg. Se for øvrig del 3 for nærmere informasjon om hvert enkelt prosjekt.

## **Prosjekttyper og vitenskapelig produksjon**

Forskningsmidlene tildeles ulike prosjekttyper. Prosjektene som har hatt midler fra Helse Vest i 2007 fordeler seg slik på prosjekttipe:

**Tabell 8: Forskningsprosjektene etter prosjekttipe**

Prosjekttipe	Antall prosjekter
Forskerutdanning - dr.grad	70
Forskningsprosjekt (flerårig)	66
Strategimidler (alle typer)	29
Forskerutdanning - postdoc	18
Korttidsstipend	9
Korttidsprosjekt	5
Utenlandsstipend	4

I del 3 av rapporten, der hvert enkelt prosjekt presenteres, er prosjekttipe benyttet som inndeling, med forskerutdanning først (doktorgrad, korttidsstipend, postdoktor), deretter forskningsprosjekter, korttidsprosjekter, utenlandsstipend, og til slutt strategiske prosjekter.

Det er rapportert inn 522 vitenskapelige artikler fra prosjektene hvorav 335 er forskjellige. I tillegg er det rapportert 41 doktorgrader, hvorav 29 forskjellige.

<sup>9</sup> 43 prosjekter har meldt at de har tilknytning til en regional eller nasjonal funksjonen, se gjennomgang av dette under sammenfatningen av *Nasjonale og regionale funksjoner*.

Tabell 9: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2007, prosjekter

	2003	2004	2005	2006	2007
Vitenskapelige artikler	102	215	314	321	335
Doktorgrader	10	28	24	22	29

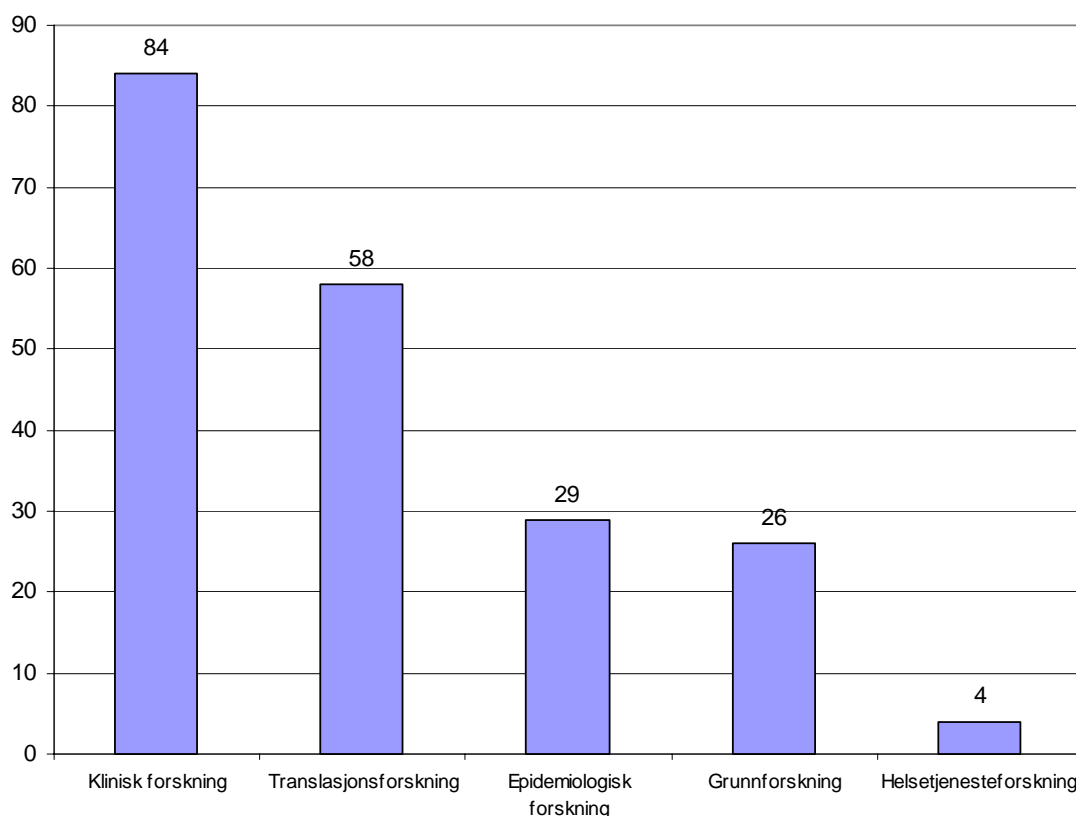
## Klassifisering av prosjektene

Som nevnt innledningsvis har prosjektlederne selv klassifisert prosjektene i ulike kategorier. I rapporteringen for 2007 er fem ulike klassifiseringsspørsmål benyttet. Fire av disse gjennomgås nærmere nedenfor, henholdsvis *forskningskategori*, *tilknytning til nasjonale strategier*, *ISI-fagfelt* og årets *fokusområde*, som er knyttet til spørsmålet om prosjektet benytter kjønnsesifikke variabler.

## Forskningskategori

Prosjektene som har rapportert fordeler seg slik på forskningskategori, og som i 2006 er klinisk forskning og translasjonsforskning er de to store kategoriene:

Figur 2: Antall forskningsprosjekter 2007 - klassifisert etter forskningskategori



Tabellen nedenfor viser forskningsprosjekter innen hver forskningskategori for årene 2006 og 2007, både antall og prosentvis andel av totalt antall prosjekter for hvert av årene. Selv om det er små endringer i kategoriernes andel av totalt antall prosjekter som har fått midler, er

reduksjonen i antall prosjekter innen helsetjenesteforskning stor: her er det en nedgang på hele 60 %, fra 10 prosjekter i 2006 til 4 prosjekter i 2007.

**Tabell 10: Prosjekter pr forskningskategori for årene 2006 og 2007 – antall og prosentvis andel**

Forskningskategori	2006 (N=209)	2007 (N=201)
Klinisk forskning	91 (44 %)	84 (42 %)
Translasjonsforskning	59 (28 %)	58 (29 %)
Epidemiologisk forskning	24 (11 %)	29 (14 %)
Grunnforskning	25 (12 %)	26 (13 %)
Helsetjenesteforskning	10 (5 %)	4 (2 %)

Forskningsmidler fordelt til prosjekter innen de ulike kategoriene viser en større endring; I 2007 ble det tildelt langt mer midler til prosjekter som klassifiserer seg som klinisk forskning enn for 2006 (se tabellen nedenfor), selv om det er en reell nedgang i antall prosjekter innen denne kategorien fra 2006 til 2007 (jf. tabellen ovenfor). Gjennomsnittlig tildeling pr. prosjekt innen klinisk forskning har økt fra kr. 380 000 pr prosjekt i 2006 til kr. 487 000 pr. prosjekt i 2007.

**Tabell 11: Tildelte midler pr forskningskategori - 2006 og 2007**

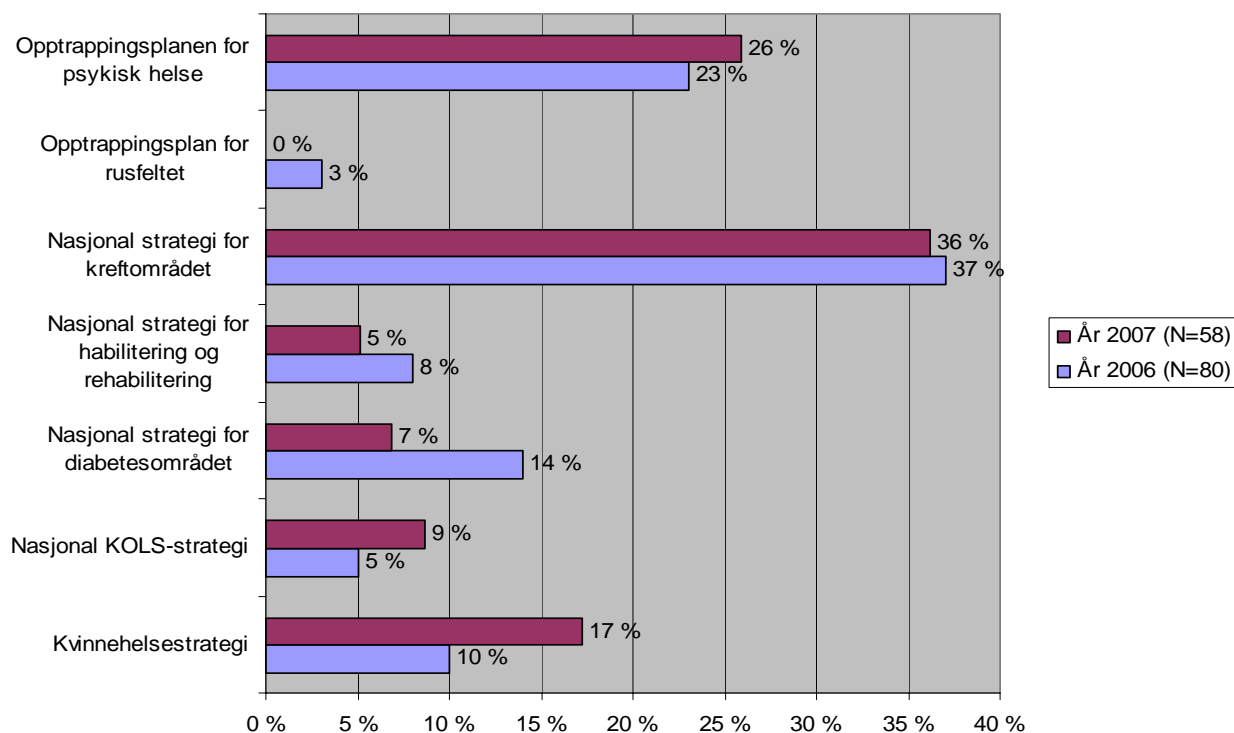
Forskningskategori	Tildelt beløp (mill) <sup>10</sup>	
	2006	2007
Epidemiologisk forskning	13,7	13,6
Grunnforskning	14,9	13,6
Helsetjenesteforskning	4,7	2,6
Klinisk forskning	34,8	40,9
Translasjonsforskning	32,2	34,6

<sup>10</sup> Tildelt beløp inkluderer tildelt beløp fra Helse Vest i 2007 + overført beløp fra 2006.

### Klassifisering ut fra strategiområder i Nasjonal helseplan

58 av de 201 prosjektene har rapportert at de er tilknyttet et av strategiområdene i Nasjonal helseplan. Dette er en nedgang fra fjoråret da 80 prosjekter (av 209) oppga slik tilknytning. Figuren nedenfor viser prosentvis fordeling av prosjekter på de ulike strategiområdene for 2006 og 2007.

**Figur 3: Forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale strategiområder - fordeling på områdene, 2006 og 2007**



Det regionale samarbeidsorganet tildelte i 2007 35,9 millioner til prosjekter som er tilknyttet Nasjonal helseplan.

### Klassifisering etter ISI fagfelt

For rapporteringen i 2007 er det benyttet samme inndeling av fagfelt som ved fjorårets rapportering, da NIFU Steps inndeling ble benyttet for første gang.

Listen nedenfor viser hvordan prosjektlederne i Helse Vest har plassert sin forskning innen fagfeltene i 2007. I tillegg er det også gitt informasjon om tildelt beløp pr. fagfelt.

**Liste 2: Forskningsprosjekter pr. ISI fagfelt, antall og tildelt beløp pr. fagområde**

<b>ISI-fagfelt</b>	<b>Antall prosjekter</b>	<b>Tildelt beløp (mill)</b>
Anesthesia & Intensive Care	8	4,0
Cardiac & Cardiovascular Systems	<b>22</b>	11,6
Dermatology & Veneral Diseases	1	0,1
Endocrinology & Metabolism	<b>15</b>	9,5
Gastroenterology & Hepatology	6	2,5
Geriatrics & Gerontology	2	0,4
Health Care Science & Services	4	2,7
Hematology	8	4,0
Immunology	4	2,5
Infectious Diseases	4	2,2
Neurology	<b>14</b>	8,6
Nursing	1	0,1
Obstetrics & Gynecology	6	2,5
Oncogenesis & Cancer Research	<b>30</b>	14,9
Ophthalmology	4	1,6
Ortopedics	3	1,6
Otorhinolaryngology	1	0,6
Pathology	5	1,7
Pediatrics	8	1,9
Psychiatry & Clinical Psychology	<b>29</b>	21,3
Public, Environmental & Occupational Health	2	0,5
Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging	3	0,5
Rehabilitation	2	0,9
Respiratory diseases and allergy	8	4,7
Rheumatology	1	0,2
Surgery	5	2,1
Urology & Nephrology	5	2,2
<b>Totalt</b>	<b>201</b>	<b>105,4</b>

Fagområder med flere enn 10 prosjekter er uthevet på listen. Dette er de samme topp 5-områdene som i 2006, og tabellen nedenfor viser at også rekkefølgen mellom de fem områdene er de samme, mens antallet prosjekter og ikke minst tildelt midler varierer noe mellom de to årene. Den største forskjellen er tildelte midler til området "Psychiatry & Clinical Psychology" som har økt med over 75 % selv om antall prosjekter kun har økt med 3 prosjekter fra 2006 til 2007. Årsaken til dette er Helse Vests store satsing på forskningsnettverk innen psykisk helse, som har slått ut for fullt i 2007.

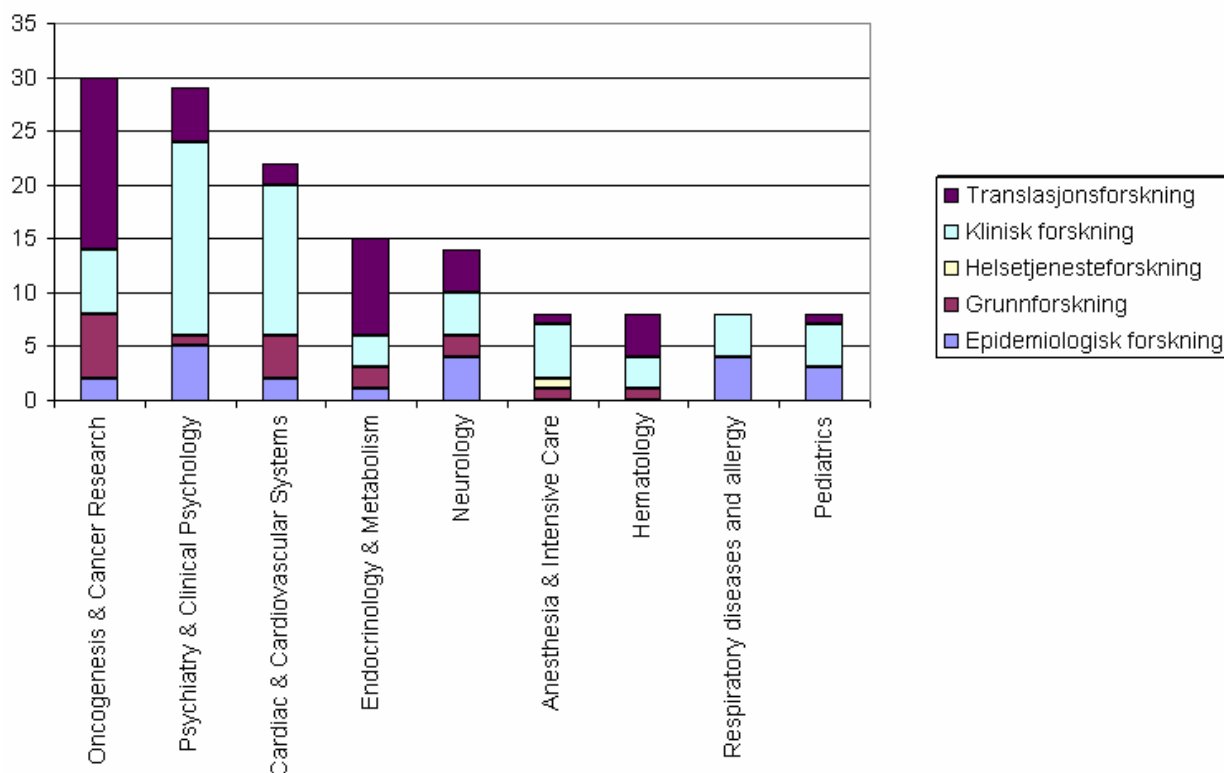


Tabell 12: De fem største fagområdene

ISI-fagfelt	2007		2006	
	Antall prosjekter	Tildelt beløp (mill)	Antall prosjekter	Tildelt beløp (mill)
Oncogenesis & Cancer Research	30	14,9	28	14,5
Psychiatry & Clinical Psychology	29	21,3	26	12,2
Cardiac & Cardiovascular Systems	22	11,6	24	13,5
Endocrinology & Metabolism	15	9,5	19	12,1
Neurology	14	8,6	13	6,6

Hvilke forskningskategorier dominerer innenfor de ulike fagområdene? I figuren nedenfor har vi sett på de 9 største fagområdene, dvs. de fagområdene som har flest Helse Vest-finansierte prosjekter. Vi ser at fagområdene kreft og endokrinologi har en stor andel translasjonsforskning, mens fagområdene psykisk helse og hjerte/kar har en stor andel kliniske forskningsprosjekter. Innenfor kreft og hjerte/kar er det også en større andel prosjekter som driver grunnforskning.

Figur 4 Fagområder og forskningskategori



### Fokusområde: kvinnehelse

I oppdragsdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet til de regionale helseforetakene er kvinnehelse nevnt som et satsingsområde, og for 2007 var dette formulert slik:

*Helse Vest skal sikre ivaretaginga av kjønnsperspektivet i klinisk forskning (kjønnsskilnader i sjukdom og behandling), mellom anna sikre at det blir gjennomført analysar av forskingsresultat etter kjønn der dette er relevant.*

I rapporteringsskjemaet for 2007 ble det derfor stilt spørsmål om prosjektet benytter kjønnsspesifikke variabler. 36 prosjekter oppgir at dette benyttes, mens 165 oppgir at dette ikke benyttes i prosjektet (eller ikke er relevant).

Hoveddelen av de 36 prosjektene finner vi innen forskningskategoriene klinisk forskning og epidemiologisk forskning. Ingen fagområder utpeker seg i særlig grad i forhold til forskningsprosjektene samlet sett, bortsett fra obstetrikk og gynekologi, naturlig nok. 14 av prosjektene knytter seg opp til strategiområder i Nasjonalt helseplan – ikke alle til kvinnehelse, men til sine respektive forskningstemaområder. Seks av prosjektene er spesielt knyttet opp mot det nasjonale strategiområdet innen kvinneforskning.

## Finansiering av forskningsprosjektene

Nytt av året er at det ble stilt spørsmål om hvilken finansiering forskningsprosjektet har hatt i 2007. Nedenfor vises et bilde av hvordan dette ble formulert i rapporteringsskjemaet. Prosjektlederne ble spurt om å angi prosentvis andel ut fra en liste over finansieringskilder:

**Bilde 1: Spørsmål om prosjektfinansiering**

**Prosjektfinansiering** HELSE VEST

**Veiledning**  
 Dersom prosjektet var delfinansiert av Helse Vest i 2007 legg til andre finansieringskilder og andel i valglistene under. Gjenta for hver finansieringskilde og [lukk dette vinduet](#) når du ikke har flere finansieringskilder å registrere. Utrekningen utføres automatisk.

Dersom prosjektet var helfinansiert av Helse Vest, [lukk dette vinduet](#).

**Legg til andre finansieringskilder enn Helse Vest:**

Finansieringskilde: Helse Bergen HF  
 Andel: 65%

Legg til...

**Følgende finansieringskilder er registrert:**

- Helse Vest - 65%
- [\[Slett\]](#) Norges forskningsråd - 35%

Med utgangspunkt i den prosentvise fordelingen og regnskapstall fra Helse Vest, er det mulig å utlede forskningsprosjektene totalbudsjett.

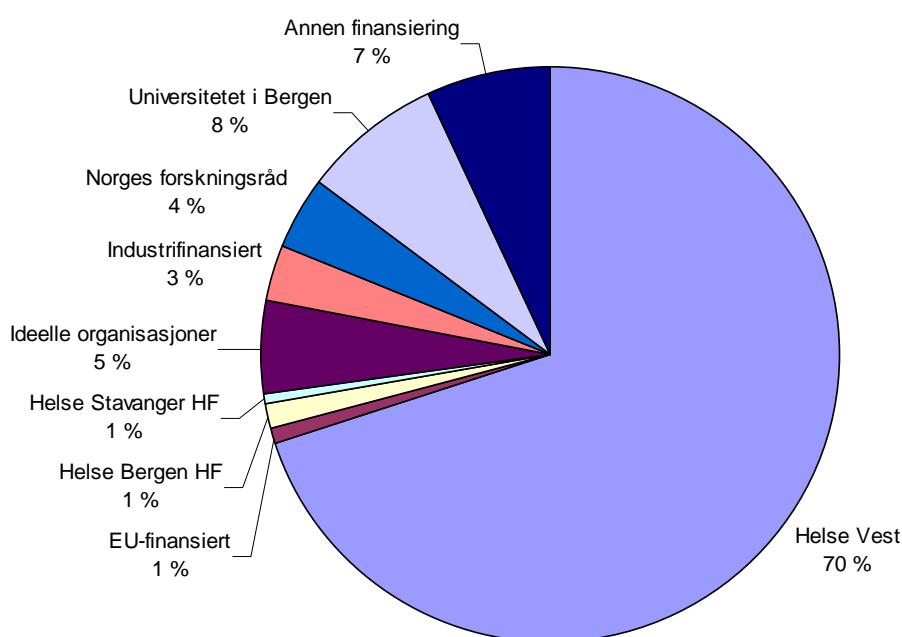
75 % av prosjektene er fullfinansiert av Helse Vest. En stor andel av disse er stipendiatprosjekter, mens forskningsprosjekter i langt større grad oppgir andre finansieringskilder. I tabellen under skiller det mellom fullfinansiert, hovedsakelig finansiert, dvs. mer enn 50 %, og delfinansiert, dvs. når Helse Vests andel er under 50 % av prosjektets totalbudsjett.

Tabell 13: Antall prosjekter i forhold til finansieringskategori

	Antall (N=201)
Fullfinansiert av Helse Vest	151
Hovedsak finansiert av Helse Vest	22
Delfinansiert av Helse Vest	28

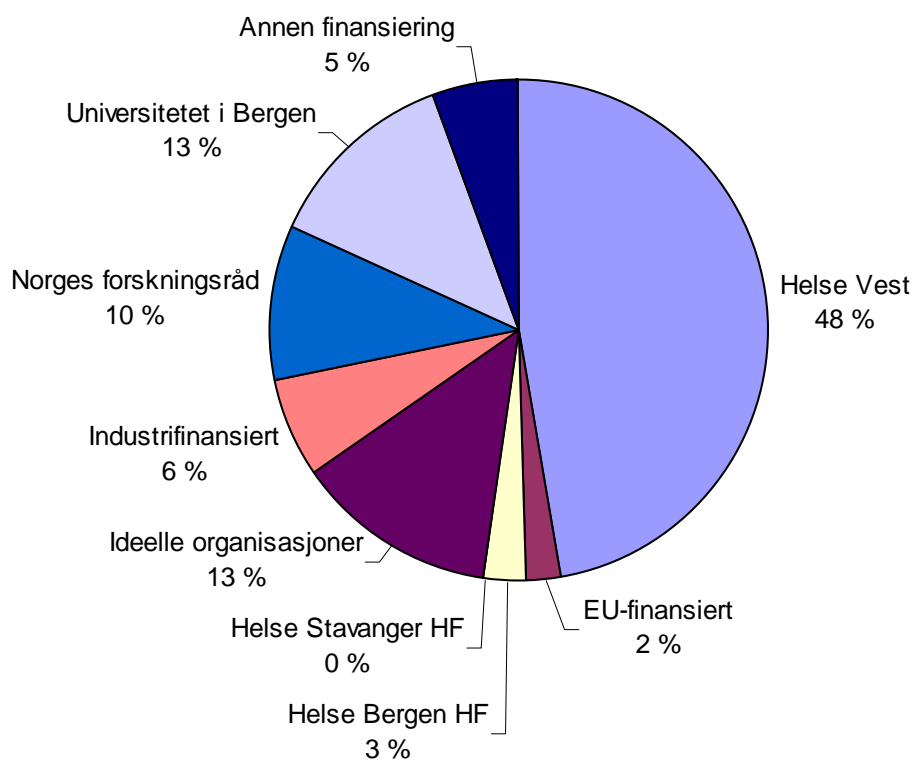
De 201 prosjektene som har rapportert fikk kr. 105,4 mill. fra Helse Vest. I tillegg har prosjektene rapportert inn kr. 45,7 mill. fra andre finansieringskilder.

Figur 5: Finansieringskilder for alle forskningsprosjekter (andel forskningsmidler)



Figuren over viser hvilke andre finansieringskilder og deres prosentvise bidrag til de forskningsresultatene som presenteres i rapportens del 3.

Vi har tidligere nevnt at stipendiater i all hovedsak er fullfinansiert av Helse Vest. Kun 1 % av de eksterne midlene (kr. 45,7 mill) går til stipendprosjekter, 3 % går til utenlandsstipend, 26 % går til strategiske satsinger, mens hele 70 % går til flerårige forskningsprosjekter. I diagrammet under har vi sett nærmere på hvordan finansieringskildene fordeler på forskningsprosjektene.

**Figur 6: Finansieringskilder for flerårige forskningsprosjekter (andel forskningsmidler)**

### Administrasjon av prosjektene

Oversikten nedenfor viser hvem som administrerer prosjektene som har fått tildelt midler fra Helse Vest i 2007:

**Liste 3: Regnskapsinstitusjoner som håndterer Helse Vests forskningsmidler**

Regnskapsinstitusjon	Beløp (mill)
Innovest AS	39,7
Helse Bergen HF	25,3
Universitetet i Bergen	20,5
Stavanger Helseforskning AS	10,0
Unifob AS	5,4
Helse Fonna HF	2,4
Universitetet i Stavanger	0,9
Helse Stavanger HF	0,7
Helse Førde HF	0,2
Haraldsplass Diakonale Sykehus	0,2
Diakonissehjemmets høgskole	0,1

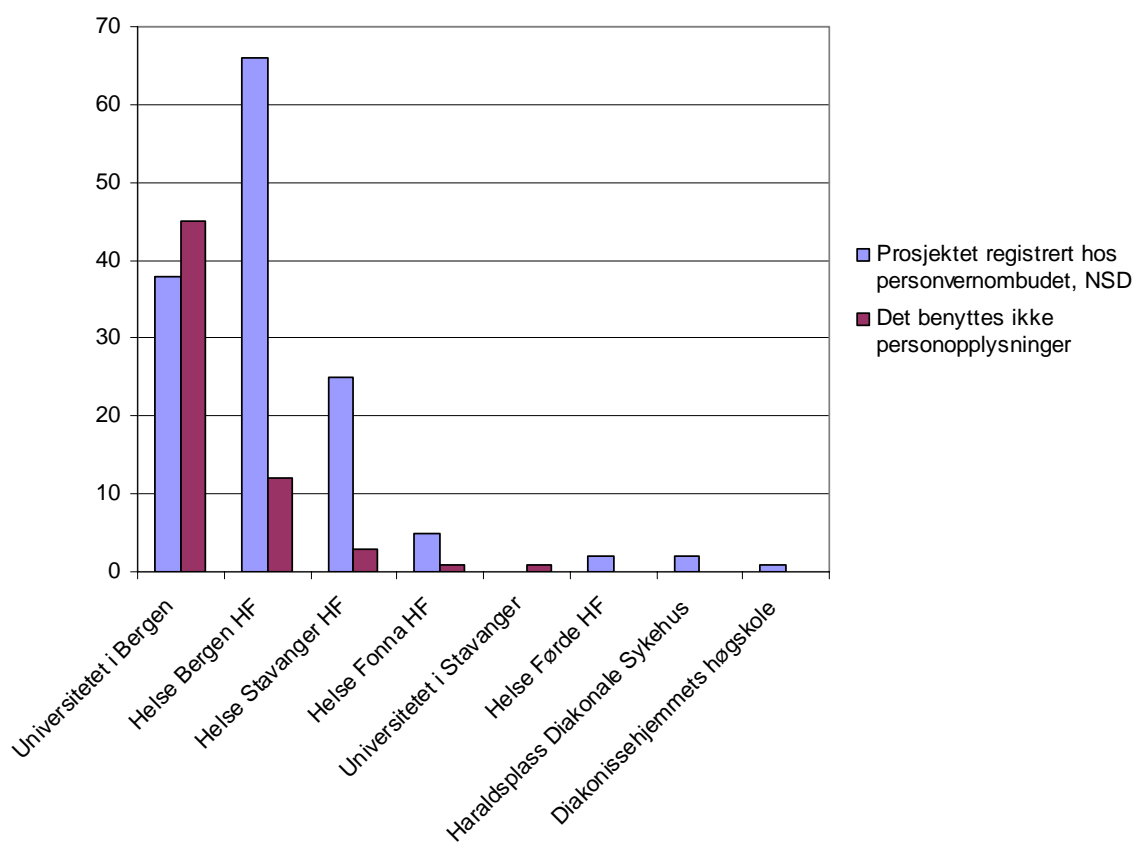
## Lover og forskrifter

### Helseregistre

139 prosjekter (av 201) 69,2 % oppgir at prosjektet benytter helse- og personopplysninger, en økning på 7 % fra 2006. Disse prosjektene fordeler seg på 109 unike meldinger/konsesjoner etter personvernlovgivningen (en økning fra 96).

Samtlige helseforetak, universitet og høyskoler i regionen har oppnevnt NSD som personvernombud for forskning. Melding/konsesjon etter personvernlovgivningen innvilges kun dersom prosjektet kan vise til klarering fra en regional etikkomité (REK), når dette er påkrevd. Tilsynsmyndighet: Datatilsynet.

**Figur 7: Bruk av personopplysninger etter prosjektleders hovedtilknytning**



Figuren viser at den pasientnære forskningen, forskning som i all hovedsak benytter sensitive taushetsbelagte personopplysninger, er i klar overvekt blant prosjekter som primært er forankret i et helseforetak. Universitetet i Bergen skiller seg markant ut ved at prosjekter som ikke benytter personopplysninger er i flertall, noe som viser universitets fokus også på grunnforskning.

### Forskningsbiobank

105 prosjekter (av 201) 52,2 % oppgir at prosjektet benytter humant biologisk materiale fra en forskningsbiobank, en økning på 16,3 % fra 2006. Forskningsbiobanker er registrert hos Biobankregisteret, Folkehelseinstituttet. Tilsynsmyndighet: Helsetilsynet.

## **Forsøksdyr**

47 av (av 201) 23,4 % oppgir at prosjektet gjør bruk av forsøksdyr, en økning på 2,3 % fra 2006. Det er rapportert inn 38 tillatelser fra Forsøksdyrsutvalget. Seks prosjekter oppgir at godkjenning hos Forsøksdyrsutvalget er under arbeid. Tre prosjekter oppgir at bruken av forsøksdyr ikke kan klassifiseres som dyreforsøk. Tilsynsmyndighet: Mattilsynet.

I 12 prosjekter (av 201) 6,0 % oppgir prosjektleder at det både benyttes helse- og personopplysninger og forsøksdyr, en nedgang på 3,1 % fra 2006.

## **Belønningsmidler for forskningsproduksjon**

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

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

Samarbeidsorganet har besluttet å gi belønningsmidler til hovedveileder for doktorgradene<sup>11</sup> 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

Det er i 2007 rapportert på 85 prosjektnumre og for rundt kr. 9,5 mill. i belønningsmidler – et beløp som inkluderer både tildelte midler i 2007 og overførte midler fra 2006. Mottakere av belønningsmidler blir bedt om å gi en enklere rapport enn den som brukes ved ordinære forskningsmidler.

Belønningsmidlene forutsettes brukt til forskning, og årsrapportene 2007 viser at dette gjøres på ulike måter. 14 rapporterer om at midlene er brukt til lønn, 17 har brukt midler til utstyr, mens hele 58 rapporterer at de bruker midlene til drift. Mange nevner at midlene benyttes til finansiering av doktorgradsarbeid (frikjøp, driftsmidler). Tilsvarende mange rapporterer at midlene benyttes til reiser, konferanser og utenlandsopphold. I tillegg oppgis konkrete prosjekter som nyter godt av midlene.

---

<sup>11</sup> For belønning av doktorgrader gjelder noen presiseringer, se retningslinjene på <http://www.helse-bergen.no/forskning/samarbeidsorganet/retnlinjer/>

## **Del 2:**

### **Høyspesialiserte tjenester**

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

Landsfunksjon L-HB1:

## Avansert brannskadebehandling

Ansvarlig: **Einar Eriksen** (eier@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**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 traumer og planlegging av rehabilitering. For barn er det skader som er over 10 % av kroppsoverflaten (1 % tilsvarer en håndflate) som er henvisningsgrunn til Brannskadeavsnittet (BSA) og for voksne er det skader som er over 20 % av kroppsoverflaten som blir henvist. Pasienter med dype brannskader i ansikt, på hender og på kjønnsorgan blir også behandlet i BSA selv om den totale brannskaden ikke er så omfattende. Pasienter med andre store bløtvevsinfeksjoner/bløtvevsskader blir også behandlet ved BSA. Dette gjelder pasienter med Toksisk Epidermal Nekrolyse/ Stevens-Johnsons syndrom eller Nekrotiserende Fasciitt. Disse pasientene krever også ofte langvarig, omfattende sår - og intensivmedisinsk behandling sammen med fysioterapi og opptrening etterpå.**

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

113 pasienter var innlagt Brannskadeavsnittet (BSA) i 2007. 52 pasienter hadde flammeskader, 32 pasienter hadde skoldingskader, 3 pasienter hadde vært utsatt for høyspenning og fått "elektriske" brannskader og 6 pasienter hadde kommet i kontakt med varmt underlag og fått kontaktbrannskader. Til sammen var det altså 93 pasienter med klassifikasjon brannskader som var behandlet i 2007. En av disse pasientene var et barn som kom sammen med utenriksminister Støre fra Afghanistan. Barnet ble behandlet for sin brannskade og tilbakeført til sitt hjem i Afghanistan. 8 pasienter hadde Nekrotiserende Fasciitt (alvorlig bløtvevsinfeksjon). Blant disse var 2 utenlandske pasienter, den ene var turist i Norge og den andre var på arbeidsoppdrag her i landet da de ble alvorlig syke av omfattende infeksjoner i underhudsvevet. 4 pasienter hadde Toksisk Epidermal Nekrolyse som medførte akutt løsning av store hudområder. Det var 2 pasienter som hadde fått så store sårskader i hudoverflatene at behandlingen ble som for store brannskader. 3 pasienter hadde andre omfattende bløtvevsinfeksjoner, 2 pasienter hadde følgetilstander etter arterio-venøse misdannelser og en pasient hadde følgetilstander etter brannskader. Det ble gjennomført 223 operasjoner på 75 pasienter. Antallet operasjoner varierte fra 1 operasjon hos 32 pasienter til 15 operasjoner hos 2 pasienter. 25 pasienter ble behandlet i respirator i til sammen 220 døgn. Tiden som respiratorbehandling ble benyttet varierte fra 1 døgn hos 4 pasienter til 21 døgn hos en pasient. Det var 172 polikliniske konsultasjoner som ledd i oppfølging av pasientene.

Personale fra BSA arrangerte i 2007 "Burn Camp" for barn som hadde vært utsatt for brannskader og fått behandling ved BSA. Denne leiren ble arrangert i Kristiansand og det var gode tilbakemeldinger på dette arrangementet fra barn, foreldre og arrangører. Det ble også arrangert "Burn Camp" for voksne som hadde vært utsatt for brannskader og gjennomgått brannskadebehandling ved BSA. Dette arrangementet ble gjennomført i Ullensvang med deltagere fra alle deler av landet fra Alta i nord til Grimstad i sør.

Barnepsykiater/psykolog er fast knyttet til BSA og deltar aktivt i totalbehandlingen av barn med brannskader og har også ofte oppgaver i relasjon til pårørende når barn får alvorlige skader. Sosionom er fast samarbeidspartner i forbindelse med behandling av akutte brannskader og har mange forskjellige oppgaver å løse i forbindelse med akutte skader. Spesialutdannede intensivsykepleiere får opplæring i brannskadebehandling ved BSA. Det blir også gitt undervisning til medisinerstudenter med klinikker og forelesninger. Leger som får spesialistutdanning i Plastikkirurgi og Anestesi har tjeneste ved BSA. Hospitanter fra forskjellige Helseregioner får opplæring om brannskadebehandling. Leger som tjenestegjør i Sjøforsvaret hospiterer også ved BSA. Sykepleiere, leger og fysioterapeuter underviser ved sykehus. Det ble i 2007 arrangert kurs om "Akutt brannskadebehandling for offshore helsepersonell". Det ble holdt et kurs i oktober og et kurs i november med henholdsvis 45 og 70 deltagere. I 2007 ble det ved BSA også laget en undervisningsfilm som tar for seg mottak av hardt brannskadet pasient, operasjon av brannskade og situasjonen 5. postoperative dag når transplantat blir pakket ut.



Forskningsaktiviteter ved BSA fortsetter med videre studier av livskvalitet hos voksne som har vært utsatt for brannskader.

Registrering av barn som får brannskader ble gjennomført i samarbeid med Bergen Legevakt og legevaktstasjonene i Loddefjord, Fana og Åsane i hele året 2007. Resultatene blir bearbeidet og sammenlignet med tidligere studier av brannskadeforekomst hos barn i Bergen. Dersom det oppdages nye skademekanismer eller skadetyper vil en prøve å sette in forebyggingstiltak.

Pårørende og foreldre får opplæring og undervisning om opptrening og rehabilitering etter brannskader i forbindelse med oppholdet. Dette blir fulgt opp i forbindelse med polikliniske kontroller.

### **Evaluering**

113 pasienter var innlagt i BSA i 2007. De fleste pasientene (52) hadde flammeskader som tidligere år. Aktiviteten var høyere i 2007 enn noen år tidligere med hensyn til antall pasienter med brannskade og også antall operasjoner. En del pasienter ble innlagt akutt uten god nok primærundersøkelse. Det var tilfeller av slike innleggelser hos voksne og også en del tilfeller hos barn. Barn ble da transportert over hele landet uten at kriterier for behandling i spesialenhet var til stede. Fra Bergensområdet var det også tilfeller der pasienter ble transportert direkte til BSA uten at det var grunn for slike innleggelser. I tillegg til de 93 pasientene med brannskader var der også 10 pasienter med andre spesielle grunner for opphold i en brannskadeavdeling. Disse pasientene hadde ofte behov for mer behandling enn en gjennomsnitts brannskadepasient både med hensyn til kirurgiske og intensivmedisinske tiltak og også i forhold til fysioterapi og rehabiliteringsutfordringer.

### **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 50,00

- Nyhenviste pasienter
  - Helse Sør-Øst RHF: 47
  - Helse Vest RHF: 53
  - Helse Midt-Norge RHF: 8
  - Helse Nord RHF: 2

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

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Huss FR, Junker JP, Johnson H, Kratz G  
Macroporous gelatine spheres as culture substrate, transplantation vehicle, and biodegradable scaffold for guided regeneration of soft tissues. In vivo study in nude mice.  
J Plast Reconstr Aesthet Surg 2007;60(5):543-55. Epub 2006 mai 26  
PMID: 17399665

Gustafson CJ, Birgisson A, Junker J, Huss F, Salemark L, Johnson H, Kratz G  
Employing human keratinocytes cultured on macroporous gelatin spheres to treat full thickness-wounds: an in vivo study on athymic rats.  
Burns 2007 Sep;33(6):726-35. Epub 2007 apr 30  
PMID: 17467913

Moi AL, Wentzel-Larsen T, Salemark L, Hanestad BR  
Long-term risk factors for impaired burn-specific health and unemployment in patients with thermal injury.  
Burns 2007 Feb;33(1):37-45. Epub 2006 okt 31  
PMID: 17079085

### **6 forskningspublikasjoner i 2007**

Hjellestad M  
ICF a neglected and unknown issue or a useful tool for burn specialists?  
Abstract: 12th Congress of the European Burns Association, Budapest, September 2007

Bjørnstad T, Findal R, Eriksen H.  
Film as a teaching method- an aid in educating nurses at the Burn Unit  
Abstract: 12th Congress of the European Burns Association, Budapest, September 2007

Hauge EJ and Rosenberg BE  
The reverse radialis flap in hand burns; Simple procedure with excellent outcome.

Abstract: 12th Congress of the European Burn Association, Budapest, September 2007

Lynium J, Hovlandsdal M, Kjenes M

Diary for burn patients.

Abstract: 12th Congress of the European Burns Association, Budapest, September 2007

Onarheim H and Guttormsen AB

Procalcitonin (PCT) - Useful in burn patients?

Abstract: 12th Congress of the European Burns Association, Budapest, September 2007

Vindenes, H

Brannskadebehandling

Pediatrisk akuttmedisin

### **3 forskningsprosjekt i 2007**

Birjsson August, Universitetet i Bergen

Transplantation of cultured human epidermal-and dermal cells using microcarriers. In vivo and in vitro studies of a novel method

Prosjektperiode: 2004 - 2008

Asgjerd Moi, Universitetet i Bergen

Livskvalitet hos norske brannskadepasienter

Prosjektperiode: 2004 - 2008

Hallvard Vindenes, Helse Bergen HF

Registrering av brannskader hos barn i Bergen 2007

Prosjektperiode: 2006 - 2008

### **Etablerte kvalitetsverktøy**

- Faglig retningslinje
  - Barnekirurgi, 2. utgave. Brannskader, Forlaget Vett og Viten., 2006
  - LEGEVAKT-håndboken. 3. utgave, Gyldendal, Akademisk, Brannskader, 2005
  - Metodebok for brannskadebehandling, BSA, 2004

### **Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Helsepersonell
  - "Akuttbehandling av brannskader for offshore helsepersonell", Kurs

### **Utdanning av helsepersonell**

Etterutdanning av helsepersonell: 3 dager

Videreutdanning av helsepersonell: 3 dager

Grunnutdanning av helsepersonell: 3 dager

Landsfunksjon L-HB3:

## **Behandling med keratoprotese**

Ansvarlig: **Eyvind Rødahl** (erod@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Keratoprotese er en optisk sylinder ("kikkert") som settes gjennom hornhinnen. Behandlingstilbudet er aktuelt hos pasienter som har en fungerende netthinne, men en helt uklar hornhinne og hvor hornhinnetransplantasjon ikke har mulighet til å lykkes. Inngrepet utføres bare på pasienter hvor begge øyne er "blinde" p.g.a. hornhinnesykdom/skade.**

### ***Beskrivelse av aktiviteten i 2007***

Det har ikke vært undersøkt eller behandlet noen pasienter med tanke på innsetting av keratoprotese i 2007. Aktiviteten for 2007 er derfor avgrenset til undervisning av legestudenter og videreutdanning av sykepleiere og leger.

#### **Evaluering**

Avdelingen er det eneste senter i Norge og Sverige som utfører behandling med keratoprotese. Behovet for denne type inngrep er imidlertid meget begrenset og har avtatt de senere årene. Det skyldes at medisinsk primærbehandling har blitt bedre og at dobbeltsidige, alvorlige etseskader er blitt sjeldnere.

### ***Nøkkeltall 2007***

Årsverk: 0,10

#### **Utdanning av helsepersonell**

Videreutdanning av helsepersonell: 1 time  
Grunnutdanning av helsepersonell: 4 timer

Landsfunksjon L-HB4:

## Strålekniv

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

---

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

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Aktiviteten har i året 2007 vært nærmest identisk med året 2006. Det har vært behandlet omtrent like mange pasienter i de forskjellige diagnosegrupper som i 2006.

#### **Evaluering**

Aktiviteten ved gammakniven på HUS er en av de eldste i verden og personalet har derfor svært lang erfaring både hva gjelder å vurdere hvilke tilstander som skal og bør behandles og likeledes å utføre selve behandlingen. Våre resultater er like gode som resultatene på større avdelinger i verden ellers.

### **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 4,00

- Behandlede pasienter
  - Helse Vest RHF: 132
  - Helse Sør-Øst RHF: 74
  - Helse Midt-Norge RHF: 51
  - Helse Nord RHF: 16

**ICD-10 koder:** D 32, D33.3, D35, Q28.2, C 79.3, C71.0

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Myrseth et al.  
Treatment of vestibular schwannomas. Why, when and how?  
Acta Neurochir (Wien) 2007

Vik-Mo et al.  
Gamma knife stereotactic for acromegaly  
European Journal of Endocrinology 2007

### **2 forskningsprosjekt i 2007**

Per Ø Enger/Paal-H Pedersen, Helse Bergen HF  
Resultatet av stråleknivbehandling for intrakranielle svulster  
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Frits Thorsen, Helse Bergen HF  
Biologiske effekter etter stråleknivbehandling av maligne hjernesvulster  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

### **Etablerte kvalitetsverktøy**

- Medisinsk kvalitetsregister
  - resultater av stråleknivbehandling for intrakranielle svulster og karmalformasjoner, 2006

**Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Pasienter og pårørende
  - informasjon, Veiledningsmateriell

**Utdanning av helsepersonell**

Etterutdanning av helsepersonell: 5 timer  
Videreutdanning av helsepersonell: 5 timer  
Grunnutdanning av helsepersonell: 5 timer

Flerregional funksjon F-HB1:

## **Cochlea implantat – behandling av voksne**

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

---

**Utredning og innoperering av cochleaimplantat hos voksne.**

### ***Beskrivelse av aktiviteten i 2007***

Utredning, behandling (operasjon) og oppfølgende kontroller av pasienter med cochleaimplantat.

#### **Evaluering**

Pga stor tilgang bør ressursene til aktiviteten økes

### ***Nøkkeltall 2007***

Årsverk: 1,50

- Behandlede pasienter
  - Helse Vest RHF: 19
  - Helse Sør-Øst RHF: 12
  - Helse Midt-Norge RHF: 0
  - Helse Nord RHF: 4

**ICD-10 koder:** h91.9,h93.8,h90.5,h81.5,h83.3

#### **1 forskningsprosjekt i 2007**

NTNU, Nasjonal institusjon  
Livskvalitet  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

#### **Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Pasienter og pårørende
  - Informasjons og oppfølgingskurs, Kurs

### ***Referansegruppe - faglig forankring***

Kjell Grøndahl ([klgl@helse-bergen.no](mailto:klgl@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF  
Kjell Magne Nupen ([knup@helse-bergen.no](mailto:knup@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF  
Magda Lothe ([magda.lothe@helse-bergen.no](mailto:magda.lothe@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF

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

Flerregional funksjon F-HB2:

## Episkleral brachyterapi

Ansvarlig: **Eyvind Rødahl** (erod@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Episkleral brachyterapi er en lokal bestråling av øyesvulster. Teknikken benyttes vanligvis til behandling av bakre uveale melanomer (lokalisert til corpus ciliare eller choroidea), men kan også brukes til å behandle melanomer i conjunctiva, på iris og andre svulster i øyet. Vi benytter frø av radioaktivt jod (I-125) som legges inn i en liten gullplate. Denne platen sutureres til sclera nøyaktig svarende til det området hvor svulsten er lokalisert innvendig i øyet. Den nødvendige stråledosen beregnes vha. et avansert dataprogram med 3-dimensjonal billedfremstilling, og er bl.a. avhengig av svulstens størrelse og lokalisasjon. Etter noen dagers bestråling fjernes gullplaten fra øyet, og pasientene fortsetter med regelmessige, halvårslige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. Man vurderer da regresjon av tumor og kontrollerer pasienten mht. synsfunksjon, strålerelaterte komplikasjoner og evt. metastasering.**

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

I 2007 ble til sammen 12 pasienter innlagt og behandlet for bakre uvealt melanom ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Etter omfattende utredning fikk 5 av disse pasientene utført episkleral brachyterapi. De øvrige pasientene ble operert med enukleasjon. Vi har siden 1993 behandlet 69 pasienter med episkleral brachyterapi, og flertallet av disse går fortsatt til regelmessige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. I løpet av 2007 ble det utført 64 polikliniske konsultasjoner av pasienter som vi tidligere har behandlet for bakre uvealt melanom. I tillegg har vi i samme periode også utredet et stort antall innlagte og polikliniske pasienter som har blitt henvist pga. mistanke om uvealt melanom eller annen malign intraokulær tumor. Mange av disse pasientene følges videre med forskjellige behandlingsformer/observasjon.

Det skjer en fortløpende undervisning av ulike grupper helsepersonell (leger, fysikere og pleiepersonale) når det gjelder behandling av pasienter med maligne øyesvulster generelt og episkleral brachyterapi spesielt. Vi har som målsetting at det til enhver tid skal være tilgjengelig personale, både ved Øyeavdelingen og ved Avdeling for Kreftbehandling og medisinsk fysikk, som har den nødvendige kunnskap og erfaring til å kunne gjennomføre episkleral brachyterapi. Før episkleral brachyterapi legger vi vekt på å gi grundig informasjon når det gjelder prognose, ulike behandlingsalternativer og den praktiske gjennomføringen av brachyterapi. Informasjonen blir gitt til pasient og pårørende både av øyelege og onkolog.

Ved sykehuset foregår det en kontinuerlig registrering av behandlingsresultatene for denne pasientgruppen. I løpet av høsten 2005 gjennomførte vi, med støtte fra Kreftforeningen, en retrospektiv studie av samtlige pasienter som har blitt behandlet med episkleral brachyterapi eller enukleasjon ved Haukeland Universitetssykehus fra 1993. Data fra denne undersøkelsen har gitt verdifull informasjon om våre behandlingsresultater etter brachyterapi (synsfunksjon, komplikasjoner, overlevelse, etc.) samt generelle og epidemiologiske data når det gjelder uveale melanomer i vår region. Ulike resultater fra denne undersøkelsen blir nå publisert i internasjonale tidsskrifter.

### **Evaluering**

Episkleral brachyterapi av maligne øyesvulster er nå en veletablert funksjon ved Haukeland Universitetssykehus. Både ved Øyeavdelingen og ved Avd. for Kreftbehandling og medisinsk fysikk har vi utviklet effektive rutiner for denne typen behandling, og det er et godt samarbeid mellom avdelingene. Pasienter som har fått utført episkleral brachyterapi, krever livslang oppfølging i form av regelmessige og relativt hyppige kontroller. Behandlingen blir fortløpende evaluert og kvalitetssikret, og vi har nå dokumentert gode behandlingsresultater (jfr. Forskningsproduksjon/vitenskapelige artikler). Vi planlegger også nye forskningsprosjekter som vil kunne få betydning både når det gjelder diagnostikk og behandling av uveale melanomer.

## Nøkkeltall 2007

Årsverk: 0,30

- Behandlede pasienter
  - Helse Vest RHF: 5
- Nyhenviste pasienter
  - Helse Vest RHF: 12
- Kontrollpasienter
  - Helse Sør-Øst RHF: 1
  - Helse Midt-Norge RHF: 3
  - Helse Vest RHF: 60

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

### 3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007

Krohn J, Arnes J, Rødahl E  
Ciliary body melanoma simulating multiple iris cysts.  
Arch Ophthalmol 2007 Mar;125(3):428-9.  
PMID: 17353422

Krohn J, Monge OR, Skorpen TN, Mørk SJ, Dahl O  
Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation.  
Eye 2007 Jun. Epub 2007 jun 22  
PMID: 17585309

Krohn J, Dahl O  
Incidence of iris melanoma in western Norway.  
Acta Ophthalmol Scand 2007 Aug. Epub 2007 aug 28  
PMID: 17725612

### 1 forskningsprosjekt i 2007

Jørgen Krohn, Universitetet i Bergen  
Lokalisasjon og utbredelse av choroidale nævi og andre pigmenterte lesjoner i øyebunnen  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

### Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Pasienter behandlet med episcleral brachyterapi eller enukleasjon ved HUS fra 1993, 2005

### Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
  - Jørgen Krohn, Nils Eide: Uvealt malignt melanom. Norsk Melanom Gruppe, Veileder 2007, Kapittel 16, s. 40-42, Veiledningsmaterieill
- Helsepersonell
  - Jørgen Krohn: Bidrag til kapittelet om kreft i øyet. Protonterapi, Rapport fra Kunnskapssenteret Nr. 11, ISBN 82-8121-067-2, Veiledningsmaterieill

### Utdanning av helsepersonell

Etterutdanning av helsepersonell: 5 timer  
Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer



Flerregional funksjon F-HB4:

## Intersex

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

---

**Intersextilstander omfatter først og fremst barn der det ved fødsel er vanskelig å fastslå barnets kjønn, men også barn som har normal genital fenotype og der symptomer på feil i kjønnsdifferensieringen først debuterer senere, f.eks. ved pubertet. Det er svært belastende for foreldre å få et barn der kjønnnet 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 ofte meget spesialisert utredning og kirurgi, og vi har derfor opprettet nært samarbeid med fagmiljøer i utlandet, bl.a. i Stockholm og Paris.**

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Hoveddelen av virksomheten i 2007 har som de siste år vært klinisk virksomhet. Til sammen 73 pasienter er behandlet ved innleggelse eller poliklinisk, og av disse er 17 operert. På grunn av ufullstendig registrering, er det ikke mulig å differensiere på nyhenviste og kontroller. Vi antar dette vil bli mulig for hele virksomheten i 2008. Den polikliniske virksomheten er i hovedsak tverrfaglige konsultasjoner.

Tilstandene har som tidligere vært spredt over hele diagnosespekteret. Dog dominerer adrenogenitale syndromer innenfor den medisinske behandling og oppfølging, mens alvorlige hypospadietilstander dominerer innenfor den kirurgiske virksomheten.

Som tidligere år har vi ikke rapportert penile og glandulære hypospadier (hhv. Q54.0 og Q54.1) uten kjent årsak og behandlingen av disse som en del av intersexvirksomheten, selv om milde former for f.eks. androgensinsensitivitet og gonadedysgenesier kan presentere seg slik. Det samme gjelder for testisretensjon (Q53), der testisretensjon av ukjent årsak ikke er rapportert, selv om dette er et underviriliseringssteg som kan være knyttet til udiagnostisert intersextilstand.

Det relativt lave antallet pasienter fra de andre helseregionene avspeiler at vi i stor grad baserer oss på at kontroller gjennom småbarnsalder foregår på lokal barneavdeling. Dermed kan informasjon utveksles mellom fagfolk, og pasient og familie kun reise til Bergen når det er medisinsk nødvendig. Det vil typisk være i de første to leveår og fra starten av puberteten til voksenalder. Det er et meget godt samarbeid med de andre avdelingene.

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

I tillegg til den kliniske virksomheten arbeides det videre med å få etablert et nasjonalt register for hypospadier, og en skisse til dette ble presentert på et seminar ved Norsk barnekirurgisk forenings høstmøte i oktober 2007.

Vi koordinerer videre den norske delen av en Europeisk multisenterstudie av prenatal behandling av adrenogenitalt syndrom med dexametason. Ut over dette ble det i 2007 startet planlegging av en oppfølgingsstudie bl.a. av livskvalitet hos voksne pasienter med adrenogenitalt syndrom.

Kompetanseoverføringsprogrammene i intersekkirurgi i Etiopia (Addis Abeba) og Russland (Arkhangelsk) – det sistnevnte under paraplyen av Barentsprogrammet - er videreført i 2007. Som ledd i dette har fagfolk fra teamet i Helse Bergen både hatt undervisning og veiledning, samt aktivt bidratt i utredning og behandling av pasienter.

Endelig er det holdt innlegg på kurs og seminarer for helsepersonell og foreldre som angitt over, i tillegg til at teamdeltagerne har deltatt på internasjonale møter (bl.a. Second World Congress on Hypospadias and Disorders of Sex Development, i Roma i november, 2007).

### **Evaluering**

Virksomheten har lang tradisjon i fagmiljøet i Bergen, med erfarne medarbeidere som både kjenner pasientgruppen som arbeider etter internasjonalt etablerte retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av slike tilstander. Pasientbehandlingen er organisert i et team bestående av de nødvendige fagpersoner og etter internasjonal modell, og det er over lang tid etablert meget gode samarbeidsrelasjoner med intersex-teamet på Rikshospitalet og med tunge internasjonale fagmiljø. Dette mener vi sikrer god kvalitet på arbeidet som blir gjort. Vi kan således ikke se noen grunn til å endre på den etablerte arbeidsfordeling som er mellom de to teamene i Norge og er av den oppfatning at intersex bør videreføres som en flerregional funksjon.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 1,00

- Behandlede pasienter
  - Helse Vest RHF: 60
  - Helse Sør-Øst RHF: 3
  - Helse Midt-Norge RHF: 8
  - Helse Nord RHF: 2

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

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, Jørgensen N, Kollin C, Lindahl S, Läckgren G, Main KM, Nordenskjöld A, Rajpert-De Meyts E, Söder O, Taskinen S, Thorsson A, Thorup J, Toppari J, Virtanen H  
 Nordic consensus on treatment of undescended testes.  
 Acta Paediatr 2007 May;96(5):638-43. Epub 2007 feb 26  
 PMID: 17326760

Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Thorsson AV, Thorup J, Main KM  
 Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences.  
 Acta Paediatr 2007 May;96(5):611-6.  
 PMID: 17462053

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Bjerknes R  
 Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (2): Normal fysiologi  
 Pediatrisk Endokrinologi 2007;21:12-22

Bjerknes R  
 Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (3): Patofysiologi og kliniske bilder  
 Pediatrisk Endokrinologi 2007;21:53-64

### **1 forskningsprosjekt i 2007**

Europa: Martin Ritzen / Norge: Robert Bjerknes, Internasjonal institusjon  
 Prenatal behandling av adrenogenitalt syndrom med dexametason  
 Prosjektperiode: 2000 - 2017

### **Etablerte kvalitetsverktøy**

- Faglig retningslinje
  - Utredningsprosedyrer for barn født med uklare kjønnskarakteristika, 2002

### **Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Pasienter og pårørende
  - Foreldresamling (halvdagssamling), Seminar

### **Utdanning av helsepersonell**

Etterutdanning av helsepersonell: 5 timer  
 Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer

Flerregional funksjon F-HB5:

## Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte

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

**Leppe-kjeve-ganespalte (LKG)** er en av de vanligste misdannelsene som vi kjenner. Det fødes hvert år om lag 120 barn med spalte i Norge. Behandlingen av LKG skal foregå ved Haukeland Universitetssjukehus og Rikshospitalet og det vises til rundskriv I-19/2003 fra Helse- og omsorgsdepartementet. Begge spaltesenra har lang tradisjon i behandling av barn med spalter. De største spaltene kan i dag oppdages ved ultralydundersøkelse i svangerskapet. Når det henvises et barn til behandling for LKG blir foreldre og barn innkalt. Foreldre får informasjon av representanter for de faggrupper som er mest aktuelle i spaltebehandlingen, plastikkirurg, kjeveortoped, logoped og øre-nese-hals lege. Barna blir undersøkt og plastikkirurg skriver en individuell behandlingsplan for hvert barn fra nyfødtp perioden og til voksen alder. Behandlingen følger internasjonalt anerkjente behandlingsprotokoller. Resultatene registreres og evalueres til faste tider. Protokoller endres når total resultat kan forbedres.

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Spalteteamet arbeider med behandling av barn med LKG. Kjeveortopedene hadde 1359 pasienter til behandling. Det ble dessuten gjennomført informasjon til foresatte. Det ble også gjort planlegging av behandling og sendt henvisning til lokale kjeveortopeder. Det ble gjennomført veiledning av videreutdanningskandidater i fagområdet kjeveortopedi. I nasjonale og internasjonale fora ble det holdt forelesninger. Geilo: Norclef, Bilbao: Europeisk Leppe-kjeve-ganespaltemøte. Forelesninger i Sapporo, Japan og veiledning av spalteteam i Arkhangelsk.

Logopedene hadde 547 klienter til utredning, rådgiving og /eller konsultasjoner. Dette var ofte i samarbeid med leger i Spalteteamet på Haukeland Universitetssjukehus, ØNH-leger og eller plastikkirurger.

Det ble gjennomført 10 dagskurs for foreldre med LKG. Det ble holdt Fellesklinikker for 6 åringer, 15 åringer og 25 åringer med til sammen 5 dager. Det ble gjennomført Fiberoscopiundersøkelser 5 dager og det ble da undersøkt 53 barn med nasaleringsproblemer. Dette er en tverrfaglig undersøkelse der plastikkirurg, ØNH-lege og logoped er til stede. Behandlingsplan blir lagt og operasjonstid blir bestilt eller andre tiltak f. eks. logopeditrening skal gjennomføres. Deltagere fra Spalteteamet har vært på møter i Oslo vedrørende behandling av barn med DiGeorge Syndrom. Plastikkirurger holdt foredrag i nasjonale og internasjonale fora: Geilo: Norclef, Bilbao: Europeisk L-K-G konferanse og veiledning til spalteteam i Arkhangelsk. Spaltebehandling i Norge ble også evaluert av internasjonal gruppe i 2006-2007. Konklusjonen på denne evalueringen er tilgjengelig i Elanderrapporten. Noe som ble etterlyst ved behandlingen i Norge var mangel på videofluoroscopi. Det er nå planlagt at undervisning om dette skal foregå i Stockholm 10. og 11. mars 2008. Nødvendig utstyr må skaffes slik at disse undersøkelsene kan gjennomføres. Det er også utarbeidet en rapport fra Sosial og Helsedirektoratet av 22.august 2007 vedrørende behandling av barn med LKG. Det er anbefalt at det etableres et nasjonalt kvalitetsregister for behandling av barn med LKG. Mellom Helse Sør-Øst og Helse Vest er det bestemt at dette registeret skal lokaliseres til Helse Bergen. Primærkirurgi for leppeoperasjoner ble utført hos 25 barn og disse ble hospitalisert ved Barneklivikken. Det ble gjennomført operasjon hos 67 pasienter med LKG og 30 barn fikk gjennomført ganerekonstruksjon. Utfordringene i tiden fremover er å få utført de nødvendige operasjonen hos barna på det tidspunktet som er planlagt i den individuelle behandlingsplanen som ble beskrevet ved første undersøkelsen. Utsettelse av operasjoner beror på manglende tilgjengelighet av operasjonsstuekapasitet. Dette gjelder særlig for barn i 15-16 årsalderen og oppover der det skal gjennomføres avsluttende behandling for nesefunksjon og der samtidig det estetiske resultatet forbedres til mer normalt utseende.

### **Evaluering**

Behandling av barn med LKG er en tverrfaglig oppgave der plastikkirurg, ØNH-lege og kjevekirurg er aktive innen den kirurgiske behandlingen. Det er også helt nødvendig å ha godt utbygd logopeditilbud til barna på samme måte som den kjeveortopediske behandlingen er avgjørende for et godt totalresultat. Hos mange pasienter er det også nødvendig med spesialundersøkelser av barneleger og

eventuelt medisinsk-genetisk utredning. For at oppgavene med tverrfaglig behandling skal kunne gjennomføres og videreutvikles er det nødvendig at der er stabilitet hos behandlingspersonellet. Nye behandlere må få nødvendig opplæring og erfaring for å kunne videreføre en slik etablert funksjon som det tar lagt tid å etablere. Nye undersøkelsesmetoder må læres og nødvendig utstyr skaffes slik at behandlingen av barna kan være helt tilfredsstillende i internasjonal sammenheng.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 30,00

- Nyhenviste pasienter
  - Helse Sør-Øst RHF: 1
  - Helse Vest RHF: 21
  - Helse Midt-Norge RHF: 14
  - Helse Nord RHF: 5

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

### **4 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Sivertsen A, Lie RT, Wilcox AJ, Abyholm F, Vindenes H, Haukanes BI, Houge G  
Prevalence of duplications and deletions of the 22q11 DiGeorge syndrome region in a population-based sample of infants with cleft palate.

Am J Med Genet A 2007 Jan;143(2):129-34.

PMID: 17163526

Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConnaughey DR, Abyholm F, Vindenes H, Vollset SE, Drevon CA  
Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study.

BMJ 2007 Mar;334(7591):464. Epub 2007 jan 26

PMID: 17259187

Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Abyholm F, Vindenes H

Epidemiology of cleft palate alone and cleft palate with accompanying defects.

Eur J Epidemiol 2007;22(6):389-95. Epub 2007 mai 5

PMID: 17484027

Kubon C, Sivertsen A, Vindenes HA, Abyholm F, Wilcox A, Lie RT

Completeness of registration of oral clefts in a medical birth registry: a population-based study.

Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(12):1453-7. Epub 2007 sep 11

PMID: 17851803

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Brinck E and Vaslag S

A Comparison of Pushback and von Langenbeck Methods for Unilateral Cleft Lip and Palate Treatment

A thesis for the Diploma of Orthodontics, Department of Orthodontics and Facial Orthopedics, Faculty of Dentistry, University of Bergen, Bergen Cleft Lip and Palate Center, Bergen Norway , 2007

### **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Åse Sivertsen

Characteristics of Oral Cleft Phenotypes

Disputert: November 2007

Hovedveileder: Rolv Terje Lie

### **3 forskningsprosjekt i 2007**

Rolf S. Tindlund, Universitetet i Bergen

Facial morphology of unilateral cleft lip and palate at age 6 and 15 years.

Prosjektperiode: 2005 - 2008

Åse Sivertsen, Helse Bergen HF

Medikamentbruk i svangerskapet og risiko for utvikling av leppe-kjeve-ganespalter

Prosjektperiode: 2004 - 2009

Anders Holmefjord, Nasjonal institusjon

Avgjørende karakteristika for å registrere en produsert språklyd som plosiv eller nasal

Prosjektperiode: 2004 - 2009

**Etablerte kvalitetsverktøy**

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Behandling av barn med LKG, 1999

**Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Pasienter og pårørende
  - Dagskurs for foreldre med barn med LKG, Kurs
- Kommunehelsetjenesten
  - Logopedier i kommuner, Konferanse

**Utdanning av helsepersonell**

Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer

Videreutdanning av helsepersonell: 14 dager

Flerregional funksjon F-HB6:

## **Kateterbasert ablasjonsbehandling av hjerterytmier**

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

---

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

### ***Beskrivelse av aktiviteten i 2007***

Enheten har bidratt med kompetanseoppbygning gjennom foredrag og kursvirksomhet nasjonalt og internasjonalt til ulike målgrupper, særlig med anvendelse av tredimensjonale registreringsystemer og fungerer som referansesenter i samarbeid med flere industriforetak. Tilreisende leger, sykepleiere og teknisk personell har hospitert i laboratoriene i løpet av året.

Det er inngått avtale med Stavanger Universitetssykehus for at spesialistkandidater i hjertesykdommer skal få en bedre opplæring om anvendelse av elektrofysiologiske og invasive metoder for diagnostikk og behandling av hjerterytmeforstyrrelser og for å dekke kravene til spesialistutdanning. I løpet av året har to kandidater gjennomført denne tjenesten (3 måneder hver). 17. oktober 2007 avholdt HjerTEavdelingen regionsmøte hvor samtlige sykehus i Helse Vest var invitert og hvor en også gjennomgikk driftstall for arytmi-pasienter. Det er gitt intervjuer til dagspressen, bl.a. Dagens Medisin og gjennom TV2. Pasientene informeres bl.a. gjennom brosjyremateriell.

Ablasjonsbehandling av hjerterytmeforstyrrelser ble etablert ved HUS i 1999. Antallet behandlinger har fra 2005 ligget i overkant av 300 per år, med et høyeste antall på 370 i 2007. Faget er i rask utvikling, og nye metoder er tatt i bruk for behandling av atrieflimmer fra 2001. Denne pasientgruppen utgjør vel 40 % av pasientene. Pga. inngrepets varighet (3-6 timer) er det med dagens ressurser bare mulig å behandle 4 pasienter pr. uke i tillegg til mer vanlige rytmeforstyrrelser. For atrieflimmerpasienter er det ikke mulig å holde seg innenfor garantitiden. Ventetiden er nå ett år.

I desember 2007 åpnet et nytt laboratorium til en kostnad av 30 millioner finansiert ved en gave på 24 millioner fra Trond Mohn og 6 millioner fra Norges forskningsråd. Virksomheten disponerer nå 2 laboratorier med høyeste standard bl.a. med de mest avanserte tredimensjonale registreringsutstyr. Det nye laboratoriet som er det eneste i sitt slag i Norge, har i tillegg magnetisk navigasjonsutstyr som gjør det mulig å fjernstyre katetre i hjertet via en styrestikke fra et operatørrom. Dette vil føre til mindre strålebelastning. Driften foregår innenfor tildelte budsjettammer. Med to laboratorier vil det være mulig å utvide kapasiteten og derved redusere ventetidene. Avdelingen får henvist pasienter fra hele landet. Helse Nord har ikke etablert dette behandlingstilbudet for pasienter med atrieflimmer og henviser sine pasienter til HUS. To overleger som arbeider ved andre regionsykehus, har fått sin utdanning ved HUS. En har etablert virksomhet ved St. Olavs hospital. Derved er antallet henvisninger derfra redusert i 2007. En overlege står for virksomheten ved Ullevål Universitetssykehus, men et betydelig antall pasienter henvises fortsatt fra Helse Sør-Øst.

Avdelingen har også som det eneste i landet, tatt i bruk ablasjonsbehandling med fryseteknikk. Metoden er særlig aktuell ved arytmi-behandling hos barn.

### **Evaluerings**

Enheten står for all ablasjonsbehandling i egen helseregion og har flerregionalt/landsansvar for enkelte kompliserte hjerterytmeforstyrrelser. Tilbudet er nasjonalt for henvisning av slike pasienter. Avdelingen har nå to laboratorier med høyeste utstyrsstandard. Et nytt laboratorium som det eneste i landet som benytter magnetisk navigasjon for plassering av katetre i hjerte, ble åpnet 14.12.07 med mediadekning bl. a. i TV2.

## Nøkkeltall 2007

Årsverk: 8,00

- Behandlede pasienter
  - Helse Vest RHF: 370
- Nyhenviste pasienter
  - Helse Vest RHF: 288
  - Helse Sør-Øst RHF: 40
  - Helse Midt-Norge RHF: 10
  - Helse Nord RHF: 32

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

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007

Pihl T, Strand EA, Strand ØA, Ohm OJ  
[Chagas disease in Norway]  
Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Jun;127(13):1820-3.  
PMID: 17599159

Solheim E, Hoff PI, Off MK, Ohm OJ, Chen J  
Significance of Late Recurrence of Atrial Fibrillation during Long-Term Follow-Up after Pulmonary Vein Isolation.  
Pacing Clin Electrophysiol 2007 Jan;30 Suppl 1():S108-11.  
PMID: 17302683

### 15 forskningspublikasjoner i 2007

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J.  
There is a marked increase in biochemical markers of myocardial injury after radiofrequency ablation for atrial fibrillation.  
XIII World Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology. Giornale Italiano de Aritmologia e Cardiolazione 10 (suppl 2) 53, 2007.

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J.  
Detecting atrial fibrillation by RR-interval variability measurement after pulmonary vein isolation. A feasibility study .....  
XIII World Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology. Giornale Italiano de Aritmologia e Cardiolazione 10 (suppl 2) 7, 2007.

Chen J, Off MK, Solheim E, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J.  
Delineating spatial relation between the pulmonary veins and locations of complex fractionated electrograms by three-dimens.....  
XIII World Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology. Giornale Italiano de Aritmologia e Cardiolazione 10 (suppl 2) 65, 2007.

Off MK, Solheim E, Ohm O-J, Hoff PI, Chen J.  
Shortest optimal sampling period for complex fractionated electrogram mapping during atrial fibrillation.  
Europace 9 (suppl 3) 465, 2007.

Off MK, Solheim E, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J.  
Pulmonary vein potential conduction delay during segmental isolation procedures for atrial fibrillation relates to vein anat...  
Europace 9 (suppl 3) 210, 2007.

Chen J, Off MK, Solheim E, Hoff PI, Ohm O-J.  
Characterization of high frequency complex fractionated electrogram maps in both atria during atrial fibrillation as a .....  
Europace 9 (suppl 3) 206, 2007.

Chen J, Off MK, Solheim E, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J.  
Treatment of different type atrial fibrillation by achieving electrical silence of the posterior inter-pulmonary-vein atrium....  
Europace 9 (suppl 3) 172, 2007.

Solheim E, Chen J, Hoff PI, Off MK, Ohm O-J.  
Drug induced atrial flutter during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: To ablate or not?  
Europace 9 (suppl 3) 165, 2007.

Off MK, Solheim E, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J.  
Bruk av 4-D visualisering for registrering av komplekse fraksjonerte elektrogrammer under behandling av atrieflimmer.  
Cardiology Spring Meeting, Oslo, 03.-05.05.2007.

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J.  
Influence of cavotricuspid isthmus block on results on treatment for atrial fibrillation patients with clinically intercurr. ...  
Cardiology Spring Meeting, Oslo, 03.-05.05.2007.

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J.  
Bruk av magnetisk navigasjon med integrering av CT-bilder ved radiofrekvensablasjon av atrieflimmer.

Cardiology Spring Meeting, Oslo, 03.-05.05.2007.

Chen J, Off MK, Solheim E, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J.  
Treatment of atrial fibrillation by achieving electrical tranquility of the posterior interpulmonary-vein atrium (ETPIA) .....  
Europace 8 (suppl 1) 266/6, 2006. Prisbelønnet ved posterkonkurranse Haukeland Universitetssykehus 2007.

Chen J, Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J.  
The role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation.  
Review article on request to the 2nd ISHNE Atrial Fibrillation Worldwide Internet Symposium <http://www.af-symposium.org>.  
2007

Hoff PI.  
Ablasjonsbehandling av hjerterytmeforstyrrelser.  
Det norske hjerte. Norsk hjertemedisins historie i Forfang K og Rasmussen K (red.) Universitetsforlaget, Oslo 2007, 247-257.

Ohm O-J.  
Implanterbar hjertestarter (ICD).  
Det norske hjerte. Norsk hjertemedisins historie i Forfang K og Rasmussen K (red.) Universitetsforlaget, Oslo 2007, 235-245.



Flerregional funksjon F-HB7:

## Standard allogen benmargstransplantasjon

Ansvarlig: **Peter Ernst** (peter.ernst@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**Allogen stamcelletransplantasjon med beslektet donor hovedsaklig av pasienter fra Helse Vest, men også fra de andre helseforetak i den grad Rikshospitalet ikke har kapasitet og det finnes ledig kapasitet hos oss.**

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Ut fra våre forutsetninger m.h.t. romforhold og bemanning er maksimalt antall pasienter vi kan transplantere 2 stk. pr mnd. I januar, februar og mars har vi klart dette. P.g.a. alvorlige komplikasjoner hos en pasient transplantert i januar og som ble langligger med betydelig behov for både medisinsk innsats og pleie, kunne en i april kun ta en pasient og ingen i mai. I sommermånedene (juni, juli, august) har en begrenset inntaket både p.g.a. manglende pasienttilgang og avvikling av sommerferie. I august, september og oktober har aktiviteten igjen tatt seg opp slik at en disse månedene har tatt 2 pasienter pr. mnd. P.g.a. alvorlige komplikasjoner hos to pasienter som begge ble liggende over 3 mnd. i avdelingen med stort pleiebehov og innsats fra andre spesialiteter, samt stor pågang av andre pasientgrupper, har belastningen på både personell og areal de to siste måneder av året ligget helt på grensen av det som er mulig å klare. I denne perioden har en transplantert en pasient pr. mnd., begge to fordi det hadde en viss hast og Rikshospitalet ikke hadde mulighet for å ta dem.

Når det gjelder antall årsverk som er benyttet til aktiviteten er det vanskelig å gi noe eksakt tall på dette da ingen blant personellet, verken leger eller sykepleiere, er utelukkende dedikert til denne oppgaven, men deltar også i alle andre oppgaver relatert til andre pasientgrupper. Tallet er et anslag.

### **Evaluering**

Gitt de betingelser vi arbeider under m.h.t. areal og bemanning, er det ikke realistisk å tenke seg at vi vil klare mer enn 15, i beste fall 20 pasienter pr. år. Sistnevnte kun dersom en unngår de mest alvorlige komplikasjoner hvilket vi imidlertid ikke kan regne med og spesielt ikke da en nå f.o.m. sommeren 2007 har "myket" opp kriteriene for å bli transplantert, fra de mer restriktive nasjonale kriterier til de noe videre EBMT kriterier slik at vi skal komme mer på linje med våre naboland og det øvrige Europa. I denne situasjonen er det med våre beskjedne ressurser ikke mulighet for utviding av aktiviteten verken til transplantasjon fra ubeslektet donor, til RIC-transplantasjon eller til eksperimentelle protokoller.

### **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 10,00

- Nyhenviste pasienter
  - Helse Vest RHF: 7
  - Helse Sør-Øst RHF: 3
  - Helse Midt-Norge RHF: 3
  - Helse Nord RHF: 2

**ICD-10 koder:** C92.0,C91.0,D46.2,D47.1

### **Etablerte kvalitetsverktøy**

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Rapporterer til EBMT både forløp av enkeltpas.samt samlet oversikt over aktiviteten., 1980
- Biobank
  - U.s.av cellulær imm.v/immunsvikt etter STC-transpl.

- Faglig retningslinje
  - Evidensbaserte EBMT kriterier for allogen STC-transplantasjon, 2007

### **Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Pasienter og pårørende
  - Obligatoriske samtaler med pasienter og pårørende som ledd i pretransplantasjonsutredningen med gjennomgang av skriftelig informasjons, Veiledningsmateriell

### **Utdanning av helsepersonell**

Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer

## ***Referansegruppe - faglig forankring***

Inger Marie Dahl ([Inger.Marie.Dahl@unn.no](mailto:Inger.Marie.Dahl@unn.no)), Helse Nord RHF  
Anders Waage ([Anders.Waage@stolav.no](mailto:Anders.Waage@stolav.no)), Helse Midt-Norge RHF  
Lorentz Brinch ([lorentz.brinch@rikshospitalet.no](mailto:lorentz.brinch@rikshospitalet.no)), Helse Sør-Øst RHF  
Malvin Sjø ([malvin.sjo@helse-bergen.no](mailto:malvin.sjo@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB1:

## Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom)

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

---

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

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

[www.kokom.no](http://www.kokom.no)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

I august 2007 flyttet KoKom inn i nye lokaler. Vi benyttet denne anledningen til en gjennomgang av våre aktiviteter og arbeidsmåter; en aktivitet som pågikk mer eller mindre hele året. Også i 2007 var vår virksomhet preget av Nødnettsprosjektet. Vi deltok i prosjektet i form av deltaking/medvirking i ulike grupper (kontrollromsgruppe, opplæringsgruppe, informasjonsgruppe osv). Denne delen av virksomheten var preget av svært liten forutsigbarhet, både når det gjelder innhold og arbeidsmengde.

Sosial- og helsedirektoratet er fortsatt vår største oppdragsgiver, og har gjennom prosjektmidlene som tildeles et svært betydelig styringsverktøy ved at midlene dekker fakturerte utgifter til prosjektene, men ikke løpende utgifter som lønn til ansatte, kontorutgifter osv. Utenom prosjektporteføljen fra direktoratet gjennomfører KoKom et forprosjekt vedrørende eCall i Norge. Styringsgruppen og finansieringen kommer fra Samferdsels- Justis- og Helse- og omsorgsdepartementet.

I tillegg til det rene prosjektarbeidet deltar KoKom i noen nasjonale fora, så som Samarbeidsrådet for nødrelaterte problemstillinger, Samarbeidsrådet for S@mspill 2007 og Forum for regionale AMK-sentraler. KoKom er også medlem i referansegruppene for henholdsvis Nasjonalt senter for legevaksmedisin og Nasjonalt kompetansesenter for prehospital akuttmedisin.

Arbeidet i internasjonale fora ble videreført i 2007. Blant annet er vi aktivt inne i eCall-arbeidet, og har her fått gjennomslag for viktige synspunkter. I ETSI er vi med i den tekniske komiteen for Emergency Telecommunication. Vi er fortsatt med i standardiseringsgrupper i MESA og TETRA, men dette arbeidet har blitt nedprioritert i 2007 av ressursmessige årsaker.

### **Evaluering**

Vår tverrfaglige kompetanse (helsefaglig/teknisk/organisatorisk) gir basis for å kunne bistå øvrige instanser på ulike nivåer i spørsmål som angår medisinsk nødmeldetjeneste. Mens det er andre som tar seg av det spisskompetente innen akuttmedisin, er det vår rolle å se på samspillet mellom medisinske, tekniske og organisatoriske forhold i de ulike delene av tjenesten. Opprettelsen av en LV/AMK-simulator gir muligheter for praktisk rettet virksomhet i forhold til så vel tekniske som organisatoriske landevinninger i tjenesten. I simulatoren har vi mulighet til å føre våre prosjektforslag videre til praktiske demonstrasjoner. Videre er det mulig å forhåndsteste produkter fra leverandører i reelle omgivelser før implementering i operative sentraler. Dette vil kunne øke sikkerheten vesentlig i forbindelse med endringer. Spesielt på personellsiden "stanger vi hodet i taket" kapasitetsmessig, og virksomheten avhenger av stor innsatsvilje fra de ansatte, noe som er til stede i imponerende grad.

## Nøkkeltall 2007

Årsverk: 5,60

### 6 forskningspublikasjoner i 2007

Bovim E

Informasjon om eCall, Bilovervåkning  
Forbrukerinspektørene, NRK, 25.04.2007

Bovim E

eCall en langsom marsj mot raskere hjelp  
Samferdsel, 10/2007, Artikkel

Bovim E

Det digitale nødnettet  
Utposten, 1/2007, Artikkel

Almenning B, Bovim E, Larsen R

Gevinstplan for realisering av nødnett i helsesektoren  
KoKom, 31.12. 2007: ISBN: 978-82-8210-002-1

Juvkam PK, Aksnes A O, Dreyer K, Jensen Å

Håndbok. Kommunikasjon og samhandling i akuttmedisinske situasjoner. Prøveeksemplar 2007  
KoKom, okt 2007 ISBN: 978-82-8210-001-4

Bovim E

Forberedende implementering eCall i Norge  
KoKom, 07.02 ISBN: 978-82-8210-000-7

### 6 forskningsprosjekt i 2007

Åge Jensen, Helse Bergen HF

Bruk av IKT i den akuttmedisinske kjeden, 250074  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Tor Helland, Helse Bergen HF

Tetra vs medisinsk-teknisk utstyr, 240073  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Tor Helland, Helse Bergen HF

Sporingsprosjektet, 250072  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Åge Jensen, Helse Bergen HF

Lege/ambulansealarm i helseradionettet, 250071  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Egil Bovim, Helse Bergen HF

Gevinstrealisering i nødnettet, 250070  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Dreyer Kristine, Helse Bergen HF

Opplæring nødnett, 250059  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

### Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

#### • Helsepersonell

- Hvordan sikre kvalitet og opplæring i AMK?, Konferanse
- KoKom 10 år, Legevaktskonferansen 13.09, Konferanse
- Status i nødnettet, 13.09, Konferanse
- Do we as users, need it? 22 nd May 2007, Seminar
- eCall - status 6. juni 2007, Samordningsrådet, Seminar
- FOT, Where is Norway? Ertico 21st May 2007, Seminar
- Helsepersonellens planlagte bruk av TETRA, Seminar
- KoKom 10 år, KoKoms 10-års jubileum, 30.11, Seminar
- Konsekvenser FENN - En rapport fra KoKom, Regionalt AMK-møte 23.04, Seminar
- Nasjonal registrering, AMIS brukerforum, 19.04, Seminar
- Nødmeldinger i grenseområdene, Samordningsrådet 06.06, Seminar
- Nødnettet - status og videre arbeid, Nettverksmøte Helse-Vest, 17.10, Seminar
- Om KoKom og Nødnett, Seminar
- Orientering om nødmeldetjenesten i Norge. Orientering om AMK/LV-simulator på KoKom.15.11, Seminar
- Presentasjon av LV//AMK-simulator på KoKom 29.11, Seminar
- PSC: Do we need it? Ertico 22nd May 2007, Seminar

**Referansegruppe - faglig forankring**

Nina Hesselberg ([nina.hesselberg@helse-nord.no](mailto:nina.hesselberg@helse-nord.no)), Helse Nord RHF  
Leif Vonen ([leif-edvard.vonen@trondheim.kommune.no](mailto:leif-edvard.vonen@trondheim.kommune.no)), Helse Midt-Norge RHF  
Nils Jul Lindheim ([nils.lindheim@helse-sorost.no](mailto:nils.lindheim@helse-sorost.no)), Helse Sør-Øst RHF  
Stener Kvinnsland ([stener.kvinnsland@helse-bergen.no](mailto:stener.kvinnsland@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF  
Brit Nordbø ([nobr@sus.no](mailto:nobr@sus.no)), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB2:

## Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling

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

**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 24 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 29 personer**

[www.helse-bergen.no/avd/hjemmerespiratorbehandling/](http://www.helse-bergen.no/avd/hjemmerespiratorbehandling/)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

#### **Pasientbehandling og oppfølging av pasienter.**

NKH er utvidet med 4 prosjektmedarbeidere inneværende år og takket være de totalt 29 fagpersonene har en stor andel av alle hjemmerespiratorpasienter eller deres hjelpere vært i kontakt med NKH nettverket. I 2007 ble det registrert en fortsatt betydelig økning i antall nye pasienter og konsultasjoner i forhold til fjoråret. I løpet av de siste 6 årene er antall pasienter nær tredoblet. Pasientgruppen er svært heterogen og omfatter 24 hoveddiagnoser i registeret. Totalt 1002 pasienter er registrert, dvs. prevalens på 21,9 per 100 000. Aldersspredningen er stor, fra 5 mnd til 92 år, med et snitt på 56 år. 9,4 % av pasientene har trakeostomi og 6,4 % er avhengig av ventilasjonsstøtte hele døgnet. Nevromuskulære pasienter utgjør 42 % av alle men størst økning har det de senere årene vært innen gruppen av lungesyke og Pickwick syndrom (24,4 %). Barnegruppen er liten, men øker også markert (79 totalt). Behandlingen er ofte mer komplisert og andelen av trakeostomerte er også større i denne gruppen. På barnesiden var omlegging av oppfølgingsrutiner for pasientene ved Ullevål Universitetssykehus et viktig kvalitetsforbedringstiltak inneværende år. Etablering av kontaktsykepleierordninger har også vært økende og senteret vurderer dette som et overordnet og viktig tiltak for å sikre kvalitet på behandling, oppfølging og samhandling mellom 1. og 2.linjetjenesten.

#### **Utdanning av helsepersonell**

Det er avholdt omkring 190 faglige undervisningsmøter, alt fra kurs eller dagsseminar og temadager, til enkeltstående presentasjoner. I tillegg kommer hospitering med grupper eller enkeltpersoner i varierende målestokk. Det er også utstrakt veiledning pr tlf og

#### **Mediesaker/politiske beslutninger.**

Det har vært økende fokus på pasientgruppen i media siste året og særlig har dette vært knyttet til problemstillinger omkring ALS, KOLS pasienter og barn. Det har vært saker knyttet til etiske problemer, samhandling mellom 1. og 2 linjetjeneste men også spørsmål om lik rett på tilgang til behandling. Senteret har gitt råd til departementet etter spørsmål knyttet til dette, rettet til Sylvia Brustad i Stortingets spørretime. Vi har også startet samarbeid med Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering på bakgrunn av dette.

#### **Forskning**

Senteret har tilknyttet og finansierer en 20 % 1.amanuensis stilling ved institutt for indremedisin (Jon Hardie) med hovedansvar for veiledning av forskningsprosjekter tilknyttet senteret. Metode for

forenklet kartlegging av dynamisk hyperinflasjon hos KOLS pasienten er utviklet og validert i en studie som var ferdig desember 2007. Studier angående prognostisk betydning av arterielle blodgasser, assosiasjon mellom hyperinflasjon og livskvalitet/depresjon blant KOLS pasienter, ultralydveiledet bronkoskopisk prøvetaking, og effekt av slimmobiliserende tiltak på arterielle blodgasser hos respiratorpasienter.

Forskning innenfor området livskvalitet er et satsningsområde. SRI spørreskjema (Severe Respiratory Insufficiency Index) er oversatt og valideres.

Det nasjonale registeret utgjør en viktig forskningsressurs og 2007 blir 2. år med innsamling av oppfølgingsdata for pasientgruppen. Disse data er under bearbeidelse og det er ved utgangen av året opprettet stilling for post-doc stipendiat tilknyttet registerforskning. 2 prosjektmedarbeider er i gang med mastergrad relatert til hjemmerespiratorbehandling.

### **Undervisning og opplæring av pasienter og pårørende**

Senteret har vært engasjert i opplæring av pasient og pårørende i avdeling, poliklinikk, hjemmesituasjon samt på kurs og seminarer, ofte sammen med grupper av helsepersonell eller team av pleiere. Totalt estimert har mer enn 650 pasienter og pårørende eller hjelpere vært i kontakt med nettverket. DVD til bruk i undervisning ved ALS er produsert av Senter for livslang læring i samarbeid med senteret. Veiledningsmaterieell for 1. og 2. linjetjenesten finnes i skriftlig form på websider. Vårt nettverk av prosjektmedarbeidere og ressursgrupper har 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 (LFPS), LHL og Respira. Vi er representert i fagrådet for LFPS. Vi har støttet etableringen av et nasjonalt nettverk for likemannsarbeid som drives av LHL og brukerorganisasjonen Respira med faglig veiledning fra senteret.

### **Evaluering**

Vi har opprettholdt høy aktivitet når det gjelder undervisning og kompetansespredning som har bidratt til sterk vekst i behandlingstilbudet. Det er bedret tilgang generelt men fortsatt stor geografisk ulikhet i tilgang på utredning og behandling for viktige pasientgrupper som lider av nevrologiske sykdommer. Samarbeid med Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering forventes å gi konkrete forslag til forbedring av dette. Utvidelse av prosjektmedarbeiderstaben i "utsatte" regioner er ønskelig og kontaktsykepleierstillinger bør etableres på alle sykehus med ansvar for hjemmerespiratorpasienter. Antall årsverk ble økt med 1,5 innenfor uendrede budsjetttrammer ved omprioritering og nedskjæring av utstyrsanskaffelser. Egnede mål for å vurdere kvaliteten på behandlingstilbudet er definert. Forskningsmessig har et viktig bidrag til dette vært å utvikle et egnet livskvalitetsskjema. Forskningsaktiviteten nasjonalt er lav, men økende og senteret har innledet samarbeid med en doktorgradkandidat.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 8,90

- Behandlede pasienter
  - Helse Sør-Øst RHF: 276
  - Helse Vest RHF: 311
  - Helse Midt-Norge RHF: 15
  - Helse Nord RHF: 57

### **ICD-10 koder:**

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

### **3 forskningspublikasjoner i 2007**

Barr RG, Lovasi GS, Enright PL, Hardie JA, Kronmal RA Lange P, Newman AB, Vestbo J  
Spirometry for the risk stratification of cardiovascular disease among the elderly  
ERJ supp, Sept 2007

Roth K, Hardie JA, Leh F, Andreassen AH, Eagan TM  
Bronchoscopy in patients with malignant lung disease, Optimal sampling techniques in visible and non-visible lesions  
Proc Amer Thor Soc, May 2007

Saure EW, Bakke PS, Eagan TML, Hardie JA  
Mortality and low arterial oxygen tension in healthy non-smoking elderly persons  
Prc Amer Thor Soc, May 2007

## 6 forskningsprosjekt i 2007

Jon Hardie, Helse Bergen HF  
Forenklet måling av dynamisk hyperinflasjon hos pasienter med KOLS. Validitet og reproduserbarhet i klinisk sammenheng  
Prosjektperiode: 2005 - 2007

Jon Hardie, Helse Bergen HF  
Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd ved utredning av mistenkt malign sykdom i lungene der forandringene ikke er synlig  
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Jon Hardie, Helse Bergen HF  
Utility of arterial blood gas analysis for classification of disease and prediction of mortality in COPD patients and elderly  
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Heidi Markussen, Helse Bergen HF  
Livskvalitet hos hjemmerespiratorbrukere. Prosjekt nummer 16001  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Jon Hardie, Helse Bergen HF  
Lungefunksjon hos eldre: Luftveisplager og referanseverdier  
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Jon Hardie, Helse Bergen HF  
Sekretmobilisering hos hjemmerespiratorpasienter  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

## Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Nasjonalt register for hjemmerespiratorbehandling, 2004
- Faglig retningslinje
  - Mekanisk ventilasjonsstøtte hos barn, 2004
  - Nasjonale retningslinjer og metodebok for hjemmerespiratorbehandling, 2004

## Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - BiPAP behandling hos barn, foreldre og pårørende, LMS, Kurs
  - Cough-assist- landsforeningen for polioskadde, Kurs
  - Hjemmerespirator og trakeostomi v/ ALS, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling hos polioskadde, landsmøte, Oslo, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling- Poliologlaget Lyngdal, Kurs
  - Home mechanical ventilation in ALS, Nordic ALS congress, Oslo, Konferanse
  - Fagrådsmøter, LFPS, Seminar
  - Referansgruppemøte for NKH, Seminar
  - Årsmøte i Polioforeningen, hjemmerespirator: utredning, diagnostisering, behandling, maskebehandling, Oslo, Seminar
  - "Hjemmejournal" for hjemmerespiratorpasienter, Veiledningsmaterieill
- Kommunehelsetjenesten
  - Hjemmerespiratorbehandling i kommunehelsetjenesten, Voss, Kurs
  - Hjemmerespirator / BiPAP, Lungefysiologi, funksjoner, Praktisk bruk, Maskebruk, Renhold, Service med mer, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling - Hjemmetjenesten i Hamar, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling i kommunehelsetjenesten, Lindås, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling i kommunehelsetjenesten, Osterøy, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling, kommunehelsetjenesten, Spjelkavik, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling, kommunehelsetjenesten, Troms, Kurs
  - Respirator og trakeostomibehandling i hjemmet, hjemmebaserte tjenester, Kurs
  - Respiratorbehandling ved muskeldystrofi, Vadsø, Kurs
  - Tilretteleggelse av teamarbeid ved hjemmerespirator hos ALS pasienter, Kurs
  - HABU -ansvarsgruppemøter, Seminar
  - Samhandling 1. og 2.linjetjenesten, Seminar
- Spesialisthelsetjenesten
  - Akuttbehandling og respirasjonssvikt - Int.avd SiV Tønsberg, Kurs
  - BiPAP behandling i praksis, Kristiansand, Kurs
  - CPAP- UUS, Kurs



- Fysioterapi hos hjemmerespiratorpasienter, Nordlandssykehuset, Kurs
  - Fysioterapi ved hjemmerespiratorbehandling, UNN, Kurs
  - Hjemmerespirator i rehabiliteringstjenesten, Troms, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling - Barnehabilitering Hamar, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling - Buskerud sentralsykehus, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling - Lungeavdelingen UUS, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling - SI Lillehammer, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling - SI Lillehammer, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling - Voksentoppen, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling hos barn, BKB, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling hos barn, UNN, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling- UUS, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling ved ALS, Førde, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling, barneavd. SSHF/ SSK, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling, LA, HUS, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling, med.avd. Ålesund SH, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling, SØF, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling, Vireutdanningen anestesi og intensiv sykepl., UNN, Kurs
  - Hospitering en uke, frå Bodø, Nordlandssykehuset, Kurs
  - IMP2- UUS, Kurs
  - LTOT i praksis, HUS, Kurs
  - Lungefysioterapi - UUS, Kurs
  - Lungefysioterapi til de dårligste barna - habiliteringstjenesten i Telemark, Kurs
  - Nasjonal Kompetansegruppe for Behandlingshjelpemidler, Oslo, Kurs
  - Noninvasiv ventilasjonsstøtte - intensiv avd Moss, Kurs
  - Polygrafiske metoder for utredning av nattlig respirasjonssvikt, HUS, Kurs
  - Respirasjonsfysiologi og obstruktive lungesykdommer - videreutdanning. BiPAP-behandling ved KOLS, Kurs
  - Respirasjonsfysiologi og obstruktive lungesykdommer - videreutdanning. Respirasjonssvikt ved fedme, Kurs
  - Respirasjonsfysiologi og obstruktive lungesykdommer.: Hypoventilasjon, Kurs
  - Respirasjonsfysiologisk utredning av barn, St.Olav, Kurs
  - Respirasjonssvikt hos ALS - Buskerud, Vestfold, Telemark, Kurs
  - Respirator og trakeostomibehandling, nevr.avd. SUS, Kurs
  - Respiratorbehandling hos barn, BKB, Kurs
  - Respiratorbehandling, trakeostomi, Dystrofia myotonica, Odda Sykehus, Kurs
  - Tracheostomi- UUS, Kurs
  - Utredning og behandling av respirasjonssvikt, St.Olav, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling, status i Norge, Lungeforeningens høstmøte, Konferanse
  - Home mechanical ventilation in Norway, Nordic lung congress, Uppsala, Konferanse
  - Noninvasiv ventilasjonsstøtte, jubileumsforedrag, HUS, Konferanse
  - . Indremedisinsk høstmøte. Akuttbehandling med BiPAP ( KOLS og hjertesvikt). , Seminar
  - Avslutning av respiratorbehandling, KOLS ekspertmøte, Oslo, Seminar
  - Diagnostikk og behandling av hjemmerespiratorpasienter - Rikshospitalet dagsseminar, Seminar
  - Home mechanical ventilation, Montreal, Canada - oppsummering, Seminar
  - Individuell plan for hjemmerespiratorpasienter- implementeringsstrategi, Seminar
  - Logistikk for håndtering av hjemmerespiratorpasienter i sykehus (Region 4), Seminar
  - NFF faggruppeseminar, Kristiansand, Seminar
  - Prosjektmedarbeidersamling NKH nettverk, Bergen, Seminar
  - Respirasjonssvikt ved fedme, lungeforskningsmøte., Seminar
  - Scandinavian consensus program for SMA (contribution S. Mollestad), Veiledningsmaterieell
- Helsepersonell
    - Cough assist - UUS, Kurs
    - Fysioterapi til barn og unge med lungesykdommer - NFF, Kurs
    - Fysioterapi til barn og unge med lungesykdommer NFF avd st.Olav, Kurs
    - Fysioterapi ved hjemmerespiratorbehandling, Høgskolen i Bergen, Kurs
    - Hjemmerespiratorbehandling - Regelverk, Sykehuset i Vestfold, Kurs
    - Kronisk respirasjonssvikt hos voksne, Sørlandet sykehus, Arendal, Kurs
    - LFT til barn med obstruktive og restriktive lungelidelser - HiO, Kurs
    - Lungekurs Lungeavdelingen, Helse Bergen, Kurs
    - Utredning av lungesykdommer hos barn, nordnorsk LSF, Kurs
    - Utvikling av språk hos barn med tracheostomi og respirator. Spesialtilpasninger., Kurs
    - videreutdanningskurs for sykepleiere ved Høyskolen i Vestfold. Resp.fys. Hypoventilasjon, NIV, Kurs
    - Utredning av hypoventilasjon i Norge (PolarMed seminar), Konferanse
    - Logistikk for håndtering av hjemmerespiratorpasienter mellom spesialist og primærhelsetjeneste, Seminar
    - NIV hos KOLS pasienter (PolarMed seminar Tønsberg), Seminar
    - Optimal behandling av den nevrologiske pasient, Tønsberg, Seminar
    - Logistikk for håndtering av hjemmerespiratorpasienter i sykehus og samarbeid mellom 1. og 2.linjetjeneste, Veiledningsmaterieell
    - Sjekkliste for tilrettelegging av kompliserte hjemmerespiratorpasienter ved overføring til 2.linjetjeneste, Veiledningsmaterieell
- Politikere
    - Temadag – Hjemmerespirator, Seminar

**Utdanning av helsepersonell**

Etterutdanning av helsepersonell: 516 timer

Videreutdanning av helsepersonell: 44 timer

Grunnutdanning av helsepersonell: 32 timer

***Referansegruppe - faglig forankring***Bård Forsdahl ([bard.forsdahl@unn.no](mailto:bard.forsdahl@unn.no)), Helse Nord RHFRandi Birgitte Solheim Salvesen ([randi.salvesen@stolav.no](mailto:randi.salvesen@stolav.no)), Helse Midt-Norge RHFFred Henry Bergmann ([fhb@ihl.no](mailto:fhb@ihl.no)), Helse Sør-Øst RHFJostein Rostrup ([jostein.rostrup@sshf.no](mailto:jostein.rostrup@sshf.no)), Helse Sør-Øst RHFSvein Riis ([sveriis@gmail.com](mailto:sveriis@gmail.com)), Helse Sør-Øst RHFThomas Rajka ([thomas.rajka@ulleva.no](mailto:thomas.rajka@ulleva.no)), Helse Sør-Øst RHFAsbjørg Kleiveland ([karstein\\_kleiveland@hotmail.com](mailto:karstein_kleiveland@hotmail.com)), Helse Vest RHFDagrun Alvhilde Skylstad ([ds kylsta@broadpark.no](mailto:ds kylsta@broadpark.no)), Helse Vest RHF

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

Landsfunksjon og nasjonalt kompetansesenter NK-HB3:

## Nasjonalt kompetansesenter i hyperbarmedisin og landsfunksjon i elektiv hyperbarmedisinsk behandling

Ansvarlig: Leif Aanderud (laan@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Senteret har ansvar for å opprettholde den nasjonale kompetanse innen dykkemedisin og hyperbar medisin. Det er tilknyttet Universitetet i Bergen med en professor i hyperbarmedisin i full stilling, og er lagt til Haukeland Universitetssykehus som en seksjon ved Yrkesmedisinsk avdeling. Senteret er en faglig ressurs for landets øvrige trykkammer enheter, sportsdykkere, yrkesdykkere og dykkerorganisasjoner. Senteret utfører tverrfaglig utredning av dykkerskader i samarbeid med Yrkesmedisinsk avdeling, og arbeider med å inkludere oppfølging av dykkere med senskader på landsbasis.

Senteret driver flere kliniske forskningsprosjekter og har en universitetsstipendiat i samarbeid med Odontologisk institutt, UiB. Senteret har to overleger, en halv statistiker, sekretær og 5 sykepleierstillinger fordelt på 12 anestesisykepleiere.

Landsfunksjonen i elektiv hyperbarmedisinsk behandling mottar pasienter fra hele landet og har regional akuttfunksjon i samarbeid med Sjøforsvaret.

[www.helse-bergen.no/avd/yrkesmed/seksjoner/hyperbarmedisin/Hyperbarmedisin.htm](http://www.helse-bergen.no/avd/yrkesmed/seksjoner/hyperbarmedisin/Hyperbarmedisin.htm)

### Beskrivelse av aktiviteten i 2007

Landsfunksjonen omfatter 2,2 overlegestillinger og en professor i hyperbarmedisin, 5 sykepleierstillinger inkludert en rekke deltidsansatte, 0,5 statistiker- og 0,5 sekretærstilling.

I 2007 har behandlingsaktiviteten vært noe høyere enn i det foregående år for elektive pasienter som mottas fra hele landet. Den overveiende aktivitet foregår poliklinisk, og pasientene innkvarteres i sykehotellet ved sykehuset. Pasienter mottas til vurdering med henblikk på HBO-behandling fra hele landet. Dette foregår ved undersøkelse av makro- og mikrosirkulasjonen med Doppler, Laser-doppler og transkutan oksygentensjonsmåling ved stråleskader i hud og ved diabetiske fotsår. Seksjonen er den eneste i landet som tilbyr elektiv HBO-behandling, og dekker foreløpig behovet på landsbasis. Akutt behandling har foregått ved Dykker og froskemannskolens anlegg på Haakonsværn orlogsstasjon.

Betydelig arbeid har vært nedlagt i planlegging og installering av nytt flermannskammer til intensivpasienter. Dette kammeret ble installert i november 07, og personellet er nå i opplæringsfasen for å ta kammeret i bruk. Viktig for landsfunksjonen er arbeidet som utføres av vår universitetsstipendiat i samarbeid med Odontologisk institutt, Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk og ØNH-avdelingen, som pågår for fullt. Kliniske prosjekt og studentprosjekter foregår og er likedan viktig.

Behandling av senskader etter strålebehandling for cancer utgjør den vesentligste behandlingsaktivitet, den er vesentlig poliklinisk og foregår i serier på 20 til 30 HBO-behandlinger i våre fire enmanns trykkamre, og vi har vanligvis 16 pasienter daglig i tillegg til akutt behandling som er en regional funksjon for Helse Midt-Norge og Helse Vest-Norge. Den besørges av vårt vaktteam i samarbeid med Sjøforsvaret i trykkammer på Haakonsværn.

### Evaluerings

Nytt intensivkammer forventes større behandlingsaktivitet. 3.157 enkeltbehandlinger er gitt. Fordelingen mellom regionene er: Helse Sør-Øst: 42,3 %, Helse Vest: 35,3 %, Helse Midt-Norge: 7,6 % og Helse Nord: 14,7 %.

Videreføring av kompetansesenteret er viktig for å kunne gi et behandlingstilbud som ikke finnes forøvrig i landet, samtidig som dokumentasjonen på effekten av behandlingen er varierende for de forskjellige indikasjoner. Tilstrekkelig pasientmateriale, gode studieprotokoller og studier forutsetter i et tverrfaglig fagmiljø, er det viktig å samle denne behandlingsform på ett sted.

Kompetansesenteret er også ved årsskiftet 2007-2008 utvidet med et ytterligere professorat og nevropsykolog fra 2008. Det utvidede senteret vil arbeide med oppfølging og rådgivning til dykkere med senskader etter trykkfallsyke samt til familier og lokalt helsepersonell. I tillegg vil senteret styrke forskningen innen dykke- og hyperbarmedisin.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 9,00

- Behandlede pasienter
  - Helse Vest RHF: 60
  - Helse Sør-Øst RHF: 72
  - Helse Midt-Norge RHF: 13
  - Helse Nord RHF: 25

**ICD-10 koder:** E10.5, K10.2, K 11.7, K52.0, K62.7, L97.0, N30.4, T70.1, T 70.3, Y 84.2 K00.6, K02.9, K04.0, K04.5, K05.3, K07.6, K08.1,

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Taraldsøy T, Bolann BJ, Thorsen E  
 Reduced nitric oxide concentration in exhaled gas after exposure to hyperbaric hyperoxia.  
 Undersea Hyperb Med 2007 Sep-Oct;34(5):321-7.  
 PMID: 18019082

Irgens A, Grønning M, Troland K, Sundal E, Nyland H, Thorsen E  
 Reduced health-related quality of life in former North Sea divers is associated with decompression sickness.  
 Occup Med (Lond) 2007 Aug;57(5):349-54. Epub 2007 jun 4  
 PMID: 17548867

### **4 forskningsprosjekt i 2007**

Knut Evanger, Universitetet i Bergen  
 Okulær biometri hos pasienter under hyperbar oksygenbehandling  
 Prosjektperiode: 2007 - 2008

Prof. Einar Thorsen, Universitetet i Bergen  
 Modellering av responser på arbeidsbelastningstest  
 Prosjektperiode: 2007 - 2008

Prof. Einar Thorsen, Universitetet i Bergen  
 Nitrogen oksid i ekspirert gass etter eksponering til forhøyet oksygentrykk  
 Prosjektperiode: 2007 - 2008

Prof. Nils Hovdenak, Helse Bergen HF  
 Hyperbar oksygenbehandling ved kronisk stråleskade i tarm  
 Prosjektperiode: 2005 - 2009

### **Etablerte kvalitetsverktøy**

- Faglig retningslinje
  - Brosjyre Diagnostikk og behandling ved dykkeskader, 2007
  - Metodebok for Landsfunksjoni hyperbarmedisin, 2007

### **Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Kommunehelsetjenesten
  - Initial diagnostikk og behandling av dykkeskader, Veiledningsmaterieill
- Helsepersonell
  - Metodebok for Seksjon for hyperbarmedisin, Veiledningsmaterieill
  - Dagens medisin 26.04.07 To siders intervju om trykkfallsyke, Intervjuer/oppslag i media

### **Utdanning av helsepersonell**

Grunnutdanning av helsepersonell: 2 timer  
 Etterutdanning av helsepersonell: 35 timer

**Referansegruppe - faglig forankring**

Olav Sivertsen ([olav.m.sivertsen@unn.no](mailto:olav.m.sivertsen@unn.no)), Helse Nord RHF

Lene Mathiesen ([lene\\_mathiesen@hotmail.com](mailto:lene_mathiesen@hotmail.com)), Helse Sør-Øst RHF

Albrecht Brazel ([albrecht.brazel@sshf.no](mailto:albrecht.brazel@sshf.no)), Helse Sør-Øst RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB8:

## Nasjonalt kompetansesenter i vestibulære sykdommer

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

---

Kompetansesenteret forsker på og formidler kunnskap om vestibulære sykdommer, dvs. sykdommer i balanseorganet i det indre øret og dets forbindelser til hjernen. Det tilknyttede balanselaboratoriet tilbyr landets mest omfattende utredning av vertigopasienter, og ca 35 % av pasientene kommer fra andre helseregioner. I tillegg er senteret en viktig del av det dykkermedisinske miljøet i Bergen inkludert landsfunksjonen for utredning av yrkesdykkere. Senteret utreder også majoriteten av norske pasienter med ubehandlede akustikusnevrinomer og har i 2007 utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av Menières sykdom. Senteret har tre pågående doktorgradsarbeider i tillegg til samarbeidsprosjekter med andre enheter. Ett doktorgradsarbeid er i slutfasen og påregnes innlevert i år. Senteret er også i gang med et omfattende informasjonsprosjekt støttet av Helse og rehabilitering, der det utarbeides nettsider og brosjyremateriell for pasienter, pårørende og helsearbeidere.

[www.uib.no/med/ore/otoweb/](http://www.uib.no/med/ore/otoweb/)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Det kliniske arbeidet utgjorde en stor del av aktiviteten i 2007. 736 pasienter ble utredet ved Balanselaboratoriet, og 36 % av disse kom fra andre helseregioner. Laboratoriet gikk i 2007 til innkjøp av utstyr for registrering av tredimensjonal hodeimpulstest, hvilket muliggjør en detaljert undersøkelse av funksjonen til de tre buegangene i det indre øret. Et mer omfattende undersøkelsesbatteri muliggjør bedre diagnostikk, men krever noe lengre tid per pasient. På behandlingssiden ble tilbudet noe svekket høsten 2007, da fysioterapeut Anne Gro Trygslund sluttet og ennå ikke er blitt erstattet. Vi håper å få ansatt ny fysioterapeut som også kan videreføre hennes planlagte mastergradsprosjekt.

På forskningssiden har Frederik Goplen publisert to studier, og ytterligere to forventes innsendt våren 2008. Disputas forventes i løpet av 2008. Kjersti Wilhelmsen hadde per 1.1.08 to artikler inne til review og 1 akseptert. Ingeniør Torbjørn Aasen fullførte et arbeid om interkorrelasjon mellom langsom og hurtig fase av nystagmus. Resultatene var dessverre ikke egnet for publikasjon. Erling Hvilen har deltatt i prosjektet "Ut med språket" der man bl.a. ser på forholdet mellom objektiv balanseforstyrrelse og dysleksi hos barn. Studien er fortsatt i datainnsamlingsfasen.

Balanselaboratoriet legger stor vekt på å gjøre tilgjengelig informasjonsmaterieell og undervisningsmaterieell for pasienter og behandlere på Internett. Det vises til [www.balanselaboratoriet.no](http://www.balanselaboratoriet.no).

### **Evaluering**

Pasienter med svimmelhet utgjør en stor gruppe med symptomer som kan hemme livskvalitet og arbeidsevne i betydelig grad. Utredningstilbudet i Norge er bedret i de senere år, men avhenger fortsatt i betydelig grad av pasientens bosted. Behandlingstilbud i form av rehabilitering synes å være begrenset over hele landet. Forskning på svimmelhet og vestibulære sykdommer drives i liten grad. Det samlede bildet tilsier derfor behov for et kompetansesenter. Balanselaboratoriet driver informasjonsprosjekter for pasienter, pårørende og helsearbeidere, og har laget nasjonale retningslinjer for Menières sykdom som er sendt til Sosial og helsedirektoratet for godkjenning. Det arbeides også med retningslinjer for andre sykdommer og for fysikalsk behandling. Balanselaboratoriet har flere pågående forskningsprosjekter med samarbeidspartnere lokalt og i andre regioner. Både pasientbehandlingen og videreføringen av en mastergrad og planlagt multisenterstudie forutsetter ansettelse av ny fysioterapeut.

### **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 3,40

- Behandlede pasienter
  - Helse Vest RHF: 471
  - Helse Sør-Øst RHF: 168
  - Helse Midt-Norge RHF: 50
  - Helse Nord RHF: 47

**ICD-10 koder:** Z57.8, T70, D33.3, H80, H81, H82, H83, R42, A88.1

## 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007

Goplen FK, Grønning M, Irgens A, Sundal E, Nordahl SH  
 Vestibular symptoms and otoneurological findings in retired offshore divers.  
 Aviat Space Environ Med 2007 Apr;78(4):414-9.  
 PMID: 17484345

Goplen FK, Aasen T, Nordahl SH  
 Postural control in a simulated saturation dive to 240 msw.  
 Undersea Hyperb Med 2007 Mar-Apr;34(2):123-30.  
 PMID: 17520863

## 1 forskningspublikasjon i 2007

Skøyen K, Wilhelmsen K  
 Models in vestibular rehabilitation  
 Poster, 15th International Congress WCPT, Vancouver 2007

## 6 forskningsprosjekt i 2007

Krister Brantberg, Nasjonal institusjon  
 Effects of physical therapy in vestibular neuritis - multicenter-study  
 Prosjektperiode: 2007 - 2009

Flemming Vassbotn, Helse Bergen HF  
 Effects of coclea implantation on vestibular function  
 Prosjektperiode: 2007 - 2009

Erling Hvilen, Helse Bergen HF  
 Postural balance and factors predicting dyslexia in children  
 Prosjektperiode: 2007 - 2007

Erling Myrseth, Helse Bergen HF  
 Vestibular schwannomas  
 Prosjektperiode: 2007 - 2007

Frederik Goplen, Helse Bergen HF  
 Effects of diving on hearing and balance  
 Prosjektperiode: 2007 - 2007

Kjersti Wilhelmsen, Helse Bergen HF  
 Vestibular rehabilitation  
 Prosjektperiode: 2007 - 2007

## Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
  - Diagnostikk og behandling av Menières sykdom, 2007

## Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Selvhjelpspakke for svimle - Nettbasert informasjonsmaterieell utarbeidet med støtte av Extra-midler fra Helse og rehabilitering, Veiledningsmaterieell
  - Svimmel - finne balansen - brosjyrer til kunnskap og egeninnsats, Veiledningsmaterieell
  - Diverse intervjuer radio/TV (Newton, Norgesglasset, Osenbanden), Intervjuer/oppslag i media
  - Diverse oppslag i aviser (BA), Intervjuer/oppslag i media
- Spesialisthelsetjenesten
  - Øre-nese-halsforeningens høstmøte. Paneldebatt omkring Menières sykdom, Konferanse
  - Prosjektmøte i Trondheim: Multisenterstudie av kortison mot vestibularisnevritt, Seminar
- Helsepersonell
  - Gammel og aktiv - fysioterapeutens rolle i geriatrien, Kurs

**Utdanning av helsepersonell**

Etterutdanning av helsepersonell: 25 timer  
Videreutdanning av helsepersonell: 30 timer  
Grunnutdanning av helsepersonell: 22 timer

***Referansegruppe - faglig forankring***

Ole Vik ([ole.vik@unn.no](mailto:ole.vik@unn.no)), Helse Nord RHF  
Kristen Brantberg ([kristen.brantberg@karolinska.se](mailto:kristen.brantberg@karolinska.se)), Helse Midt-Norge RHF  
Carsten Tjell ([carsten.tjell@sshf.no](mailto:carsten.tjell@sshf.no)), Helse Sør-Øst RHF  
Thor Johannessen ([thorasg@online.no](mailto:thorasg@online.no)), Helse Sør-Øst RHF  
Sten Harris ([sten.harris@rikshospitalet.no](mailto:sten.harris@rikshospitalet.no)), Helse Sør-Øst RHF  
Otto Inge Molvær ([marinmed@frisurf.no](mailto:marinmed@frisurf.no)), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykkesidspunktet, følg med på <http://hoyspesial.ihelse.net/>



Nasjonalt kompetansesenter NK-HB4:

## Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose

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

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

[www.helse-bergen.no/avd/ms/](http://www.helse-bergen.no/avd/ms/)

### Beskrivelse av aktiviteten i 2007

#### Forskning

Kompetansesenteret har prosjekter innen flere fagområder, som i stor grad knyttet til dr. gradskandidater. I 2007 var 8 stipendiater knyttet til senteret, med tillegg av to 50 % -forskere, to lab. ingeniører, en statistiker, 50 % sekretær 1,7 sykepleier stillinger, samt lederstilling. Eksternfinansiering utgjorde 6,5 stipendiater, 1 lab. ingeniør og to 50 % -forskerstillinger, via Helse Vest, UiB, Helse og Rehabilitering, Norges forskningsråd, MS forbundet, Senter for behandlingsreiser og farmasøytisk industri. Prosjektene dekker problemstillinger innen registerforskning og nevroepidemiologi, klinisk nevrologi, diagnostikk og behandling, nevroimmunologi og genetikk, patologi og proteomikk.

En av hovedpilarene i fremtidig forskning blir en nyetablert biobank knyttet til "Nasjonalt MS register", med nå navneendring til "Norsk MS Register og Biobank". Dette er en nasjonal dugnad med kontakter til hver nevrologisk avdeling for registrering av pasienter etter skriftlig informert samtykke, hvor det samtidig gis samtykke for blodprøver (DNA + serum) og lagring av spinalvæske i forbindelse med diagnostikk. I tillegg vil en også samle vevsmateriale ved autopsi. Det samles også DNA fra begge foreldre og serum fra et jevnaldrende søsken. Til nå er ca 4000 pasienter registrert, noe som utgjør ca 60 % av alle norske MS pasienter. I tillegg var det samlet ca 1100 blodprøver og ca 200 spinalvæsker og 35 hjerner var tilgjengelig for inklusjon. Registerdata sammen med biologiske prøver vil danne et unikt grunnlag for fremtidig MS forskning. Prosjektet har fått bevilgning gjennom NevroNor (NFR) for etableringen av biobankdelen.

#### Fagutvikling

Nasjonalt kompetansesenter for MS initierer og bidrar aktivt i fagutvikling. Sentralt i 2007 var MS behandling med fokus på natalizumab (Tysabri®). Senteret har i samarbeid med norske MS nevrologer gitt anbefalinger til bruk av medikamentet og har gitt innspill til SHdir i utarbeidelsen av nasjonale retningslinjer. Senteret har og i samarbeid med MS forbundet og en nasjonal gruppe av MS nevrologer initiert arbeid med revidering av nasjonale retningslinjer for MS behandling, inkludert attack behandling, immunmodulering og symptomatisk behandling. Retningslinjer vil bli distribuert til nevrologi miljøet og brukere, samt gjort tilgjengelig på internett. Nasjonalt kompetansesenter for MS tilbyr også i samarbeid med laboratoriet ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, analyser av nøytraliserende antistoffer (NAB) mot interferon-beta og nylig natalizumab. Utover dette har senteret i siste del av 2007 utarbeidet lommekort for MS diagnosekriterier – til praktisk hjelp i daglig nevrologi praksis. Disse vil bli distribuert primo 2008.

#### Fagformidling

Nasjonalt kompetansesenter for MS arrangerte Dnlf kurs i MS behandling & rehabilitering sammen med spinalenhet ved Nevrologisk avdeling. I tillegg har senteret deltatt med forelesninger på to andre Dnlf kurs i Oslo og Bergen. Senteret har sammen med MS forbundet arrangert MS-konferansen for

helsepersonell og brukere, og i tillegg bidrar leger og sykepleiere med foredrag i pasientforeninger over store deler av landet. Senteret deltar regelmessig i medisinerutdanningen, samt i undervisning av andre helsefagstudenter. MS sykepleier deltar regelmessig i veiledning og undervisning av kommunehelsetjenesten, samt arrangerer pasientskoler.

Som en del av aktiviteten knyttet til forskningsprosjektene er også presentasjon/formidling av resultater. Dette gjøres i fagmiljøer både nasjonalt og internasjonalt, samt for brukergrupper. Som en del av dette arrangerte senteret et symposium på Norsk Nevrologisk Forenings årsmøte et symposium med internasjonal deltakelse; "Environmental risk factors in MS".

### **Pasient behandling**

Nasjonalt kompetansesenter for MS har ikke pasient behandlingsansvar. Men senterets leger og sykepleiere har imidlertid en del pasientkontakt og behandling som ledd i prosjekter og erverving av klinisk erfaring. Dette dreier seg i all hovedsak poliklinisk konsultasjoner. I tillegg har senterets leger ansvar for behandling av svært aktiv MS med mitoxantrone og natalizumab. I tillegg tas det i mot pasienter (via nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus) til second opinion. Senteret har også i samarbeid med MS forbundet i Norge ansvar for en webbasert svartjeneste, samt pasient telefon. Totalt dreier dette seg om ca 850 nevrolog konsultasjoner, ca 350 sykepleier konsultasjoner og 8-900 tlf. og e-post henvendelser.

### **Evaluering**

MS rammer unge mennesker og er blant de vanligste årsakene til ung uførhet. Sykdommen medfører en årlig kostnad i Norge, anslått til over 4 milliarder kroner. Årsaken til sykdommen er fortsatt ukjent, men en får stadig økt kunnskap og behandlingsmulighetene blir stadig bedre. For videre utvikling settes det store krav til forskning, og med økende avanserte behandlingsmuligheter settes det større krav til systematisk og koordinert oppfølging.

Nasjonalt kompetansesenter for MS og Norsk MS register og Biobank vil ha en sentral rolle i dette. Senteret vil bidra til nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging. I tillegg vil senteret i samarbeid med nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere, og brukerne bidra til forskning og fagutvikling for økt kunnskap og bedre behandling. Norsk MS register og Biobank vil bli et sentralt redskap i dette arbeidet. Enheten vil i både nasjonal og internasjonal sammenheng danne et unikt grunnlag for høykvalitet MS forskning.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 6,40

- Behandlede pasienter
  - Helse Vest RHF: 850

### **ICD-10 koder: G-35**

### **22 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Torkildsen Ø, Grytten N, Myhr KM  
Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in Norway.  
Acta Neurol Scand Suppl 2007;187():46-50.  
PMID: 17419828

Bö L, Geurts JJ, van der Valk P, Polman C, Barkhof F  
Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis.  
Arch Neurol 2007 Jan;64(1):76-80.  
PMID: 17210812

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Skjaerven R, Gilhus NE  
Is smoking an extra hazard in pregnant MS women? Findings from a population-based registry in Norway.  
Eur J Neurol 2007 Oct;14(10):1113-7.  
PMID: 17880567

Geurts JJ, Bö L, Roosendaal SD, Hazes T, Daniëls R, Barkhof F, Witter MP, Huitinga I, van der Valk P  
Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis.  
J Neuropathol Exp Neurol 2007 Sep;66(9):819-27.  
PMID: 17805012

- Beiske AG, Naess H, Aarseth JH, Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, Hansen HJ, Mellgren SI, Sandberg-Wollheim M, Sorensen PS, Myhr KM, Nordic SPMS study group  
Health-related quality of life in secondary progressive multiple sclerosis.  
Mult Scler 2007 Apr;13(3):386-92.  
PMID: 17439908
- Rajalahti T, Huang F, Klement MR, Pisareva T, Edman M, Sjöström M, Wieslander A, Norling B  
Proteins in different Synechocystis compartments have distinguishing N-terminal features: a combined proteomics and multivariate sequence analysis.  
J Proteome Res 2007 Jul;6(7):2420-34. Epub 2007 mai 18  
PMID: 17508731
- Mygland A, Trydal T, Vinje BU, Vedeler C  
Isoelectric focusing is superior to immunofixation electrophoresis in diagnosing CNS inflammation.  
Acta Neurol Scand 2007 Feb;115(2):122-5.  
PMID: 17212616
- Aurlen H, Aarseth JH, Gjerde IO, Karlsen B, Skeidsvoll H, Gilhus NE  
Focal epileptiform activity described by a large computerised EEG database.  
Clin Neurophysiol 2007 Jun;118(6):1369-76. Epub 2007 apr 23  
PMID: 17452009
- van Horsen J, Brink BP, de Vries HE, van der Valk P, Bø L  
The blood-brain barrier in cortical multiple sclerosis lesions.  
J Neuropathol Exp Neurol 2007 Apr;66(4):321-8.  
PMID: 17413323
- Koning N, Bø L, Hoek RM, Huitinga I  
Downregulation of macrophage inhibitory molecules in multiple sclerosis lesions.  
Ann Neurol 2007 Nov;62(5):504-14.  
PMID: 17879969
- van Veen T, Nielsen J, Berkhof J, Barkhof F, Kamphorst W, Bø L, Ravid R, Verweij CL, Huitinga I, Polman CH, Uitdehaag BM  
CCL5 and CCR5 genotypes modify clinical, radiological and pathological features of multiple sclerosis.  
J Neuroimmunol 2007 Oct;190(1-2):157-64. Epub 2007 sep 19  
PMID: 17884183
- Totland C, Aarseth J, Vedeler C  
Hu and Yo antibodies have heterogeneous avidity.  
J Neuroimmunol 2007 Apr;185(1-2):162-7. Epub 2007 mar 2  
PMID: 17336396
- Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, Scheie D, Johannesen TB, Mella O, Espeland A  
Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989-2003 : time trends in a 15-year national survey.  
Cancer 2007 Oct;110(8):1803-14.  
PMID: 17721992
- Figved N, Myhr KM, Larsen JP, Aarsland D  
Caregiver burden in multiple sclerosis: the impact of neuropsychiatric symptoms.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Oct;78(10):1097-102. Epub 2007 jan 19  
PMID: 17237144
- Hensiek AE, Seaman SR, Barcellos LF, Oturai A, Eraksoi M, Cocco E, Vecsei L, Stewart G, Dubois B, Bellman-Strobl J, Leone M, Andersen O, Bencsik K, Booth D, Celius EG, Harbo HF, Hauser SL, Heard R, Hillert J, Myhr KM, Marrosu MG, Oksenberg JR, Rajda C, Sawcer SJ, Sørensen PS, Zipp F, Compston DA  
Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis.  
Neurology 2007 Jan;68(5):376-83.  
PMID: 17261686
- Nortvedt MW, Riise T, Frugård J, Mohn J, Bakke A, Skår AB, Nyland H, Glad SB, Myhr KM  
Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis.  
Mult Scler 2007 Jan;13(1):106-12.  
PMID: 17294618
- Harbo HF, Utsi E, Lorentzen AR, Kampman MT, Celius EG, Myhr KM, Lie BA, Mellgren SI, Thorsby E  
Low frequency of the disease-associated DRB1\*15-DQB1\*06 haplotype may contribute to the low prevalence of multiple sclerosis in Sami.  
Tissue Antigens 2007 Apr;69(4):299-304.  
PMID: 17389012
- Wolff AS, Myhr KM, Vedeler CA, Husebye ES  
Fc-gamma receptor polymorphisms are not associated with autoimmune Addison's disease.  
Scand J Immunol 2007 Jun;65(6):555-8.  
PMID: 17523948

Datta P, Harbo HF, Ryder LP, Akesson E, Benedikz J, Celius EG, Andersen O, Myhr KM, Sandberg-Wollheim M, Hillert J, Svejgaard A, Sorensen PS, Spurkland A, Oturai A  
A follow-up study of Nordic multiple sclerosis candidate gene regions.  
Mult Scler 2007 Jun;13(5):584-9. Epub 2007 feb 9  
PMID: 17548436

Lode K, Larsen JP, Bru E, Klevan G, Myhr KM, Nyland H  
Patient information and coping styles in multiple sclerosis.  
Mult Scler 2007 Jul;13(6):792-9. Epub 2007 feb 16  
PMID: 17613608

Arneberg R, Rajalahti T, Flikka K, Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Myhr KM, Vedeler CA, Ulvik RJ, Kvalheim OM  
Pretreatment of mass spectral profiles: application to proteomic data.  
Anal Chem 2007 Sep;79(18):7014-26. Epub 2007 aug 21  
PMID: 17711295

Harbo HF, Mørk S, Vedeler C, Myhr KM  
[Multiple sclerosis biobank established]  
Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Sep;127(17):2276.  
PMID: 17828328

### 43 forskningspublikasjoner i 2007

Kjell-Morten Myhr  
Mutippel Sklerose  
Medisinsk Informasjon - kunnskapsbasert faglig oppdatering. 2007;01:6-10.

Kjell-Morten Myhr og Harald Nyland  
Mutippel Sklerose  
Nevrologi og Nevrokirurgi - Fra barn til voksen. eds. L Gjerstad, O H Skjeldal og E Helseth. Vett og Viten, Oslo 2007 utg. 4: 479-90

Kjell-Morten Myhr og Hanne F. Harbo.  
Nyåpnet biobank trenger blodprøver  
MS bladet, MS forundet i Norge, våren 2007

Kjell-Morten Myhr  
Påvirker klimaet effekten av fysioterapi ved mutippel sklerose?  
MS nøkkelen, Bergen og Omegn MS forening, vår 2007

A Seewann, H Vrenken, E Blezer, C v Urk, A v der Toorn, J Castelijns, C. Polman, P Pouwels, F Barkhof, L. Boe, J.J.G. Geurts  
Addressing the enigma of invisible pathol. in MS: a multimodal approach to characterise normal and diffuse abnormal white matter  
European Neurological Society, 7th meeting, Rhodes, Greece, 2007

R Ulvik, Frode S. Berven, Ann C. Kroksveen, Magnus Berle, Tarja Rajalahti, Kristian Flikka, Reidar Arneberg, Kjell-Morten Myhr, Christian Vedeler, Olav M. Kvalheim  
Betydning av preanalytisk standardisering i diagnostisk proteomikk  
Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi, vårmøtet 2007

Grønning M, Vedeler C  
Spinalvæskeundersøkelser  
Nevrologi og Nevrokirurgi - Fra barn til voksen. eds. L Gjerstad, O H Skjeldal og E Helseth. Vett og Viten, Oslo 2007 utg. 4: 131-136.

Kjell-Morten Myhr  
Norsk mutippel sklerose register og biobank.  
Medisinsk Informasjon - kunnskapsbasert faglig oppdatering. 2007;01:6-11-12

Kornrud U, Jota PA, Haugstad R, Wehus R, Nortvedt MW.  
MS pasienter må ha tettere oppfølging.  
Sykepleien 2007;05:68-69

H. Aurlen, I.O. Gjerde, J.H. Aarseth, B. Karlsen, H. Skeidsvoll, N.E. Gilhus  
FOCAL EPILEPTIFORM ACTIVITY DESCRIBED BY A LARGE COMPUTERISED EEG DATABASE  
European Federation of Neurological Societies, EFNS, 11th meeting, Brussels 2007

J. Dahl, K.M. Myhr, A.K. Daltveit, R. Skjerven, N.E. Gilhus  
SMOKING HABITS OF PREGNANT MS WOMEN  
European Federation of Neurological Societies, EFNS, 11th meeting, Brussels 2007

Olav M. Kvalheim, Tarja Rajalahti, Reidar Arneberg, Frode S. Berven, Ann C. Kroksveen, Magnus Berle5, Kjell-Morten Myhr, Christian A. Vedeler, Rune J. Ulvik.  
Analysis of proteomic profiles  
10th Scandinavian Symposium on Chemometrics, 2007, Lappeenranta Finland

Bjørn Svendsen, Jan H Aarseth, Harald Nyland, Kjell-Morten Myhr  
Økonomisk analyse av behandling av MS pasienter med Tysabri i Norge  
SNF-rapport nr.09/07, Samfunns- og Næringslivsforskning, NHH 2007

T Smedal, KM Myhr, O Gjelsvik, B Gjelsvik, A Beiske, SB Glad, AB R Skår, KA Huser, JH Aarseth, LI Strand  
Klimaets innvirkning på effekt av treningsopphold med fokus på fysioterapi ved Multipel Sklerose (MS)  
Rehabiliteringsuken 2007, Haukeland Universitetssykehus

Tarja Rajalahti, Reidar Arneberg, Frode S. Berven, Ann C. Kroksveen, Magnus Berle, Kjell-Morten Myhr, Christian A. Vedeler, Rune J. Ulvik, and Olav M. Kvalheim  
Biomarker detection by target projection of mass spectral profiles: Application to proteomic data  
10th Scandinavian Symposium on Chemometrics, 2007, Lappeenranta Finland

Reidar Arneberg, Tarja Rajalahti, Kristian Flikka, Frode S. Berven, Ann C. Kroksveen, Magnus Berle, Kjell-Morten Myhr, Christian A. Vedeler, Rune J. Ulvik, and Olav M. Kvalheim  
Pretreatment of mass spectral profiles: Application to proteomic data  
10th Scandinavian Symposium on Chemometrics, 2007, Lappeenranta Finland

Randi Haugstad et al.  
Quality information and patients expectation in immunomodulating treatment in MS  
Forskingskolen 2007, Haukeland Universitetssykehus

A Beiske, T Smedal, KM Myhr, O Gjelsvik, B Gjelsvik, SB Glad, AB R Skår, KA Huser, JH Aarseth, LI Strand  
Klimaets innvirkning på effekt av treningsopphold med fokus på fysioterapi ved Multipel Sklerose (MS)  
Rehabiliteringsuken 2007, Akershus Universitetssykehus

ABR Skår, R Haugstad, KM Myhr  
Temadager for mennesker med ny diagnostisert multipel sklerose og deres pårørende  
Rehabiliteringsuken 2007, Haukeland Universitetssykehus

Glad S.  
Du ser så frisk ut. Usynlige MS-plager  
MS-bladet 2007;5:16

Frode S. Berven, Ann C. Kroksveen, Magnus Berle, Tarja Rajalahti, Kristian Flikka, Reidar Arneberg, Kjell-Morten Myhr, Christian Vedeler, Olav M. Kvalheim, Rune J. Ulvik.  
The influence of pre-analytical variables on the low MW CSF proteome  
PROTEOMICS - Clinical Applications 2007;7:699-711.

F Berven FS, Berle M, Flikka K, Kroksveen AC, Olausson S, Myhr KM, Vedeler C, Arneberg R, Rajalahti T, Kvalheim OM, Ulvik RJ.  
The influence of pre-analytical variables on the low MW CSF proteome  
6th Dutch Endo-Neuro-Psycho meeting (2007), Doorwerth, the Netherlands

Kroksveen AC, Berle M, Flikka K, Arneberg R, Rajalahti T, Kvalheim OM, Myhr, KM, Vedeler C, Ulvik RJ, Berven FS.  
Influence of pre-analytical factors and different fractionation procedures on the cerebrospinal fluid proteome  
Joint SEProt-EuPA Congress (2007), Valencia, Spain

E.C. Tallantyre, C.H. Polman, L. Bø, N. Evangelou  
Primary progressive MS shows different axonal and demyelinating pathology compared to secondary progressive disease.  
Multiple Sclerosis 2007; Suppl.ECTRIMS: P361

A.Seewann, H.Vrenken, L.Bø, E.Blezer, C.van Urk, A. Van der Toorn, J.A. Castelijns, C.H. Polman, P.J.W. Puwels, F. Barkhof, J.J.G. Geurts.  
Addressing the enigma of invisible pathology in multiple sclerosis. A multimodal approach to characterise diffusively abnormal a  
Multiple Sclerosis 2007; Suppl. ECTRIMS: P265

J.J.G. Geurts, L.Bø, S.D: Rosendaal, T. Hazes, R.Daniels, F. Barkhof, M.P. Witter, I. Huitinga, P. van der Valk.  
Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis  
Multiple Sclerosis 2007; Suppl. ECTRIMS: P477

E.C. Tallantyre, L. Bø L, N. Evangelou.  
Secondary progressive multiple sclerosis has more axonal loss in the spinal cord than primary progressive.  
Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 78 (9): 1033-1033 103 Sep 2007

Øivind Fredvik Grytten Torkildsen  
Bruk av immunmodulerende behandling for MS i Norge  
MS bladet. 2007; 3

Lorentzen ÅR, Smestad C, Lie BA, Oturai AB, Åkesson E, Saarela J, Myhr KM, Vartdal F, Celius EG, Sørensen PS, Hillert J, Spurkland A, Harbo HF  
The SH2D2A gene and susceptibility to multiple sclerosis  
Association of british neurologists joint with the Norwegian neurological society. Autumn meeting 2007

N. Grytten Torkildsen, S.A. Lie, J.H. Aarseth, H. Nyland, K-M. Myhr  
Cancer relatert mortalitet blant pasienter med multipel sklerose

Norsk nevrologisk forening, Nevrodager, Oslo Nov. 2007

Geir Risberg, Rune Midgard, Jan Harald Aarseth, Harald Nyland, Kjell-Morten Myhr  
Den første epidemiologiske studie av multippel sklerose i Oppland fylke  
Norsk nevrologisk forening, Nevrodager, Oslo Nov. 2007

JH Aarseth, HF Harbo, Mats Ingdal, CA Vedeler, SJ Mørk, KM Myhr  
Status for Norsk Multippel Sklerose-register og –biobank  
Norsk nevrologisk forening, Nevrodager, Oslo Nov. 2007

K-M Myhr, NA Grytten Torkildsen, HI Nyland, JH Aarseth 10.30-10.45  
JH Aarseth  
Hvordan påvirker debutalder og kjønn overlevelse og død ved MS?  
Norsk nevrologisk forening, Nevrodager, Oslo Nov. 2007

K-M Myhr, NA Grytten Torkildsen, HI Nyland,

Øivind Torkildsen, Linn Anne Brunborg, Kjell-Morten Myhr, Lars Bø  
Etablering av cuprizonmodellen for multippel sklerose  
Norsk nevrologisk forening, Nevrodager, Oslo Nov 2007

B. Svendsen, J.H. Aarseth, H. Nyland, K-M. Myhr  
Economic analysis of treatment of multiple sclerosis with Tysabri alternative to standard disease-modifying drugs in Norway  
Multiple Sclerosis 2007; Suppl. ECTRIMS: P860

S.B. Glad, H. Nyland, J.H. Aarseth, K-M. Myhr  
Benign multiple sclerosis: a temporary condition  
Multiple Sclerosis 2007; Suppl. ECTRIMS: P328

A.G. Beiske, T. Smedal, S.B. Glad, O. Gjelsvik, B. Gjelsvik, A.B.R. Skår, K.A. Huser, J.H. Aarseth, K-M. Myhr  
Individualised physiotherapy improved fatigue score in patients with multiple sclerosis  
Multiple Sclerosis 2007; Suppl. ECTRIMS: P432

N. Grytten Torkildsen, S.A. Lie, J.H. Aarseth, H. Nyland, K-M. Myhr  
Cancer-related mortality among patients with multiple sclerosis, 1953-2003  
Multiple Sclerosis 2007; Suppl. ECTRIMS: P327

J. Dahl, K.M. Myhr, A.K. Daltveit, N.E. Gilhus  
Perinatal factors and later development of multiple sclerosis  
Multiple Sclerosis 2007; Suppl. ECTRIMS: P311

N. Grytten Torkildsen, Ø.F. Grytten Torkildsen, J.H. Aarseth, H. Nyland, D. Aarsland, K-M. Myhr  
Increasing prevalence of multiple sclerosis in the elderly in western Norway  
Multiple Sclerosis 2007; Suppl. ECTRIMS: P326

K. Lode, E. Bru, G. Klevan, K.M. Myhr, H. Nyland, J.P. Larsen  
The influence of depressive symptoms on coping in newly diagnosed patients with multiple sclerosis  
Multiple Sclerosis 2007; Suppl. ECTRIMS: P415

N. Grytten Torkildsen, Ø.F. Grytten Torkildsen, K-M. Myhr  
County of residence is a predictor of access to immunomodulatory treatment in Norway  
Multiple Sclerosis 2007; Suppl. ECTRIMS: P325

Ø.F. Torkildsen, H. Nyland, K-M. Myhr  
EBV reactivation and multiple sclerosis  
Multiple Sclerosis 2007; Suppl. ECTRIMS: P483

### **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Nanna Figved  
Neuropsychiatric aspects of multiple sclerosis  
Disputert: November 2007  
Hovedveileder: Dag Årslund

### **38 forskningsprosjekt i 2007**

Julie Dahl, Helse Bergen HF  
Morkake undersøkelse hos kvinner med multippel sklerose  
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF  
Registrering av effekt og bivirkninger i et langsiktig perspektiv ved natalizumab behandling ved MS  
Prosjektperiode: 2007 - 2012

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

Frode Berven, Universitetet i Bergen  
NOGO-A - a biomarkers in multiple sclerosisBiomarkers in multiple sclerosis?  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Trond Riise, Universitetet i Bergen  
A historical cohort study on multiple sclerosis among offshore workers in the petroleum industry in Norway  
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF  
Firategrast behandling ved atakkvis MS  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Kirsten Lode, Helse Stavanger HF  
Mestring ved MS  
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Sonia Gavasso, Universitetet i Bergen  
Intracellulær signaloverføring i leukocytter og nøytraliserende antistoff mot immunmodulerende behandling ved MS  
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Nina Grytten Torkildsen, Helse Bergen HF  
Overlevelse av multipel sklerose i Hordaland 1953-2003  
Prosjektperiode: 2004 - 2008

Nina Grytten Torkildsen, Helse Bergen HF  
Insidens og prevalens av MS i Hordaland 1953-2003  
Prosjektperiode: 2004 - 2007

Nina Grytten Torkildsen, Helse Bergen HF  
Psykososiale betingelser ved multipel sklerose  
Prosjektperiode: 2004 - 2008

Øivind Fredvik Grytten Torkildsen, Helse Bergen HF  
Epstein-Barr virus reaktivering og MS  
Prosjektperiode: 2007 - 2007

Øivind Fredvik Grytten Torkildsen, Helse Bergen HF  
Rakitt og multipel sklerose  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Øivind Fredvik Grytten Torkildsen, Helse Bergen HF  
Etablering av cuprizonmodellen for MS  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Nina Grytten Torkildsen, Helse Bergen HF  
Behandlingspraksis for MS i Norge  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Margitta Kampman, Nasjonal institusjon  
Kjønnratio og fødselsmåned for MS-pasienter i Norge  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Tori Smedal, Helse Bergen HF  
Klimaets innvirkning på effect av fysioterapi ved multipel sklerose (MS)  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Solveig B Glad, Helse Bergen HF  
Sykdomsforløp og prognose ved multipel sklerose  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Randi Haugstad, Helse Bergen HF  
Compliance ved immunmodulerende behandling ved MS  
Prosjektperiode: 2003 - 2007

Ole Petter Dahl, Nasjonal institusjon  
Epidemiologisk og klinisk kartlegging av MS i Nord-Trøndelag  
Prosjektperiode: 2003 - 2009

Nanna Figved, Helse Stavanger HF  
Nevropsykiatriske symptomer ved MS  
Prosjektperiode: 2002 - 2008

Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF  
Interferonbehandling sammenliknet med placebo ved første symptom som kan indikere senere utvikling av atakkvis MS  
Prosjektperiode: 2002 - 2008

Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF  
Glatirameracetat behandling sammenliknet med placebo ved første symptom som kan indikere senere utvikling av atakkvis MS  
Prosjektperiode: 2004 - 2009

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

Lars Bø, Helse Bergen HF  
Immunhistokjemisk og genespresjonsstudier av MS lesjoner i CNS  
Prosjektperiode: 2001 - 2009

Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF  
Nøytraliserende antistoffer ved interferon-behandling ved MS  
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF  
Nøytraliserende antistoffer ved natalizumab behandling ved MS  
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF  
Omega-3 fettsyrebehandling ved multipel sklerose  
Prosjektperiode: 2004 - 2017

Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF  
Norsk multipel sklerose register og biobank  
Prosjektperiode: 2006 - 2014

Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF  
Sykdomsspesifikke markører ved multipel sklerose for tidlig diagnostikk og evaluering av prognose og behandlingsrespons  
Prosjektperiode: 2006 - 2012

Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF  
Prekliniske manifestasjoner ved multipel sklerose  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Julie Dahl, Helse Bergen HF  
Multipel sklerose og svangerskap  
Prosjektperiode: 2003 - 2007

Jan Harald Aarseth, Helse Bergen HF  
Er risiko for multipel sklerose forbundet med fødselsmåned  
Prosjektperiode: 2005 - 2007

Geir Risberg, Nasjonal institusjon  
MS epidemiologi i Oppland  
Prosjektperiode: 2002 - 2008

Bjørn Svendsen, Nasjonal institusjon  
Helseøkonomiske studier ved multipel sklerose  
Prosjektperiode: 2003 - 2008

Bjørn Svendsen, Nasjonal institusjon  
Multipel sklerose-kartlegging av konsekvenser og evaluering av behandling med visse medisiner. En økonomisk tilnærming  
Prosjektperiode: 2002 - 2008

Antonie G Beiske, Nasjonal institusjon  
Non-motoriske symptomer ved multipel sklerose  
Prosjektperiode: 2002 - 2008

Anne Britt R Skår, Helse Bergen HF  
Alternativ behandling ved multipel sklerose  
Prosjektperiode: 2003 - 2007

### **Etablerte kvalitetsverktøy**

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Norsk MS Register og Biobank, 2001
- Biobank
  - Norsk MS Register og Biobank, 2007
- Faglig retningslinje
  - Anbefalinger ved natalizumab (Tysabri®) behandling, 2007 , 2007



- Nasjonal analysetilbud for nøytraliserende antistoffer mot natalizumab, 2007
- Nasjonal analysetilbud for nøytraliserende antistoffer mot interferon-beta, 2006
- Guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: EFNS task force on treatment of MS relapses, 2005
- Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in MS, 2005
- Nye diagnose kriterier for multipel sklerose, 2003
- Bruk av MR i diagnostikk av multipel sklerose, 2003
- Utredning og behandling av multipel sklerose, 2000

### Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Høstmøte Bergen og omegn MS forening, høst 2007, Kurs
  - Jubileumsmøte Fredrikstad MS forening, høst 2007, Kurs
  - MS konferansen (region-Vest); Bergen høst 2007, Kurs
  - MS skole for nydiagnostiserte pasienter og pårørende, Pasienter og pårørende, Kurs
  - MS konferansen (nasjonal); Oslo 2007, Konferanse
  - MS foreningen i Haugesund, Seminar
  - Ålesund MS forening vår 2007, Seminar
- Spesialisthelsetjenesten
  - Kurs nr.:B-22490 - Nevrorehabilitering og behandling av MS og andre kroniske nevrologiske sykdommer. UiB/Dnlf.; Bergen 2007, Kurs
  - O-22415: MS og andre demyeliniserende sykdommer i CNS; UiO/Dnlf - FORELESNING, Kurs
  - UiB/HUS: Nevrokjemi og nevrofarmakologi: UiB/Dnlf - FORELESNING, Kurs
  - Environmental risk factors in MS. Symposium. Årsmøte for Norsk Nevrologisk Forening, Oslo høst 2007, Seminar
  - Norsk Multipel Sklerose Register og Biobank. Åpningsmøter Oslo 23. mars 2007, Seminar
- Helsepersonell
  - Hjernekraft - Fokus på nye metoder i MS behandling; Tromsø vår 2007, Konferanse
  - MS konferansen (nasjonal); Oslo 2007, Konferanse
- Media
  - Diverse intervjuer i MS bladet; MS forbundet i Norge, Intervjuer/oppslag i media
  - Diverse intervjuer i MS nøkkelen; Bergen og omegn MS forening, Intervjuer/oppslag i media
  - MS behandling - natalizumab; TV2, Intervjuer/oppslag i media
  - MS behandling i Kvinner og Klær, Intervjuer/oppslag i media

### Utdanning av helsepersonell

Etterutdanning av helsepersonell: 12 timer  
 Videreutdanning av helsepersonell: 18 timer  
 Grunnutdanning av helsepersonell: 30 timer

## Referansegruppe - faglig forankring

Svein Ivar Mellgren ([Svein.Ivar.Mellgren@unn.no](mailto:Svein.Ivar.Mellgren@unn.no)), Helse Nord RHF  
 Harald Hovdal ([Harald.Hovdal@stolav.no](mailto:Harald.Hovdal@stolav.no)), Helse Midt-Norge RHF  
 Christian Lund ([Christian.Lund@rikshospitalet.no](mailto:Christian.Lund@rikshospitalet.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Elisabeth Gulowsen Celius ([ElisabethGulowsen.Celius@ulleva.no](mailto:ElisabethGulowsen.Celius@ulleva.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Elise Tandberg ([eta@SIR.no](mailto:eta@SIR.no)), Helse Vest RHF

Rapporten er forelagt og godkjent av referansegruppen med følgende kommentarer:

Referansegruppen tar rapporten til etterretning og vil uttrykke at Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose har hatt stor og imponerende aktivitet på alle relevante felter. Ett medlem av referansegruppen har stilt spørsmålsteget ved rapportering av medarbeideres vitenskapelig virksomhet utenfor MS-feltet. Det dreier seg imidlertid, etter undertegnede vurdering, om forskning der de aktuelle personene har hatt spesiell kompetanse, f. eks. innenfor nevroepidemiologi. Konklusjon: Rapporten anses å være meget tilfredsstillende.

For referansegruppen,  
 Svein Ivar Mellgren  
 Professor dr.med., overlege  
 Nevrologisk avd, IKM, Med.fak., Universitetet i Tromsø/Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB5:

## Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi

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

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

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

[www.nephro.no/](http://www.nephro.no/)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Det norske nyrebiopsiregisteret/kompetansesenteret har siste året økt sin aktivitet med at flere forskningsgrupper har startet opp nye forskningsprosjekt. Vi har publisert to store arbeider der vi har koblet registerdata med data fra det Medisinsk fødselsregister og vi har vist at mødre med preeklampsi (svangerskapsforgiftning) har økt forekomst av nyresykdom som undersøkes med nyrebiopsi. I et oppfølgingsarbeid der vi har bruk data fra Norsk nefrologi- register, har vi vist at disse mødrene har 15-20 ganger hyppigere nyresvikt enn de som ikke har preeklampsi. Barn født i svangerskap med preeklampsi går det forbausende bra med, men de har en fordoblet hyppighet av nyresvikt.

Videre har vi vist at det er en klar sammenheng mellom en spesiell type nyresykdom (membranøs glomerulonefritt) og kreft av ulike slag. Denne sammenhengen holder seg utover tidspunktet da man oppdager sykdommen og ser ut til å vare i mer enn 15 år. Dette taler for at det er felles mekanismer som framkaller sykdommen og at kreft som sådan ikke er årsak til sykdommen.

Medisinsk avdeling har blitt et senter for Fabry sykdom og data fra disse pasientene lagres i Det norske nyrebiopsi registeret. Disse pasientene får en meget kostbar behandling og re- biopsier sammen med klinisk vurdering gir en god styring av denne virksomheten. Vi deltar i et internasjonalt konsensus arbeid som skal legge grunnlag for klassifikasjon av Fabry biopsier. Vi har fått akseptert et arbeid som viser overraskende store forandringer i biopsier fra barn med Fabrys sykdom.

Registeret vil starte to nye undersøkelser. En undersøkelse vil studere betydning av nyrebiopsi hos barn og en annen vil studere betydning av nyrebiopsi hos gamle. Dette vil gi oss informasjon om resursbruken og hva som terapeutisk kommer ut av denne virksomheten i disse to pasientgruppene.

Følgende forskere arbeider ved registeret: Cand med Bjørneklett (nyresykdom og kreft), dr. med Bjørn Egil Vikse, postdoc (Nyresykdom og preeklampsi), Cand med Miriam Sandvik (starter 1. mars 2008): Nyresykdom og kardovasculære lidelser, Cand med Camilla Tøndel: Nyresykdom hos barn (starter 1 mars 2008) og Kristin Sæle (startet 1 jan 2008): Nyresykdom hos eldre.

### **Evaluering**

Det norske Nyrebiopsi registeret er blitt det største registeret i verden for pasienter med nyrebiopsi. Vi har en rekke forskere som nå starter opp etter å ha fått stipend fra ulike instanser (Nasjonalforingen, Universitet i Bergen, Helse Vest). Registeret størrelse tillater at mange analyser kan utføres med stor styrke og vi kobler nå våre data med en rekke andre registre i Norge. Den vider aktivitet tar sikte på å analysere nyrebiopsier med gen- og proteinteknikker. Her har vi søkt om en teknisk stilling og driftsmidler. Registeret vil da kunne ta spranget fra epidemiologisk forskning til molekylærbiologisk forskning der de fleste teknikker er utviklet via den eksperimentelle virksomheten som Nyreforskning avdelingen (Renal Research Group) har drevet med i over 30 år. Hensikten er å utvikle translasjonsforskningen videre.

## Nøkkeltall 2007

Årsverk: 2,50

- Nyhenviste pasienter
  - Helse Vest RHF: 486

**ICD-10 koder:** N00-N18, M31

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007

Bjørneklett R, Vikse BE, Svarstad E, Aasarød K, Bostad L, Langmark F, Iversen BM  
 Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients.  
 Am J Kidney Dis 2007 Sep;50(3):396-403.  
 PMID: 17720518

### 1 forskningspublikasjon i 2007

Vikse BM, Irgens LM, Hallan S, Iversen BM  
 Low birth weight increases risk for end-stage renal disease  
 JASN, Epub des.2007

### 6 forskningsprosjekt i 2007

Einar Svarstad og Leif Bostad, Helse Bergen HF  
 Klassifisering av Fabryssykdom  
 Prosjektperiode: 2006 - 2010

Bjørn Egil Vikse, Helse Bergen HF  
 Nyresykdom hos eldre  
 Prosjektperiode: 2007 - 2010

Einar Svarstad, Helse Bergen HF  
 Nyresykdom hos unge  
 Prosjektperiode: 2007 - 2010

Bjørn Egil Vikse, Helse Bergen HF  
 Preeclampsi og hjertekarsykdom  
 Prosjektperiode: 2007 - 2010

Bjarne M. Iversen, Helse Bergen HF  
 Preeclampsi og nyresykdom  
 Prosjektperiode: 2006 - 2009

Bjarne M. Iversen, Universitetet i Bergen  
 Prognose ved nefrotisk syndrom  
 Prosjektperiode: 2006 - 2009

### Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Det Norske Nyrebiopsiregister, 1988

### Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Helsepersonell
  - Biopsikonferanser, Konferanse

### Utdanning av helsepersonell

Etterutdanning av helsepersonell: 50 timer

## Referansegruppe - faglig forankring

Harald Årseth ([Harald.Aarseth@ntnu.no](mailto:Harald.Aarseth@ntnu.no)), Helse Midt-Norge RHF  
 Andreas Hartmann ([anders.hartmann@rikshospitalet.no](mailto:anders.hartmann@rikshospitalet.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Bjarne M. Iversen ([Bjarne.Iversen@med.uib.no](mailto:Bjarne.Iversen@med.uib.no)), Helse Vest RHF  
 Leif Bostad ([Leif.Bostad@helse-bergen.no](mailto:Leif.Bostad@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB6:

## Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)

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

---

Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) er tilknyttet Laboratorium for klinisk biokjemi (LKB) ved Haukeland Universitetssykehus (HUS), og arbeider for å bedre diagnostikk, profylakse og behandling av porfyri pasienter i hele landet. NAPOS driver med biokjemisk og genetisk diagnostikk samt FoU arbeid, og gir veiledning om behandling og oppfølging av personer med porfyri til helsearbeidere og pasienter. Virksomheten drives på LKB i samarbeid med Senter for medisinsk genetikk og molekylær medisin ved HUS. Det drives utstrakt genetisk veiledning og prediktiv diagnostikk. NAPOS driver i tillegg et nettverkssamarbeid med andre sykehusavdelinger og primærleger, og har også en referansegruppe med bred faglig og geografisk sammensetning. NAPOS har årlig møte med referansegruppen, og deltar også på møter som arrangeres av Avdeling for Rehabilitering og sjeldne funksjonshemmingar i Sosial- og Helsedirektoratet. NAPOS driver med FoU arbeid og er med i styringsgruppen for EU - prosjektet EPNET - European Porphyria Network.

[www.napos.no](http://www.napos.no)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

#### **Pasientbehandling og oppfølging av pasienter**

NAPOS gir råd angående diagnostikk og behandling av porfyri til helsearbeidere og pasienter. 1073 rutineprøver fra 852 ulike pasienter, samt 160 prosjektprøver er analysert. 3614 biokjemiske og 76 genetiske analyser er utført. 44 nye pasienter fikk porfyridiagnose (26 PCT, 16 AIP, 1 PV, 1 EPP). 12 ulike mutasjoner ble funnet, en av disse er ikke påvist i Norge tidligere. Det er utført 104 genetiske veiledningssamtaler og 17 polikliniske konsultasjoner i 2007.

#### **Utdanning av helsepersonell**

NAPOS arrangerte et todagers etterutdanningskurs for leger om porfyrisykdommer (godkjent av Den norske Lægeforening). NAPOS har løpende kontakt med helsepersonell over hele landet både per telefon, e-post og brev, vedrørende alt fra diagnostikk til behandling. Nettsiden [www.napos.no](http://www.napos.no), som holdes oppdatert med informasjon og rutineskriv for leger og helsepersonell, hadde 7994 treff i 2007 (i gjennomsnitt 21 treff/dag). NAPOS holdt foredrag for ulike grupper av helsepersonell i 2007. Totalt hadde NAPOS 12 timer undervisning for helsepersonell i 2007.

#### **Forskning**

I 2007 ble to vitenskapelige artikler publisert, samt 5 abstracts på internasjonale kongresser. To dr. gradskandidater, 1 mastergradskandidat og 2 medisinstudenter er tilknyttet NAPOS. FoU knyttes til porfyriregisteret, diagnostikk, studier av retikulocytter og hemesyntese, epidemiologisk forskning, medikamentutprøving og medikamentdatabasen. Ekstern støtte: 50.000 kr (midler til kvalitetsregister fra Helse Vest). NAPOS sitter i styringsgruppen for den europeiske organisasjonen European Porphyria Initiative (EPI) og deltok på to styringsgruppemøter i EPI i 2007. NAPOS er også med i et felles europeisk EU-prosjekt (EPNET) som skal (a) kartlegge forekomst av porfyri i Europa, (b) innhente data om behandling av porfyrisykdom i Europa, (c) undersøke hvilke medikamenter som kan være skadelige for personer med akutt porfyri og (d) etablere et nettverk av spesialistlaboratoriesentre som skal få tilsendt kvalitetskontrollmateriale. NAPOS leder punkt "c" og "d". 20 land er involvert og NAPOS deltok på to styringsgruppemøter for EPNET-prosjektet i 2007. NAPOS deltar i SINTEFs prosjekt for å kartlegge hyppighet og tilbud til personer med sjeldne diagnoser, bla porfyri.

#### **Undervisning og opplæring av pasienter og pårørende**

NAPOS besvarer spørsmål fra pasienter og gir støtte i forbindelse med sykehusinnleggelse og medisinbruk. Vi lager brosjyrer og ID-kort til pasienter, og spesifikk pasientinformasjon ligger på NAPOS sin nettside. I 2007 ble det laget brosjyrer om Arvetilførsel av kopper (HCP) og Porphyria

variegata (PV), samt informasjonsmateriell om betakarotenbehandling for pasienter med erythropoietisk protoporfyri (EPP). NAPOS samarbeider med pasientforeningene, og en representant fra NAPOS deltok på årsmøtet til Porfyriforeningen i Nordland. NAPOS hadde to kontaktmøter med Avdeling for Rehabilitering og sjeldne funksjonshemmingar i SHdir.

I september 2007 arrangerte vi et todagers kurs for 149 pasienter og pårørende på Solstrand Hotel & Bad utenfor Bergen. Kurset omhandlet bl.a. symptomer, behandling, genetisk testing, legemidler og porfyriforskning. NAPOS hadde totalt 14 timer undervisning for pasienter og pårørende i 2007.

### **Evaluering**

I 2007 er det diagnostisert 44 nye pasienter med porfyri hvilket er betydelig lavere enn for de siste årene (ca. 70 - 100). Dette kan tyde på at vi nå begynner å få kartlagt antall pasienter med porfyri i Norge. En annen forklaring er at vi i store deler av 2007 var uten genetisk veileder. Det ble undersøkt noe færre pasienter, og det har vært færre veiledningssamtaler enn 2006. Dette kan tilskrives mangel på genetisk veileder. Kurs for ca. 150 pasienter og pårørende ble arrangert i år og takket være tilførsel av økte midler, vil dette nå bli en årlig foreteelse med ulike pasientgrupper hvert år. NAPOS er fra og med i år med i styringsgruppen for European Porphyria Network (EPNET) som er et EU finansiert prosjekt som omfatter 20 porfyrisentre i Europa. NAPOS har ansvar for 2 av 4 hovedprosjekter i EPNET. NAPOS deltar også i styringsgruppen for European Porphyria Initiative (EPI). Porfyriregisteret øker i omfang og vil bli brukt for å bedre pasientbehandling og til forskning.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 5,31

- Behandlede pasienter
  - Helse Vest RHF: 36
  - Helse Sør-Øst RHF: 2
  - Helse Nord RHF: 1

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

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Thunell S, Pomp E, Brun A  
 Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias.  
 Br J Clin Pharmacol 2007 Nov;64(5):668-79. Epub 2007 jun 19  
 PMID: 17578481

### **7 forskningspublikasjoner i 2007**

Haugen J, Mikalsen S, Støle E, Aarsand AK, Brun A, Sandberg S  
 Bli kjent med: Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer (NAPOS)  
 Paraplyen - Tidsskrift for Hordaland og Sogn og Fjordane legeföreninger. Nr.2 årg.17 2007

Sandberg S  
 An overview of the Porphyria Centres participating in the European Porphyria Initiative: Are we doing the right things right?  
 Porphyrins and Porphyrias Congress, Rotterdam 2007

Brun A, Thunell S, Pomp EFO  
 The EPNET project: Improved information about safe drugs for patients with an acute porphyria in Europe  
 Porphyrins and Porphyrias Congress, Rotterdam 2007

Thunell S, Pomp E, Brun A  
 A method for systematic drug safety estimates in the presence and absence of clinical data  
 Porphyrins and Porphyrias Congress, Rotterdam 2007

Floderus Y, Sandberg S, Harper P  
 External quality assessment of three erythrocyte enzyme assays used in porphyria  
 Porphyrins and Porphyrias Congress, Rotterdam 2007

Haugen J, Støle E, Sandberg S, Aarsand AK, Brun A  
 Porphyria ID cards - are they helpful for the patients?  
 Porphyrins and Porphyrias Congress, Rotterdam 2007

Deybach JC, Badminton M, Puy H, Sandberg S, Frank J, Harper P, Martasek P, Minder E, Parker S, Thunell S, Elder G

European porphyria initiative (EPI): Platform to develop a common approach to the management of porphyrias and promote research  
 Physiol Res 2006;55 (Suppl. 2):S67-S73 (ikke med i årsrapport for 2006)

## 12 forskningsprosjekt i 2007

Sverre Sandberg, Tore Morken, Solveig Mikalsen, Helse Bergen HF  
 Evaluering av sikkerhet og effekt ved subkutane bioresorberbare CUV1647-implantat hos pasienter med erythropoietisk protoporfyri  
 Prosjektperiode: 2007 - 2009

Lisbet Grut, Nasjonal institusjon  
 Sjeldne funksjonshemninger i Norge  
 Prosjektperiode: 2005 - 2008

Nirmala Ernest Jeyaraj, Universitetet i Bergen  
 Vevspesifikk regulering av jern- og hem-metabolismen i relasjon til behandling av pasienter med Erythropoietisk protoporfyri  
 Prosjektperiode: 2007 - 2008

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

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

Jørild Haugen, Sverre Sandberg, Helse Bergen HF  
 Porfyrier i Norge  
 Prosjektperiode: 2006 - 2008

Aasne Karine Aarsand, Helse Bergen HF  
 Differentiation between sporadic and familial porphyria cutanea tarda  
 Prosjektperiode: 2001 - 2008

Aasne Karine Aarsand, Helse Bergen HF  
 The excretion of porphyrins and porphyrin precursors in acute attacks of acute intermittent porphyria (AIP)  
 Prosjektperiode: 2005 - 2008

Atle Brun, Erik Pomp, Helse Bergen HF  
 Legemidler og akutte porfyrier: en internasjonal nettbasert legemiddeldatabase  
 Prosjektperiode: 2003 - 2017

Atle Brun, Sverre Sandberg, Nirthiga Vivekanathan, Universitetet i Bergen  
 Erythropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter  
 Prosjektperiode: 2005 - 2008

Atle Brun, Helse Bergen HF  
 Protection from phototoxic injury in Erythropoietic Protoporphyrin  
 Prosjektperiode: 2006 - 2008

Birte Lundhaug, Universitetet i Bergen  
 Nytteverdi av genetiske veiledningssamtaler ved porfyri  
 Prosjektperiode: 2006 - 2008

## Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Nasjonalt porfyriregister, 2002
- Biobank
  - Erythropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter, 2007
  - Biobank for Nasjonalt porfyriregister, 2002
  - Utskillelse av porfyriinforstadier og porfyriener i urin ved akutt intermitterende porfyri, 2004
  - Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriener i urin hos friske, 2004
  - Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriener i urin ved akutt intermitterende porfyri, 2002
- Faglig retningslinje
  - Det er utarbeidet faglige retningslinjer som finnes på [www.napos.no](http://www.napos.no) og [www.porphyrin-europe.com](http://www.porphyrin-europe.com), 2000

## Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Porfyrikurs på Solstrand Hotel & Bad høsten 2007 (149 deltakere, 13 timer undervisning), Kurs

- Foredrag på årsmøte Porfyriforeningen i Nordland, Seminar
- Hereditær koproporfyri (HCP) - Informasjon for pasienter, pårørende og helsepersonell, Veiledningsmateriell
- Informasjon om behandling med beta-karoten hos personer med sykdommen erythropoietisk protoporfyri (EPP), Veiledningsmateriell
- NAPOSSten - Nyhetsbrev fra Nasjonalt porfyriregister, Veiledningsmateriell
- Porphyrria variegata (PV) - Informasjon for pasienter, pårørende og helsepersonell, Veiledningsmateriell
- Helsepersonell
  - Foredrag på konferanse for forskerlinjestudenter på medisinstudiet, Tromsø, Konferanse
  - To foredrag og tre postere på den internasjonale kongressen Porphyrins & Porphyrias 2007, Rotterdam, Konferanse
  - Foredrag om genetisk veiledning/arvelige sykdommer, Barneklubben HUS, Seminar
  - FoU foredrag TAKO-senteret, Seminar
  - To foredrag på EPnet kick-off meeting, Rotterdam, Seminar
  - To foredrag Stavanger Universitetssykehus (SUS), Seminar
  - "Bli kjent med NAPOS" - artikkel i Paraplyen, Tidsskrift for Hordaland og Sogn og Fjordane legeföreninger, Intervjuer/oppslag i media

### Utdanning av helsepersonell

Grunnutdanning av helsepersonell: 2 timer

Etterutdanning av helsepersonell: 10 timer

## Referansegruppe - faglig forankring

Geir Tollåli ([Geir.Tollali@Nordlandssykehuset.no](mailto:Geir.Tollali@Nordlandssykehuset.no)), Helse Nord RHF  
 Per Anders Nygaard ([Per.Anders.Nygaard@rana.kommune.no](mailto:Per.Anders.Nygaard@rana.kommune.no)), Helse Nord RHF  
 Arne Sandvik ([arne.sandvik@ntnu.no](mailto:arne.sandvik@ntnu.no)), Helse Midt-Norge RHF  
 Arvid Heiberg ([arvid.heiberg@rikshospitalet.no](mailto:arvid.heiberg@rikshospitalet.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Jørgen Rønnevig ([Jorgen.Rikard.Ronnevig@rikshospitalet.no](mailto:Jorgen.Rikard.Ronnevig@rikshospitalet.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Jostein Lotsberg ([jostein.lotsberg@sthf.no](mailto:jostein.lotsberg@sthf.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Arne Hjemmen ([naah@online.no](mailto:naah@online.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Wivi-Ann Westgård ([porfyri@broadpark.no](mailto:porfyri@broadpark.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Sverre Sandberg ([sverre.sandberg@isf.uib.no](mailto:sverre.sandberg@isf.uib.no)), Helse Vest RHF  
 Aasne Karine Aarsand ([aasne.aarsand@helse-bergen.no](mailto:aasne.aarsand@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF  
 Torunn Fiskerstrand ([torunn.fiskerstrand@helse-bergen.no](mailto:torunn.fiskerstrand@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykkesidspunktet, følg med på <http://hoyspesial.ihelse.net/>

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB7:

## Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer

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

Nasjonalt senter for Tropemedisin og importerte infeksjonssenter (CTID) ligger faglig og administrativt inn under infeksjonsseksjonen ved medisinsk avdeling HUS og har ansvar for å inneha og formidle kunnskap om tropesykdommer. Dette innebærer følgende:

- aktiv forskningsvirksomhet
- å utvikle og videreføre samarbeid med faglige miljøer i Sør
- kurs og undervisning for leger, studenter og andre helsearbeidere nasjonalt, internasjonalt og lokalt
- egen nettside med medisinsk informasjon til helsearbeidere og allmennheten
- utredning og behandling av pasienter med tropesykdommer etter henvisning
- råd 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

[www.helse-bergen.no/avd/tropemedisin/](http://www.helse-bergen.no/avd/tropemedisin/)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

#### **Pasientbehandling**

Kompetansesenteret behandler eller gir råd om behandling av ca 300 polikliniske eller inneliggende pasienter årlig, og følger opp pasientene enten ved direkte pasientkontakt eller råd til leger lokalt og nasjonalt om oppfølging og behandling. Kompetansesenteret har i tillegg egen reisepoliklinikk med forebyggende reisemedisinsk rådgivning til ca 500 reisende årlig.

#### **Utdanning av helsepersonell**

Samarbeid med Muhimbili hospital i Dar es Salaam om styrking av spesialistutdanningen for leger i Tanzania støttet av midler fra NORAD videreføres. Utdanning av leger innenfor tropemedisin er styrket ved økt vekt på internasjonalisering av medisinerstudiet ledet av professor Nina Langeland. Forsknings- og undervisningssamarbeid med det internasjonalt anerkjente sykehuset Christian Medical College (CMC) i Sør-India videreføres. Tropesenteret arrangerte i samarbeid med CMC videre- og etterutdanningskurs i tropemedisin og parasittologi for norske og indiske leger ved dette sykehuset i 2007, og kurset fikk meget god evaluering av deltakere og observatører fra Norsk forening for infeksjonsmedisin og spesialistkomiteen. Samarbeidet og samhandlingen oppfattes som en styrking både av kompetansen til Kompetansesenteret i Bergen, og som et uvurderlig tilbud til norske leger som får kjennskap til tropesykdommer i et endemisk område. Det har også vært avholdt obligatorisk kurs i tropemedisin i Bergen.

#### **Forskning**

- Prosjekter innenfor antibiotikaresistens, akutt udifferensiert feber, malaria og tuberkulose i samarbeid med Christian Medical College i India.
- Prosjekter innenfor septikemi og dødelighet hos barn, antibiotikaresistens og tuberkulose i samarbeid med Muhimbili hospital i Dar es Salaam i Tanzania.
- Prosjekter innenfor HIV og tuberkulose i samarbeid med Sør Afrika.
- Prosjekter innenfor Giardia forskning relatert til epidemien i Bergen i 2004 i samarbeid med allmennt medisinsk, nevrologisk og gastroenterologisk forskningsmiljø i Bergen.



## Evaluering

Vår evaluering av virksomheten er at det drives aktiv forskning og undervisning som er relevant og viktig. Importerte infeksjonssykdommer er sjeldne i Norge, og det er nødvendig at kunnskap om disse sykdommene opprettholdes ved aktiv virksomhet ved kompetansesenteret. Spesielt ser vi det slik at det aktive samarbeidet innenfor forskning og undervisning med land i Sør, som er videreført og styrket i 2007, er viktig for å inneha kompetanse innenfor sykdommer som ikke er endemisk i Norge.

## Nøkkeltall 2007

Årsverk: 2,00

- Behandlede pasienter
  - Helse Vest RHF: 280
- Nyhenviste pasienter
  - Helse Sør-Øst RHF: 5
  - Helse Midt-Norge RHF: 5
  - Helse Midt-Norge RHF: 5

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

### 9 vitenskapelige artikler er publisert i 2007

Robertson LJ, Forberg T, Hermansen L, Gjerde BK, Langeland N  
Molecular characterisation of *Giardia* isolates from clinical infections following a waterborne outbreak.  
J Infect 2007 Jul;55(1):79-88. Epub 2007 mar 26  
PMID: 17368548

Blomberg B, Manji KP, Urassa WK, Tamim BS, Mwakagile DS, Jureen R, Msangi V, Tellevik MG, Holberg-Petersen M, Harthug S, Maselle SY, Langeland N  
Antimicrobial resistance predicts death in Tanzanian children with bloodstream infections: a prospective cohort study.  
BMC Infect Dis 2007;7():43. Epub 2007 mai 22  
PMID: 17519011

Nilsen A, Kasubi MJ, Mohn SC, Mwakagile D, Langeland N, Haarr L  
Herpes simplex virus infection and genital ulcer disease among patients with sexually transmitted infections in Dar es Salaam, Tanzania.  
Acta Derm Venereol 2007;87(4):355-9.  
PMID: 17598041

Moyo SJ, Maselle SY, Matee MI, Langeland N, Mylvaganam H  
Identification of diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from infants and children in Dar es Salaam, Tanzania.  
BMC Infect Dis 2007;7():92. Epub 2007 aug 9  
PMID: 17688682

Wensaas KA, Langeland N, Rørtveit G  
[Uncovering the giardiasis-outbreak in Bergen 2004]  
Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Sep;127(17):2222-5.  
PMID: 17828314

Robertson LJ, Forberg T, Hermansen L, Gjerde BK, Langeland N  
Demographics of *Giardia* infections in Bergen, Norway, subsequent to a waterborne outbreak.  
Scand J Infect Dis 2007 Jul. Epub 2007 jul 31  
PMID: 17852919

Tellevik MG, Sollid JE, Blomberg B, Jureen R, Urassa WK, Langeland N  
Extended-spectrum beta-lactamase-type SHV-12-producing Enterobacteriaceae causing septicemia in Tanzanian children: vectors for horizontal transfer of antimicrobial resistance.  
Diagn Microbiol Infect Dis 2007 Nov;59(3):351-4. Epub 2007 sep 18  
PMID: 17878065

Hanevik K, Hausken T, Morken MH, Strand EA, Mørch K, Coll P, Helgeland L, Langeland N  
Persisting symptoms and duodenal inflammation related to *Giardia duodenalis* infection.  
J Infect 2007 Dec;55(6):524-30. Epub 2007 okt 26  
PMID: 17964658

Moyo SJ, Gro N, Kirsti V, Matee MI, Kitundu J, Maselle SY, Langeland N, Myrmel H  
Prevalence of enteropathogenic viruses and molecular characterization of group A rotavirus among children with diarrhea in Dar es Salaam Tanzania.  
BMC Public Health 2007 Dec;7(1):359. Epub 2007 des 27  
PMID: 18162127

**1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Bjørn Blomberg  
 Antimicrobial resistance in bacterial infections in urban and rural Tanzania  
 Disputert: Mai 2007  
 Hovedveileder: Nina Langeland

**4 forskningsprosjekt i 2007**

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

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

Nina Langeland, Helse Bergen HF  
 Giardiaepidemien i Bergen, klinisk og genetisk oppfølging  
 Prosjektperiode: 2005 - 2010

Anne Ma Dyrhol Riise, Universitetet i Bergen  
 Interaksjon tuberkulose HIV i Sør Afrika  
 Prosjektperiode: 2004 - 2009

**Etablerte kvalitetsverktøy**

- Faglig retningslinje
  - Metodebok Akutt Indremedisin: Malaria. Importfeber., 2007

**Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Pasienter og pårørende
  - Giardia epidemien i Bergen, Intervjuer/oppslag i media
- Spesialisthelsetjenesten
  - Parasittologi, Kurs
  - Tropemedisin ved sykehus i India, Kurs
- Helsepersonell
  - Hjemmeside internett, Veiledningsmateriell

**Utdanning av helsepersonell**

Etterutdanning av helsepersonell: 90 timer  
 Videreutdanning av helsepersonell: 60 timer  
 Grunnutdanning av helsepersonell: 30 timer

**Referansegruppe - faglig forankring**

Tore Lier ([Tore.Lier@unn.no](mailto:Tore.Lier@unn.no)), Helse Nord RHF  
 Bjørg Vigen ([Bjorg.Vigen@stolav.no](mailto:Bjorg.Vigen@stolav.no)), Helse Midt-Norge RHF  
 Oddbjørn Brubakk ([oddb@uus.no](mailto:oddb@uus.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Arvid Bjørneklett ([arvid.bjorneklett@rikshospitalet.no](mailto:arvid.bjorneklett@rikshospitalet.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Ottar Hope ([Ottar.Hope@HARALDSPLASS.NO](mailto:Ottar.Hope@HARALDSPLASS.NO)), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB9:

## Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi

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

Kompetansesenteret ble godkjent i 2001. Gastroenterologisk ultrasonografi har vært et satsningsområde ved Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus i over 30 år, og gruppens medarbeidere har utviklet flere nye ultrasonografiske metoder for klinisk og vitenskapelig 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, computer-tomografi (CT), kjernemagnetisk resonans (MR), PET og isotopscanning spesielt med hensyn til cost benefit-forholdet. Senteret har 1.3 faste stillinger, men i tillegg arbeider stipendiater og leger ved kliniske avdelinger og Institutt for Indremedisin ved senteret på prosjektbasis.

[www.helse-bergen.no/avd/gastroenterologiskultrasonografi/](http://www.helse-bergen.no/avd/gastroenterologiskultrasonografi/)

### Beskrivelse av aktiviteten i 2007

Ultralyd (UL) benyttes til undersøkelse av sykdommer i fordøyelsessystemet og nærliggende organer. Vi benytter nye UL metoder til spesielle problemstillinger som tidligere har vært lite tilgjengelig for diagnostikk. Vi undersøker ca. 1000 pasienter i året, noen av dem er henvist fra andre helseregioner for UL-funksjonsundersøkelser og endosonografi bl.a. med biopsi fra områder som er vanskelig tilgjengelige for biopsi, f.eks. mediastinum. Viktige undersøkelser for pasientgrupper fra lunge-, kirurgiske og onkologiske avdelinger utføres. UL benyttes til oppfølging av lidelser som vanligvis krever mer invasive teknikker (f.eks. betennelsestilstander i lever og tarm). Kontrastforsterket UL og sonoelastografi har forbedret tumordiagnostikken, og funksjonsundersøkelser av magesekk og tarm kan utføres med "strain rate" teknikk. Ultralydunderservisning for medisinske studenter i starten og ved slutten av studiet. Kurs i ultralyd for leger (obligatorisk for spesialistutdannelsen) og spesialkurs i endoskopisk ultralyd for leger. Undervisning også av ingeniører, fysikere, matematikere og informatikere som arbeider med medisinske problemstillinger. Internasjonal undervisning i form av inviterte forelesninger og praktisk opplæring i regi av norske, europeiske, amerikanske og "verdensorganisasjoner". I tillegg kommer undervisning av leger og sykepleiere innen andre medisinske områder.

Flere løpende prosjekter innen følgende områder: Endosonografi også med intervensjons-EUS. Tredimensjonal ultralyd. Akvisisjons- og prosesseringsstudier for optimalisering av klinisk nytteverdi. Funksjonsundersøkelser av pasienter med funksjonelle mage-tarm lidelser med nye modaliteter. Sono-enterologi. Ultralyd-skanning av tynn- og tykktarm særlig basert på hydrosonografi. Sammenligning med MRI. Sonoelastografi. Utvikling av nye metoder og kliniske applikasjoner basert på vevs-Doppler (Strain Rate Imaging) og anvendelse av biomekanske prinsipper (fargekodet elastografi) for studier av GI traktus og svulster. Kontrastforsterket ultralyd. Studier av harmonisk ultrasonografi til høyere nivåer. Ultralydkontrast-metoder også med tanke på terapeutiske anvendelser (nanoteknologi, transport av terapeutiske og diagnostiske agens). Dette omfatter også dyreekperimentelle studier. Sammenligning mellom histologi og høyfrekvente ultralydbilder ved Crohn's sykdom.

Personell og økonomi: I 2007 fikk kompetansesenteret tildelt noe drifts- og prosjektmidler fra Helse Vest. Vi har sykepleier i halv stilling og to leger i henholdsvis 50 % og 80 % stilling. Dog har vi "manpower" i form av leger, professorer, forskere og stipendiater som arbeider periodevis på prosjektbasis ved senteret. Vi har tett samarbeid med flere utenlandske universiteter og fagorganisasjoner. Vi har utarbeidet retningslinjer for endoskopisk ultralydutdanning for den europeiske ultralydforening. Legene ved senteret har vært inviterte foredragsholdere på internasjonale

møter. Vi har arbeidet tett med MedViz gruppen som er etablert i Bergen (medisinsk bildebehandling, samarbeid mellom fysikere, dataeksperter, leger, matematikere, ingeniører). Vi har i 2007 ikke hatt noen avlagte doktorgrader, men vi har flere stipendiater og leger som arbeider med prosjekter som vil gi grad i løpet av 2008-2010. En grad er innlevert i januar 2008. Stort internasjonalt atlas innen endoskopisk ultrasonografi utgitt, og internasjonal 20-årsmarkering (symposium) innen dette faget ble arrangert.

### **Evaluering**

God aktivitet etter plan. Flere publikasjoner underveis. Flere leger og stipendiater som arbeider med ultralydrelaterte prosjekter, bla med ambisjoner om dr. grad. Det er allerede godkjent to artikler internasjonalt som blir publisert i 2008. Det er gode internasjonale prosjektforbindelser bl.a. med grupper i Danmark, England, Holland og Australia. Deltar i MedViz konseptet.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 1,80

- Nyhenviste pasienter
  - Helse Midt-Norge RHF: 7
  - Helse Nord RHF: 5
  - Helse Vest RHF: 1004

**ICD-10 koder:** K00-K93,C00-D48

### **8 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Lunding JA, Gilja OH, Hausken T, Bayati A, Mattsson H, Berstad A  
Distension-induced gastric accommodation in functional dyspepsia: effect of autonomic manipulation.  
Neurogastroenterol Motil 2007 May;19(5):365-75.  
PMID: 17509018

Gilja OH  
Ultrasound of the stomach--the EUROSON lecture 2006.  
Ultraschall Med 2007 Feb;28(1):32-9.  
PMID: 17304411

Gilja OH, Tefera S, Berstad A, Olafsdottir E  
Impaired gastric accommodation in children.  
Neurogastroenterol Motil 2007 Sep;19(9):778; author reply 779.  
PMID: 17727396

Dizdar V, Gilja OH, Hausken T  
Increased visceral sensitivity in Giardia-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT(3)-antagonist ondansetron.  
Neurogastroenterol Motil 2007 Dec;19(12):977-82. Epub 2007 aug 17  
PMID: 17973637

Ahmed AB, Gilja OH, Hausken T, Gregersen H, Matre K  
Strain measurement during antral contractions by ultrasound strain rate imaging: influence of erythromycin.  
Neurogastroenterol Motil 2007 Dec. Epub 2007 des 11  
PMID: 18086208

Gilja OH, Hatlebakk JG, Odegaard S, Berstad A, Viola I, Giertsen C, Hausken T, Gregersen H  
Advanced imaging and visualization in gastrointestinal disorders.  
World J Gastroenterol 2007 Mar;13(9):1408-21.  
PMID: 17457973

Bratland SZ, Ødegaard S  
[Ultrasonography--something for general practice?]  
Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Aug;127(15):1923.  
PMID: 17700730

Odegaard S  
Searching a role for endoscopic ultrasonography in Barrett's esophagus and other acid-related or gastrointestinal motility disorders.  
Minerva Med 2007 Aug;98(4):409-15.  
PMID: 17921959

### 3 forskningspublikasjoner i 2007

Havre RF et al.

Endoscopic sonoelastography-preliminary results in 31 patients.  
Minerva Medica, 2007,98:447-448

Hoff DAL et al

Distension-induced pain in the esophagus  
Gastroenterology 132:(4)Suppl.S1,2007

Ødegaard S, Nesje LB, Gilja OH

Atlas of Endoscopic Ultrasonography  
Fagbokforlaget, Bergen, ISBN-978-82-450-0335-2

### 5 forskningsprosjekt i 2007

OH Gilja, T. Hausken, Helse Bergen HF

Ultralyd ved GI motilitet  
Prosjektperiode: 2000 - 2015

OH Gilja, Helse Bergen HF

Strain rate imaging av magesekken  
Prosjektperiode: 2003 - 2009

T. Hausken, Helse Bergen HF

Ultralyd ved Crohn's sykdom  
Prosjektperiode: 2004 - 2010

LB. Nesje, Helse Bergen HF

Sonoelastografi ved GI sykdommer  
Prosjektperiode: 2005 - 2010

S.Ødegaard, Helse Bergen HF

Vevskarakterisering ved ultralyd  
Prosjektperiode: 2005 - 2010

### Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
  - Training guidelines for Endoscopic Ultrasound, Europe, 2007

### Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
  - 20 år endoskopisk ultrasonografi i Bergen, Kurs
  - EUS guidelines EFSUMB, Veiledningsmaterieill
  - Internasjonalt atlas i EUS av øvre GE-trakt. ISBN 978-82-450-0335-2, Veiledningsmaterieill
- Helsepersonell
  - Grunnkurs i gastroenterologisk ultrasonografi, Kurs
  - Bli kjent med Nasjonalt Senter for GE-ultrasonografi, Paraplyen, Intervjuer/oppslag i media
- Media
  - Ei reise gjennom fordøyelsessystemet, Intervjuer/oppslag i media
  - Matens vei gjennom mennesket NRK TV 1, Schødingers katt (med Ole Didrik Lærum og Svein Ødegaard), Intervjuer/oppslag i media

### Utdanning av helsepersonell

Etterutdanning av helsepersonell: 100 timer

Videreutdanning av helsepersonell: 10 dager

Grunnutdanning av helsepersonell: 60 timer

### Referansegruppe - faglig forankring

Arthur Revhaug ([arthur.revhaug@helse-nord.no](mailto:arthur.revhaug@helse-nord.no)), Helse Nord RHF

Jon Florholmen ([jon.florholmen@helse-nord.no](mailto:jon.florholmen@helse-nord.no)), Helse Nord RHF

Per Kleveland ([per.m.kleveland@ntnu.no](mailto:per.m.kleveland@ntnu.no)), Helse Midt-Norge RHF

Egil Johnson ([egil.johnson@uus.no](mailto:egil.johnson@uus.no)), Helse Sør-Øst RHF

Knut Brabrand ([knut.brabrand@rikshospitalet.no](mailto:knut.brabrand@rikshospitalet.no)), Helse Sør-Øst RHF

Harwig Körner ([hartwig.korner@sus.no](mailto:hartwig.korner@sus.no)), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB10:

## Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser

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

**Nasjonalt Register for Leddproteser ble etablert i 1987 av Norsk Ortopedisk Forening, da det tidlig på 1980 tallet ble avdekket bruk av dårlige hofteproteser. Målsetningen er å oppdage dårlige proteser, sementer og teknikker tidligst mulig, samt å gi kunnskap om leddproteseepidemiologi. Ved tilbakemelding av kvalitet på protesekirurgi til hvert sykehus og sammenligning av sykehusresultat motiveres de ortopediske kirurgene til kvalitetsforbedring. Registeret ble utvidet til å omfatte alle leddproteser fra 1994, korsbåndoperasjoner fra 2004 og hoftebruddopererte fra 2005. Registeret omfatter informasjon om mer enn 122 000 hofteprotese, 29 000 kneproteser og 9000 proteser i andre ledd enn hofte og kne, 4 300 korsbåndoperasjoner og 22 000 hoftebruddoperasjoner. 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 mer enn 95 % rapporteringsgrad av hofte og kneproteseoperasjoner. De tre registrene, leddproteser, korsbånd og hoftebrudd utgjør hovedvirksomheten i Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.**

[www.haukeland.no/nrl/](http://www.haukeland.no/nrl/)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Bemanningen har vært uendret fra 2006. 11 vitenskapelige artikler er publisert i 2007 og dette er det meste på ett år i registerets 20-årige historie. Etter oppstart av 2 nye registre i 2004 og 2005 har vi konsentrert aktiviteten om kvalitetssikring av data (compliancestudier), analyse av data og publisering. I tillegg utstrakt samarbeid og hjelp til å analysere data for enkeltsykehus for å øke kvaliteten på kirurgien ved det enkelte sykehus. Det er god aktivitet ved kompetansesenteret og mange pågående prosjekter.

Årsrapporten ble trykket i 800 eksemplar (juni 2007) og sendes til alle medlemmer av Norsk ortopedisk forening (600), alle sykehus og myndigheter og samarbeidspartnere. Den legges ut som pdf-fil på nettsiden og oversettes til engelsk. De publiserte artikler legges ut som pdf-filer i referanselisten på nettet etter innhenting av tillatelse fra tidsskriftene. Sykehusvise årsrapporter for hvert av de 3 kvalitetsregistrene sendes ut til kontaktpersonene ved hvert sykehus (54-70 sykehus avhengig av register). Hvert sykehus får sammenlignende data med resten av sykehusene i Norge. Det ble arrangert 20 års jubileum i Bergen 26.-27.september med 120 deltagere på faglig konferanse, de fleste ortopediske kirurger. God tilbakemelding.

### **Evaluering**

Det innføres stadig nye protesetyper og teknikker som nødvendiggjør en nasjonal overvåking av kvaliteten på kirurgien som utføres. En økende andel eldre i befolkningen fører til mer slitasje på ledd og økt bruddrisiko som igjen vil føre til et økende antall pasienter med behov for protesekirurgi. Disse pasientene legger beslag på store resurser for helsevesenet og det er derfor viktig at kvaliteten på behandlingen er faglig optimal og at det utføres et godt kvalitetssikringsarbeid og forskning for disse pasientgruppene. Vi går derfor inn for å videreføre kompetansesenteret i nåværende størrelse og funksjon. Kompetansesenteret bruker mer enn 1 million mer enn tildelte midler, dette må tas over Helse Bergens ordinære budsjett. Dette bør søkes tildelt via Helse Vest/myndighetene.

### **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 8,00

#### **9 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

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

The effect of middle-age body weight and physical activity on the risk of early revision hip arthroplasty: a cohort study of 1,535 individuals.

Acta Orthop 2007 Feb;78(1):99-107.

PMID: 17453400

Hallan G, Lie SA, Furnes O, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI  
Medium- and long-term performance of 11 516 uncemented primary femoral stems from the Norwegian arthroplasty register.  
J Bone Joint Surg Br 2007 Dec;89(12):1574-80.  
PMID: 18057355

Granan LP, Bahr R, Steindal K, Furnes O, Engebretsen L  
Development of a National Cruciate Ligament Surgery Registry: The Norwegian National Knee Ligament Registry.  
Am J Sports Med 2007 Nov. Epub 2007 nov 7  
PMID: 17989167

Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, Mowat F, Saleh K, Dybvik E, Kärrholm J, Garellick G, Havelin LI, Furnes O, Malchau H, Lau E  
Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty.  
J Bone Joint Surg Am 2007 Oct;89 Suppl 3():144-51.  
PMID: 17908880

Fevang BT, Lie SA, Havelin LI, Brun JG, Skredderstuen A, Furnes O  
257 ankle arthroplasties performed in Norway between 1994 and 2005.  
Acta Orthop 2007 Oct;78(5):575-83.  
PMID: 17966015

Gjertsen JE, Lie SA, Fevang JM, Havelin LI, Engesaeter LB, Vinje T, Furnes O  
Total hip replacement after femoral neck fractures in elderly patients : results of 8,577 fractures reported to the Norwegian Arthroplasty Register.  
Acta Orthop 2007 Aug;78(4):491-7.  
PMID: 17966003

Lie SA, Hallan G, Furnes O, Havelin LI, Engesaeter LB  
Isolated acetabular liner exchange compared with complete acetabular component revision in revision of primary uncemented acetabular components: a study of 1649 revisions from the Norwegian Arthroplasty Register.  
J Bone Joint Surg Br 2007 May;89(5):591-4.  
PMID: 17540741

Fevang BT, Lie SA, Havelin LI, Engesaeter LB, Furnes O  
Reduction in orthopedic surgery among patients with chronic inflammatory joint disease in Norway, 1994-2004.  
Arthritis Rheum 2007 Apr;57(3):529-32.  
PMID: 17394183

Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI  
Failure mechanisms after unicompartmental and tricompartmental primary knee replacement with cement.  
J Bone Joint Surg Am 2007 Mar;89(3):519-25.  
PMID: 17332100

### 23 forskningspublikasjoner i 2007

Havelin LI, Nordsletten L, Furnes O.  
Protesekirurgi – Hvor står vi i dag? utfordringer for fremtiden.  
Norsk Ortopedisk Forening 60 år.

Arthursson A, Furnes O, Espehaug B, Havelin LI, Søreide JA.  
Prosthesis survival after total hip arthroplasty - does surgical approach matter? Analysis of 19304 Charnley and 6002 Exeter pri  
Acta Orthop 2007, Dec;78(6):719-729.

Figved W, Dybvik E, Frihagen F, Furnes O, Madsen JE, Havelin LI, Nordsletten L.  
Conversion from failed hemiarthroplasties to total hip arthroplasty. A Norwegian Arthroplasty Register analysis of 595 hips with  
Acta Orthop 2007, Dec;78(6):711-718.

Witsø E, Engesæter LB.  
Revision of infected total hip prostheses in Norway and Sweden.  
Chapter 15 in: Local Antibiotics in Arthroplasty. State of the art from an interdisciplinary point of view. Geert H.I.M Walenkamp (editor), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany 2007.

Engesæter LB.  
The Norwegian Hip register – The influence of cement and antibiotics on the clinical results of primary prostheses.  
Chapter 16 in: Local Antibiotics in Arthroplasty. State of the art from an interdisciplinary point of view. Geert H.I.M Walenkamp (editor), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany 2007.

Engesæter LB, Furnes O, Havelin LI, Vollset SE.  
Survival of total hip arthroplasties after DDH in the Norwegian Arthroplasty Register 1987-2004.  
Hip International, 2007, 17, Suppl. 5, 119.

Havelin LI  
Implantatlære. Artikulasjoner, overflatestruktur og coating.

Kap 7.4 s.356-363 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Furnes O

Nasjonalt Register for Leddproteser. Resultater etter sekundære kneproteser.

Kap 5.5 s.290-293 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Furnes O

Nasjonalt Register for Leddproteser. Resultater etter primære kneproteser.

Kap 5.4 s.286-289 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Havelin LI

Nasjonalt Register for Leddproteser. Resultater av sekundære hofteproteser.

Kap 5.3 s.282-285 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Havelin LI

Nasjonalt Register for Leddproteser. Resultater etter primære hofteproteser.

Kap 5.2 s.274-280 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Furnes O

Nasjonalt Register for Leddproteser. Historikk og organisering.

Kap 5.1 s.260-273 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Furnes O

Primære kneleddsproteser. Nye teknikker: MIS og navigasjon.

Kap 3.12 s.238-243 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Furnes O

Primære kneleddsproteser. Valg av totalprotese i kne.

Kap 3.6 s.210-211 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Furnes O

Primære kneleddsproteser. Designprinsipper for kneproteser.

Kap 3.5 s.198-209 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Furnes O

Primære kneleddsproteser. Indikasjon for kneprotese.

Kap 3.3 s.184-190 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Furnes O

Primære kneleddsproteser. Skåringssystemer for kneleddsfunksjon.

Kap 3.2 s.176-183 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Furnes O

Primære kneleddsproteser. Anatomi og biomekanikk i kneleddet.

Kap 3.1 s.168-175 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Havelin LI

Primære hofteproteser. Finnes det dårlige proteser?

Kap 1.13 s.96-104 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Havelin LI

Primære hofteproteser. Resurfacing.

Kap 1.12 s.92-95 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Furnes O

Primære hofteproteser. Standard protese – sementert eller usementert.

Kap 1.10 s.82-86 i Aamodt A, Furnes O, Lønne G (ed) Protese kirurgi i hofte og kne. Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.

Aamodt A, Furnes O, Lønne G.

Protese kirurgi i hofte og kne.

Legeforlaget 2007. ISBN 978-82-993568-4-8.



Furnes O, Havelin LI, Espehaug B, Steindal K, Sørås TE.  
The Norwegian Arthroplasty Register. Report 2007.  
ISBN 978-82-91847-12-2. ISSN 0809-9405. Bergen, Norway: 2007.

## 2 doktorgrader er avlagt i 2007

Karin Monstad  
Essays on the Economics of health and Fertility  
Disputert: September 2007  
Hovedveileder: Kjell Salvanes

Geir Hallan  
Wear, Fixation, and Revision of total Hip prostheses  
Disputert: Januar 2007  
Hovedveileder: Leif Ivar Havelin

## 11 forskningsprosjekt i 2007

Lars Birger Engesæter, Helse Bergen HF  
Infeksjoner ved protesekirurgi  
Prosjektperiode: 2007 - 2017

Astvaldur Arthursson, Helse Bergen HF  
Tilgang til hoftelddet og kvalitetssikring av registerdata  
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Ove Furnes, Helse Bergen HF  
smerte og funksjon ved kneprotesekirurgi  
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Leif Ivar Havelin , Helse Bergen HF  
nordisk register samarbeid  
Prosjektperiode: 2007 - 2017

Lars Engebretsen, Helse Bergen HF  
Nasjonalt Korsbåndregister  
Prosjektperiode: 2004 - 2017

Ove Furnes, Helse Bergen HF  
Sammenlignende RSA studie av 2 hofteproteser  
Prosjektperiode: 2004 - 2017

Ove Furnes, Helse Bergen HF  
Nasjonalt Hoftebruddregister  
Prosjektperiode: 2005 - 2017

Björg Tilde Fevang, Helse Bergen HF  
Bruk av leddkirurgiske inngrep hos pasienter med rheumatoid artritt  
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Lars Birger Engesæter, Helse Bergen HF  
Kan en allerede ved fødsel forutsi risiko for kunstig hofteldd i ung voksen alder  
Prosjektperiode: 2003 - 2010

Lars Birger Engesæter, Helse Bergen HF  
Hofte 89  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Stein Atle Lie, Helse Bergen HF  
Kreftpasienter og totale hofteleddproteser  
Prosjektperiode: 2007 - 2010

## Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Nasjonalt Korsbåndregister, 2004
  - Nasjonalt Hoftebruddregister, 2005
  - Nasjonalt Register for Leddproteser, 1987
- Faglig retningslinje
  - Lærebok ved obligatorisk kurs i Implantatkirurgi., 2007
  - SMM rapport 2004 Valg av hofteproteser, 2004

## Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Helsides oppslag i Aftenposten om 20 års tjeneste for helsevesenet, Intervjuer/oppslag i media
- Spesialisthelsetjenesten
  - Kurs i implantatkirurgi, Kurs
  - 20 års jubileum, Konferanse
  - Lærebok i implantatkirurgi, Veiledningsmateriell
  - Nettside, Veiledningsmateriell
  - Årsrapport juni 2007, Veiledningsmateriell
- Helsepersonell
  - 3 sykehusvis årsrapporter til 70 sykehus, Veiledningsmateriell

## Utdanning av helsepersonell

Etterutdanning av helsepersonell: 40 timer

Videreutdanning av helsepersonell: 120 timer

Grunnutdanning av helsepersonell: 40 timer

## Referansegruppe - faglig forankring

Odd Inge Solem ([Odd.Inge.Solem@unn.no](mailto:Odd.Inge.Solem@unn.no)), Helse Nord RHF  
 Arild Aamodt ([arild.aamodt@ntnu.no](mailto:arild.aamodt@ntnu.no)), Helse Midt-Norge RHF  
 Svein Svenningsen ([svein.svenningsen@sshf.no](mailto:svein.svenningsen@sshf.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Lars Engebretsen ([lars.engebretsen@medisin.uio.no](mailto:lars.engebretsen@medisin.uio.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Lars Nordsetten ([lars.nordsetten@rh.uio.no](mailto:lars.nordsetten@rh.uio.no)), Helse Sør-Øst RHF  
 Ove Furnes ([ovfu@helse-bergen.no](mailto:ovfu@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF  
 Einar Sudmann ([einar.sudmann@kir.uib.no](mailto:einar.sudmann@kir.uib.no)), Helse Vest RHF  
 Lars Birger Engesæter ([lben@helse-bergen.no](mailto:lben@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF  
 Leif Ivar Havelin ([livh@helse-bergen.no](mailto:livh@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB11:

## Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)

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

**Bygge opp et integrert forskningsmiljø som sammen har den nødvendige kompetanse og den nødvendige størrelse for å hevde seg i internasjonal forskning innen fMRI. 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 helsepersonell, fysikere, ingeniører). Utvikle protokoller for fMRI tilpasset ulike hjernesykdommer og kliniske indikasjoner og tilpasset utstyr og faglig kompetanse. Følge med i internasjonal forskning innen fMRI og vurdere hvilke nye indikasjoner og anvendelser som med fordel kan taes i bruk i Norge, og hvilke fremtidige investeringer i nytt ønskelig klinisk utstyr. Være en rådgivende instans for Sosial og helsedepartementet innen fMRI. Drive forskning og utvikling innen fMRI og MR perfusjons- og diffusjonsavbildning. Initiere forskningssamarbeid innen fMRI med norske sykehus og forskningsmiljøer.**

[www.helse-bergen.no/avd/fmri/](http://www.helse-bergen.no/avd/fmri/)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Kompetansesenteret har avholdt 2 todagers internasjonale kurs i Bergen i perioden april - september, med cirka 50-60 deltakere fra Europa og USA. Det første kurs hadde fokus på bruk av voxel-based morphometry (VBM) i kliniske MR undersøkelser, med forelesere fra Tyskland og USA. Det andre kurset var fokusert på bruk av programmeringsverktøyet E-prime for stimulus-presentasjon ved fMRI undersøkelser. I tillegg har Bergen arrangert nasjonalt kurs i programmering og har hatt forelesere ved flere møter og seminarier i landet og i Norden. Dette har vært innføring i fMRI og relaterte metoder for helsepersonell. I Trondheim er det avholdt nasjonalt kurs i MR fysikk for ikke-fysikere beregnet på forskere og helsepersonell som skal jobbe med avanserte MR metoder. Kompetansesenteret har under 2007 fortsatt satsingen i Bergen på psykiske lidelser (schizofreni, depresjon, ADHD, Tourette syndrom), og barn med språkrelaterte vansker (dysleksi, SLI). I tillegg har gruppen i Bergen utstrakt grunnforskning på nevrokognitive problemstillinger knyttet til fMRI, som vil kunne ha klinisk betydning. I Trondheim er forskningen videreført innenfor prosjekter for å få ny kunnskap om sykdom for å evaluere klinisk nytte for pasienter med hodeskade, nevrodegenerative lidelser, smertetilstander, og for tidligere prematurt fødte. Senteret i Trondheim samarbeider med SFF Neurobiology of Memory ved NTNU. I Bergen er studier av hørselshallusinasjoner ved schizofreni, målt med fMRI, DTI og MR spektroskopi videreført. Nye protokoller for fMRI basert på presentasjon av språkstimuli, med oral respons er videreført i 2007. Et nytt ADHD prosjekt ble startet opp i 2007. Flere andre prosjekter av metode- og grunnforskningskarakter er under gjennomføring både i Bergen og Trondheim, inklusive protokoller for pre-kirurgisk fMRI, samt bruk av manganholdige kontrastmidler. To doktorsgrader ble forsvart i Bergen, og en i Trondheim i 2007 med utspring i nasjonalt kompetansesenteret for funksjonell MR og med hovedveiledere knyttet til kompetansesenteret. Bevilgning til kompetansesenteret brukes hovedsaklig til lønn til radiolog, MR-fysiker og radiografer.

### **Evaluering**

Funksjonell magnet resonans avbildning (fMRI) er en høyteknologisk spesialitet for forskning, utredning/diagnostikk, og oppfølging behandlingsresultater der Norge og Nasjonalt kompetansesenter i fMRI er i fremste linjen internasjonalt. fMRI får en alt mer økende betydning i klinisk virksomhet etter å ha vært hovedsaklig brukt innenfor nevrovitenskapelig forskning i de første årene etter dens introduksjon i begynnelsen av 1990 årene. Nasjonalt kompetansesenter i fMRI er ledende i Norden og et av de mer fremtredende sentra også i internasjonal sammenligning. Det er forventet en betraktelig økning i klinisk bruk av fMRI og relaterte teknikker i den nære fremtid grunnet bedre paradigmer og analysemuligheter. En slik forventet økning i etterspørsel av høyspesialiserte fMRI funksjoner vil også medføre et øket behov for utdanning av helsepersonell og at spisskompetansen i fMRI i Norge opprettholdes. Det vil være sterke argumenter til hvorfor kompetansesenteret i fMRI bør videreføres.

## Nøkkeltall 2007

Årsverk: 1,95

- Nyhenviste pasienter
  - Helse Midt-Norge RHF: 80
  - Helse Vest RHF: 18

**ICD-10 koder:** C71.1, C/1.2, C71.3 (tumores), Q28.3 (cavernom), F44.0 (conversion disorder), Q28.2

### 24 vitenskapelige artikler er publisert i 2007

Xu J, Rasmussen IA, Lagopoulos J, Håberg A  
Diffuse axonal injury in severe traumatic brain injury visualized using high-resolution diffusion tensor imaging.  
J Neurotrauma 2007 May;24(5):753-65.  
PMID: 17518531

Xu J, Rasmussen IA, Berntsen EM, Moss K, Shnier R, Lagopoulos J, Malhi GS  
A growth in bipolar disorder?  
Acta Psychiatr Scand 2007 Mar;115(3):246-50; discussion 250.  
PMID: 17302626

Skranes J, Vangberg TR, Kulseng S, Indredavik MS, Evensen KA, Martinussen M, Dale AM, Haraldseth O, Brubakk AM  
Clinical findings and white matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging in adolescents with very low birth weight.  
Brain 2007 Mar;130(Pt 3):654-66.  
PMID: 17347255

Skranes J, Evensen KI, Løhaugen GC, Martinussen M, Kulseng S, Myhr G, Vik T, Brubakk AM  
Abnormal cerebral MRI findings and neuroimpairments in very low birth weight (VLBW) adolescents.  
Eur J Paediatr Neurol 2007 Oct. Epub 2007 okt 12  
PMID: 17933566

Skjold A, Amundsen BH, Wiseth R, Støylen A, Haraldseth O, Larsson HB, Jynge P  
Manganese dipyridoxyl-diphosphate (MnDPDP) as a viability marker in patients with myocardial infarction.  
J Magn Reson Imaging 2007 Sep;26(3):720-7.  
PMID: 17729351

Rasmussen IA, Lindseth F, Rygh OM, Berntsen EM, Selbekk T, Xu J, Nagelhus Hernes TA, Harg E, Håberg A, Unsgaard G  
Functional neuronavigation combined with intra-operative 3D ultrasound: initial experiences during surgical resections close to eloquent brain areas and future directions in automatic brain shift compensation of preoperative data.  
Acta Neurochir (Wien) 2007;149(4):365-78. Epub 2007 feb 19  
PMID: 17308976

Lehn H, Derks EM, Hudziak JJ, Heutink P, van Beijsterveldt TC, Boomsma DI  
Attention problems and attention-deficit/hyperactivity disorder in discordant and concordant monozygotic twins: evidence of environmental mediators.  
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 Jan;46(1):83-91.  
PMID: 17195733

Kjelvik G, Sando SB, Aasly J, Engedal KA, White LR  
Use of the Brief Smell Identification Test for olfactory deficit in a Norwegian population with Alzheimer's disease.  
Int J Geriatr Psychiatry 2007 Oct;22(10):1020-4.  
PMID: 17299804

Johnsen HJ, Vorhaug A, Kvistad KA  
[Cerebral venous thrombosis--diagnosis and treatment]  
Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Apr;127(8):1069-73.  
PMID: 17457395

van 't Ent D, Lehn H, Derks EM, Hudziak JJ, Van Strien NM, Veltman DJ, De Geus EJ, Todd RD, Boomsma DI  
A structural MRI study in monozygotic twins concordant or discordant for attention/hyperactivity problems: evidence for genetic and environmental heterogeneity in the developing brain.  
Neuroimage 2007 Apr;35(3):1004-20. Epub 2007 feb 8  
PMID: 17346990

Alvestad S, Goa PE, Qu H, Risa Ø, Brekken C, Sonnewald U, Haraldseth O, Hammer J, Ottersen OP, Håberg A  
In vivo mapping of temporospatial changes in manganese enhancement in rat brain during epileptogenesis.  
Neuroimage 2007 Oct;38(1):57-66. Epub 2007 aug 7  
PMID: 17822925

Saetrevik B, Hugdahl K  
Priming inhibits the right ear advantage in dichotic listening: implications for auditory laterality.  
Neuropsychologia 2007 Jan;45(2):282-7. Epub 2006 sep 22  
PMID: 16996091

Plessen KJ, Lundervold A, Grüner R, Hammar A, Lundervold A, Peterson BS, Hugdahl K  
Functional brain asymmetry, attentional modulation, and interhemispheric transfer in boys with Tourette syndrome.  
Neuropsychologia 2007 Mar;45(4):767-74. Epub 2006 okt 11  
PMID: 17045315

Beneventi H, Barndon R, Ersland L, Hugdahl K  
An fMRI study of working memory for schematic facial expressions.  
Scand J Psychol 2007 Apr;48(2):81-6.  
PMID: 17430361

Saetrevik B, Hugdahl K  
Endogenous and exogenous control of attention in dichotic listening.  
Neuropsychology 2007 May;21(3):285-90.  
PMID: 17484591

Tallus J, Hugdahl K, Alho K, Medvedev S, Hämäläinen H  
Interaural intensity difference and ear advantage in listening to dichotic consonant-vowel syllable pairs.  
Brain Res 2007 Dec;1185():195-200. Epub 2007 sep 16  
PMID: 17920571

Sandmann P, Eichele T, Specht K, Jäncke L, Rimol LM, Nordby H, Hugdahl K  
Hemispheric asymmetries in the processing of temporal acoustic cues in consonant-vowel syllables.  
Restor Neurol Neurosci 2007;25(3-4):227-40.  
PMID: 17943001

Sorg C, Riedl V, Mühlau M, Calhoun VD, Eichele T, Läer L, Drzezga A, Förstl H, Kurz A, Zimmer C, Wohlschläger AM  
Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease.  
Proc Natl Acad Sci U S A 2007 Nov;104(47):18760-5. Epub 2007 nov 14  
PMID: 18003904

Minnerop M, Specht K, Ruhlmann J, Schimke N, Abele M, Weyer A, Wüllner U, Klockgether T  
Voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry in multiple system atrophy-a comparison between clinical subtypes and correlations with clinical parameters.  
Neuroimage 2007 Jul;36(4):1086-95. Epub 2007 apr 25  
PMID: 17512219

Abele M, Minnerop M, Urbach H, Specht K, Klockgether T  
Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology : A clinical, electrophysiological and imaging study.  
J Neurol 2007 Oct;254(10):1384-9. Epub 2007 okt 15  
PMID: 17934884

Xu D, Hao X, Bansal R, Plessen KJ, Geng W, Hugdahl K, Peterson BS  
Unifying the analyses of anatomical and diffusion tensor images using volume-preserved warping.  
J Magn Reson Imaging 2007 Mar;25(3):612-24.  
PMID: 17326076

Heiervang E, Stormark KM, Lundervold AJ, Heimann M, Goodman R, Posserud MB, Ullebø AK, Plessen KJ, Bjelland I, Lie SA, Gillberg C  
Psychiatric disorders in Norwegian 8- to 10-year-olds: an epidemiological survey of prevalence, risk factors, and service use.  
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 Apr;46(4):438-47.  
PMID: 17420678

Plessen KJ, Royal JM, Peterson BS  
Neuroimaging of tic disorders with co-existing attention-deficit/hyperactivity disorder.  
Eur Child Adolesc Psychiatry 2007 Jun;16 Suppl 1():60-70.  
PMID: 17665284

Bansal R, Staib LH, Plessen KJ, Xu D, Royal J, Peterson BS  
Voxel-wise comparisons of the morphology of diffusion tensors across groups of experimental subjects.  
Psychiatry Res 2007 Dec;156(3):225-45. Epub 2007 nov 14  
PMID: 18006284

## 21 forskningspublikasjoner i 2007

Widerøe, Marius; Brekken, Christian; Pedersen, Tina Bugge; Kavelaars, A; Skranes, Jon; Heijnen, Coby; Brubakk, Ann-Mari  
In vivo visualization of delayed neuronal death and inflammation after hypoxic ischemic (HI) stroke in the neonatal rat using ma  
Acta Paediatrica 2007;96 Suppl 456:163-163

Widerøe, Marius; Brekken, Christian; Kavelaars, Annemieke; Skranes, Jon; van Bel, Frank; Brubakk, Ann-Mari.  
Does MEMRI detect Apoptosis in the Rat Neonatal Hypoxic-Ischemic (HI) Stroke model?  
Pediatric Academic Societies' 2007 Annual Meeting; 03.05.2007 - 08.05.2007

Vik, Anne; Skandsen, Toril; Solheim, Ole; Folvik, Marit F; Hara, Sozaburo; Kvistad, Kjell Arne  
. An MRI-study: Diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury.  
13th international symposium; Intracranial pressure and brain monitoring; 22.07.2007 - 26.07.2007

Lehn H, Steffenach H-A, E I Moser, Moser M-B, Witter M P, Veltman D J, Haraldseth O  
Robust activation of the hippocampal and parahippocampal cortices in individual subjects during recall of autobiographical  
memor  
SfN 2007; 03.11.2007 - 07.11.2007

Jynge, Per; Skjold, Arne; Brurok, Heidi; Larsson, Henrik  
Manganese enhanced MRI of myocardial viability in humans.  
Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2007;42

Håberg, Asta; Xu, Jian; Rasmussen jr., Inge-Andre  
Neuronal Correlates to dual tasking and dual task cost in severe traumatic brain injury and controls  
SfN 2007; 03.11.2007 - 07.11.2007

Håberg, Asta; Xu, Jian; Rasmussen jr., Inge-Andre  
Neuronal Correlates to dual tasking and dual task cost in severe traumatic brain injury and controls  
SfN 2007; 03.11.2007 - 07.11.2007

Håberg, Asta  
Lite oppdatert lærebok for eksperter.  
Tidsskrift for Den norske lægeforening 2007;127(15):1974

Askim, Torunn; Indredavik, Bent; Mørkved, Siv; Haraldseth, Olav; Håberg, Asta.  
Motor network changes and functional recovery in stroke patients treated with early mobilisation in an acute stroke unit. A long  
Cerebrovascular Diseases 2007;23 Suppl 2:129

Askim, Torunn; Indredavik, Bent; Mørkved, Siv; Haraldseth, Olav; Håberg, Asta.  
. Motor network changes and functional recovery in stroke patients treated with early mobilisation in an acute stroke unit. A lo  
European stroke conference; 29.05.2007 - 01.06.2007

Alvestad, Silje; Goa, Pål Erik; Qu, Hong; Risa, Øystein; Brekken, Christian; Sonnewald, Ursula; Haraldseth, Olav; Hammer,  
Janniche; Ottersen, Ole Petter; Håberg, Asta.  
In vivo mapping of temporospatial changes in rat brain during kainate induced epileptogenesis: a manganese enhanced  
magnetic res  
American Epilepsy Society, 61st Annual Meeting; 30.11.2007 - 04.12.2007

Øie, M. & Hugdahl, K. (2007)  
Decline in attention and executive functioning in schizophrenia: Results from a 10-13 year follow-up study.  
ThePoster at Eighth Biennial Mt. Sinai Conference on Cognition in Schizophrenia, April 2007

van den Noort, M., Bosch, P. & Hugdahl, K.  
Does working memory capacity interact with foreign language proficiency?  
Poster at Symposium on Complexity, Fluency and Accuracy in Second Language Use, Learning and Teaching, Brussels,  
Belgium, March 29-30, 2007

Westerhausen, R., Huster, R.J., Kreuder, F., Wittling, W., & Schweiger, E  
Corticospinal tract asymmetries in handedness: a diffusion-tensor imaging study.  
Poster Conference on Imaging in Neuroscience, Tromsø, Norway, 26-27 April, 2007

Fischer, K. & Gore, C. L.  
The effect of luminance changes on the allocation of spatial attention.  
The 15th Annual Cognitive Neuroscience Society Meeting, New York, NY, USA, Poster Session, May 6-8., 2007

Westerhausen, R., Huster, R.J, Kreuder, F., Schweiger, E., Hugdahl, K. & Wittling, W.  
Interhemispheric coherence during resting state is related to interindividual differences in callosal microstructure.  
Poster Psychologie und Gehirn 2007, 33. Jahrestagung der DGPA, Dortmund, Germany, 7-9 June.

Westerhausen, R., Huster, R.J, Kreuder, F., Schweiger, E., Hugdahl, K. & Wittling, W.  
Is interhemispheric EEG coherence during resting state related to interindividual structural differences in the corpus callosum?  
Poster presented at the 13th annual meeting for the Organization for Human Brain Mapping, Chicago, Illinois, USA. June 10-14.  
2007

Haukebø, K., Hugdahl, K., Specht, K., Moosmann, M., Kvale, G., Skaret, E., Raadal, M., & Sundberg, H.  
An fMRI-study of brain activation to ontogenetic, phobic vs. phylogenetic, fear-relevant stimuli.  
Poster presented at the 13th annual meeting for the Organization for Human Brain Mapping, Chicago, Illinois, USA. June 10-14.  
2007

Bosch, P. & van den Noort, M  
Insomnia and its role in schizophrenia  
Poster presentation, 1st European Conference on Schizophrenia Research, Düsseldorf, Germany, September 26-28. 2007

Hugdahl, K. & Wageningen, H.v.  
"Å høre stemmer": Hørselshallusinasjoner og hemisfæresymmetri.  
Nevropsykologi, 2007, 1, 19-20.

Alho K., Salonen J., Rinne T, Medvedev, S., Hugdahl, K., & Hämäläinen, H  
Dichotic listening and attention: Magnetoencephalographic measurements of auditory-cortex activity.

Psychophysiology, 2007, Suppl.1, 44, 19-19.

### 3 doktorgrader er avlagt i 2007

Inge Andre Rasmusen jr.

"Functional and diffusion tensor magnetic resonance imaging of neurosurgical patients."

Disputert: Juni 2007

Hovedveileder: Asta Håberg

Maurits van den Noort

Working memory capacity and foreign language acquisition

Disputert: Desember 2007

Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

Tom Eichele

Electrophysiological and hemodynamic correlates of expectancy in target processing

Disputert: November 2007

Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

### 38 forskningsprosjekt i 2007

Anne Vik, Nasjonal institusjon

Hjerneskode etter hodetraumer

Prosjektperiode: 2004 - 2008

Lars Jacob Stovner, Nasjonal institusjon

MR HUNT

Prosjektperiode: 2007 - 2010

Asta Håberg, Nasjonal institusjon

Luktidentifikasjon i nevrodegenerative lidelser

Prosjektperiode: 2007 - 2011

Asta Håberg, Nasjonal institusjon

Neuronal correlates to navigation in virtual reality

Prosjektperiode: 2007 - 2010

Asta Håberg, Nasjonal institusjon

Arbeidshukommelse hos kroniske smertepasienter

Prosjektperiode: 2007 - 2010

Olav Haraldseth, Nasjonal institusjon

Etablering av metode for å bruke hemodynamisk responsfunksjon for å kvantifisere BOLD fMRI til bruk i klinisk diagnostikk og mon

Prosjektperiode: 2007 - 2011

Olav Haraldseth, Nasjonal institusjon

Ny MR metode for måling av cerebral perfusion

Prosjektperiode: 2005 - 2010

Olav Haraldseth, Nasjonal institusjon

"Kartlegging av hukommelsefunksjoner i hippocampus"

Prosjektperiode: 2004 - 2010

Olav Haraldseth, Nasjonal institusjon

Evalueringsstudie av bruk av fMRI og DTI som supplerende undersøkelser ved reseksjon av tumor cerebri ved St. Olavs Hospital"

Prosjektperiode: 2006 - 2010

Ann Mari Brubakk, Nasjonal institusjon

"Hjerneskode hos tidligere prematurt fødte"

Prosjektperiode: 2002 - 2009

Lars Erslund, Helse Bergen HF

Mertodeutvikling innenfor fMRI

Prosjektperiode: 2004 - 2010

Tom Eichele/Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen

ICA: a new statistical method for fMRI data

Prosjektperiode: 2007 - 2009

Matthias Moosmann/Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen

fMRI and EEG: methodological advances

Prosjektperiode: 2007 - 2009

Karsten Specht, Universitetet i Bergen  
Soundmorphing: a new way of studying speech perception  
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Karsten Specht, Helse Bergen HF  
Auditory WCST: fMRI study  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen  
Transcranial magnetic stimulation and brain function  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen  
fMRI and adult ADHD  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Kenneth Hugdahl, Internasjonal institusjon  
Glutamate blocking and auditory processing: fMRI  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Kenneth Hugdahl, Internasjonal institusjon  
Effects of background noise on dichotic listening  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Renate Grüner, Nasjonal institusjon  
Perfusjons MR metodologi  
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Kenneth Hugdahl, Internasjonal institusjon  
Fractal dimension as a measure of brain structural irregularities  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Kenneth Hugdahl, Internasjonal institusjon  
Priming of attention in dichotic listening: fMRI study  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Hugo Jørgensen/Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF  
Bergen Psykoseprosjekt/BMH-senteret  
Prosjektperiode: 2004 - 2008

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF  
Strategiske midler: Integrated neuroscience and psychiatric disorders  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Kenneth Hugdahl, Internasjonal institusjon  
Nordic Center of Excellence in Cognitive Control  
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Kenneth Hugdahl/Tom Eichele, Universitetet i Bergen  
Multimodal imaging EEG/fMRI  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Håkan Sundberg, Universitetet i Bergen  
fMRI studies of phobic fear and anxiety  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF  
Tilleggsprosjekt til Auditory hallucinations in schizophrenia  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF  
Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MRI  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Kenneth Hugdahl, Høgskolen i Bergen  
Ut med språket - barn i risikosone for dysleksi: fMRI  
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF  
Avvikende hemisfære asymmetri og schizofreni: Interaksjon med symptomer  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Kenneth Hugdahl, Internasjonal institusjon  
Effects of pharmacological blocking of glutamate on brain asymmetry in a dichotic listening paradigm  
Prosjektperiode: 2006 - 2008



Kerstin von Plessen, Universitetet i Bergen  
Hjernemorfologi hos barn med Tics og Tourette Syndrom i et populasjonsbasert utvalg  
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF  
MR undersøkelse av hjernefunksjon ved hørselshallusinasjoner hos psykotiske pasienter  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen  
Arbeidsminnets betydning for lese- og skrivevansker, fMRI undersøkelser  
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen  
Nevronal aktivering etter akutt administrasjon av alkohol, nikotin og kaffein. fMRI undersøkelser  
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen  
Hemisfæreasymmetri: Eksperimentelle og kliniske undersøkelser  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Kerstin von Plessen, Universitetet i Bergen  
- Lateralisering hos barn og unge med Tourette Syndrom  
Prosjektperiode: 2005 - 2008

### **Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Pasienter og pårørende
  - Technoport, Trondheim teknologimesse, Konferanse
  - Internett basert pasienthåndboka, Veiledningsmateriell
  - "Å høre stemmer" Kronikk BT, Intervjuer/oppslag i media
- Helsepersonell
  - Advanced User's E-Prime Workshop, Kurs
  - Beginner's workshop in E-Prime 2007, Kurs
  - Bergen fMRI Fall Course in Voxe-based Lesion mapping, Kurs
  - Introduction to fMRI and concurrent EEG-fMRI, Kurs
  - Simultaneous EEG-fMRI recordings: Challenges, Potentials and Applications, Kurs
- Media
  - Hukommelse i NRK programmet "Kroppen", Intervjuer/oppslag i media

### **Utdanning av helsepersonell**

Etterutdanning av helsepersonell: 30 timer  
Etterutdanning av helsepersonell: 40 timer

## ***Referansegruppe - faglig forankring***

Svein Dahl ([svein.dahl@fagmed.uit.no](mailto:svein.dahl@fagmed.uit.no)), Helse Nord RHF  
Ann-Mari Brubakk ([ann-mari.brubakk@ntnu.no](mailto:ann-mari.brubakk@ntnu.no)), Helse Midt-Norge RHF  
Atle Bjørnerud ([atle.bjornerud@rikshospitalet.no](mailto:atle.bjornerud@rikshospitalet.no)), Helse Sør-Øst RHF  
Ole Andreassen ([o.a.andreassen@medisin.uio.no](mailto:o.a.andreassen@medisin.uio.no)), Helse Sør-Øst RHF  
Bernt Engelsen ([bernt.engelsen@helse-bergen.no](mailto:bernt.engelsen@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF

Rapporten er forelagt og godkjent av referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HS12:

## Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser

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

**Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser, NKB, startet sin virksomhet 1. september 2004. Senteret har per utgangen av 2007 seks fast ansatte; daglig leder, overlege, fag- og forskningssykepleier, nevropsykolog, statistiker og konsulent.**

**NKB anser kunnskapsformidling og informasjon om Parkinsons sykdom, dystoni og tremor som en av de viktigste oppgavene og i den forbindelse har vi dette året ferdigstilt en nasjonal behandlingsplan for pasienter med Parkinsons sykdom. De ansatte ved senteret prioriterer å delta på arenaer hvor disse bevegelsesforstyrrelsene presenteres og diskuteres. Vi anser det også som viktig å bidra med faglige innlegg ved slike anledninger.**

**NKB har videreført forskning på Parkinsons sykdom og har brukt mye ressurser på å være sekretariat for forskningsprosjekter. Senteret vil i 2008 samarbeide med Rikshospitalet om å utgi en nasjonal behandlingsplan for pasienter med dystoni.**

[www.sus.no/nkb](http://www.sus.no/nkb)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

NKB anser forskning som en av sine hovedoppgaver. Fagmiljøet i Stavanger har sin tyngde innenfor forskning på Parkinsons sykdom og nevropsykiatri og det har i løpet av 2007 utgått 4 doktorgrader fra senteret; 'Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease', 'Sleep disorders in Parkinson's disease', 'Brain MRI changes in Parkinson's disease', 'Neuropsychiatric aspects of multiple sclerosis'. I tillegg er det åtte kandidater som er tilknyttet senteret som jobber med doktorgradsprosjekter innen Parkinsons sykdom og multippel sclerose. I tillegg har statistikeren ved NKB tatt doktorgrad innen følgende tema: Essays on Empirical Market Analysis using Panel Data.

Kunnskapsformidling og informasjon om Parkinsons sykdom, dystoni og tremor er en viktig oppgave for NKB og i den forbindelse ble det i april 2007 utgitt en nasjonal Handlings- og behandlingsplan for Parkinsons sykdom. Behandlingsplanen ble sendt ut til aktuelle myndighetsorgan, fagmiljøer og pasientgrupper og er tilgjengelig på vår hjemmeside ([www.sus.no/nkb](http://www.sus.no/nkb)). Arbeidet med behandlingsplan for dystoni er nå påbegynt. Det gis også ut to utgaver av Nyhetsbulletinen hvert år, et medisinsk tidsskrift om behandling ved Parkinsons sykdom. NKB holder også regelmessige kurs for nevrologer i tillegg til at det undervises på høgskoler og universiteter.

Det ble i 2007 brukt mye ressurser på ferdigstilling av baseline data fra forskningsprosjektet ParkVest, Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder. Prosjektet er et samarbeid mellom de nevrologiske avdelingene i Førde, Bergen, Haugesund, Arendal og Stavanger. 200 nydiagnostiserte parkinsonpasienter, deres pårørende og 200 kontrollpersoner og deres pårørende er inkludert og undersøkt med tanke på sykdomsutvikling og hvordan det er å leve med sykdommen. Oppstarten av prosjektet var 1. november 2004 og planen er å følge denne gruppen i 10 år. Data fra baselineundersøkelsene ble ferdigstilt høsten 2007 og første artikkel er nå i ferd med å sendes inn. Det ble også presentert 2 postere fra ParkVest studien på den internasjonale Movement Disorders kongressen i Istanbul i juni 2007. Flere artikler er planlagt og vil bli publisert i løpet av 2008.

I løpet av året 2007 er det også blitt startet opp et nytt prosjekt ved NKB; 'Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinsons sykdom'. Prosjektet har mottatt støtte fra Helse Vest i 2008 og vil starte for fullt dette året.

Den vekst og posisjon forskningsgruppen etter hvert har utviklet gjør at en finner det naturlig å bli tydeligere i de veivalg forskningen ved NKB skal ha i fremtiden. Vi ser for oss tre hovedarbeidsområder:

1. Longitudinelle studier for undersøkelse av progresjon ved Parkinsons sykdom

2. Studier for å finne frem til bedre tidligdiagnostikk av Parkinsons sykdom
3. Eksplorative terapistudier ved Parkinsons sykdom

### **Evaluering**

Det har i 2007 vært betydelig økning i forskningsaktivitet og gjennomførte doktorgrader. NKB er nå etablert som en forskningsenhet med gode muligheter til å drive forskning innen relevante områder. Ansettelse av overlege og nevropsykolog ved senteret har ført til økt kompetanse og kvalitet på arbeid som utføres ved senteret.

### **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 5,00

**ICD-10 koder:** G20, G24, G25

### **21 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

M D G, B B, T W L, D A, J P L

Occurrence and clinical correlates of REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease over time.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Jun. Epub 2007 jun 8

PMID: 17557796

Pedersen KF, Larsen JP, Aarsland D

Validation of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) section I as a screening and diagnostic instrument for apathy in patients with Parkinson's disease.

Parkinsonism Relat Disord 2007 Sep. Epub 2007 sep 20

PMID: 17889589

Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF

A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease.

Mov Disord 2007 Nov. Epub 2007 nov 6

PMID: 17987654

Lode K, Larsen JP, Bru E, Klevan G, Myhr KM, Nyland H

Patient information and coping styles in multiple sclerosis.

Mult Scler 2007 Jul;13(6):792-9. Epub 2007 feb 16

PMID: 17613608

Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, Cummings JL

Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Jan;78(1):36-42. Epub 2006 jul 4

PMID: 16820421

Aarsland D, Kvaløy JT, Andersen K, Larsen JP, Tang MX, Lolk A, Kragh-Sørensen P, Marder K

The effect of age of onset of PD on risk of dementia.

J Neurol 2007 Jan;254(1):38-45. Epub 2007 feb 14

PMID: 17508138

Aarsland D, Emre M, Lees A, Poewe W, Ballard C

Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.

Neurology 2007 Jan;68(1):80; author reply 81.

PMID: 17200503

Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D

A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Mar;78(3):254-9. Epub 2006 okt 6

PMID: 17028119

Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ, Dickson DW, Dubois B, Emre M, Fahn S, Farmer JM, Galasko D, Galvin JE, Goetz CG, Growdon JH, Gwinn-Hardy KA, Hardy J, Heutink P, Iwatsubo T, Kosaka K, Lee VM, Leverenz JB, Masliah E, McKeith IG, Nussbaum RL, Olanow CW, Ravina BM, Singleton AB, Tanner CM, Trojanowski JQ, Wszolek ZK, DLB/PDD Working Group

DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers.

Neurology 2007 Mar;68(11):812-9.

PMID: 17353469

Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP

Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 May;78(5):476-9. Epub 2006 nov 10  
PMID: 17098844

Kurz MW, Schlitter AM, Klenk Y, Mueller T, Larsen JP, Aarsland D, Dekomien G

FMR1 alleles in Parkinson's disease: relation to cognitive decline and hallucinations, a longitudinal study.  
J Geriatr Psychiatry Neurol 2007 Jun;20(2):89-92.  
PMID: 17548778

Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, Aarsland D, Babcock D, Cummings J, Endicott J, Factor S, Galpern W, Lees A, Marsh L, Stacy M, Gwinn-Hardy K, Voon V, Goetz C

Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group.  
Mov Disord 2007 Jun;22(8):1061-8.  
PMID: 17266092

Aarsland D, Figved N

Are anxiety disorders undertreated in patients with multiple sclerosis?  
Nat Clin Pract Neurol 2007 Jul;3(7):372-3. Epub 2007 jun 5  
PMID: 17551546

Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D

Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies.  
Neurology 2007 Aug;69(8):747-54.  
PMID: 17709706

Testad I, Aasland AM, Aarsland D

Prevalence and correlates of disruptive behavior in patients in Norwegian nursing homes.  
Int J Geriatr Psychiatry 2007 Sep;22(9):916-21.  
PMID: 17323402

Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B

Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease.  
Mov Disord 2007 Sep;22(12):1689-707; quiz 1837.  
PMID: 17542011

Ziabreva I, Ballard C, Johnson M, Larsen JP, McKeith I, Perry R, Aarsland D, Perry E

Loss of Musashi1 in Lewy body dementia associated with cholinergic deficit.  
Neuropathol Appl Neurobiol 2007 Oct;33(5):586-90. Epub 2007 jun 15  
PMID: 17573814

Figved N, Myhr KM, Larsen JP, Aarsland D

Caregiver burden in multiple sclerosis: the impact of neuropsychiatric symptoms.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Oct;78(10):1097-102. Epub 2007 jan 19  
PMID: 17237144

Bronnick K, Emre M, Lane R, Tekin S, Aarsland D

Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Oct;78(10):1064-8. Epub 2007 feb 7  
PMID: 17287236

Ehrt U, Brønneck K, De Deyn PP, Emre M, Tekin S, Lane R, Aarsland D

Subthreshold depression in patients with Parkinson's disease and dementia--clinical and demographic correlates.  
Int J Geriatr Psychiatry 2007 Oct;22(10):980-5.  
PMID: 17393542

Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, Mizuno Y, McKeith IG, Olanow CW, Poewe W, Sampaio C, Tolosa E, Emre M

Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force.  
Mov Disord 2007 Dec;22(16):2314-24.  
PMID: 18098298

## 10 forskningspublikasjoner i 2007

Alves G, Fredriksen MW, Larsen JP, Kurz MW

Wearing-off symptoms in Parkinson's disease: the patient perspective.

A nationwide survey in Norway

XVII WFN World Congress on Parkinson's disease and Related Disorders, December 9th up to 13th, 2007

Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D

Grey matter atrophy in Parkinson's disease with dementia and Dementia with Lewy Bodies  
"Neuroimaging in Parkinson's disease", 2-3 februar 2007, Innsbruck, Østerrike,

Lode K, Bru E, Klevan G, Myhr KM, Nyland H, Larsen JP  
The association between depressive symptoms and coping  
in patients with newly diagnosed multiple sclerosis  
Praha, oktober 2007

Leentjens AFG, Reijnders J, Ehrh U, Lousberg R, Aarsland D  
Clinical phenotypes of Parkinson's disease: How does psychopathology cluster with motor symptoms  
11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 3 - June 7, 2007. Istanbul, Turkey

Kurz MW, Dekomien G, Larsen JP, Aarsland D  
APOe alleles in Parkinson's disease: Relation to cognitive decline and hallucinations. A longitudinal study  
11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 3 - June 7, 2007. Istanbul, Turkey

Gjerstad MD, Boeve BB, Wentzel-Larsen T, Aarsland D  
Symptomatic REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease over eight years  
11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 3 - June 7, 2007. Istanbul, Turkey

Bronnick K, Nordby H, Larsen JP, Aarsland D  
Disturbance of automatic auditory change detection in dementia associated with Parkinson's disease: A mismatch negativity  
study  
11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 3 - June 7, 2007. Istanbul, Turkey

Forsaa EB, Herlofsen K, Wentzel-Larsen T, Larsen JP, Alves G  
Health-related quality of life in Parkinson's disease: Development and predictors during long-term disease progression  
11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 3 - June 7, 2007. Istanbul, Turkey

Mueller B, Alves G, Herlofsen K, Hoegen-Esch I, Telstad W, Tysnes OB, Larsen JP  
Non-motor symptoms in patients with incident and untreated Parkinson's disease  
11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 3 - June 7, 2007. Istanbul, Turkey

Alves G, Mueller B, Herlofsen K, Hoegen-Esch, Telstad W, Tysnes OB, Larsen JP  
The Norwegian ParkWest Study - Study Design and Incidence Calculations  
11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 3 - June 7, 2007. Istanbul, Turkey

## **5 doktorgrader er avlagt i 2007**

Odd Bjarte Nilsen  
Essays on Empirical Market Analysis using Panel Data  
Disputert: Mars 2007  
Hovedveileder: Frank Asche

Nanna Figved  
Neuropsychiatric aspects of multiple sclerosis  
Disputert: November 2007  
Hovedveileder: Dag Årslund

Mona Beyer  
Brain MRI changes in Parkinson's disease  
Disputert: November 2007  
Hovedveileder: Dag Årslund

Michaela Dreetz Gjerstad  
Sleep disorders in Parkinson's Disease  
Disputert: Juni 2007  
Hovedveileder: Jan Petter Larsen

Carmen Cristea Janvin  
Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease  
Disputert: Januar 2007  
Hovedveileder: Dag Årslund

## **6 forskningsprosjekt i 2007**

Dag Årslund, Helse Stavanger HF  
Effekten av memantin ved Parkinsons sykdom og demens med Lewylegemer  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Dag Årslund, Helse Stavanger HF  
DemVest  
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Jan Petter Larsen, Helse Stavanger HF  
MS-prosjektet i Rogaland og Hordaland  
Prosjektperiode: 2001 - 2015

Dag Årslund, Helse Stavanger HF  
Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinsons sykdom  
Prosjektperiode: 2007 - 2017

Jan Petter Larsen, Helse Stavanger HF  
Parkinsonprosjektet i Stavanger  
Prosjektperiode: 1997 - 2014

Jan Petter Larsen, Helse Stavanger HF  
ParkVest  
Prosjektperiode: 2005 - 2015

### **Etablerte kvalitetsverktøy**

- Faglig retningslinje
  - Nasjonal behandlingsplan for pasienter med Parkinsons sykdom, 2007

### **Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Pasienter og pårørende
  - Foredrag for Hordaland Parkinsonsforening, Seminar
  - Innlegg om Handlingsplan for Parkinsons sykdom, Seminar
  - undervisning og veiledning ved Lærings- og mestringssenteret ved SUS, Veiledningsmateriell
  - Veiledning av pasienter i forhold til Parkinsons sykdom og dystoni, Veiledningsmateriell
- Kommunehelsetjenesten
  - Kurs for pleiepersonell, Kurs
- Helsepersonell
  - Arrangør av Parkinson symposium, 14-15. september 07, Stavanger, Seminar
  - Fagdag for nevrologer, arrangert 2 ganger, Seminar
  - Innlegg på fagdag for PS-sykepleiere, Seminar
  - Innlegg til drøfting av parkinsonsykepleierrollen, Seminar
  - Innlegg, Scandinavian Orion Pharma symposium, Seminar
  - Undervisning på nordisk møte for PS-sykepleiere om Handlingsplan for PS, Seminar
  - Veiledning av helsepersonell i forhold til Parkinsons sykdom, Veiledningsmateriell
- Media
  - Intervju Frokost-tv NRK vedrørende Parkinsons sykdom, Intervjuer/oppslag i media
  - Intervju vedrørende doktorgrader ved NKB, Stavanger Aftenblad, 1.11.07, Intervjuer/oppslag i media

### **Utdanning av helsepersonell**

Etterutdanning av helsepersonell: 8 timer  
Grunnutdanning av helsepersonell: 4 timer

## **Referansegruppe - faglig forankring**

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

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB13:

## Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer

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

---

**Nasjonalt Kompetansesenter for Søvn sykdommer (SOVno)** ble etablert i september 2004. Viktige oppgaver: Forskning og fagutvikling innen fagfeltet. Dette innebærer både å drive forskning i egen regi, samt bidra til forskning og fagutvikling i andre fagmiljøer for å bygge opp nasjonal kompetanse. Kompetansesenteret følger med i internasjonal fagutvikling, samt bidrar til etablering og kvalitetssikring av nasjonale faglige retningslinjer. Det gis undervisning i grunn-, videre- og etterutdanninger. Det gis veiledning og rådgivning på nasjonalt nivå, dvs. sikre spredning av kompetanse til landet for øvrig.

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

[www.helse-bergen.no/avd/sovno/](http://www.helse-bergen.no/avd/sovno/)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

#### **Forskning**

Det er stor forskningsaktivitet, med en rekke publikasjoner og pågående forskningsprosjekter. Det gis veiledning på doktorgrads- og mastergradsnivå. 20 doktorgradskandidater er under veiledning av SOVno sine medlemmer. 2 forskerlinjestudenter veiledes innen søvnrelaterte problemstillinger. Flere mastergradsstudenter er under veiledning. 1 medisinstudent leverte særøppgave innen søvn i 2007. 6 medisinstudenter er under veiledning av SOVno medlemmer. Det avholdes månedlige forskningsmøter for alle forskningsinteresserte. SOVno stod som arrangør av 12. Nordiske søvnkonferanse, som ble avholdt i Bergen i mai 2007. Over 130 personer deltok på konferansen.

#### **Utdanning av helsepersonell**

Det undervises i grunn-, videre- og etterutdanning. Flere av SOVno sine medlemmer har stillinger ved Universitetet i Bergen. Mer enn 300 timer undervisning er gjennomført i 2007, hvor mye av undervisningen er søvnrelatert. Det er holdt foredrag både nasjonalt og internasjonalt. SOVno har gitt en rekke råd i forbindelse med henvendelser fra leger og annet helsepersonell. SOVno har utgitt tre brosjyrer om søvn og behandling av søvnproblemer i 2007. Disse formidles gratis til helsepersonell over hele landet, og har blitt populære brosjyrer på legekontorer og sykehusavdelinger. Disse kan bestilles via nettsidene våre. Det ble avholdt et todagers kurs for allmennleger/psykiatere/annet helsepersonell, "Moderne behandling av søvnproblemer og vinterdepresjoner" i november 2007. I alt 30 deltok på dette kurset. SOVno deltok også med faglig støtte til todagerskurset "Diagnostikk og behandling av søvnrelaterte sykdommer", som ble avholdt i Trondheim. Det har i tillegg blitt undervist om søvn på en rekke kurs rundt om i landet.

#### **Undervisning av pasienter og pårørende**

Senterleder Bjørn Bjorvatn har skrevet bok beregnet på alle som sover dårlig. Tittelen er "Bedre søvn. En håndbok for deg som sover dårlig", og boken er gitt ut på forlaget Vigmostad & Bjørke. Formidling for øvrig skjer gjennom foredragsvirksomhet, avisintervjuer, TV, radio etc. Flere enn 90 intervjuer i media ble gitt av SOVno medlemmer i 2007. Formidling til publikum skjer også gjennom direkte kontakt med kompetansesenteret på telefon eller gjennom søvnssidene til SOVno ([www.sovno.no](http://www.sovno.no)) og [www.lommelegen.no/sovn](http://www.lommelegen.no/sovn). SOVno sine medlemmer har besvart en rekke henvendelser fra pasienter og pårørende over telefon og e-post.

#### **Evaluerings**

Det er stor aktivitet, både forskningsmessig og på formidlingssiden. Vi har månedlige møter i arbeidsgruppen og årlige møter med referansegruppen. Vi bruker mye tid til å oppdatere og vedlikeholde hjemmesidene ([www.sovno.no](http://www.sovno.no)). Av hovedpunkter på hjemmesiden nevnes en rekke

informasjonssider om søvn og ulike søvnlidelser, som pasienter og helsepersonell kan hente ut. Sidene inneholder også informasjon om forskningsnyheter, kurs og kongresser, nyttige linker, publikasjonsliste og en liste over behandlingssteder, basert på tilbakemeldingene fra hvert enkelt Helseforetak. Nye brosjyrer og bok om søvn er utgitt i 2007. I alt 11 personer er tilknyttet SOVno, men kun to personer får lønn direkte fra kompetansesenteret (totalt 0,7 stilling). De andre medlemmene får møtegodtgjørelse. Det er behov for økte økonomiske rammer for å opprettholde og videreutvikle senteret.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 0,70

### **17 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Aurlien H, Aarseth JH, Gjerde IO, Karlsen B, Skeidsvoll H, Gilhus NE  
Focal epileptiform activity described by a large computerised EEG database.  
Clin Neurophysiol 2007 Jun;118(6):1369-76. Epub 2007 apr 23  
PMID: 17452009

Sanaker PS, Husebye ES, Fondenes O, Bindoff LA  
Clinical evolution of Kearns-Sayre syndrome with polyendocrinopathy and respiratory failure.  
Acta Neurol Scand Suppl 2007;187():64-7.  
PMID: 17419832

Sivertsen B, Nordhus IH  
Management of insomnia in older adults.  
Br J Psychiatry 2007 Apr;190():285-6.  
PMID: 17401032

Skjerve A, Nordhus IH, Engedal K, Pallesen S, Braekhus A, Nygaard HA  
Seven minute screen performance in a normal elderly sample.  
Int J Geriatr Psychiatry 2007 Aug;22(8):764-9.  
PMID: 17152118

Pallesen S, Molde H, Arnestad HM, Laberg JC, Skutle A, Iversen E, Støylen IJ, Kvale G, Holsten F  
Outcome of pharmacological treatments of pathological gambling: a review and meta-analysis.  
J Clin Psychopharmacol 2007 Aug;27(4):357-64.  
PMID: 17632219

Mitic S, Tvinnereim M, Lie E, Saltyte BJ  
A pilot randomized controlled trial of coblation tonsillectomy versus dissection tonsillectomy with bipolar diathermy haemostasis.  
Clin Otolaryngol 2007 Aug;32(4):261-7.  
PMID: 17651267

Tvinnereim M, Mitic S, Hansen RK  
Plasma radiofrequency preceded by pressure recording enhances success for treating sleep-related breathing disorders.  
Laryngoscope 2007 Apr;117(4):731-6.  
PMID: 17415146

Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Thayer J, Nordhus IH  
Night-time thoughts in high and low worriers: reaction to caffeine-induced sleeplessness.  
Behav Res Ther 2007 Apr;45(4):715-27. Epub 2006 sep 1  
PMID: 16949554

Bjorvatn B, Sagen IM, Øyane N, Waage S, Fetveit A, Pallesen S, Ursin R  
The association between sleep duration, body mass index and metabolic measures in the Hordaland Health Study.  
J Sleep Res 2007 Mar;16(1):66-76.  
PMID: 17309765

Ho-Yen SD, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B  
Factors associated with depressive symptoms among postnatal women in Nepal.  
Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(3):291-7.  
PMID: 17364302

Grønli J, Fiske E, Murison R, Bjorvatn B, Sørensen E, Ursin R, Portas CM  
Extracellular levels of serotonin and GABA in the hippocampus after chronic mild stress in rats. A microdialysis study in an animal model of depression.  
Behav Brain Res 2007 Jul;181(1):42-51. Epub 2007 mar 19  
PMID: 17477980



Pallesen S, Nordhus IH, Omvik S, Sivertsen B, Tell GS, Bjorvatn B  
Prevalence and risk factors of subjective sleepiness in the general adult population.  
Sleep 2007 May;30(5):619-24.  
PMID: 17552377

Bjorvatn B, Stangenes K, Oyane N, Forberg K, Lowden A, Holsten F, Akerstedt T  
Randomized placebo-controlled field study of the effects of bright light and melatonin in adaptation to night work.  
Scand J Work Environ Health 2007 Jun;33(3):204-14.  
PMID: 17572830

Ulfberg J, Bjorvatn B, Leissner L, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, Polo O, Partinen M, Nordic RLS Study Group  
Comorbidity in restless legs syndrome among a sample of Swedish adults.  
Sleep Med 2007 Nov;8(7-8):768-72. Epub 2007 sep 6  
PMID: 17825613

Oxman AD, Flottorp S, Håvelsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Austvoll-Dahlgren A, Carling C, Pallesen S, Bjorvatn B  
A televised, web-based randomised trial of an herbal remedy (valerian) for insomnia.  
PLoS ONE 2007;2(10):e1040. Epub 2007 okt 17  
PMID: 17940604

Saxvig IW, Lundervold AJ, Grønli J, Ursin R, Bjorvatn B, Portas CM  
The effect of a REM sleep deprivation procedure on different aspects of memory function in humans.  
Psychophysiology 2007 Nov. Epub 2007 nov 7  
PMID: 17995908

Fiske E, Portas CM, Grønli J, Sørensen E, Bjorvatn B, Bjørkum AA, Ursin R  
Increased extracellular 5-HT but no change in sleep after perfusion of a 5-HT(1A) antagonist into the dorsal raphe nucleus of rats.  
Acta Physiol (Oxf) 2007 Dec. Epub 2007 des 14  
PMID: 18081887

## 52 forskningspublikasjoner i 2007

Aurlen H, Aarseth JH, Gjerde IO, Karlsen B, Skeiesvoll H, Gilhus NE  
Focal epileptiform activity described by a large computerised EEG database  
EFNS, Bryssel 2007

Nordhus IH, Hynninen M  
Anxiety and depression in late life – challenges to assessment and treatment  
International Psychogeriatrics, 2007; 19 (abstract suppl 1), A14.

Kvæerner KJ, Hrubos-Strøm H, Randby A, Namtvedt S, Fjellum A, Nordhus IH, Dammen T, Omland T, Russell MB  
Screening for obstructive sleep apnoea in the general population  
12. nordiske søvnkonferanse Bergen 2007.

Hrubos-Strøm H, Kristiansen HA, Randby A, Namtvedt S, Fjellum A, Nordhus IH, Dammen T  
Psychosomatic aspects of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Design, rationale and preliminary results of a Norwegian popul  
Journal of Psychosomatic Research, 2007; 63: 322-323

Kinn AM, Grønli J, Ursin R, Portas CM  
Modest changes in sleep and behaviour in rats exposed to social defeat  
12. nordiske søvnkonferanse Bergen 2007

Ursin R, Baste V, Moen BE  
Sleep, sleepiness, shiftwork, and occupation  
Abstrakt 12. nordiske søvnkonferanse Bergen 2007

Sørensen E, Carskadon MA, Ursin R  
Sleep across the life cycle  
In Butkov N. and Lee-Chiong T (eds): Fundamentals of Sleep Technology. Philadelphia/London, Wolters Kluver / Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 33-39.

Ursin R  
Søvn – en oversikt  
Tidsskrift Norsk Psykologforening 2007, 44: 2-7.

Nordhus IH, Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S  
Treatment of chronic insomnia with cognitive behavioral therapy vs zopiclone  
Journal of Psychosomatic Research, 2007, 63: 329-330.

Hynninen M, Pallesen S, Bjerke N, Bakke PS, Nordhus IH  
Cognitive behavioural therapy in groups for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease  
Journal of Psychosomatic Research, 2007, 63: 323.

- Sivertsen B, Overland S, Neckelmann D, Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH, Mykletun A  
The effect of insomnia and sleep duration on work disability  
Sleep and Biological Rhythms 2007: 5: A154.
- Gronli J, Fiske E, Murison R, Bjorvatn B, Sorensen E, Ursin R, Portas CM  
Extracellular levels of serotonin and GABA in the hippocampus after chronic mild stress in rats. A microdialysis study over the  
Sleep and Biological Rhythms 2007: 5: A2.
- Waage S, Pallesen S, Bjorvatn B  
Shift Work Sleep Disorder among oil rig workers in the North Sea  
Sleep and Biological Rhythms 2007: 5: A25.
- Saxvig IW, Pallesen S, Sørensen E, Bjorvatn B  
Sleep habits and correlates in a randomized sample of Norwegian high school students  
Sleep and Biological Rhythms 2007: 5: A25.
- Omvik S, Sivertsen B, Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH  
Effects of cognitive behavioural treatment (CBT) and zopiclone on measures of quality of life in insomniacs  
Sleep and Biological Rhythms 2007: 5: A157.
- Oyane NM, Ursin R, Pallesen S, Holsten F, Bjorvatn B  
High degree of seasonality is associated with more sleep problems and shorter sleep duration  
Sleep and Biological Rhythms 2007: 5: A12.
- Pallesen S, Nordhus IH, Sivertsen B, Omvik S, Bjorvatn B  
The Bergen Insomnia Scale (BIS): A new scale for measuring insomnia  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH  
A comparison of actigraphy and polysomnography in older adults treated for chronic primary insomnia  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH  
Treatment of chronic insomnia with cognitive behavioral therapy vs zopiclone  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Øyane NM, Ursin R, Pallesen S, Holsten F, Bjorvatn B  
Seasonality is associated with sleep problems and shorter sleep duration  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Ho-Yen SD, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B  
Are there any differences in sleep between depressed and non-depressed mothers in the postnatal period?  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Ho-Yen SD, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B  
Depressive symptoms in the postnatal period in Lalitpur district, Nepal: Prevalence and risk factors  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Saxvig IW, Pallesen S, Sørensen E, Bjorvatn B  
Sleep in adolescents.  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Omvik S, Sivertsen B, Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH  
Quality of life in insomnia. Treatment outcome of a randomized controlled trial comparing CBT and Zopiclone  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Pallesen S, Nordhus IH, Sivertsen B, Omvik S, Bjorvatn B  
Knowledge about sleep among Norwegian psychologists  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Waage S, Dale S, Erikstein RS, Bjorvatn B  
Do age and shift work experience matter for sleep and health among nurses in a hospital setting?  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Bjorvatn B, Stangenes K, Øyane N, Forberg K, Lowden A, Holsten F, Åkerstedt T  
Bright light and melatonin for adaptation to night work. A randomized placebo-controlled field study in the North Sea  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Waage S, Pallesen S, Bjorvatn B  
Prevalence and consequences of Shift Work Sleep Disorder in an off-shore population  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Sagen IM, Øyane N, Waage S, Fetveit A, Pallesen S, Ursin R, Bjorvatn B  
Sleep duration is associated to body mass index and metabolic measures. The Hordaland health study.  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.

- Saxvig IW, Lundervold AJ, Grønli J, Ursin R, Bjorvatn B, Portas CM  
The effects of REM sleep deprivation on different aspects of memory function in humans  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Fiske E, Grønli J, Bjorvatn B, Ursin R, Portas CM  
The effect of GABAA antagonist bicucilline on dorsal raphe nucleus and frontal cortex extracellular serotonin: a window on SWS  
a  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Grønli J, Fiske E, Murison R, Bjorvatn B, Sørensen E, Ursin R, Portas CM  
Serotonin and GABA in the hippocampus after chronic mild stress in rats. A microdialysis study over the sleep/wake cycle in an  
a  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Leissner L, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Bjorvatn B, Skeidsvoll H  
How do General Practitioners diagnose and treat Restless Legs Syndrome in Scandinavia  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- 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 in the general adult population in two Scandinavian countries  
12. Nordiske Søvnkonferanse, Bergen, 2007.
- Nordhus IH, Pallesen S  
Psykologisk forståelse og behandling av søvnproblemer hos voksne  
Tidsskrift Nor Psykologforening, 2007; 44: 413-422.
- Jacobsen LH, Knudsen AK, Krogh E, Pallesen S, Molde H  
An overview of cognitive mechanisms in pathological gambling  
Nordic Psychology, 2007, 59: 347-361.
- Hynninen M, Pallesen S, Nordhus IH  
Factors affecting health status in COPD patients with co-morbid anxiety and depression  
International Journal of COPD 2007, 2: 323-328.
- Bjorvatn B, Holsten F  
Søvnvansker  
Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, 2007: 182-187.
- Bjorvatn B  
Leggkramper  
Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, 2007: 490-491.
- Bjorvatn B  
Restless legs  
Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, 2007: 489-490.
- Bjorvatn B  
Restless legs  
Nasjonalt Kompetansesenter for Søvn sykdommer, 2007.
- Bjorvatn B  
Bedre søvn. En håndbok for deg som sover dårlig  
Vigmostad & Bjørke forlag, 2007, 153 sider.
- Bjorvatn B  
Søvn og søvnsykdommer. Gå i søvne  
Sleep Medicine News, 2007, nr. 1, s 13.
- Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH, Sivertsen B  
Søvn sykdommer – en oversikt  
Tidsskrift Nor Psykologforening, 2007; 44: 378-393.
- Pallesen S, Nordhus IH, Sivertsen B, Bjorvatn B  
Epworth søvnighetsskala  
Tidsskrift Nor Psykologforening, 2007; 44: 448-450.
- Pallesen S, Nordhus IH, Sivertsen B, Omvik S, Bjorvatn B  
Psykologers kunnskaper om søvn  
Tidsskrift Nor Psykologforening, 2007; 44: 365-371.
- Fetveit A, Bjorvatn B  
Søvnforstyrrelser ved psykiske lidelser  
Tidsskrift Nor Psykologforening, 2007; 44: 394-402.
- Waage S, Pallesen S, Bjorvatn B  
Skiftarbeid og søvn

Tidsskrift Nor Psykologforening, 2007; 44: 428-433.

Bjorvatn B  
Behandling av døgnrytmeproblemer hos unge mennesker  
Nasjonalt Kompetansesenter for Søvnsykdommer, 2007.

Bjorvatn B  
Søvnproblemer - hvordan skal de behandles?  
Nasjonalt Kompetansesenter for Søvnsykdommer, 2007.

Bjorvatn B  
Søvn og søvnproblemer  
Nasjonalt Kompetansesenter for Søvnsykdommer, 2007.

Bjorvatn B, Grønli J  
Nasjonalt Kompetansesenter for Søvnsykdommer  
Paraplyen 2007; 20-21.

### **39 forskningsprosjekt i 2007**

Ingrid Os, Nasjonal institusjon  
Psychological health and sleep in dialysis patients  
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Toril Dammen, Nasjonal institusjon  
ASAP – The Akershus sleep apnea project  
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Nordhus IH, Universitetet i Bergen  
Psychological distress, sleep, and cognitive functioning in COPD patients  
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Fred Holsten, Universitetet i Bergen  
Helseøkonomiske studier av medikamentell behandling av angstlidelser og depresjoner  
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Fred Holsten, Universitetet i Bergen  
The Hordaland project low birth weight, young adults: Mental and somatic health  
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Fred Holsten, Universitetet i Bergen  
Escitalopram mot bipolar depresjon: ei placebokontrollert undersøkning av akutt og vedlikeholdshandsaming  
Prosjektperiode: 2004 - 2010

Fred Holsten, Helse Bergen HF  
Bruk av statistiske metoder ved studier av epidemiologi, langtidsforløp og mortalitet ved psykiske lidelser  
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Fred Holsten, Helse Bergen HF  
Forløpet av stoffmisbruk hos ungdom - en prospektiv studie  
Prosjektperiode: 2003 - 2011

Murison R, Universitetet i Bergen  
Consequences of Social defeat in rats  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Portas CM, Universitetet i Bergen  
Nivå av kortisol i spytt etter forskjellige søvnstadier  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Portas CM, Universitetet i Bergen  
Pain in Silent State  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Grønli J, Universitetet i Bergen  
Early and later life stress. Effects on the brain  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Ursin R, Universitetet i Bergen  
Søvn, yrke og helse  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Ursin R, Universitetet i Bergen  
Muskelsmerter og søvn

Prosjektperiode: 2006 - 2008

Ursin R, Universitetet i Bergen  
Søvn, skiftarbeid og yrke  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Stormark KM, Universitetet i Bergen  
Søvn hos barn – en del av Barn i Bergen-undersøkelsen  
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Pallesen S, Universitetet i Bergen  
Validering av døgnrytmemål  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Backe-Hansen E, Nasjonal institusjon  
Ung i Oslo - søvnvaner  
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Pallesen S, Universitetet i Bergen  
Søvnvansker hos barn – en del av the Health Behaviour in School-aged Children – A WHO Cross-National Survey  
Prosjektperiode: 2005 - 2013

Pallesen S, Universitetet i Bergen  
Generalisert angstlidelse – søvn, oppmerksomhet og hjerteratevariabilitet  
Prosjektperiode: 2006 - 2013

Pallesen S, Universitetet i Bergen  
Fedme hos barn - sammenhenger med søvn  
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Nordhus IH, Universitetet i Bergen  
Smerter hos eldre – søvn og effekter av behandling på søvn  
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Rørtveit G, Universitetet i Bergen  
Søvnighet og tretthet etter giardia-infeksjon  
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Fetveit A, Nasjonal institusjon  
Epidemiologisk undersøkelse av søvnproblemer. Tromsø-undersøkelsen  
Prosjektperiode: 2006 - 2011

Pallesen S, Universitetet i Bergen  
Kunnskap om søvn blant psykologer  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Bjorvatn B, Helse Bergen HF  
Kunnskap om søvn blant leger  
Prosjektperiode: 2004 - 2010

Bjorvatn B, Helse Bergen HF  
Parasomnier - prevalens og alvorlighetsgrad  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Bjorvatn B, Helse Bergen HF  
Søvn, skiftarbeid og helse blant sykepleiere på sykehus  
Prosjektperiode: 2007 - 2017

Ho-Yen S, Helse Bergen HF  
Søvnproblemer og depresjon i post-partum perioden  
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Pallesen S, Universitetet i Bergen  
Utvikling av selvrapporteringsinstrumenter for insomni  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Bjorvatn B, Helse Bergen HF  
Restless legs i Norge, Sverige og Danmark  
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Bjorvatn B, Universitetet i Bergen  
Forsinket søvnfasesyndrom. Kvalitativ undersøkelse  
Prosjektperiode: 2007 - 2012

Bjorvatn B, Universitetet i Bergen  
Døgnrytme problemer hos ungdom

Prosjektperiode: 2007 - 2012

Bjorvatn B, Universitetet i Bergen  
Søvn lengde og metabolske variabler  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Ursin R, Universitetet i Bergen  
Søvn og søvnproblemer i befolkningen - data fra HUSK undersøkelsen  
Prosjektperiode: 1997 - 2010

Holsten F, Universitetet i Bergen  
Vagus nerve stimulator – effekt på søvn og bipolar lidelse  
Prosjektperiode: 2002 - 2009

Bjorvatn B, Universitetet i Bergen  
Skiftarbeid offshore – effekter på søvn og helse  
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Nordhus IH, Universitetet i Bergen  
Ikke-medikamentell versus medikamentell behandling av insomni hos eldre  
Prosjektperiode: 2003 - 2009

Bjorvatn B, Helse Bergen HF  
Årstidsvariasjon i humør og søvn  
Prosjektperiode: 2004 - 2009

### **Etablerte kvalitetsverktøy**

- Faglig retningslinje
  - Utredning og behandling av søvnrelatert respirasjonsbesvær hos voksne og barn., 2002
  - Utredning og behandling av søvnrelaterte sykdommer, 2001

### **Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Pasienter og pårørende
  - 92 innlegg/oppslag i TV, radio, aviser, Intervjuer/oppslag i media
- Helsepersonell
  - 42 foredrag på kurs/konferanser, Konferanse

### **Utdanning av helsepersonell**

Etterutdanning av helsepersonell: 18 timer  
Videreutdanning av helsepersonell: 112 timer  
Grunnutdanning av helsepersonell: 213 timer

## ***Referansegruppe - faglig forankring***

Trond Bratlid ([trond.bratlid@unn.no](mailto:trond.bratlid@unn.no)), Helse Nord RHF  
Trond Sand ([trond.sand@stolav.no](mailto:trond.sand@stolav.no)), Helse Midt-Norge RHF  
Margaret Ramberg ([stramber@online.no](mailto:stramber@online.no)), Helse Sør-Øst RHF  
Harriet Akre ([harriet.akre@lds.no](mailto:harriet.akre@lds.no)), Helse Sør-Øst RHF  
Per Monstad ([per.monstad@sshf.no](mailto:per.monstad@sshf.no)), Helse Sør-Øst RHF  
Gunnar Lundemo ([gunnar.lundemo@lyse.net](mailto:gunnar.lundemo@lyse.net)), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykkeskjeden, følg med på <http://hoyspesial.ihelse.net/>

Regionalt kompetansesenter RK-HB1:

## Kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri

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

Kompetansesenteret 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 Klinikk for sikkerhetspsykiatri (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 overgrepere, psykiatrisk helsetjenester til innsatte, utvikling av rettspsykiatri og rettspsykologi som fagområde, samt kvalitetssikring av strafferettslige sakkyndighetsarbeider.

[www.helse-bergen.no/avd/sikkerhetsfengselsogrettspsykiatri/](http://www.helse-bergen.no/avd/sikkerhetsfengselsogrettspsykiatri/)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Ansatte ved kompetansesenteret har foretatt undervisning og veiledning, internt og eksternt i Helseregion Vest, og undervist ved landsomfattende, kompetansegivende kurs innen våre fagfelt. Vi samarbeider med Høgskolen i Bergen om Videreutdanning i aggresjonsproblematikk (ViA). Vi har bidratt med over 50 undervisningstimer. Det har vært undervisning for medisinerstudenter i samarbeid med UiB. Kompetansesenteret har også i år finansiert 4 professor II-stillinger ved Psykologisk fakultet ved UiB, hvor de har bidratt med undervisning.

Det har vært spesielt høy aktivitet med TERMA-kurs (terapeutisk møte med aggresjon). Det har vært holdt flere kurs internt i Helse-Bergen og i region Vest. I tillegg har omfattende instruktørkurs vært holdt i Stockholm og ved Nordlandssykehuset. Vi har også kurset eksterne institusjoner med aggresjonsproblematikk. Ansatte knyttet til kompetansesenteret har undervist og hatt veiledning ved Kriminalomsorgen, lokalt og regionalt. Det har også vært veiledning knyttet til HiB og UiB. Vi har holdt ett todagers arbeidsseminar i "PRISM"- Risk Intervention by Situational Management, med ca 100 deltakere.

Vi har fått publisert tre artikler i 2007. I tillegg noen "In press". Vi har hatt paper- og posterpresentasjoner ved to store internasjonale konferanser innen fagfeltet.

Det er igangsatt flere forskningsprosjekter i 2007, noe som vil bidra til økt aktivitet på området. "The Forensic Research Group" ved psykologisk fakultet UiB, finansierer i hovedsak av Kompetansesenteret. Medlemmene i gruppen er i hovedsak knyttet til oss.

### **Evaluering**

Det har i 2007 ikke vært større kvalitative eller kvantitative endringer i aktivitet i forhold til år 2006. Bemanningen har vært stabil. Det har vært høy aktivitet på undervisning og kompetansehevede tiltak. I løpet av året har det også vært en økning i aktivitet på forskningsområdet, noe som vi forventer vil resultere i flere publikasjoner fremover.

### **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 14,50

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Høyersten JG  
 [Child psychiatry in Egil's saga]  
 Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Feb;127(4):463.  
 PMID: 17304293

Høyersten JG  
 Madness in the Old Norse Society. Narratives and ideas.  
 Nord J Psychiatry 2007;61(5):324-31.  
 PMID: 17990192

Hansen AL, Johnsen BH, Thornton D, Waage L, Thayer JF  
 Facets of psychopathy, heart rate variability and cognitive function.  
 J Personal Disord 2007 Oct;21(5):568-82.  
 PMID: 17953507

**4 forskningspublikasjoner i 2007**

Urheim R, Hoff HA, Jakobsen D, Mykletun A  
 Forms of aggressive Behaviour in forensic inpatients.  
 Poster presentation at the "5th Congress on Violence in Clinical Psychiatry, 25-27 October 2007, Amsterdam."

Urheim R, Rypdal K, Jakobsen D, Nome S, Palmstierna T  
 Change in rate and pattern of aggressive episodes – exploration of possible influencing factors.  
 Poster presentation at the "5th Congress on Violence in Clinical Psychiatry, 25-27 October 2007, Amsterdam."

Rypdal K, Urheim R, Hanssen BP, Nome S, Palmstierna T  
 : Measures to deal with aggressive episodes: 17 years review with SOAS in a security ward  
 Poster presentation at the "5th Congress on Violence in Clinical Psychiatry, 25-27 October 2007, Amsterdam."

Kreis MKF, Logan C, Cooke DJ, Hoff HA  
 Prototypical analysis of psychopathic personality disorder: A focus on gender  
 IAFMHS 7th Annual Conference, 26-28. June 2007, Montréal, Canada

**9 forskningsprosjekt i 2007**

Beate S. Birkenfeldt, Universitetet i Bergen  
 Samfunnsvern og menneskeverd – Etske og medisinske problemer ved bruk av tvungen psykisk helsevern og tvungmessig behandling  
 Prosjektperiode: 2007 - 2008

Siri Nome, Universitetet i Bergen  
 Doktorgradsarbeid: "The Burden of Mental Health".  
 Prosjektperiode: 2005 - 2009

Knut Rypdal, Helse Bergen HF  
 Changes in the use of coercive measures in a high security forensic psychiatric setting  
 Prosjektperiode: 2007 - 2008

Ragnar Urheim, Helse Bergen HF  
 Effects of different milieu regimes on prediction and occurrence of different kind of violence in a in a high security forensic  
 Prosjektperiode: 2007 - 2008

Beate S. Birkenfeldt, Universitetet i Bergen  
 Juridisk doktorgradsavhandling "Tvangsmedisinering og integritetsvern i psykiatrien – Veier ut av et rettslig og etisk dilemma."  
 Prosjektperiode: 2004 - 2008

Jon Geir Høyersten, Helse Bergen HF  
 "Disponerer ADHD for antisosial atferd og rusmiddelmissbruk?"  
 Prosjektperiode: 2007 - 2008

Helge Andreas Hoff, Helse Bergen HF  
 "Innholdsvalidering av CAPP i en norsk setting vha prototypenalyse". Påbegynt forskningsprosjekt.  
 Prosjektperiode: 2007 - 2009

Erik Fie Mathiesen, Helse Bergen HF  
 "Quality of life and violence among forensic psychiatric inpatients at medium and high security hospitals in Norway"  
 Prosjektperiode: 2007 - 2008

Erik Fie Mathiesen, Helse Bergen HF  
 Dr. gradsarbeid: "Livskvalitet, helse, personlighet og alkoholvaner hos voksne i Norge".  
 Prosjektperiode: 2007 - 2009



**Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Spesialisthelsetjenesten
  - "PRISM 2007", David J Cooke and Stephen D Hart, 14-15 May 2007 (2 dager), Seminar
- Helsepersonell
  - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) – BUF/barnevern (8 dag), Kurs
  - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) – fylkeskommunalt (4 dag), Kurs
  - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) - grunnkurs (7x2 dager), Kurs
  - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) – instruktør (Nordlandssykehuset 11 dager), Kurs
  - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) – instruktør (Stockholm 27 dager), Kurs
  - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) – kommunalt (11 dag), Kurs
  - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) – psykiatri (eksternt 4 dager), Kurs
  - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) – somatikk (2x1 dag), Kurs

**Utdanning av helsepersonell**

Videreutdanning av helsepersonell: 11 dager  
Grunnutdanning av helsepersonell: 80 timer

Regionalt kompetansesenter RK-HB2:

## Kompetansesenter i lindrende behandling

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

---

**Kompetansesenter i lindrende behandling (KLB) skal fremme palliasjon i hele Helseregion Vest ved å 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 01. 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.

[www.helse-bergen.no/avd/lindrendebehandling/](http://www.helse-bergen.no/avd/lindrendebehandling/)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Organisering: KLB er organisert med en sentral enhet ved HUS knyttet til et tverrfaglig nettverk av regionale kliniske medarbeidere i deltidsstilling.

Forskning: I 2006-2007 har KLB deltatt i flere multisenterstudier. Det er startet opp flere nye prosjekter i regionen. KLBs leder har hatt delvis permisjon for å arbeide som prosjektrådgiver i et EU-prosjekt. Hartwig Körner er medveileder for stipendiat Helgi Sigurdsson knyttet til rectumcancerregisteret.

Undervisning og formidling: KLB hadde i 2007 234 oppdrag innen undervisning/formidling, med i alt ca 6400 deltakere (se også nøkkeltall). KLB og Kreftavdelinga i Helse Førde samarbeider med Høgskulen i Sogn og Fjordane om Vidareutdanning i lindrende behandling. Dette deltidsstudiet er revidert og utvidet til 30 studiepoeng. KLB er med i referansegruppen for videreutdanning i kreftsykepleie ved Betanien diakonale høgskole og i fagrådet for tverrfaglig videreutdanning i palliativ omsorg ved Haraldsplass diakonale høgskole.

Annen informasjons- og veiledningsvirksomhet: KLB har godt utbygde nettsider. Det er stor etterspørsel etter etterlatterappen. I 2007 var det 15 medieoppslag om eller med relasjon til KLB.

KLB har tatt ansvaret for etablering av [www.pallreg.no](http://www.pallreg.no), et åpent, webbasert register over palliative virksomheter i Norge. PallReg ble opprettet i 2007 med støtte fra Helse Vest og Sosial- og helsedirektoratet, og driftes av kompetansesentrene i lindrende behandling. KLBs ansatte blir jevnlig kontaktet for råd og veiledning. Sentral enhet registrerte i 2007 560 løpende henvendelser.

Nettverksarbeid: I løpet av 2007 har nettverk av ressursykepleiere i kreftomsorg og lindrende behandling blitt formelt etablert i alle de fire foretaksområdene i Helseregion Vest. Alle helseforetakene, 85 av 86 kommuner, Kreftforeningen, Haraldsplass Diakonale Sykehus og Betanien diakonale høgskole har undertegnet samarbeidsavtale om drift av nettverk. Per des. 2007 er 301 sykepleiere med i nettverkene. I tillegg til fellessamlinger og kurs er det i 2007 gjennomført i alt 37 møter i de 20 lokale nettverksgruppene. KLBs sykepleiere har en sentral rolle i driften av nettverkene. Det er utarbeidet en felles kompetanseplan. Alle nettverkene gir muligheter for hospitering. Våren 2007 ble det også formalisert et fysio- og ergoterapinettverk i Bergensområdet.

Kontakt med kommunene: KLB har også kontakt med kommuner i forbindelse med undervisning, planarbeid, rådgiving og hjelp til tilrettelegging rundt enkeltpasienter. Flere steder er det opprettet tverrfaglige ressursgrupper for palliasjon. KLB gjorde i 2007 flere fremstøt overfor fastlegegruppen i

Hordaland, og har lagt til rette for en møteplass på Palliativt legeforum. I 2007 fikk åtte kommuner i vår region statlige prosjektmidler til lindrende behandling. KLB har arrangert flere samlinger for prosjektmedarbeiderne.

Samarbeid med palliative team og enheter: KLB har et nært samarbeid med Sunniva klinikk for lindrende behandling innenfor forskning, fagutvikling og undervisning (se over). Sunniva sengepost har regionsfunksjon.

I 2005 ble Mobilt palliativt team opprettet i Helse Stavanger, og i 2006 prosjekt Team i lindrende behandling i Helse Førde. Fra høsten 2007 har det vært gradvis oppstart av palliativt team i Helse Bergen, organisert under Smerteklinikken. Teamet forventes fullt etablert fra februar 2008. KLB har spilt en aktiv rolle i planleggingen av teamene, og har ansatte fra alle disse tiltakene tilknyttet som regionale medarbeidere. Det er planlagt oppstart av palliativt team i helse Fonna i 2008. KLB har jevnlig kontakt med personalet ved de to palliative sengene ved Lungeavdelingen, HUS, og med palliative sykehjemsenheter i regionen.

Samarbeid nasjonalt og internasjonalt: Rae F. Bell var i 2007 leder av utvalget som reviderte Legeforeningens retningslinjer for smertebehandling. KLB hadde to medlemmer i arbeidsgruppen som utarbeidet Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. Rae F. Bell er leder av International Association for the Study of Pain Special Interest Group on Systematic Reviews in Pain Relief. Dagny Faksvåg Haugen og Sebastian von Hofacker er medlemmer av styringsgruppen for Nordisk spesialistkurs i palliativ medisin. Flere av KLBs ansatte har verv i nasjonale foreninger/arbeidsgrupper.

KLBs ansatte deltok i 2007 på flere nasjonale og internasjonale konferanser i palliasjon og smertebehandling, og flere ansatte var også inviterte forelesere til nasjonale og internasjonale møter.

### **Evaluering**

I 2007 har KLB videreført satsingen på forskning, med deltakelse i flere multisenterstudier. Publikasjonsaktiviteten er økende. Satsingen på nettverk av ressurspsykepleiere fremmer kompetanse og samhandling. KLB har medarbeidere øremerket til dette arbeidet i alle de fire foretaksområdene. Flere av nettverkene skal evalueres i 2008. KLB spiller en aktiv rolle i arbeidet med å videreutvikle det palliative tilbudet i regionen. Palliative team er fortsatt under etablering, og KLB vil i 2008 fortsette arbeidet med å koordinere teamenes innsats og utarbeide felles prosedyrer. Vi ser også behov for kvalitetssikring gjennom tettere oppfølging av kommunale prosjekter og palliative enheter i sykehjem. KLBs ansatte har også i 2007 spilt sentrale roller i utviklingen av nasjonale retningslinjer og handlingsplaner for palliasjon. Dette arbeidet skal videreføres i årene fremover. KLB ønsker tettere kontakt mot universitetet, og vil fortsette arbeidet for en hovedstilling i palliativ medisin.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 6,30

### **8 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Holtan A, Aass N, Nordøy T, Haugen DF, Kaasa S, Mohr W, Kongsgaard UE  
Prevalence of pain in hospitalised cancer patients in Norway: a national survey.  
Palliat Med 2007 Jan;21(1):7-13.  
PMID: 17169954

Kaasa S, Jordhøy MS, Haugen DF  
Palliative care in Norway: a national public health model.  
J Pain Symptom Manage 2007 May;33(5):599-604.  
PMID: 17482054

Haugen DF  
[Cooperation about palliation]  
Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Sep;127(17):2217.  
PMID: 17828312

Neppelberg E, Haugen DF, Thorsen L, Tysnes OB  
Radiotherapy reduces sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis.  
Eur J Neurol 2007 Dec;14(12):1373-7. Epub 2007 okt 17  
PMID: 17941851

Sigurdsson HK, Körner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide JA, The Norwegian Rectal Cancer Group  
Clinical characteristics and outcomes in patients with advanced rectal cancer: a national prospective cohort study.  
Dis Colon Rectum 2007 Mar;50(3):285-91.  
PMID: 17235720

Kørner H, Søreide JA, Glomsaker T, Søreide K, Fjetland L  
[Palliative surgery in cancer care]  
Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Sep;127(17):2271-3.  
PMID: 17828326

Sigurdsson HK, Kørner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide JA, On behalf of The Norwegian Rectal Cancer Group  
Palliative surgery for rectal cancer in a national cohort.  
Colorectal Dis 2007 Sep. Epub 2007 sep 14  
PMID: 17868410

Bell RF  
Food and pain: should we be more interested in what our patients eat?  
Pain 2007 May;129(1-2):5-7. Epub 2007 feb 27  
PMID: 17329026

### 16 forskningspublikasjoner i 2007

Søreide JA, Hovde-Hansen PE, Kørner H, Sletteskog N, Svensen R.  
Regional kreftplan: Palliativ kirurgi innen Helse Vest.  
Rapport fra et utvalg, 1. januar 2007.

Haugen DF.  
Palliasjon ved livets og lindringens grense.  
Inter Medicos, tidsskrift for medisinsk etikk (2007) 49 (2): 5-7.

Haugen DF, Helgesen R.  
Networks of resource nurses as a tool to improve cooperation and disseminate expertise in palliative care.  
10th Congress of the European Association for Palliative Care, Budapest 7-9 June 2007. Eur J Pall Care, abstract # 749, p 180.

Vejlgaard T, Hänninen J, Edenbrandt C-M, Sigurdardottir V, Kaasa S, Thoren-Todoulos E, Saarto T, Lundorff L, Haugen DF.  
The first Nordic Specialist Course in Palliative Medicine 2003-2005. Final evaluation of course content and impact.  
10th Congress of the European Association for Palliative Care, Budapest 7-9 June 2007. Eur J Pall Care, abstract # 110, p 97.

von Hofacker S, Haugen DF, Virkesdal O.  
Hvordan har du det i dag? En undersøkelse omkring bruken av ESAS på en regional palliativ sengepost. Resultater fra 50 pasienter  
Abstract (poster), 10. landskonferanse om utfordringer ved livets slutt, Molde, 5.-7. september 2007, s. 36.

von Hofacker S.  
Ambulanter Palliativtjeneste i Norge.  
Abstract (foredrag), 3. Ostsee-Anrainerstaaten Symposium Palliativmedizin, Lübeck, 17.-18.10.2007.

Søvik EMR, Sigurdardottir KR, Haugen DF.  
Hvordan utføres lindrende behandling ved et norsk universitetssykehus?  
Abstract (foredrag), 10. landskonferanse om utfordringer ved livets slutt, Molde, 5.-7. september 2007, s. 28.

Nøttveit B, Sigurdardottir K.  
Medikamentskrin "Just in case". Erfaring fra Sunniva klinikk for lindrende behandling i Bergen.  
Abstract (poster), 10. landskonferanse om utfordringer ved livets slutt, Molde, 5.-7. september 2007, s. 39.

Helgesen R, Sælen TT, Rønnevik EN, Rosenberg I.  
Innføring av felles kompetanseplan for ressursnykepleiere i nettverk i kreftomsorg og lindrende behandling i Helse Vest.  
Abstract (poster), 10. landskonferanse om utfordringer ved livets slutt, Molde, 5.-7. september 2007, s. 37.

Haugen DF.  
Palliasjon i Norge – visjoner, forskning, utdanning.  
Abstract (foredrag), 10. landskonferanse om utfordringer ved livets slutt, Molde, 5.-7. september 2007, s. 21.

Haugen DF.  
European Palliative Care Research Collaborative: Et EU-prosjekt for bedre behandling av smerte, depresjon og kakeksi.  
Abstract (foredrag), 10. landskonferanse om utfordringer ved livets slutt, Molde, 5.-7. september 2007, s. 29.

Frantzen T-L.  
Opprettelse av nettverk for fysio- og ergoterapeuter i kreftomsorg og lindrende behandling.  
Abstract (foredrag), 10. landskonferanse om utfordringer ved livets slutt, Molde, 5.-7. september 2007, s. 25.

Bell RF, Eccleston C, Kalso E.  
Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain (Update).  
Cochrane Database Syst Rev 2007; Issue 4

Helgesen R.  
Forskning i bruk.  
Sykepleien (2007) 17: 58-59.

Bell RF, Breivik H.  
Kapittel L20: Smertestillende legemidler.  
I: Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, Oslo 2007, s. 1161-76.

Bell RF, Breivik H.  
Kapittel T20: Smerter  
I: Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, Oslo 2007, s. 403-505.

## 12 forskningsprosjekt i 2007

Rae F. Bell, Helse Bergen HF  
Evidens og metodikk i kliniske smertestudier, med spesiell vekt på ketamin  
Prosjektperiode: 2001 - 2010

Stein Kaasa, Nasjonal institusjon  
EPCRC: European Palliative Care Research Collaborative  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Anette Ester, Internasjonal institusjon  
Utarbeiding av håndbok i lindrende behandling for gamle med demens  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Sebastian von Hofacker, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest  
Sykehusinnleggelse fra sykehjem i livets slutfase  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Katrin Ruth Sigurdardottir, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest  
Medikamentskrin for lindring ved livets slutt  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Katrin Ruth Sigurdardottir, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest  
Lindrende behandling til døende ved Haraldsplass Diakonale Sykehus  
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Dagny Faksvåg Haugen, Helse Bergen HF  
Hvordan utføres lindrende behandling ved Haukeland Universitetssykehus?  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Line Oldervoll, Nasjonal institusjon  
Fysisk aktivitet for palliative pasienter  
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Stein Kaasa, Nasjonal institusjon  
PAT-C: Palliative assessment tool – computerized.  
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Hartwig Körner, Helse Stavanger HF  
Prosedyre for utredning og behandling av pasienter med malign tarmobstruksjon  
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Jon Arne Søreide, Universitetet i Bergen  
Palliativ behandling av pasienter med rectumcancer  
Prosjektperiode: 2003 - 2008

Dagny Faksvåg Haugen, Helse Bergen HF  
Strålebehandling av spyttkjertler hos ALS-pasienter  
Prosjektperiode: 2001 - 2007

## Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - PallReg, Nasjonalt register over palliative virksomheter, 2007

## Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Etterlattemappe, til bruk ved alle sykehus i Helse Vest, Veiledningsmaterieell
  - Informasjonsbrosjyre om nettverk av ressursykepleiere, Veiledningsmaterieell

- Presentasjon av KLBs medarbeidere på Nordfjord Sjukehus, Fjordabladet, Intervjuer/oppslag i media
- Reportasje fra temakveld om smertebehandling i Nordfjord, Fjordabladet, Intervjuer/oppslag i media
- Reportasje om nettverk av ressurspsykeleiere i lokalavisen Samningen, Intervjuer/oppslag i media
- Kommunehelsetjenesten
  - Symptomlindring i livets slutfase. Bømlo kommune, Kurs
  - Seminardag om prosjektarbeid. For prosjektmedarbeidere i kommunale prosjekter innenfor lindrende behandling. Arr: KLB, Seminar
  - Haugen DF. ESAS – et nyttig kartleggingsverktøy i palliativ behandling. Praksisnytt Helse Fonna nr 7, 2007, s. 1-2, Veiledningsmaterieell
  - Sjekklister for mottak av palliative pasienter i kommunen, Veiledningsmaterieell
  - von Hofacker S. Allmennlegers ansvar for alvorlig syke og døende. Paraplyen (2007); nr. 2: 11., Intervjuer/oppslag i media
- Spesialisthelsetjenesten
  - Kurs for turnuskandidater, Helse Stavanger, Kurs
  - Omsorg når livet går mot slutten. Tre dager, Haukeland Universitetssjukehus, Kurs
  - Reportasje fra "Utfordringer ved livets slutt", Nasjonal konferanse i palliasjon i bladet Onkonnytt, Intervjuer/oppslag i media
- Helsepersonell
  - Fysioterapi i palliasjon. Tre dagers kurs arrangert av Norsk Fysioterapeutforbund og KLB, Kurs
  - Introduksjonskurs for nye ressurspsykeleiere i Nettverk i kreftomsorg i Helse Førde, Kurs
  - Introduksjonskurs for nye ressurspsykeleiere i Nettverk i kreftomsorg og lindrende behandling i Helse Bergen foretaksområde, Kurs
  - Introduksjonskurs for nye ressurspsykeleiere i Nettverk i kreftomsorg og lindrende behandling i Helse Fonna, Kurs
  - Helhetlig omsorg ved livets slutt. Dagskonferanse i Stavanger. Arr: KLB og Diakoniprojektet ved Tasta sykehjem, Konferanse
  - Fellessamling for Nettverk av ressurspsykeleiarar i kreftomsorg i Helse Førde, Seminar
  - Fellessamling for Nettverk av ressurspsykeleiere i kreftomsorg og lindrende behandling i Helse Bergen foretaksområde, Seminar
  - Fellessamling for Nettverk av ressurspsykeleiere i kreftomsorg og lindrende behandling i Helse Fonna, Seminar
  - Kreft og ernæring. Nordfjordeid, Seminar
  - Oppstartseminar for Fysio- og ergoterapinettverk i kreftomsorg og lindrende behandling i Bergensområdet, Seminar
  - Oppstartseminar for Nettverk av ressurspsykeleiere i kreftomsorg og lindrende behandling i Helse Stavanger foretaksområde, Seminar
  - Palliativ fagdag. Arrangert av KLB og Sunniva klinikk for lindrende behandling fem ganger i 2007, Seminar
  - Palliativt legeforum. En kveld per måned i Bergen. Arr: KLB, Sunniva Klinikk og Bergen Røde Kors Sykehjem, Seminar
  - Seminardag om palliasjon. Arr: KLB, Betanien diakonale høgskole og Haraldsplass diakonale høgskole, Seminar
  - Smertebehandling til kreftpasienter. Nordfjordeid, Seminar
  - Arbeidsperm for ressurspsykeleiere i kompetansenettverk, Veiledningsmaterieell
  - Frantzen T-L. Nystartet nettverk for fysio- og ergoterapeuter i kreftomsorg og lindrende behandling. Under Paraplyen, nr 6 2007., Veiledningsmaterieell
  - Frantzen T-L. Palliativt nettverk. ONK-L, Informasjon fra Faggruppen for Onkologisk Fysioterapi og Lymfødembehandling, Norsk , Veiledningsmaterieell
  - Kompetanseplan for ressurspsykeleiere i nettverk. Treårig plan, Veiledningsmaterieell
- Politikere
  - Debattinnlegg i Bergens Tidende, Å leve når livet er vanskelig (07.03.2007), Intervjuer/oppslag i media
  - Informasjon om kreftpsykeleiers arbeid til Seniorrådet i Egersund, Intervjuer/oppslag i media

### Utdanning av helsepersonell

Etterutdanning av helsepersonell: 136 timer

Videreutdanning av helsepersonell: 76 timer

Grunnutdanning av helsepersonell: 18 timer

### Referansegruppe - faglig forankring

Grace Gjuvsland ([grace.ellen.gjuvsland@kreftforeningen.no](mailto:grace.ellen.gjuvsland@kreftforeningen.no)), Helse Vest RHF

Kirsti Kvåle ([kirsti.kvaale@betanien.no](mailto:kirsti.kvaale@betanien.no)), Helse Vest RHF

Kjersti Follesø ([kjersti.folleso@stord.kommune.no](mailto:kjersti.folleso@stord.kommune.no)), Helse Vest RHF

Geir Andvik ([geir.andvik@helse-forde.no](mailto:geir.andvik@helse-forde.no)), Helse Vest RHF

Torhild Thorstvedt ([thto@sus.no](mailto:thto@sus.no)), Helse Vest RHF

Jan Henrik Rosland ([jhro@haraldsplass.no](mailto:jhro@haraldsplass.no)), Helse Vest RHF

Rae F. Bell ([rae.bell@helse-bergen.no](mailto:rae.bell@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF

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

Regionalt kompetansesenter RK-HB4:

## Kompetansesenter for arvelig kreft

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

---

**Hovedarbeidsområdene til kompetansesenteret er følgende: 1) Genetisk utredning og veiledning av pasienter/familier med mistanke om arvelig kreft, 2) Gentesting av pasienter/familier med mistanke om arvelig kreft. Dette innbefatter prediktiv gentesting, dvs. testing av friske risikopersoner i familier der genfeil er kjent, 3) Sette risikopersoner i kvalitetskontrollerte kontrollopplegg, 4) Henvise pasienter/risikopersoner til utredning med tanke på å fjerne organ der vi ikke har et godt kontrollopplegg, 5) Forskning på livskvalitet hos personer/familier med arvelig kreft, 6) Utvikle effektive metoder for gentesting myntet på risikoprofilen i den norske befolkningen, herunder skaffe oversikt over mutasjonsspekteret i den norske befolkningen, 7) Gi god service til helseregion vest. Det er opprettet en satellitt ved Stavanger Universitetssykehus, 8) Samarbeid med andre institusjoner i Norge som arbeider med arvelig kreft.**

[www.helse-bergen.no/avd/arveligkreft](http://www.helse-bergen.no/avd/arveligkreft)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Aktiviteten i 2007 er en videreutvikling av aktiviteten fra de foregående år. Hovedvekten ligger på genetisk utredning/veiledning/gentesting av pasienter/familier med arvelig kreft. Vi har i 2007 arbeidet med å forbedre pasientflyt og kvalitetssikring av prosessen. Det har vært nedsatt en tverrfaglig gruppe som har analysert både pasientflyt og prøveflyt. Gruppen har kommet med skriftlig forslag til forbedringer. Vi håper at dette vil føre til at kontorressursene som er en flaskehals, vil bli bedre utnyttet.

Reisevirksomheten til Stavanger Universitetssykehus har kommet inn i gode former. Det regionale kompetansesenteret har 4 kliniske dager ved SUS pr. måned (bemannet med leger eller genetiske veiledere). SUS har gitt oss meget gode lokaler og samarbeidet med SUS er utmerket. Vi får positiv respons fra Rogalandspasientene.

Vi har også ansvaret for genetisk utredning og veiledning av pasienter/familier med arvelig kreft ved Seksjon for medisinsk genetikk, St. Olavs hospital. Dette samarbeidet har gitt vårt personale tilgang til et større pasientmateriale både hva gjelder kliniske utfordringer og muligheten for forskning. Vi håper å videreutvikle dette samarbeidet framover; det vil virke positivt inn på Det regionale kompetansesenteret.

Laboratorievirksomheten innen arvelig kreft er en viktig del av virksomheten ved det regionale kompetansesenteret. Tilbudet har blitt utvidet i 2008. Screeningstesten for arvelig bryst/eggstokkreft har økt fra 9 til 11 mutasjoner. Her foregår det i tillegg en nasjonal utredning for om alle med bryst/eggstokkreft skal få tilbud om screeningstest for kjente norske mutasjoner i BRCA1/2. Vi er beredt på å utvikle screeningstesten på ny teknologiplattform slik at tilbudet blir bedre. Vi kan eventuelt ta alle prøvene i Norge. Sosial- og Helsedirektoratet vil i løpet av første halvår 2008 beslutte om et nasjonalt screeningstestprogram vil bli igangsatt. Vi er godt forberedt til å møte de etiske utfordringene et slikt screeningprogram vil medføre.

Ellers er det stor etterspørsel etter sekvensering/MLPA-testing av gen der genfeil disponerer for bryst/eggstokkreft eller tykktarmskreft. Vi planlegger utvidelse av dette tilbudet i 2008.

Forskning: forskningsvirksomheten knyttet til kompetansesenteret har hovedsakelig vært innen to områder: i) livskvalitetsundersøkelser av pasienter som er i kontakt med helsevesenet på grunn av arvelig kreft, og ii) innsamling av mutasjonsdata som blir publisert sammen med de andre sentraene i Norge.

To genetiske veiledere er godt i gang med doktorgradsprosjekter med utgangspunkt i pasienter som blir behandlet i regi av Det regionale kompetansesenteret. En kandidat vil sannsynligvis disputere i 2008, den andre i 2009/10. Det er livskvalitetsstudier på pasienter/familier med arvelig kreft.

Resultatene fra denne forskningen vil kunne få stor betydning for hvordan driver vår pasientrettede virksomhet og vil raskt kunne implementeres i våre rutiner.

Samleresultat fra hele landet hvor vi gir nyttige data, vedrørende overlevelse av kreftsykdom på bakgrunn av mutasjoner i BRCA1/2, har lært oss at prognosen hos pasienter med BRCA1-mutasjon er dårlig. Denne forskningen har tidligere medført at en anbefaler kvinnene å fjerne eggstokkene ved 35 års alder; eggstokkontrollene ga ingen sikkerhet for at de kontrollerte ikke hadde eggstokkreft. Siste års resultater har medført at vi er mer usikre på hvor gode brystkontrollene er for å finne brystkreft på et ufarlig stadium. Dette har medført at det i dag er mer vanlig med profylaktisk fjerning av friske bryst hos kvinner med mutasjon i BRCA1/2.

Kompetanseoppbygging: 2 overleger (spesialister i medisinsk genetikk) deltok på "The 2nd conference of InSiGHT in Yokohama, Japan 27-30 March 2007 (INSIGHT = International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours). På slike møter blir grunnlaget for internasjonal consensus om behandlingen av familier med arvelig tykktarmskreft lagt. Resultatene fra møtet har blitt nøye diskutert internt og sammen med de andre medisinsk genetiske miljøene i Norge.

Utviklingen av det regionale kompetansesenteret: vi forbereder omleggingen av kompetansesenteret etter den strategiplanen vi innleverte i 2006. Ledelse av kompetansesenteret er ikke lenger knyttet til avdelingssjefen ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin. Vi håper å styrke senteret med ytterligere en overlege når vi får en ny overlegehjemmel fra Nasjonalt råd for legefordeling.

### **Evaluering**

Virksomheten har vært spennende og utfordrende i 2007. Antall pasientkonsultasjoner i Helseregion Vest har gått noe ned i 2007, men tilbudet til pasientene blir stadig bedre. Laboratorievirksomheten rundt arvelig kreft har forbedret seg slik at pasienter/familier kan utredes raskere.

Vi vurderer altså virksomheten ved kompetansesenteret som tilfredsstillende i 2007. Vedrørende forskningsvirksomheten er det ønskelig med egen molekylærgenetisk forskning innen arvelig kreft. Dette blir en viktig målsetning framover.

Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft er inne i en omstillingsprosess. Dette ble angitt i virksomhetsplanen som ble levert inn ultimo mars 2006. Vi har savnet en tilbakemelding på vårt forslag til virksomhetsplan, men oppfatter nå at den er godkjent og omstillingen vil for alvor starte i 2008. Vi vil da spisse profilen på kompetansesenterets virksomhet med å legge til rette for økt forskningsvirksomhet, markere kompetansesenteret tydeligere bl.a. med egne nettsteder.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 9,50

- Behandlede pasienter
  - Helse Midt-Norge RHF: 600
  - Helse Vest RHF: 1100

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

### **6 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, Holmen MM, Aase H, Styr B, Vabø A, Apold J, Skaane P, Møller P  
Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series.

Breast 2007 Aug;16(4):367-74. Epub 2007 feb 21  
PMID: 17317184

Møller P, Evans DG, Reis MM, Gregory H, Anderson E, Maehle L, Laloo F, Howell A, Apold J, Clark N, Lucassen A, Steel CM  
Surveillance for familial breast cancer: Differences in outcome according to BRCA mutation status.

Int J Cancer 2007 Sep;121(5):1017-20.  
PMID: 17471561

Møller P, Hagen AI, Apold J, Maehle L, Clark N, Fiane B, Løvslett K, Hovig E, Vabø A  
Genetic epidemiology of BRCA mutations--family history detects less than 50% of the mutation carriers.

Eur J Cancer 2007 Jul;43(11):1713-7. Epub 2007 jun 15  
PMID: 17574839



Strømsvik N, Nordin K, Berglund G, Engebretsen LF, Hansson MG, Gjengedal E  
 Living with multiple endocrine neoplasia type 1: decent care-insufficient medical and genetic information: a qualitative study of MEN 1 patients in a Swedish hospital.  
 J Genet Couns 2007 Feb;16(1):105-17. Epub 2007 feb 3  
 PMID: 17277996

Bjorvatn C, Eide GE, Hanestad BR, Øyen N, Havik OE, Carlsson A, Berglund G  
 Risk perception, worry and satisfaction related to genetic counseling for hereditary cancer.  
 J Genet Couns 2007 Apr;16(2):211-22.  
 PMID: 17279329

Siglen E, Bjorvatn C, Engebretsen LF, Berglund G, Natvig GK  
 The influence of cancer-related distress and sense of coherence on anxiety and depression in patients with hereditary cancer: a study of patients' sense of coherence 6 months after genetic counseling.  
 J Genet Couns 2007 Oct;16(5):607-15. Epub 2007 aug 12  
 PMID: 17694398

### **3 forskningsprosjekt i 2007**

Marie Kvamme, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest  
 "Hvilke erfaringer har kvinner som har fått fjernet eggstokkene på bakgrunn av mistanke om arvelig kreftrisiko? En kvalitativ studie  
 Prosjektperiode: 2006 - 2009

Nina Strømsvik, Universitetet i Bergen  
 Livskvalitetsstudier hos mannlige mutasjonsbærere  
 Prosjektperiode: 2005 - 2009

Cathrine Bjorvatn, Universitetet i Bergen  
 Livskvalitetsstudier hos pasienter med arvelig kreft  
 Prosjektperiode: 2004 - 2008

### **Etablerte kvalitetsverktøy**

- Faglig retningslinje
  - Metodebok, 2006

### **Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Pasienter og pårørende
  - Arvelig bryst-/eggstokkreft, Veiledningsmateriell
  - Arvelig tykktarmskreft, Veiledningsmateriell

### **Utdanning av helsepersonell**

Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer  
 Videreutdanning av helsepersonell: 50 timer

Regionalt kompetansesenter RK-HB5:

## Kompetansesenter i sykehushygiene

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

---

**Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene er delt mellom Senter for smittevern og Avdeling for mikrobiologi og immunologi. Regionalt kompetansesenter skal samordne smittevernarbeidet, stimulere til aktivitet og fremme fagutvikling i Helse Vest sine helseinstitusjoner og yte bistand til samarbeid med andre institusjoner i regionen i forbindelse med: smittevernrådgivning, overvåking, kompetansehevede tiltak for personell, forskning og oppløring av utbrudd i samarbeid med Nasjonalt folkehelseinstitutt.**

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

[www.helse-bergen.no/avd/kompsykehushygiene](http://www.helse-bergen.no/avd/kompsykehushygiene)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Ca. 1,5 årsverk er finansiert av Helse Bergen. I 2007 bidro senteret vesentlig til planlegning, undervisning og gjennomføring av bredskapsøvelser i forhold til influensapandemi, både på nasjonalt plan, regionalt plan og i Hordaland fylke. Gjennomført omfattende kurs for nyansatte hygienesykepleiere i regionen. I samarbeid med ledelsen i Helse Bergen og Høgskolen i Bergen deltatt i planlegning av evt. nasjonal utdanning av hygienesykepleiere i Bergen.

### **Evaluering**

Kompetansesenteret har i 2007 utført flere mindre forskningsprosjekter knyttet til data generert av virksomheten og med direkte relevans for smittevernspørsmål, to med tilknytning til håndhygiene, to vedrørende MRSA-trusselen og ett mer generelt epidemiologisk om sykehusinfeksjoner. Et forskningssamarbeid med Folkehelseinstituttet har vært videreført og vil gi publisering i 2008. En har videreført samarbeid med nordiske sykehushygienikere og Statens seruminstitut i København og i betydelig grad medvirket til å få igangsatt en nordisk MRSA-undersøkelse. En har forsøkt å rekruttere postdoc-kandidat uten å lykkes så langt. For tiden er tre mastergradsstudenter knyttet til senterets forskningsaktiviteter. Senteret har tatt initiativ til felles oppløring av hygienesykepleiere i regionen og fremmet arbeid med felles retningslinjer i regionen. Det er i 2007 anskaffet en egen felles elektronisk håndbok for smittevernarbeidet, sterilisering og antibiotikabehandling. Denne må fylles med innhold i tiden som kommer. Senteret har bidratt med flere innspill til ny nasjonal handlingsplan for smittevern i helseinstitusjoner og antibiotikaresistente bakterier. Senteret har avgitt høringsuttalelser i flere nasjonale saker.

### **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 3,50

#### **9 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Målen H, Berven FS, Fladmark KE, Wiker HG  
Comprehensive analysis of exported proteins from Mycobacterium tuberculosis H37Rv.  
Proteomics 2007 May;7(10):1702-18.  
PMID: 17443846

Rydjord B, Namork E, Nygaard UC, Wiker HG, Hetland G  
Quantification and characterisation of IgG binding to mould spores by flow cytometry and scanning electron microscopy.  
J Immunol Methods 2007 Jun;323(2):123-31. Epub 2007 apr 27  
PMID: 17490674

Abebe F, Holm-Hansen C, Wiker HG, Bjune G  
Progress in serodiagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection.  
Scand J Immunol 2007 Aug-Sep;66(2-3):176-91.

PMID: 17635795

Mustafa T, Wiker HG, Mørkve O, Sviland L

Reduced apoptosis and increased inflammatory cytokines in granulomas caused by tuberculous compared to non-tuberculous mycobacteria: role of MPT64 antigen in apoptosis and immune response.  
Clin Exp Immunol 2007 Oct;150(1):105-13. Epub 2007 aug 17

PMID: 17711491

Purohit MR, Mustafa T, Wiker HG, Morkve O, Sviland L

Immunohistochemical diagnosis of abdominal and lymph node tuberculosis by detecting Mycobacterium tuberculosis complex specific antigen MPT64.

Diagn Pathol 2007 Sep;2(1):36. Epub 2007 sep 25

PMID: 17894882

Rydjord B, Eduard W, Stensby B, Sandven P, Michaelsen TE, Wiker HG

Antibody response to long-term and high-dose mould-exposed sawmill workers.

Scand J Immunol 2007 Dec;66(6):711-8. Epub 2007 nov 5

PMID: 17983421

Eriksen HM, Koch AM, Elstrøm P, Nilsen RM, Harthug S, Aavitsland P

Healthcare-associated infection among residents of long-term care facilities: a cohort and nested case-control study.

J Hosp Infect 2007 Apr;65(4):334-40. Epub 2007 feb 2

PMID: 17275954

Rykkje L, Heggelund A, Harthug S

[Improved hand hygiene through simple interventions]

Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Mar;127(7):861-3.

PMID: 17435805

Blomberg B, Manji KP, Urassa WK, Tamim BS, Mwakagile DS, Jureen R, Msangi V, Tellevik MG, Holberg-Petersen M, Harthug S, Maselle SY, Langeland N

Antimicrobial resistance predicts death in Tanzanian children with bloodstream infections: a prospective cohort study.

BMC Infect Dis 2007;7():43. Epub 2007 mai 22

PMID: 17519011

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Gudlaugsson O, Hardardottir H, Harthug S, Jakobsen T, Kolmos HJ, Olsson-Liljequist B, Peltonen R, Tveten Y, Jaana Vuopio-Varkila J & Åhrén C

Proposal for common Nordic epidemiologic terms and definitions for methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA)

Scand J Infect Dis. 2007;In Press:

### **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Bjørn Blomberg

Antimicrobial resistance in bacterial infections in urban and rural Tanzania

Disputert: Mai 2007

Hovedveileder: Langeland Nina

### **9 forskningsprosjekt i 2007**

Stig Harthug og Anne-Mette Espe, Nasjonal institusjon

Nordisk MRSA-undersøkelse utenfor sykehus

Prosjektperiode: 2006 - 2009

Harald G Wiker, Universitetet i Bergen

Proteomic and bioinformatic studies of Mycobacterium tuberculosis

Prosjektperiode: 2006 - 2009

Harald G Wiker, Helse Bergen HF

Extrapulmonary Tuberculosis: A diagnostic challenge

Prosjektperiode: 2005 - 2007

Harald G Wiker, Helse Bergen HF

Overflatemarkører på turberkelbasiller

Prosjektperiode: 2004 - 2007

Trine Herud, Helse Bergen HF

Forbruk av håndhygienemidler i relasjon til forekomst av sykehusinfeksjoner

Prosjektperiode: 2007 - 2008

Harald G Wiker, Universitetet i Bergen

Antibiotikaresistens og forskrivning av antibiotika

Prosjektperiode: 2006 - 2008

Harald G Wiker, Helse Bergen HF  
MRSA i Hordaland  
Prosjektperiode: 2004 - 2010

Harald G Wiker, Universitetet i Bergen  
Development of a subunit vaccine for prevention of tuberculosis  
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Stig Harthug, Helse Bergen HF  
Forekomst, trender og risikofaktorer for sykehusinfeksjoner  
Prosjektperiode: 2005 - 2008

### Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Infeksjonsregistreringssystem i Helse Vest, 2003
- Faglig retningslinje
  - Isolering av pasienter med multiresistente bakterier, 2005
  - Forebygging av nedre luftveisinfeksjoner, 2007
  - Hygienehåndbok for kommunehelsetjenesten v 2.0, 2004
  - Vaksinasjon av helsepersonell, 2004
  - Veiledning i bruk av antibiotika, 2004

### Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Kommunehelsetjenesten
  - Smittevern i helsetjenesten utenfor sykehus, Kurs
- Spesialisthelsetjenesten
  - Regionmøte i sykehushygiene, Seminar
- Helsepersonell
  - Hvor lenge varer tuberkuløs latens? [Vitenskapelig foredrag]., Konferanse
  - Innate and specific immune responses to Mycobacterium tuberculosis, Konferanse
  - Correlation of Mycobacterium tuberculosis antigen MPT64 expression and apoptosis in human tuberculosis lesions. [Poster]., Veiledningsmateriell
  - Detection of mycobacterium tuberculosis specific antigens by immunohistochemical technique: application for improved diagnosis o, Veiledningsmateriell
  - Nyttig vaksine, Intervjuer/oppslag i media
  - Smittevern - angår det laboratoriet, Intervjuer/oppslag i media
  - Vaksiner - Dårligere tuberkulose-vaksine, Intervjuer/oppslag i media
- Media
  - Antibiotikaresistens, Intervjuer/oppslag i media
  - Beredskapsøvelse pandemisk influensa, Intervjuer/oppslag i media

### Utdanning av helsepersonell

Videreutdanning av helsepersonell: 20 timer  
Grunnutdanning av helsepersonell: 64 timer  
Etterutdanning av helsepersonell: 200 timer

### Referansegruppe - faglig forankring

Olav Natås ([olav.nataas@helse-stavanger.no](mailto:olav.nataas@helse-stavanger.no)), Helse Vest RHF  
Ottar Hope ([ottar.hope@haraldsplass.no](mailto:ottar.hope@haraldsplass.no)), Helse Vest RHF  
Reidar Hjetland ([reidar.hjetland@helse-forde.no](mailto:reidar.hjetland@helse-forde.no)), Helse Vest RHF  
August Bakke ([August.Bakke@helse-bergen.no](mailto:August.Bakke@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF  
Lars Holst-Larsen ([Lars.Holst-Larsen@helse-fonna.no](mailto:Lars.Holst-Larsen@helse-fonna.no)), Helse Vest RHF

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

Regionalt kompetansesenter RK-HB6:

## Kompetansesenter for klinisk forskning

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

---

Det regionale kompetansesenteret for klinisk forskning (KKF) har en sentral rolle i styrking av den kliniske forskningen i Helse Vest. Senteret innehar og bidrar med høy vitenskapelig kompetanse innen planlegging, gjennomføring, statistisk analyse og publisering av forskning i helseregionen. KKF har viktige stimulerings- og veiledningsfunksjoner i helseforetakene, bidrar til kvalitetssikring av forskningen ved de kliniske avdelingene, og er et bindeledd mot de høgskole- og universitetsbaserte forskningsmiljøene. Senteret har også et initierende og koordinerende ansvar for nettverksfunksjonene i det regionale helseforetaket. Senteret bidrar til utvikling av nasjonale system for måling av ressursbruk og resultater av forskningsvirksomheten samt til systemer for håndtering av forskningssøknader og rapporter.

[www.helse-bergen.no/avd/kkf](http://www.helse-bergen.no/avd/kkf)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Senteret har god faglig kompetanse i klinisk forskningsvirksomhet. Blant medarbeiderne ved senteret er det en lege med professorkompetanse og to biostatistikere med førsteamanuensiskompetanse. Av forskningsrådgiverne har en PhD grad og de andre hovedfag eller mastergrad. Av de totalt 7,5 årsverkene i enheten har 2,0 årsverk blitt benyttet til korttidsstipend for leger og sykepleiere, i hovedsak i pasientnære doktorgradsprosjekter.

Senterets hovedoppgave er å legge til rette for forskning og bidra til at den kan gjennomføres på en god måte i hele helseregionen. Dette omfatter medisinsk og helsefaglig forskning – gjerne med en tverrfaglig profil. Senteret tildeler korttidsstipend for oppstart, gjennomføring eller avslutning av pasientnære forskningsprosjekter. I tillegg tilbys veiledning på individuelt nivå innen alle områder av forskningsprosessen. Det gjøres også egen forskning med metodestudier innen biostatistikk og klinisk epidemiologi.

Senteret har også medarbeidere som arbeider for å styrke utvikling og innovasjon innen regionen gjennom tilrettelegging og informasjonsarbeid. Medarbeiderne deltar med undervisning i legeutdanningen, i PhD utdanningen og gjennomfører også egne kurs til spesialisthelsetjenesten i sin alminnelighet og til helsepersonell. Denne undervisningen og opplæringen har vært gjennomført i egen region så vel som på landsbasis. Se for øvrig punkt A – undervisning og veiledning.

Senteret har gjennom de siste årene evnet å bygge sterkere samarbeidsrelasjoner og nettverk. På det forskningsadministrative planet har senteret regionale koordinerende oppgaver innen måling av forskningsresultater og ressurser. Dette gjelder også innen håndtering av forskningsmidler, forskningssøknader og spesifikke forskningssatsinger i regionen. Senteret har i 2007 bidratt til etablering av nye forskningsnettverk innen biostatistikk og helsefag. På nasjonalt nivå har senteret og medarbeiderne bidratt til utvikling av en nasjonal standard for håndtering av forskningssøknader og rapportering av resultater. I tillegg har medarbeiderne vært aktive i nasjonal utvikling av forskningsdokumentasjonssystemer og bygging av det nye "Norwegian Clinical Research network" i samarbeid med Norges forskningsråd. De vitenskapelige medarbeiderne er aktivt med i internasjonale forskningsnettverk og publisering, blant annet EU støttede prosjekter.

Senteret dokumenterer ikke bare egen forskningsvirksomhet, men også forskningsvirksomhet i hele helseregionen. Dette omfatter forskningsmidler som er tildelt av Samarbeidsorganet Helse Vest og universitetene. Denne informasjonen er også tilgjengelig gjennom det regionale forskningsregisteret (<http://forskingsprosjekter.ihelse.net/>). Vi har oversikt over gjennomførte doktorgrader hvor helseforetakene har bidratt til finansiering eller gjennomføring av prosjektene. Dette rapporteres årlig til Helse Vest og til Helse- og omsorgsdepartementet.

Senteret deltar i internt og eksternt arbeid, inkludert undervisning, tilknyttet kunnskapsbasert praksis. Av eksterne samarbeidspartnere nevnes Høgskolen i Bergen, Kunnskapscenteret og Sosial- og helsedirektoratet.

Senteret har startet et gjennomgripende arbeid med å registrere kvalitets- og forskningsprosjekter i hele helseregionen. Arbeidet skal legge forholdene til rette for høy kvalitet, god sikkerhet i datahåndtering, etterlevelse av lovpålagte krav og høyere utnyttelse av opplysningene i eksisterende registre.

### **Evaluering**

Det regionale kompetansesenteret har satt seg ambisiøse mål. I stor grad har senteret lyktes med å nå mange av disse målene. Det arbeides aktivt for å styrke regionaliseringen av kompetanse og byggingen av mer slagkraftige og levedyktige nettverk som kan bidra til økt forskning - både kvantitativt og kvalitativt.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 7,50

### **40 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Moi AL, Wentzel-Larsen T, Salemark L, Hanestad BR  
Long-term risk factors for impaired burn-specific health and unemployment in patients with thermal injury.  
Burns 2007 Feb;33(1):37-45. Epub 2006 okt 31  
PMID: 17079085

Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP  
Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 May;78(5):476-9. Epub 2006 nov 10  
PMID: 17098844

Larsen A, Bronstein IB, Dahl O, Wentzel-Larsen T, Kristoffersen EK, Fagerhol MK  
Quantification of S100A12 (EN-RAGE) in blood varies with sampling method, calcium and heparin.  
Scand J Immunol 2007 Feb;65(2):192-201.  
PMID: 17257225

Ulvik A, Wentzel-Larsen T, Flaatten H  
Trauma patients in the intensive care unit: short- and long-term survival and predictors of 30-day mortality.  
Acta Anaesthesiol Scand 2007 Feb;51(2):171-7.  
PMID: 17261145

Sundstrøm T, Sollid S, Wentzel-Larsen T, Wester K  
Head injury mortality in the Nordic countries.  
J Neurotrauma 2007 Jan;24(1):147-53.  
PMID: 17263678

Apelseth TØ, Bruserud Ø, Wentzel-Larsen T, Bakken AM, Bjørsvik S, Hervig T  
In vitro evaluation of metabolic changes and residual platelet responsiveness in photochemical treated and gamma-irradiated single-donor platelet concentrates during long-term storage.  
Transfusion 2007 Apr;47(4):653-65.  
PMID: 17381624

Zubac DP, Bostad L, Gestblom C, Kihl B, Seidal T, Wentzel-Larsen T, Bakke AM  
Renal cell carcinoma: a clinicopathological follow-up study after radical nephrectomy.  
Scand J Urol Nephrol 2007;41(3):191-7.  
PMID: 17469026

Rynning M, Wentzel-Larsen T, Bolann BJ  
A model for an uncertainty budget for preanalytical variables in clinical chemistry analyses.  
Clin Chem 2007 Jul;53(7):1343-8. Epub 2007 mai 10  
PMID: 17495014

Voll-Aanerud M, Eagan TM, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS  
Changes in respiratory symptoms and health-related quality of life.  
Chest 2007 Jun;131(6):1890-7. Epub 2007 mai 15  
PMID: 17505046

Larsen A, Bjørge B, Klementsens B, Helgeland L, Wentzel-Larsen T, Fagerhol MK, Hovdenak N, Dahl O  
Time patterns of changes in biomarkers, symptoms and histopathology during pelvic radiotherapy.

Acta Oncol 2007;46(5):639-50.  
PMID: 17562440

Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rødahl E, Thorsen F, Schreiner T, Aanderud S, Lund-Johansen M  
Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly.  
Eur J Endocrinol 2007 Sep;157(3):255-63.  
PMID: 17766706

Ulvik A, Kvåle R, Wentzel-Larsen T, Flaatten H  
Multiple organ failure after trauma affects even long-term survival and functional status.  
Crit Care 2007 Sep;11(5):R95. Epub 2007 sep 4  
PMID: 17784940

Sørbye H, Berglund A, Tveit KM, OGREID D, Wanderås EH, Wentzel-Larsen T, Dahl O, Glimelius B  
Secondary treatment and predictive factors for second-line chemotherapy after first-line oxaliplatin-based therapy in metastatic colorectal cancer.  
Acta Oncol 2007;46(7):982-8.  
PMID: 17917829

Norekvål TM, Wahl AK, Fridlund B, Nordrehaug JE, Wentzel-Larsen T, Hanestad BR  
Quality of life in female myocardial infarction survivors: a comparative study with a randomly selected general female population cohort.  
Health Qual Life Outcomes 2007;5():58. Epub 2007 okt 30  
PMID: 17971206

Norekvål TM, Moons P, Hanestad BR, Nordrehaug JE, Wentzel-Larsen T, Fridlund B  
The other side of the coin: Perceived positive effects of illness in women following acute myocardial infarction.  
Eur J Cardiovasc Nurs 2007 Oct. Epub 2007 okt 31  
PMID: 17977796

Ulvik A, Kvåle R, Wentzel-Larsen T, Flaatten H  
Quality of life 2-7 years after major trauma.  
Acta Anaesthesiol Scand 2007 Nov. Epub 2007 nov 13  
PMID: 18005377

Ulvik A, Kvåle R, Wentzel-Larsen T, Flaatten H  
Sexual function in ICU survivors more than 3 years after major trauma.  
Intensive Care Med 2007 Nov. Epub 2007 nov 28  
PMID: 18046533

Karlsdóttir A, Muren LP, Wentzel-Larsen T, Dahl O  
Late Gastrointestinal Morbidity After Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer Fades with Time in Contrast to Genitourinary Morbidity.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 Nov. Epub 2007 nov 28  
PMID: 18060703

Voll-Aanerud M, Eagan TM, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS  
Respiratory symptoms, COPD severity, and health related quality of life in a general population sample.  
Respir Med 2007 Nov. Epub 2007 nov 29  
PMID: 18061422

Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS  
Exposure to environmental tobacco smoke in a general population.  
Respir Med 2007 Feb;101(2):277-85. Epub 2006 jun 30  
PMID: 16814538

Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Gulsvik A  
Bronchodilator response to adrenergic beta2-agonists: relationship to symptoms in an adult community.  
Respir Med 2007 Jun;101(6):1183-90. Epub 2006 des 22  
PMID: 17188486

Bjørvatn C, Eide GE, Hanestad BR, Øyen N, Havik OE, Carlsson A, Berglund G  
Risk perception, worry and satisfaction related to genetic counseling for hereditary cancer.  
J Genet Couns 2007 Apr;16(2):211-22.  
PMID: 17279329

Skaug K, Eide GE, Gulsvik A  
Prevalence and predictors of symptoms in the terminal stage of lung cancer: A community study.  
Chest 2007 Feb;131(2):389-94.  
PMID: 17296638

Eide GE, Heuch I  
Computation of attributable fractions on the basis of exposure probabilities.  
Sleep 2007 Apr;30(4):386.  
PMID: 17520782

- Hanssen TA, Nordrehaug JE, Eide GE, Hanestad BR  
Improving outcomes after myocardial infarction: a randomized controlled trial evaluating effects of a telephone follow-up intervention.  
Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007 Jun;14(3):429-37.  
PMID: 17568244
- Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide GE, Vedeler CA  
Arterial events after ischemic stroke at a young age: a cross-sectional long-term follow-up of patients and controls in western Norway.  
Cerebrovasc Dis 2007;24(2-3):277-82. Epub 2007 jul 17  
PMID: 17646692
- Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide GE, Vedeler CA  
Long-term mortality among young ischemic stroke patients in western Norway.  
Acta Neurol Scand 2007 Sep;116(3):150-6.  
PMID: 17714327
- Júlíusson PB, Roelants M, Eide GE, Hauspie R, Waaler PE, Bjerknes R  
Overweight and obesity in Norwegian children: secular trends in weight-for-height and skinfolds.  
Acta Paediatr 2007 Sep;96(9):1333-7.  
PMID: 17718787
- Mildestvedt T, Meland E, Eide GE  
No difference in lifestyle changes by adding individual counselling to group-based rehabilitation RCT among coronary heart disease patients.  
Scand J Public Health 2007 Jun. Epub 2007 jun 22  
PMID: 17852978
- Lutale J, Thordarson H, Holm P, Eide G, Vetvik K  
Islet cell autoantibodies in African patients with Type 1 and Type 2 diabetes in Dar es Salaam Tanzania: a cross sectional study.  
J Autoimmune Dis 2007;4():4. Epub 2007 okt 27  
PMID: 17963519
- Stapnes C, Rynningen A, Hatfield K, Øyan AM, Eide GE, Corbascio M, Kalland KH, Gjertsen BT, Bruserud Ø  
Functional characteristics and gene expression profiles of primary acute myeloid leukaemia cells identify patient subgroups that differ in susceptibility to histone deacetylase inhibitors.  
Int J Oncol 2007 Dec;31(6):1529-38.  
PMID: 17982680
- Hellgren J, Omenaas E, Gíslason T, Jögi R, Franklin KA, Lindberg E, Janson C, Torén K, RHINE Study Group, North Europe  
Perennial non-infectious rhinitis--an independent risk factor for sleep disturbances in Asthma.  
Respir Med 2007 May;101(5):1015-20. Epub 2006 okt 16  
PMID: 17049441
- Omenaas E  
[Diagnosis and treatment of chronic pulmonary disease--something new?]  
Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Jan;127(2):196.  
PMID: 17252645
- Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Torén K, Norrman E, Gíslason T, Janson C, Omenaas E  
Young maternal age at delivery is associated with asthma in adult offspring.  
Respir Med 2007 Jul;101(7):1431-8. Epub 2007 mar 12  
PMID: 17350816
- Holm M, Omenaas E, Gíslason T, Svanes C, Jögi R, Norrman E, Janson C, Torén K, RHINE Study Group  
Remission of asthma: a prospective longitudinal study from northern Europe (RHINE study).  
Eur Respir J 2007 Jul;30(1):62-5. Epub 2007 mar 14  
PMID: 17360725
- Johannessen A, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A  
Feasible and simple exclusion criteria for pulmonary reference populations.  
Thorax 2007 Sep;62(9):792-8. Epub 2007 mar 27  
PMID: 17389756
- Real FG, Svanes C, Omenaas ER, Antò JM, Plana E, Janson C, Jarvis D, Zemp E, Wjst M, Leynaert B, Sunyer J  
Menstrual irregularity and asthma and lung function.  
J Allergy Clin Immunol 2007 Sep;120(3):557-64. Epub 2007 jul 2  
PMID: 17604090
- Laerum BN, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Omenaas E, Gíslason T, Janson C, Svanes C  
Relationship of fish and cod oil intake with adult asthma.  
Clin Exp Allergy 2007 Nov;37(11):1616-23. Epub 2007 sep 17  
PMID: 17877766
- Grassi M, Nucera A, Zanolin E, Omenaas E, Anto JM, Leynaert B, European Community Respiratory Health Study Quality of Life Work



Performance comparison of Likert and binary formats of SF-36 version 1.6 across ECRHS II adults populations.  
Value Health 2007 Nov-Dec;10(6):478-88.  
PMID: 17970930

Real FG, Svanes C, Omenaas ER, Antò JM, Plana E, Jarvis D, Janson C, Neukirch F, Zemp E, Dratva J, Wjst M, Svanes K, Leynaert B, Sunyer J  
Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition.  
J Allergy Clin Immunol 2007 Oct. Epub 2007 okt 26  
PMID: 18028993

## 21 forskningspublikasjoner i 2007

Nortvedt MW, Jamtvedt G, Graverholdt B, Reinart LM  
Å arbeide og undervise kunnskapsbasert - en arbeidsbok for sykepleiere  
Norsk Sykepleierforbund 2007

Hanssen TA, Natvig GK  
Stress og mestring - sentrale begrep ved kronisk sykdom i  
i Gjengedal, E. Hanestad, B.R. (red Å leve med kronisk sykdom- en varig kursending 2. utgave. 2007. Cappelen Akademiske Forlag.

Johannessen A, Omenaas E, Bakke PS, Gulsvik A  
Socioeconomic risk factors for COPD and respiratory symptoms in a general population  
Poster avstrakt #4022 ERS Stockholm 15-19 September 2007

Johannessen A  
Snart verdens tredje hyppigste dødsårsak  
Gemini 5/2007

Skaug K, Eide GE, Gulsvik A  
Hospital days of terminal care of lung cancer in a Norwegian community  
Poster abstract #E803 ERS Stockholm 15-19 September 2007

Skorge TD, Eagan TML, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS  
JEM-based occupational exposure assessment and incidence of respiratory disorders in a community sample  
Poster abstract #P2690, 465-465. ERS Stockholm 15-19 Sept 2007

Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide GE, Vedeler CA  
Mortality and vascular morbidity after ischemic stroke at a young age  
Poster. VI European Stroke Conference, Glasgow 31 May

Drageset J, Eide GE, Nortvedt MW, Bondevik M, Natvig GK  
Successful coping among nursing home residents is strongly associated with a better health-related quality of life  
Poster abstract 41/1511. 14th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL) Toronto 11 October 2007

Júlíusson P, Roelants M, Eide GE, Hauspie R, Waaler PE, Bjerknes R  
Overweight and obesity in Norwegian children: Secular trends and current prevalence  
Poster abstract # PO3-439. 46th Annual ESPE-meeting, Helsinki 30 June 2007

Skaug K, Eide GE, Gulsvik A  
Predictors of Hospital Days Due to Lung Cancer in a Norwegian Community. A Population Based Study  
Abstract. Poster Board #B44. Publication page A876. ATS San Francisco 23 May 2007.

Carlsen K C L, Staff A, Arnesen H, Bechensteen A G, Jacobsen A F, Omenaas E  
Forskningshåndboken fra ide til publikasjon  
ISBN 978-82-473-0019-0

Arbeidsgruppens rapport  
Strategi for styrking av helsefaglig forskning i Helseregion Vest 2007-2010  
KKF Forskningsrapport 2007-03, ISBN 978-82-8045-016-6

Forskere v/Forskingskolen i klinisk medisin  
Vitenskapelige presentasjoner Sammendrag fra 2006  
KKF Forskningsrapport 2007-01

Lerfald S, Thorstensen R  
Faglig rapportering 2006, forskningsprosjekter, nasjonale og regionale funksjoner  
KKF Forskningsrapport 2007-02, ISBN 978-82-8045-015-9

Eide GE, Heuch I  
Computation of attributable fractions on the basis of exposure probabilities  
SLEEP, 30 (4): 386-386 APR 1 2007

Stapnes C, Rynningen A, Hatfield K, Oyan AM, Eide GE, Kalland KH, Gjertsen BT, Bruserud O

Functional characteristics and gene expression profiles of primary acute myeloid leukaemia cells identify patient subgroups that  
HAEMATOLOGICA-THE HEMATOLOGY JOURNAL, 92: 112-112 0309 Suppl. 1 JUN 2007

Johannessen A, Lehmann S, Omenaas E, Eide GE, Bakke P  
Defining the lower limit of normal for FEV1/FVC - From the authors  
AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE, 176 (1): 101-102 JUL 1 2007

Bjorvatn C, Eide GE, Hanestad BR, Nordin K, Havik OE  
Anxiety and depression among people attending genetic counselling for hereditary cancer  
PSYCHO-ONCOLOGY, 16 (9): S100-S100 Suppl. S SEP 2007

Gulsvik A, Myrseth SE, Henrichsen SH, Humerfelt S, Omenaas E  
Increased awareness of COPD in the Norwegian population  
Clin Respir J 2007; 1: 118-19.

Omenaas E  
Genetikk - astma og allergi  
Allergi i praksis 2007; 3: 5

Omenaas E, Wang IJH, Andreassen AH  
Fra tuberkuloseomsorg til moderne lungemedisin  
Helse Bergen, Informasjonsavdelingen 2007

### **9 doktorgrader er avlagt i 2007**

Nanna Figved  
Neuropsychiatric aspects of multiple sclerosis  
Disputert: November 2007  
Hovedveileder: Dag Aarsland

Michaela Dreetz Gjerstad  
Sleep disorders in Parkinson's Disease  
Disputert: Juni 2007  
Hovedveileder: Jan Petter Larsen

Clara Gram Gjesdal  
Epidemiologic studies of osteoporosis in Hordaland  
Disputert: November 2007  
Hovedveileder: Grethe Tell

Ulrike Waje-Andreassen  
Cerebral infarction and inflammation  
Disputert: Desember 2007  
Hovedveileder: Christian A Vedeler

Ole Johan Halvorsen  
Molecular and Prognostic Markers in Prostate Cancer  
Disputert: November 2007  
Hovedveileder: Lars A Akslen

Karel Kier-Jan Kuiper  
Early outcome and restenosis after coronary stenting  
Disputert: Mars 2007  
Hovedveileder: Jan Erik Nordrehaug

Ane Johannessen  
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Western Norway  
Disputert: November 2007  
Hovedveileder: Amund Gulsvik

Bettina Riedel  
Assessment of Cobalamin Status in Experimental and Clinical Studies by Intracellular and Extracellular Markers of Vitamin  
Functi  
Disputert: Februar 2007  
Hovedveileder: Per Magne Ueland

Annette Larsen  
Inflammatory biomarkers with focus on Calprotectin (S100A8/S100A9) and S100A12 (EN-RAGE)  
Disputert: Februar 2007  
Hovedveileder: Olav Dahl

### **4 forskningsprosjekt i 2007**

Ernst Omenaas, Helse Bergen HF  
Astma og allergi - en europeisk studie

Prosjektperiode: 1997 - 2015

Ane Johannessen, Helse Bergen HF  
Socioeconomic risk factors for COPD  
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Geir Egil Eide, Helse Bergen HF  
Tilskrivbare andeler - statistisk metodeutvikling  
Prosjektperiode: 2000 - 2008

Hanssen Tove, Helse Bergen HF  
Livet etter hjerteinfarkt. Utvikling, implementering og evaluering av en oppfølgingsintervensjon.  
Prosjektperiode: 2001 - 2008

## Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
  - Heldagskurs for Helse Nord i eRapport, Kurs
  - Introduksjon til Sharepoint for Ullevål universitetssykehus, Kurs
  - Opplæringskurs i eSøknad for Helse Sør-Øst, Kurs
  - Konferanse for regionale helseforetak: Nasjonalt samarbeid og samkjøring av IT-systemer for forskningsstøtte, Konferanse
  - Regional samarbeidsgruppe for forskningsledere i Helse Sør-Øst, Nettmøte
  - Brukermanual eRapport: Nasjonalt system for elektronisk behandling av årsrapporter, Veiledningsmateriell
  - Brukermanual eSøknad: Innføring i administrasjon av elektronisk system for behandling av søknader om forskningsmidler, Veiledningsmateriell
- Helsepersonell
  - "Research and considerations regarding individuals' rights to privacy", Kurs
  - "Introduction to SPSS Data Entry", Kurs
  - Dagskurs i bruk av SPSS i Haugesund (Helse Fonna, HSR) , Kurs
  - Introduksjon til forskningsmetode. Videreutdanning kardiologisk sykepleie (HiB), Kurs
  - Kunnskapsbasert praksis Videreutdanning kardiologisk sykepleie (HiB), Kurs
  - Undervisning i bruk av SPSS i Grunnkurs for medisinsk og helsefaglig forskning (Med. fak., UiB), Kurs
  - Å arbeide og undervise kunnskapsbasert: Facilitator og veileder ved videreutdanning ved HiB. , Kurs
  - Samarbeidsorganets regionale forskningskonferanse 2007, Konferanse
  - "Hvordan søke forskningsmidler Helse Vest 2008: Gjennomgang av søknadsprosessen", Seminar
  - Regionalt seminar med tittelen: Hvordan styrke helsefaglig forskning i Helseregion Vest?, Seminar

Regionalt kompetansesenter RK-HS7:

## Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)

Ansvarlig: **Olav Eielsen** (koto@sus.no), Helse Stavanger HF

---

**RAKOS har som hovedmål å etablere og utvikle en levende nettverksorganisasjon nettverk innenfor ambulanse, luftambulanse, medisinsk nødmeldetjeneste og beredskap for alle de 4 foretakene i Helse Vest. Senteret skal medvirke til samordning, faglig samarbeid, kompetanseutvikling og forskning innen disse fagområdene. Hvert foretak skal imidlertid drive sin prehospitaltjenester som en integrert del i foretakets øvrige virksomhet.**

[www.rakos-helsevest.no/](http://www.rakos-helsevest.no/)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Undervisning og veiledning i 2007: Helseforetakene har ikke ønsket at senteret skulle drive praktisk undervisning/veiledning, men fagmiljøene i helseforetakene har ønsket at senteret skulle vektlegge faglig utviklingsarbeid. Derfor har hovedoppgavene til fagkoordinatorerne vært arbeid med utvikling av undervisningsopplegg, utforming av prosedyrer og standarder innen fagområdet.

Veiledning og informasjonsvirksomhet: Det er avholdt fire todagerssamlinger for faglig nettverk.

Det har i 2007 vært et gjennombrudd for nettbasert opplæring innen fagområdet i vår region. Det nettbaserte vikarkurset for ambulansetjenesten har vært svært vellykket, og viser at det bør satses på mer nettbasert undervisning – spesielt innen er områder der ledig beredskapstid kan benyttes til undervisning.

Følgende undervisningsprosjekter har vært i gang i 2007: Nettbasert – modulbasert opplæring for ambulansetjenesten, "Lærlingeveiledning" Utarbeidelse av felles standard for veiledning av læringer i ambulansefaget i Helse Vest, Videreutvikling av "NOU 76:2 Utvikling av en god faglig, praktisk og effektiv økonomisk løsning på gjennomføring av modulbasert opplæring av vikarer i ambulansetjenesten, AV-databank: Etablering av en bank for AV- materiell til bruk i undervisning og foredrag for ansatte i luftambulansetjenesten, ambulansetjenesten og medisinsk nødmeldetjeneste i Helse Vest. Psykologi i AMK: Utvikling av en veileder i kommunikasjonsstrategier for nødsamtaler. Utvikling av felles nettbasert resertifiseringsprogram for ambulansetjenesten i Helse Vest. Desentralisert høgskoleutdanning for Paramedic Helse Vest: Ferdigstillelse av plan for desentralisert høgskoleutdanning for paramedics i Helse Vest. Medikamentopplæring: Utarbeidelse av undervisningsopplegg for ambulansetjenesten.

Oppfølgingen av de mange igangsatte prosjekter tar det meste av fagkoordinatorenes tid. RAKOS' hjemmesider er omarbeidet til et mer brukervennlig grensesnitt.

I Styringsdokumentet for Helse Stavanger HF 2007, pkt. 2.1.5, stilte Helse Vest krav om at Helse Stavanger innen 01.05.07 framla en plan for utvikling av RAKOS. Helse Stavanger har utarbeidet et utkast (30.04.07) til en strategiplan for perioden 2007 til 2010. Denne planen inneholder bl.a. forslag til styrkning av forskningsaktiviteten og styrking av bemanningen (spesielt for ambulanseområdet). Planen er overlevert Helse Vest RHF. Tilbakemelding er at aktivitetsøkningen må innarbeides forslag til 2008-budsjettet.

Det har i RAKOS vært avholdt 1-2 interne arbeidsmøter pr mnd, vært arrangert 4 todagers nettverksmøter samt flere arbeidsmøter i forbindelse med prosjektarbeid.

Ambulansetjenesten kom sterk i medias søkelys i forbindelse med den såkalte "Ali-saken" i Oslo sommer 2007. Oppfølgingen av denne saken har stått sentralt i senterets arbeid høsten 2007, og saken ble grundig behandlet på nettverksmøtet i oktober 2007, der også Helse Vest RHF var representert ved en av sine direktører.

Forskningsdelen i RAKOS er skilt ut med eget budsjett, og administrativt knyttet direkte opp mot stabsfunksjonen for FoU i Akuttklinikken, SUS. RAKOS forskning forskningsutvalg består av: Prof. Eldar Søreide, Akuttklinikken, SUS (leder), overlege dr. med Jon-Kenneth Heltne, KSK, HUS, 1.amenuensis dr. med Hans Morten Lossius UiS og Norsk Luftambulanse.

Det er enighet om å styrke forskningsdelen, selv om dette kan gå utover de økonomiske rammene for andre RAKOS funksjoner. RAKOS forskning støtter også inhospitale forskningsprosjekter relatert til prehospital akuttmedisin. Akuttmedisin er en kontinuerlig "Kjede som redder liv" fra åsted til definitivt sykehusbehandling.

Ved tildelingen av midler er følgende vurdert: a) regional forankring og samarbeid, b) stor overføringsverdi til klinisk praksis, c) vitenskapelig kvalitet, d) tidligere vitenskapelig aktivitet og produksjon hos søker og de involverte forskningsmiljøene.

RAKOS søknadsskjema skjema har vært brukt. Søknadsfrist 1. april. Ikke utdelte og overskytende midler fra fjoråret har vært tildelt i en egen tildeling med søknadsfrist 1. oktober. I 2007 har Forskningsutvalget fått to søknader knyttet til lønn- og driftsmidler for to kombistillinger (forskning og klinisk arbeid tilknyttet de prehospitaltjenester i Bergen og Stavanger).

### **Evaluering**

RAKOS har i 2007 hatt samme bemanning som første oppstartsår (2003). Den eksterne evalueringen av RAKOS (NIFU STEP i 2005) stilte spørsmål ved om 1,7 årsverk er tilstrekkelig til å drifte en krevende organisasjonsform på et felt som krever høy kompetanse og der den faglige utvikling skjer fort. Men innenfor den relativt beskjedne rammen, har aktiviteten vært på samme nivå som foregående år. Men man regner med en bemanningsøkning i 2008. Ledelsesstrukturen overordnet RAKOS (innad i Helse Stavanger) har tidligere vært noe uklar, noe som har medført ulemper for den daglige driften. Den nye strategiplanen inneholder imidlertid forslag til en organisasjonsplan som vi mener vil kunne fungere godt.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 1,70

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Søreide E

[Therapeutic hypothermia]

Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Jan;127(2):201.

PMID: 17237870

Søreide K, Søiland H, Lossius HM, Vetrhus M, Søreide JA, Søreide E

Resuscitative emergency thoracotomy in a Scandinavian trauma hospital--is it justified?

Injury 2007 Jan;38(1):34-42. Epub 2006 nov 2

PMID: 17083941

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Sollid SJM, Eidsen K, Aven T, Søreide E.

Risk assessment in critical care medicine – a tool to assess patient safety. IN: Risk, Reliability and Social Safety:

Proceedings of the European Safety and Reliability Conference 2007 (ESREL 2007), Stavanger, Norway, 25-27 June 2007.

Aven T, Vinnem JE (eds). Taylor & Francis, 2007. ISBN 0415447860

Søreide K, Krüger AJ, Vårdal AL, Ellingsen CL, Søreide E, Lossius HM.

Epidemiology and contemporary patterns of trauma deaths: changing place, similar pace, older face.

World J Surg 2007;31: 2092-103.

### **2 forskningsprosjekt i 2007**

Bård E. Heradstveit, Prehospital Seksjon, Kirurgisk Service K, Helse Bergen HF

klinisk hjertestansforskning

Prosjektperiode: 2007 - 2009

Thomas Lindner, Prehospital Seksjon, Akuttklinikken, Stavange, Helse Stavanger HF

klinisk hjertestansforskning

Prosjektperiode: 2007 - 2009

**Etablerte kvalitetsverktøy**

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Airdoc- registrering av luftambulanseoppdrag i Helse Vest - oppgradert, 2000
- Faglig retningslinje
  - Samhandlingsprosedyre mellom lokal AMK og regional AMK, og mellom regionale AMK-sentraler og Hovedredningssentraler- revidert, 2002
  - Medisinsk operativ manual for ambulansetjenesten - Helse Vest, 2007
  - Norsk medisinsk indeks- regional revisjon, 1994

**Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Spesialisthelsetjenesten
  - faglig nettverk, Nettmøte

**Utdanning av helsepersonell**

Grunnutdanning av helsepersonell: 10 dager

***Referansegruppe - faglig forankring***

Tore Kopren ([koto@sus.no](mailto:koto@sus.no)), Helse Vest RHF  
Olav Eielsen ([eiol@sus.no](mailto:eiol@sus.no)), Helse Vest RHF  
Siri Ursin Tau ([stst@sus.no](mailto:stst@sus.no)), Helse Vest RHF  
Stein Tore Nilsen ([stn@sus.no](mailto:stn@sus.no)), Helse Vest RHF

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

Regionalt kompetansesenter RK-HB8:

## **Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering**

Ansvarlig: **Edith V. Lunde** (evlu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Styret i Helse Vest vedtok i desember 2006 å opprette et Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering. Beslutningen om å lokalisere senteret til Helse Bergen fant sted i mars -07. Regionalt kompetansesenter er organisert som egen enhet ved Habiliterings- og rehabiliteringsklinikken, beliggende på Nordås i Ytrebygda bydel.**

**Ved oppstart 1. september hadde senteret tre medarbeidere i Bergen. Ultimo oktober ble 50% rådgiver fra Helse Fonna knyttet til senteret. Senteret disponerer til sammen tre årsverk. Kompetansesenterets øverste besluttede organ er styringsgruppen.**

**Kompetansesenteret har fire hovedoppgaver: forskning og fagutvikling, undervisning, nettverksbygging og funksjon som regional koordinerende enhet.**

**Kompetansesenteret har referansegruppe som skal ha medlemmer fra alle fire helseforetak, to medlemmer fra universitet, tre fra høgskoler, tre fra private/opptreningsinstitusjoner og to medlemmer fra regionalt brukerutvalg. Ila høsten har enkelte medlemmer skiftet. Kompetansesenteret skal evalueres i 2010-2011.**

**Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering fikk i 2007 tildelt 2,5 millioner kroner til oppbygging og drift fra Helse Vest.**

### ***Beskrivelse av aktiviteten i 2007***

I 2007 har forskningsleder Jan Sture Skouen arbeidet med planlegging og utvikling av to forskningsprosjekter: 1) "Slagbehandlingsskjeden i Bergen. Et samarbeidsprosjekt mellom 1. og 2. linjetjenesten. en prospektiv randomisert studie". Dette prosjektet fikk i 2007 innvilget stipendiatmidler fra Norges Forskningsråd. Skouen er hovedveileder for stipendiaten. Stipendiat vil registreres ved UiB, Institutt for samfunnsmedisinske fag, seksjon for fysioterapivitenenskap. Kompetansesenteret vil inngå samarbeidsavtale med UiB. Oppstart 2008, forventet avslutning 2011. 2) "Effekt av tverrfaglig poliklinisk behandling hos pasienter med mild og moderat traumatisk hodeskade. en randomisert studie". Prosjektet fikk i 2007 innvilget stipendiatmidler fra Helse- og rehabilitering. Skouen er hovedveileder for stipendiaten, som vil bli registrert ved UiB, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Seksjon for fysioterapivitenenskap. Prosjektansvarlig og arbeidsgiver for stipendiat vil bli Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering. kompetansesenteret vil inngå samarbeidsavtale med UiB. Oppstart 2008 med forventet avslutning 2011.

Skouen har i 2007 vært leder for programkomité som skal arrangere kongressen "Nasjonal tverrfaglig nakke- og ryggkongress" i tiden 10-12 april-08.

Kompetansesenteret har hatt møte med UiB, SEVU ang videreutdanning for synspedagoger og også kontakt med Statped Vest om samme. Kompetansesenteret har deltatt i møte med Sosial- og helsedirektoratet, NAV, helseforetak og Blindeforbundet om utvikling av prosjekter vedrørende synsrehabilitering i Helse Vest.

Kompetansesenteret, ved seniorrådgiver Gunvor Wilhelmsen, har i høsten 2007 hatt møte med NTNU og UiO vedr fagplaner for utdanning av synspedagoger. Hun har gitt uttale til Sosial- og helsedirektoratet vedrørende statistikk om synshemmede i Norge, og deltatt på møte i nasjonal komité for "Visjon 2020".

Kompetansesenteret, ved Wilhelmsen, er involvert i to kvalitetsutviklingsprosjekter om syn: 1) "Bedre samarbeid og kvalitetsutvikling til beste for blinde og synshemma i Helse Vest", 2) Utredning av pasienter med synsproblemer etter hjerneslag".

Leder for kompetansesenter er medlem av nasjonal arbeidsgruppe, nedsatt av KITH, som i 2006/07 har utviklet nye prosedyrekoder for habilitering og rehabiliteringsfeltene. Har i 2007 deltatt på arbeidsmøter og møte i referansegruppe, samt utarbeidet forslag til og gitt uttalelser om nytt prosedyrekodeverk (HRRP). Leder har representert voksenhabiliteringstjenestene i Helse Vest i Arbeidsutvalget for voksenhabiliteringstjenester i Norge frem til høsten 2007.

I 2007 har kompetansesenteret besøkt samarbeidspartnere i alle fire helseforetak for gjensidig informasjonsutveksling og involvering i kompetansesenterets fremtidige satsinger. Det har vært arbeidet med utvikling av utkast til Strategi- og tiltaksplan for perioden 2008 - 2012. 1.utkast ferdigstilt 21.12.07.

### **Evaluering**

Helse Bergen fikk i brev dat. 10.04.07 tildelt oppdraget med å etablere Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering. Planlegging av etableringen foregikk fra 21. mars til 31.august -07, og senteret har søkt å gjøre dette i tråd med de føringer som fremkommer i mandatet. Senteret startet opp ordinær virksomhet fra 01.09.07. Høsten har bl.a. vært benyttet til utvikling av strategi- og tiltaksplan for perioden 2008 - 2012, i tråd med hovedoppgavene slik de er beskrevet i mandatet. Utkast til planer har vært fremlagt for referansegruppe for innspill og synspunkt, og bearbeidet utkast til strategi- og tiltaksplan planlegges fremlagt for styringsgruppe i månedsskiftet jan/febr -08. Regionalt kompetansesenter vil i 2008 involvere seg i alle tiltak iht nevnte planer.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 3,00

- Behandlede pasienter
  - Helse Vest RHF: 1

**ICD-10 koder:** M54.90

### **Etablerte kvalitetsverktøy**

- Faglig retningslinje
  - Forskrift om habilitering og rehabilitering, 1999

### **Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Pasienter og pårørende
  - det normale synet, synsvansker etter hjerneslag, synsrehabilitering, LMS, Kurs
  - Informasjon om kompetansesenteret på SAFO konferanse, Konferanse
  - informasjon om kompetansesenter på FFO styremøte, Seminar
  - Informasjon om kompetansesenteret på VG nett, Intervjuer/oppslag i media
  - Presentasjon av kompetansesenteret i "Handicapnytt", Intervjuer/oppslag i media
  - Presentasjon av kompetansesenteret i BA (Bergensavisen), Intervjuer/oppslag i media
  - Presentasjon i "Fanaposten", lokalavis for Fana og Ytrebygda bydeler, Intervjuer/oppslag i media
- Kommunehelsetjenesten
  - veiledning ved Syns- og audiopedagogisk senter om synsrehabilitering, Seminar
- Spesialisthelsetjenesten
  - Offisiell åpning og fagkonferanse, Konferanse
  - Informasjon om kompetansesenter på internseminar AFMR, Helse Bergen, Seminar
  - Informasjon om kompetansesenter på internseminar ved AFMR, Helse Bergen, Seminar
  - Informasjon om kompetansesenteret ved Vestlund habiliteringssenter, Seminar
  - Informasjon om kompetansesenter og samarbeidsmøte i Helse Førde på Helse Førde sin hjemmeside , Intervjuer/oppslag i media
  - Informasjon om kompetansesenter på "Innsiden" , Helse Bergen, Intervjuer/oppslag i media
  - Presentasjon av kompetansesenter på Helse Vest sin hjemmeside, Intervjuer/oppslag i media
  - Presentasjon i "Helse i Vest", Intervjuer/oppslag i media
  - Presentasjon i "Hospitalet", Helse Bergen, Intervjuer/oppslag i media



- Helsepersonell

- Delpresentasjon om "intensiv habilitering" i Helse Vest på konferanse i Sh.dir, Konferanse
- foredrag om muske- og skjelettlidelser på nasjonal konferanse, Ullevål, Konferanse
- foredrag om synsrehabilitering på nettverkskonferanse i Hordaland, Konferanse
- presentasjon av kompetansesenter på nettverkskonferanse i Hordaland, Konferanse
- deltatt i ekspertpanel for STAMI om utvikling av muskeskjelettlidelser, Seminar
- deltatt på arbeidsseminar om synsrehabilitering i Sh.dir, Seminar
- informasjon om kompetansesenter, Unifob, Seminar
- Informasjon utveksling med HIB, Seminar
- Posterpresentasjon på nasjonal habiliteringskonferanse, Intervjuer/oppslag i media
- Posterpresentasjon på Rehabiliteringsuka, Intervjuer/oppslag i media

### Utdanning av helsepersonell

Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer

## Referansegruppe - faglig forankring

Anne Britt Sørdsahl ([abs@hib.no](mailto:abs@hib.no)), Helse Vest RHF  
 Stig Igland ([stig.igland@helse-forde.no](mailto:stig.igland@helse-forde.no)), Helse Vest RHF  
 Hilde Husby ([hilde.husby@helse-fonna.no](mailto:hilde.husby@helse-fonna.no)), Helse Vest RHF  
 Elin Dysvik ([elin.dysvik@uis.no](mailto:elin.dysvik@uis.no)), Helse Vest RHF  
 Harald Aasen ([harald.aasen@bergen.kommune.no](mailto:harald.aasen@bergen.kommune.no)), Helse Vest RHF  
 Gudbjørg Øen ([gudbjorg.oen@hsh.no](mailto:gudbjorg.oen@hsh.no)), Helse Vest RHF  
 Kim Sperstad ([kim.sperstad@haraldsplass.no](mailto:kim.sperstad@haraldsplass.no)), Helse Vest RHF  
 Inger Johanne Osland ([inger.osland@rehabiliteringssenter.no](mailto:inger.osland@rehabiliteringssenter.no)), Helse Vest RHF  
 Jostein Melheim ([jomelhei@online.no](mailto:jomelhei@online.no)), Helse Vest RHF  
 Emma Manin ([emma.manin@helse-stavanger.no](mailto:emma.manin@helse-stavanger.no)), Helse Vest RHF  
 Anne Halding ([anne.halding@hisf.no](mailto:anne.halding@hisf.no)), Helse Vest RHF  
 Bente Gunnarshaug ([bente.gunnarshaug@stavanger.kommune.no](mailto:bente.gunnarshaug@stavanger.kommune.no)), Helse Vest RHF  
 Arnhild Grostøl ([arnhild.grostol@sveio.kommune.no](mailto:arnhild.grostol@sveio.kommune.no)), Helse Vest RHF  
 Asbjørn Fjose ([asbjorn.fjose@forde.kommune.no](mailto:asbjorn.fjose@forde.kommune.no)), Helse Vest RHF  
 Hege Randi Eriksen ([hege.eriksen@unifob.uib.no](mailto:hege.eriksen@unifob.uib.no)), Helse Vest RHF  
 Dagfinn Dahle ([dagfinn.dahle@hsr.as](mailto:dagfinn.dahle@hsr.as)), Helse Vest RHF  
 Drude Berentsen ([drudelb@online.no](mailto:drudelb@online.no)), Helse Vest RHF

Rapporten er forelagt og godkjent av referansegruppen med følgende kommentarer:

1. Kompetansesenteret har vært på 2 dagers informasjonsmøter i Helse Førde, Helse Fonna og Helse Stavanger hf., der også geografisk tilhørende opptreningsinstitusjoner, utdanningsinstitusjoner, kommuner og brukerutvalg var invitert. Denne gjensidige informasjonsturneen framgår ikke klart i årsrapporten.
2. Det etterlyses at referansegruppens medlemmer ikke representerer Helse Vest, slik det kan se ut på rapporten, men ulike KS-kommuner, høgskoler, universitet m.m. Bør oppgis korrekt.
3. Referansegruppen hadde "etableringsmøte høst 2007, samt deltok på offisiell åpning 2007, dette framgår ikke.
4. Referansegruppen har etterlyst: 1) forankring i fagfelt utover Helse Bergenområdet, 2) påpekt at habiliteringsfeltet, spesielt barn, ikke var tydelig i 2007 3) skuffelse over at de kombinerte stillingene ute i foretakene ikke er etablert med unntak av Helse Fonna.

Regionalt kompetansesenter RK-HS9:

## **Regionalt kompetansesenter for tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelavhengige**

Ansvarlig: **Espen Andreas Enoksen** (eaen@sus.no), Helse Stavanger HF

---

**Etablering og lokalisering av regionalt kompetansesenter for tverrfaglig spesialisert behandling for rusmiddelavhengige og skadelig bruk av rusmidler ble vedtatt av styret i Helse Vest RHF 7. mars 2007. Bakgrunnen for etableringen var regional plan for tverrfaglig spesialisert behandling for rusmiddelmisbruk, som ble vedtatt sommeren 2006. Dessuten ba Helse- og omsorgsdepartementet i oppdragsdokumentet for 2007 Helse Vest RHF om å prioritere oppbygging av forskningskompetanse på tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelavhengige**

**Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest (KORFOR) er lagt til Helse Stavanger HF og organisatorisk plassert i Psykiatrisk klinikk.**

**Hovedoppgavene for KORFOR er forskning og fagutvikling, nettverksbygging og undervisning. KORFOR skal fungere som en reell regional nettverksorganisasjon, der de ulike nettverksaktørene blir tildelt viktige roller og forplikter seg på senterets mandat. Organisasjonsmodellen består av to element; den sentrale senterledelsen og selve nettverksorganisasjonen.**

### ***Beskrivelse av aktiviteten i 2007***

Rusmiddelproblemer framstår i mange grader og former. Spesialisthelsetjenesten, i et samarbeid med den kommunale helse- og sosialtjeneste og andre samarbeidspartnere, vil måtte forholde seg til dette mangfoldet av rusmiddelrelaterte problem. Vårt utgangspunkt er en problembeskrivelse som kombinerer et folkehelseperspektiv og diagnostisk perspektiv på rusmiddelproblemer. Risikoen for rusmiddelrelaterte problem kan være knyttet til egenskaper ved stoffene og/eller til atferden som forbindes med bruken av stoffene. Risikoen er også avhengig av egenskaper ved brukeren, andre typer av somatiske og psykiatriske problem som brukeren sliter med, og/eller egenskaper ved den livssituasjonen brukeren ellers er i.

Innenfor alle temaene partnerne i KORFORs nettverksorganisasjon vil engasjere seg i, vil det bli lagt vekt på å 1) utvikle ny basiskunnskap innen temaet, 2) utvikle og teste kliniske metoder og 3) utvikle og teste hva som er de optimale organisasjonsrammene for disse metodene.

Organisasjonsmodellen består av to element; den sentrale senterledelsen og selve nettverksorganisasjonen. Den sentrale senterledelsen er bygget opp på en måte som skal være med på å sikre at kunnskap blir utviklet og tatt i bruk i tråd med KMO-perspektivet (kunnskap, metode og organisasjonsperspektiv) og som muliggjør finansiering av FOU i nettverksorganisasjonens kliniske miljøer. Sverre Nesvåg er ansatt som faglig leder med hovedansvar for organisasjonsperspektivet, Tor Kjetil Larsen er ansatt som rådgiver med hovedansvar for kunnskapsperspektivet og Fanny Duckert er ansatt som rådgiver med hovedansvar for praksisperspektivet. I tillegg er Espen Enoksen ansatt som daglig leder og Liljan Kristensen er tilknyttet KORFOR som administrasjonskonsulent. Dette utgjør den sentrale senterledelsen på til sammen 1,4 årsverk.

De kliniske forsknings- og undervisningsmiljøene i regionen er blitt invitert til å delta i nettverksorganisasjonen, ut fra tre prinsipper: 1) Alle miljø gis anledning til å ta egne initiativ som kan stimulere til kunnskapsutvikling og kunnskapsanvendelse gjennom metodeutvikling på feltet, 2) alle miljø gis anledning til å delta i de tema som senteret prioriterer, og som bestemte nettverksaktører er gitt ansvar for å drive fram, 3) alle miljø som har kompetansemessig forutsetning for det, er blitt invitert til å ta ansvar for et spesifikt faglig satsingsområde.

Klargjøring av rettigheter, ansvar og forpliktelser mellom KORFOR sentralt og forsknings- og undervisningsmiljøer i regionen skjer gjennom oppdragsavtaler.

Når det gjelder Finansiering av FoU i kliniske miljø er det tre mulige forløp: 1) Idealet: kortsiktig KORFOR – langsiktig: Helse Vest og/eller annen finansiering overtar, 2) Langsiktig KORFOR – gjennom stabilt nivå av delprosjekter, men med forløp 1 som målsetting, 3) Miljøet klarer ikke å levere til tross for omfattende støtte, og/eller FOU-interessen forsvinner: KORFOR-finansieringen fases ut. KORFOR er involvert i FoU arbeid på følgende tema med følgende partnere, med partnere i parentes:

Rus og somatikk (Helse Stavanger Helse Bergen, Rokkansenteret, Bispebjerg hospital i København), Rusindusert psykose (Regionalt forskningsnettverk psykose), Familiebehandling (Rogaland A-senter), Barn av rusmiddelavhengige (Rogaland A-senter), Brukerplan (Helse Fonna, IRIS og kommuner på Haugalandet), Utvikling av behandlingsnettverk (Helse Stavanger, Avdeling for unge voksne), Overlappende praksisfelt (IRIS, K 46, Obs-teamet, PUT- Stavanger), Brukermedvirkning (Universitetet i Stavanger), ADHD, (Bergensklinikkene), Fysisk aktivitet (Helse Førde), Tvang – gravide (Askøy behandlingssenter), Rus og depresjoner (Regionalt forskningsnettverk depresjoner), Gjestepasienter – lokale tiltak (KORFOR-intern), Rusmiddelavhengiges tidsopplevelse (KORFOR – intern).

Det er arrangert en samling for formidlingsaktører på rusfeltet. KORFOR vil bidra til en mer stabil kopling mellom kliniske miljøer og undervisningsmiljøer gjennom avtaler mellom miljøene. Det vil bli samarbeidet om å utvikle e-læringsprogram og etablering av skriftserie.

### **Evaluering**

Siden oppstart av KORFOR har vi fått på plass en senter- og nettverksorganisasjon som bør være velegnet for å fremme forskning og fagutvikling, nettverksbygging og undervisning på feltet. Det er inngått oppdragsavtaler i forhold til 6 prosjekt (forprosjekt) og gjennomført omfattende nettverksbyggings- og undervisningsaktivitet. En viktig test på om KORFOR fungerer etter hensikten vil komme i 2008 knyttet til antallet og kvaliteten på søknader om regionale forskningsmidler fra nettverksorganisasjonen.

## **Nøkkeltall 2007**

Årsverk: 1,40

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Nesvåg Sverre

The Norwegian substance treatment reform - between new public management and conditions for good practice  
10th International symposium on substance treatment, Oslo

Nesvåg Sverre, Lie Terje

The Norwegian health service reform for substance abuser  
KBS Annual Meeting, Budapest

### **8 forskningsprosjekt i 2007**

Sverre Nesvåg, Helse Stavanger HF  
Rusmiddelavhengiges tidsopplevelse  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Espen Enoksen, Helse Stavanger HF

Bruk av gjesteplasser i tverrfaglig spesialisert behandling for rusmiddelmisbruk  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Anne Schanche Selbekk, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest

Kartlegging av familiebehandling innen tverrfaglige spesialiserte tjenester for rusmiddelmisbrukere i Helse Vest  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Henning Mohaupt, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest

Kartlegging av barn innen innen utvalgte deler av de tverrfaglige spesialiserte tjenester for rusmiddelmisbrukere i Helse Vest  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Sverre Nesvåg, Helse Fonna HF

Brukerplan - utprøving og utvikling av et planleggingsverktøy for rusfeltet  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Svanaug Fjær, Universitetet i Bergen  
Kunnskapsoppsummering - rus/somatikk fase I  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Terje Lie, Internasjonal institusjon  
Nytt praksisfelt I  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Terje Lie, Internasjonal institusjon  
Evluering av tiltaket Oppsøkende behandlingsteam i Stavanger, fase 1  
Prosjektperiode: 2007 - 2008

### **Undervisnings- og informasjonsvirksomhet**

- Kommunehelsetjenesten
  - Rusavhengighet, Kurs
- Spesialisthelsetjenesten
  - Forskningskurs, Kurs
  - Rusavhengighet, Kurs
  - 10th International symposium on substance treatment, Konferanse
  - KBS Annual Meeting, Budapest, Konferanse
  - Oppstartskonferanse for KORFOR, Konferanse
  - Schizofrenidagene i Stavanger, Konferanse

### **Utdanning av helsepersonell**

Etterutdanning av helsepersonell: 8 timer

## ***Referansegruppe - faglig forankring***

Marit Teigen ([marit.teigen@kvinnherad.kommune.no](mailto:marit.teigen@kvinnherad.kommune.no)), Helse Vest RHF  
 Randi Mobæk ([rmo@sus.no](mailto:rmo@sus.no)), Helse Vest RHF  
 Jan Olav Johannessen ([jojo@sus.no](mailto:jojo@sus.no)), Helse Vest RHF  
 Kjersti Egenberg ([kjersti.egenberg@ras.rl.no](mailto:kjersti.egenberg@ras.rl.no)), Helse Vest RHF  
 Anne Lise Kvalevaag ([anne-lise.kvalevaag@helse-fonna.no](mailto:anne-lise.kvalevaag@helse-fonna.no)), Helse Vest RHF  
 Inger Elvik ([inger.elvik@stavanger.kommune.no](mailto:inger.elvik@stavanger.kommune.no)), Helse Vest RHF  
 Hans Petter Torvik ([hans.petter.torvik@sandnes.kommune.no](mailto:hans.petter.torvik@sandnes.kommune.no)), Helse Vest RHF  
 Ingrid Mällberg ([ingridmallberg@c2i.net](mailto:ingridmallberg@c2i.net)), Helse Vest RHF  
 Svein Skjøtskift ([skjs@helse-bergen.no](mailto:skjs@helse-bergen.no)), Helse Vest RHF  
 Margunn Mo ([margunn.mo@abkk.no](mailto:margunn.mo@abkk.no)), Helse Vest RHF  
 Rolf H. Bergseth ([rolf.bergseth@klepp.kommune.no](mailto:rolf.bergseth@klepp.kommune.no)), Helse Vest RHF  
 Erling Pedersen ([erling.pedersen@bergensklinikkene.no](mailto:erling.pedersen@bergensklinikkene.no)), Helse Vest RHF  
 Ole Christian Reusch ([ole.christian.reusch@helse-forde.no](mailto:ole.christian.reusch@helse-forde.no)), Helse Vest RHF  
 Marit Boyesen ([Marit.boyesen@uis.no](mailto:Marit.boyesen@uis.no)), Helse Vest RHF

Rapporten er oversendt referansegruppen for godkjenning. Referansegruppens behandling av årsrapporten var ikke klar på trykkesidspunktet, følg med på <http://hoyspesial.ihelse.net/>

Forskningscenter FS-HB1:

## Senter for genterapi

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

**Genterapiprogrammet ble initiert fra 1999 via bevilgning fra SHD. På denne tiden var det stor optimisme knyttet rundt mulighetene for snarlig implementering av genterapi i kreftbehandling. Internasjonalt har dette ikke slått til. Samtidig har midlene vi har fått bevilget medført en unik oppbygging av kompetanse innen transfeksjonsteknologi samt molekylærbiologi generelt, som nå anvendes i de ulike prosjektene. Introduksjon av "stamcelle-konseptet" har de siste årene åpnet helt nye perspektiver innen kreftforskningen, og arbeidet med mesenchymale stamceller utgjør vår viktigste fellesaktivitet. Samtlige delprogrammer beskrevet nedenfor har hatt stor nytte av den basiskunnskap som er ervervet gjennom Genterapiprogrammet. Selv om programmet har fått en noe annen faglig vinkling de siste årene, må aktiviteten, og spesielt prosjektet med transformasjon av mesenchymale stamceller, ses som en naturlig videreføring av de opprinnelige aktiviteter.**

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Det har for 2007 vært høy aktivitet innen samtlige av de tre hovedprosjektene.

**Prosjekt 1:** Etablering av cancer stamceller fra humane hjernesvulster (Bjerkvig).

Arbeidet konsentreres om xenotransplantasjonsmodeller in vivo hvor man kan variere hjernesvulstenes grunnleggende fenotypiske egenskaper. Gruppen har vist at disse svulstene har en utpreget infiltrativ vekst uten neo-vaskularisering. Gjennom screening av fenotyper har man påvist flere hundre funksjonelle proteiner som i øyeblikket blir kartlagt med henblikk på funksjon i en kreftutvikling. Arbeidet griper også direkte over i stamcelleforskning, idet man har kunnet vise at cellene i de "ikke-angiogene svulstene" uttrykker en rekke nevrale stamcellemarkører. Gruppen har også vist at stamceller som bruker P13K-Akt signalveien har 10 ganger større kjemoresistens enn cellene som er avledet fra dem. En har i 2007 implementert "high throughput" proteomikk teknologi, - såkalt multiplexed isobaric tagging technology (ITRAQ) for å identifisere nye markører på kreftcellene. Vi har til nå identifisert 250 unike proteiner i plasmamembranen på de cellene som uttrykker stamcellemarkører. Hensikten er nå å validere de mest interessante proteinene i klinisk materiale og ikke minst finne ut hvilken funksjonell betydning de har i en tumor utvikling og progresjon.

**Hovedprosjektet 2:** Onkogen transformasjon og behandlingsresistens i kreftsvulster (Lønning).

Våren 2007 har det blitt publisert 2 dr.grader fra gruppen; henholdsvis Vidar Staalesen og Stian Knappskog. Vår gruppe har tidligere vist at mutasjoner (ødeleggelse) av TP53, "vaktmestergenet", er assosiert med behandlingsresistens. Samtidig vil noen svulster være resistent selv om TP53 er normalt, mens man andre svulster responderer på behandling selv om p53 (proteinet kodet for av TP53) er ødelagt. Dette har ført til at vi har satt opp to hoved-hypoteser for vårt arbeid: 1) At svulster som er resistente mot behandling tross normalt p53 sannsynligvis har en defekt i et nøkkelgen lokalisert i samme funksjonelle kaskade som p53, og 2) Det faktum at svulster kan respondere på behandling tross TP53 mutasjoner tyder på at det her må være minst en alternativ mekanisme som kan fungere dersom p53-veien er ødelagt. Ødelegges derimot begge disse veier, vil svulsten være resistent mot behandling.

Vi har i løpet av 2007 generert viktige data som støtter disse hypotesene. Vi har vist at mutasjoner i genet CHK2, som fungerer som aktivator av p53, er assosiert med resistens mot behandling. I tillegg har vi funnet at spesielle alternative "mRNA splice variants," som i prinsippet gir forkortede proteiner uttrykt fra samme gen, muligens kan være årsak til resistens i enkelte svulster der man ikke finner mutasjoner verken i CHK2 eller p53. Et annet nøkkelfunn er at vi suksessivt har identifisert mutasjoner i gener lokalisert i en annen funksjonell kaskade, og inaktivering av denne, sammen med inaktivering av p53, synes å forklare resistens hos storparten av svulstene. Disse data kvalitetssikres nå med tilleggsanalyser, og vi forbereder publikasjon i 2008 av disse viktige funn. Slik vi ser det åpner disse funnene for en ny forståelse av resistensmekanismene ved cellegift, ikke bare for anthracycliner ved brystkreft, men for andre former for cellegift ved andre kreftformer, idet funnene gir en ny konseptuell

forståelse av problemer. På sikt vil dette kunne få avgjørende betydning for våre muligheter til å helbrede mange pasienter der vi i dag står maktesløse.

**Innen prosjekt 3:** "Malign transformasjon av mesenchymale stamceller" har vi fortsatt våre studier over fenomenet spontan transformasjon av mesenchymale stamceller høstet fra normal human benmarg in vitro. Vi har her kartlagt det vi mener er viktige forandringer med tanke på endringer i nøkkel-onkogener under transformasjonen, og vi mener de funn som her er gjort kan gi ny viten til hvilke endringer som leder til kreft. Det dreier seg om forandringer i spesifikke "aktiveringskaskader" anført av Notch1 samt c-myc med en suksessiv transformasjon til tetra-ploiditet fulgt av aneu-ploiditet (dobling av kromosomantall i celler samt endringer i kromosomstruktur). Arbeidet er meget omfattende og krevende, men vi er nå kommet så langt at det planlegges første publikasjon fra dette prosjekt i løpet av våren 2008.

### Evaluering

Der vises til tidligere rapporter. Vi anser fremdriften innen prosjektet for 2007 som meget tilfredsstillende. Med de økonomiske rammer gruppen har hatt har man kunnet påta seg krevende prosjekter, hvilket er en forutsetning for å drive forskning på et såpass avansert nivå. Forskningsgruppene samlet har den kritiske masse som er nødvendig. I dette ligger og det meget viktige moment at vi ved å signalisere gode rammebetingelser i miljøet kan rekruttere den type unge forskertalenter som er innstilt på å ta såpass store utfordringer og ønsker å være med på såpass ambisiøs satsning. Vi ser i dette meget positivt på videreføring av aktivitet i årene som kommer under forutsetning av at de økonomiske rammer blir forutsigbare på samme nivå.

## Nøkkeltall 2007

Årsverk: 8,00

### 18 vitenskapelige artikler er publisert i 2007

Nordgard SH, Ritchie MD, Jensrud SD, Møtsinger AA, Alnaes GI, Lemmon G, Berg M, Geisler S, Moore JH, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Kristensen VN  
 ABCB1 and GST polymorphisms associated with TP53 status in breast cancer.  
 Pharmacogenet Genomics 2007 Feb;17(2):127-36.  
 PMID: 17301692

Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, Jassem J, Van de Velde CJ, Delozier T, Alvarez I, Del Mastro L, Ortmann O, Diedrich K, Coates AS, Bajetta E, Holmberg SB, Dodwell D, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Forbes J, Castiglione M, Stuart N, Stewart A, Fallowfield LJ, Bertelli G, Hall E, Bogle RG, Carpentieri M, Colajori E, Subar M, Ireland E, Bliss JM, Intergroup Exemestane Study  
 Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial.  
 Lancet 2007 Feb;369(9561):559-70.  
 PMID: 17307102

Chrisanthar R, Knappskog S, Staalesen V, Lillehaug JR, Lønning PE  
 P21/WAF1 mutation and drug resistance to paclitaxel in locally advanced breast cancer.  
 Int J Cancer 2007 Jun;120(12):2749.  
 PMID: 17315192

Lønning PE, Knappskog S, Staalesen V, Chrisanthar R, Lillehaug JR  
 Breast cancer prognostication and prediction in the postgenomic era.  
 Ann Oncol 2007 Aug;18(8):1293-306. Epub 2007 feb 21  
 PMID: 17317675

Geisler J, Haynes B, Ekse D, Dowsett M, Lønning PE  
 Total body aromatization in postmenopausal breast cancer patients is strongly correlated to plasma leptin levels.  
 J Steroid Biochem Mol Biol 2007 Apr;104(1-2):27-34. Epub 2007 mar 9  
 PMID: 17350249

Knappskog S, Chrisanthar R, Staalesen V, Børresen-Dale AL, Gram IT, Lillehaug JR, Lønning PE  
 Mutations and polymorphisms of the p21B transcript in breast cancer.  
 Int J Cancer 2007 Aug;121(4):908-10.  
 PMID: 17443496

Norum J, Olsen JA, Wist EA, Lønning PE  
 Trastuzumab in adjuvant breast cancer therapy. A model based cost-effectiveness analysis.  
 Acta Oncol 2007;46(2):153-64.  
 PMID: 17453363

Hagen AI, Bofin AM, Ytterhus B, Maehle LO, Kjellevoid KH, Myhre HO, Møller P, Lønning PE  
Amplification of TOP2A and HER-2 genes in breast cancers occurring in patients harbouring BRCA1 germline mutations.  
*Acta Oncol* 2007;46(2):199-203.  
PMID: 17453369

Lønning PE  
Adjuvant endocrine treatment of early breast cancer.  
*Hematol Oncol Clin North Am* 2007 Apr;21(2):223-38.  
PMID: 17512446

Lønning PE, Geisler J  
Aromatase inhibitors--socioeconomical issues.  
*J Steroid Biochem Mol Biol* 2007 Aug-Sep;106(1-5):55-61. Epub 2007 mai 24  
PMID: 17604616

Lønning PE, Geisler J  
Aromatase inhibitors: Assessment of biochemical efficacy measured by total body aromatase inhibition and tissue estrogen suppression.  
*J Steroid Biochem Mol Biol* 2007 Sep. Epub 2007 sep 14  
PMID: 17996443

Lønning PE  
Breast cancer prognostication and prediction: are we making progress?  
*Ann Oncol* 2007 Sep;18 Suppl 8():viii3-7.  
PMID: 17890212

Thorsen F, Enger PØ, Wang J, Bjerkvig R, Pedersen PH  
Human glioblastoma biopsy spheroids xenografted into the nude rat brain show growth inhibition after stereotactic radiosurgery.  
*J Neurooncol* 2007 Mar;82(1):1-10. Epub 2006 sep 6  
PMID: 16955221

Raa A, Stansberg C, Steen VM, Bjerkvig R, Reed RK, Stuhr LE  
Hyperoxia retards growth and induces apoptosis and loss of glands and blood vessels in DMBA-induced rat mammary tumors.  
*BMC Cancer* 2007;7():23. Epub 2007 jan 30  
PMID: 17263869

Tysnes BB, Bjerkvig R  
Cancer initiation and progression: involvement of stem cells and the microenvironment.  
*Biochim Biophys Acta* 2007 Jun;1775(2):283-97. Epub 2007 feb 9  
PMID: 17374555

Stuhr LE, Raa A, Oyan AM, Kalland KH, Sakariassen PO, Petersen K, Bjerkvig R, Reed RK  
Hyperoxia retards growth and induces apoptosis, changes in vascular density and gene expression in transplanted gliomas in nude rats.  
*J Neurooncol* 2007 Nov;85(2):191-202. Epub 2007 jun 8  
PMID: 17557137

Sundlisaeter E, Dicko A, Sakariassen PØ, Sondenaa K, Enger PØ, Bjerkvig R  
Lymphangiogenesis in colorectal cancer--prognostic and therapeutic aspects.  
*Int J Cancer* 2007 Oct;121(7):1401-9.  
PMID: 17640040

Grudic A, Jul-Larsen A, Haring SJ, Wold MS, Lønning PE, Bjerkvig R, Bøe SO  
Replication protein A prevents accumulation of single-stranded telomeric DNA in cells that use alternative lengthening of telomeres.  
*Nucleic Acids Res* 2007;35(21):7267-78. Epub 2007 okt 24  
PMID: 17959650

## 2 forskningspublikasjoner i 2007

Lønning PE, Chrisanthar R, Staalesen V, Knappskog S, Lillehaug JR.  
Adjuvant treatment: the contribution of expression micro-arrays.  
*Breast Cancer Res* 9 (S2): s14; 1-5, 2007

Geisler, J, Lønning, PE  
Hormonal therapies of metastatic breast cancer: the past and the present  
Bookchapter, *Cancer metastasis - Biology and Treatment* 11: Metastasis of breast cancer. Eds. Mansel RE, Fodstad O., Jiang WG; Publishers, Dordrecht, Netherlands, pp. 405-423, 2007

## 2 doktorgrader er avlagt i 2007

Vidar Staalesen  
Chemoresistance in breast cancer: Alterations in the p53 pathway and integrity of the DNA damage response  
Disputert: Februar 2007

Hovedveileder: Per Eystein Lønning

Stian Knappskog

Germline genetic alterations affecting CDKN2A, MDM2 and CDKN1A in melanoma and breast cancer patients

Disputert: Mars 2007

Hovedveileder: Per Eystein Lønning

### **3 forskningsprosjekt i 2007**

Per Eystein Lønning og Rolf Bjerkvig, Helse Bergen HF

Malign transformasjon av mesenchymale stamceller, oppbygging av modeller for studering av hvordan cancer dannes

Prosjektperiode: 1999 - 2017

Per Eystein Lønning, Helse Bergen HF

Onkogen transformasjon og behandlingsresistens i kreftsvulster

Prosjektperiode: 1999 - 2017

Rolf Bjerkvig, Helse Bergen HF

Etablering av cancer stamceller fra humane hjernesvulster

Prosjektperiode: 1999 - 2017

### **Etablerte kvalitetsverktøy**

- Biobank

- Blod og tumormateriale for undersøkelse av virknings- og resistensmekanismer for cellegift og hormonbehandling, 1991



Norsk senter FS-HB2:

## Norsk senter for maritim medisin

Ansvarlig: **Alf Magne Horneland** (amho@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Norsk senter for maritim medisin (NSMM) er oppretta av Helse- og omsorgsdepartementet i skriv av 16.11.2004. Oppdraget er gitt til Helse vest RHF som har oppretta senteret som ein seksjon i Yrkesmedisinsk avdeling i Helse Bergen HF. Etter oppdraget frå HOD skal NSMM: samla og formidla kunnskap om maritim medisin til sjøfolk, fiskarar, reiarlag, fartøy, styresmakter, organisasjonar og andre, setja i gong og sjølv utføra forskning, registrera førekomst av sjukdom og ulukker til sjøs, gje undervisningsstøtte ved utdanning av sjøfolk, vera kontaktpunkt for internasjonalt samarbeid, samt driva Radio Medico.**

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2007**

Personell: NSMM fekk fast personell frå 1.6.06 med 2x0,6 stillingar. Fra 1.12.07 har me 1.8 stilling (Leiar 60%, Nestleiar 100%, professor II ved UiB affiliert til NSMM 20%). I tillegg professor emeritus på frivillig basis. Mannskapet må aukast dersom NSMM skal kunne løysa oppgåvene sine på ein tilfredsstillande måte.

Forskriftsarbeid: Senteret arbeider nasjonalt og internasjonalt. Eit viktig arbeidsfelt er utgreiingar for styresmaktene(forskriftsarbeid, konvensjonsarbeid, rådgjeving til Sjøfartsdirektoratet, Kystdirektoratet, Sosial- og Helsedirektoratet m.fl.). Under arbeid er nye helsekrav til sjøfolk, losar og offshorearbeidarar. Det er utarbeidd framlegg til forskrift om NMHR (sjå nedanfor).

Norsk maritimt helseregister (NMHR): Det er starta opp arbeid med oppretting av eit nytt nasjonalt helseregister: Norsk Maritimt Helseregister, i samsvar med oppdraget frå HOD. Arbeidet er i startfasen.

TeleMedical Assistance Service (TMAS): Medisinsk rådgjevingstjeneste til skip (Radio Medico) skal inkorporerast i NSMM. Samarbeid med NAV, SHDIR, SD.

Internasjonalt samarbeid er etablert med International Maritime Health Organization (IMHA), Nordic Institute of Advanced Training in Occupational Medicine (NIVA), UK Department of transport, UK Maritime and Coastguard Agency, University of Gdynia/Gdansk (Journal of International Maritime Health), og fleire maritime medisinske sentra og TMAS (Telemedical Assistance Service) i bl.a. Sverige, Danmark, Nederland og Tyskland.

Læremidlar: Det er utgitt lærebok for sjøfolk i medisinsk behandling ombord (norsk). Engelsk utgåve kjem i 2008. Arbeidet med å gi ut Textbook of Maritime Medicine er starta opp. Boka tek sikte på å bli eit referanseverk innan maritim medisin. Det er også utgitt ein DVD i medisinske behandlingssprosedyrar om bord (norsk, tysk, engelsk).

Undervisning: Det vert arrangert grunnutdanning for maritimlegar ved Grunnkurs i maritim medisin i samarbeid med Sjøforsvaret. Etterutdanningsseminar i maritim medisin vert arrangert saman med Norsk forening for sjøfartsmedisin. NSMM arrangerer også årleg maritim-medisinske dagar, med fagdag og fagråd. Det er etablert samarbeid med Bergen Maritime Fagskole for undervisning av sjøfolk, og i samarbeid med NIVA er det under planlegging vidaregåande kurs i maritim medisin for legar i 2008.

Forskning: Det er levert to forskningsartiklar til internasjonal publisering (International Maritime Health) i 2007 - "Pregnancy at sea" og "Seafarers' wives and intermittant husbands". I oppstartfasen er kvile og søvn i lostjenesten, evaluering av synstesting av sjøfolk - utvikling av ny evidensbasert synstest, effekt på fatigue av endring i skiftordning, effekt på fatigue av lysbehandling, medikamentbruk hjå sjøfolk, medikamentbruk hjå offshorearbeidarar, årsak og konsekvensar ved udyktighetserklæring og sjøsyke.

## Evaluering

Med dei ressursane som er stilt til rådvelde er NSMM nøgd med kva som er oppnådd i 2007. Senteret sine oppgåver tilseier ei langt høgare bemanning enn kva som er tilfelle. Oppgåvene er av internasjonal og nasjonal karakter, og senteret har sterkt preg av nasjonalt kompetansesenter, sjølv om denne statusen enno ikkje er formelt vedteken. Skal oppgåvene løysast på ein tilfredsstillande måte, må senteret få eit auka tal på tilsette, og ein tydeleg auke i økonomisk ramme. Dei viktigaste oppgåvene framover vert innføring av nye helsekrav, opplæringsordning for legar i samsvar med ny forskrift, og etablering av eit nasjonalt helseregister for arbeidstakarar i maritim sektor.

Skjemaet er mangelfullt utfylt, då rubrikkane absolutt ikkje høver for eit senter av vår karakter. Her er det rom for store forbetringar, dersom skjemaet skal bli nyttig i forhold til verksemda ved Norsk senter for maritim medisin. T.d. har senteret referansegruppe, men med deltaking utanfrå helseregionen.

## Nøkkeltall 2007

Årsverk: 1,80

### 2 forskningspublikasjoner i 2007

Dahl E.

Pregnancy at Sea - 24th week of Gestation the Limit  
International Maritime Health

Ulven A. et al.

Seafarers' Wives and Intermittent Husbands - Social and Psychological Impact of a Subroup of Norwegian Seafarers' Work Schedule  
International Maritime Health

### 1 forskningsprosjekt i 2007

Ulven A.J., Nasjonal institusjon  
Hvile og søvn i lostjenesten  
Prosjektperiode: 2007 - 2010

### Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglig retningslinje
  - Recommendation for Ship Medical Facilities, 2007

### Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Medisinsk behandling ombord, Kurs
  - Førstehjelp om bord - DVD, Veiledningsmateriell
  - Fast spalte i Navigare, Sjøfartsdirektoratet, Intervjuer/oppslag i media
- Kommunehelsetjenesten
  - Recommendation for Ship medical facilities, Veiledningsmateriell
- Spesialisthelsetjenesten
  - Fast spalte i Documentum navale, Veiledningsmateriell
  - Presentasjon av Norsk senter for maritim medisin - Int.mar.health, Intervjuer/oppslag i media
  - Referat fra Maritim-medisinske dager i Bergen 2007 - Int Mar Health, Intervjuer/oppslag i media
- Helsepersonell
  - Grunnkurs i maritim medisin, Kurs
  - Maritim medisinsk fagdag, Kurs
  - Maritimt medisinsk fagråd, Konferanse
  - Fast spalte i Navalmedisinsk Bodstikke, Intervjuer/oppslag i media

### Utdanning av helsepersonell

Videreutdanning av helsepersonell: 144 timer  
Etterutdanning av helsepersonell: 35 timer

**Del 3:**

**Forskningsprosjekter 2007**

## Produktkvalitet og komplikasjoner ved blodpladettransfusjoner

Prosjektansvarlig: **Torunn Oveland Apelseth** (ovto@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Standard allogene benmargstransplantasjon.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Behandling med blodpladettransfusjoner bør tilpasses den enkelte pasients behov og risikoprofil. Ved hjelp av analyser av blodplatekvalitet og en kartlegging av overføring av komplikasjonsfremmende stoffer ved blodpladettransfusjon, kan risiko for bivirkninger hos pasienten reduseres.**

Ved fremstilling av blodplatekonsentrater skal flere behov ivaretas. Et blodprodukt skal ikke inneholde smittestoffer som kan overføres til pasienten. Blodplatekonsentratet kan heller ikke utsettes for behandling som skader blodplatene og ødelegger deres funksjon. Lagring av blodplatekonsentrater er nødvendig på grunn av kompliserte fremstillingsprosesser og opprettholdelse av beredskap og tilgjengelighet av blodplater for pasientbehandling. Effektiv utnyttelse av blodplatekonsentratet forutsetter god blodplatefunksjon gjennom hele lagringstiden. I tillegg til skal nivået av mulige komplikasjonsfremmende stoffer være lavt.

Våre studier viser at blodplater fremstilt etter dagens tilgjengelige metoder tilfredsstillende de nasjonale og internasjonale krav som stilles. Det er dog tydelige forskjeller mellom de ulike metodene med hensyn til reduksjon av kvalitet og akkumulering av løselige stoffer under lagring. Nye metoder for fremstilling av blodplatekonsentrater gir ytterligere beskyttelse mot spredning av smitte ved blodplateoverføring. Men denne fremstillingsprosessen medfører høyt mekanisk og kjemisk stress for blodplatene, noe som forringer deres funksjon og overlevelse under lagring.

I det videre arbeidet vil vi vurdere hvordan de ulike parametere brukt for måling av blodplatefunksjon og kvalitet av blodplatekonsentrat innvirker på pasientens effekt av transfusjonen. Vi vil også måle overføring av mulige komplikasjonsfremmende stoffer fra blodplatekonsentrat til pasient under transfusjon. Vi ønsker ved dette å identifisere risikofaktorer i blodplateprodukt og hos pasient for bedre å kunne tilpasse behandling med blodpladettransfusjoner til den enkelte pasients behov.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Apelseth TO, Hervig T

In vitro evaluation of platelet concentrates during storage: Platelet counts and markers of platelet destruction.

Transfus Apher Sci 2007 Dec;37(3):261-8. Epub 2007 nov 26

PMID: 18036986

Apelseth TØ, Bruserud Ø, Wentzel-Larsen T, Bakken AM, Bjørsvik S, Hervig T

In vitro evaluation of metabolic changes and residual platelet responsiveness in photochemical treated and gamma-irradiated single-donor platelet concentrates during long-term storage.

Transfusion 2007 Apr;47(4):653-65.

PMID: 17381624

## Spilleavhengighet. Måling, personlighet og behandling

Prosjektansvarlig: **Helga Myrseth Arnestad** (helga.myrseth@psysp.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Piller mot spilling

**Det er forskjell på å være spilleglad og spilllegal. Spilleavhengige kan få de samme fysiske abstinensene som rusavhengige, sier psykolog Helga Myrseth Arnestad. Hun har arbeidet med spilleavhengige i flere år, og er i ferd med å skrive en doktorgradsavhandling der hun blant annet ser på mulighetene for å bruke medikamenter i behandlingen.**

For de aller fleste er pengespill en form for underholdning. Men for noen blir dette en atferd som kommer ut av kontroll og fører til en rekke negative konsekvenser. Ca 80 % av den norske befolkningen deltar i pengespill, og 40 % deltar en eller flere ganger i uken. Men det er bare en liten andel (1,4 %) som står for mesteparten av spillingen i landet. Ca 90 % av omsetningen kommer fra bare 5,5 % av spillerne. Lotto er det spillet flest nordmenn deltar i, og hver tredje nordmann spiller lotto ukentlig. Hva er det som gjør at enkelte blir så sykkelig fanget av spillene, eller opprettholder spillingen tross alle negative konsekvensene det fører med seg? Er det bare en overdreven atferd, eller kan man definere det som en avhengighet?

Forskjellen på overdreven atferd og avhengighet er at avhengighet inkluderer et abstinenssyndrom; psykologiske og/eller kroppslige reaksjoner som oppstår når man blir forhindret i å utføre atferden.

Forskerne Rosenthal og Lesieur sammenlignet en gruppe spilleavhengige med en gruppe substansavhengige. De fant at 65 % av de spilleavhengige rapporterte minst en fysiologisk bivirkning i abstinensfasen, og at spilleavhengige opplevde flere abstinenssymptom enn stoffavhengige.

Ved Psykologisk fakultet, ved Universitetet i Bergen, har vi et tilbud om gratis behandling for spilleavhengige. Nyere studier har vist at medikamentell behandling også kan ha en god effekt på spilleavhengighet. Få studier har systematisk sammenlignet medikamentell behandling og samtaleterapi. I dette prosjektet ønsker vi å teste ut effekten av medikamentell behandling og individuell samtaleterapi for spilleavhengighet samt kombinasjonen av disse to behandlingsformene. Tre typer medikament har vist seg å ha god effekt på spilleavhengighet, den ene typen er SSRI-preparat som vi bruker i denne studien. SSRI-preparat bidrar til å øke nivået av et stoff som heter Serotonin i hjernen. Både hos spilleavhengige, deprimerte og de med tvangslidelse har man funnet lavere nivå av serotonin. Serotonin er blant annet involvert i regulering av impulsiv atferd.

Vi startet rekruttering av pasienter til prosjektet i juni 2006, og vil fortsette å rekruttere pasienter det kommende året. Så langt har 10 pasienter fullført behandlingen, mens 4 er under aktiv behandling. Det er fortsatt for tidlig å si noe om resultatet av de ulike behandlingsformene, men mange pasienter har opplevd god effekt av behandlingen.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Pallesen S, Molde H, Arnestad HM, Laberg JC, Skutle A, Iversen E, Støylen IJ, Kvale G, Holsten F  
Outcome of pharmacological treatments of pathological gambling: a review and meta-analysis.  
J Clin Psychopharmacol 2007 Aug;27(4):357-64.  
PMID: 17632219

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Arnestad H.M, Pallesen S, Molde H & Johnsen B.H.  
Personality Characteristics Among Pathological Gamblers  
AGRI conference on Gambling

## Hjerneatrofi ved Parkinsons sykdom

Prosjektansvarlig: **Mona K. Beyer** (bemk@sir.no), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### MR studie gir ny kunnskap om Parkinson's sykdom

**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.**

Vi har ufullstendig kunnskap om de strukturelle forandringene i hjernen ved Parkinson's sykdom. I et treårig doktorgradsprosjekt har dette blitt studert. Pasienter med Parkinson's sykdom uten og med assosiert demens, samt friske eldre frivillige har blitt undersøkt ved Stavanger Universitetssjukehus i perioden 2001-2005.

Vi har tatt magnettomografibilder (MR) av pasienter med Parkinson's sykdom og friske eldre, samt to andre pasientgrupper; pasienter med Alzheimer demens og pasienter med en annen type demens som kalles Lewy Body Demens. Alle tre demensgrupper hadde lik alvorlighetsgrad av demens bedømt ved mini mental status (MMS), som er en standardisert og enkel demenstest. Vi ønsket å sammenligne bilder av hele hjernen i hver gruppe mot hverandre for å se etter om det er ulike karakteristiske forandringer for hver enkelt gruppe. Dette ville i så fall kunne forklare noen av de ulikhetene som er sett ved klinisk undersøkelse av pasientene. Vi har sett etter atrofi dvs områder av hjernen hvor hjernevevet krymper mer enn normal aldring skulle tilsi. For å studere atrofi har vi brukt en metode som kalles Voxel Based Morphometry (VBM). Vi har også studert forandringer i hjernens hvite substans i gruppene med Parkinson's sykdom. Dette hadde ikke vært gjort tidligere, og vi ønsket å se om denne type forandringer (hyperintense forandringer på T2 vektete MR bilder) var økt ved demens og Parkinson's sykdom. Årsaken til dette er at man ønsker å se om forandringer i de små blodårene i hjernen, som er den vanligste årsaken til disse forandringene, bidrar til demens hos denne gruppen pasienter.

#### Resultater

Vi har vist at hyperintense forandringer i hvit substans ikke er økt i antall eller utbredelse ved Parkinson's sykdom. Innad i Parkinson-gruppen fant vi imidlertid at pasienter med demens har flere slike forandringer enn de pasientene som ikke hadde demens. Ved Parkinson's sykdom fant vi atrofi hos pasienter med demens i grå substans i hjernen både i hjernens cortex og i dype grå kjerner. Vi har også funnet forandringer i grå substans i hjernen ved mild kognitiv svikt hos pasienter med Parkinson's sykdom. Dette hadde ikke vært vist tidligere. Når vi sammenlignet de tre ulike pasientgruppene fant vi at pasienter som alle har demens med nokså lik alvorlighetsgrad, men med ulik type demens, har forskjellig atrofimønster i hjernen. I en studie av pasienter med Parkinson's sykdom hvor en gruppe utviklet demens tidlig i sykdomsforløpet og den andre gruppen utviklet demens sent i sykdomsforløpet fant vi at det var ulikt atrofimønster.

På bakgrunn av dette kan vi oppsummere med at ulike typer demens ser ut til å ramme en del av de samme områdene i hjernen, men at det også er ulikheter som gjør at de har et ulikt atrofimønster. Dette passer godt med at det finnes kliniske forskjeller mellom disse pasientene når man undersøker dem. Et annet viktig funn er at vi ved mild kognitiv svikt, dvs reduserte prestasjoner på kognitive tester uten at pasienten er dement, finner forandringer i enkelte områder av hjernen.

Resultatene av denne doktorgradsstudien har resultert i 4 publikasjoner i internasjonale tidsskrifter, samt i en doktorgradsavhandling som ble forsvart i november 2007. Resultatene våre gir verdifull ny kunnskap om hjerneforandringer ved Parkinson's sykdom både hos pasienter med demens og uten

demens og vil være med å danne grunnlag for nye hypoteser og nye MR-studier av pasienter med Parkinson's sykdom.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D

A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Mar;78(3):254-9. Epub 2006 okt 6

PMID: 17028119

Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D

Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies.

Neurology 2007 Aug;69(8):747-54.

PMID: 17709706

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D

Grey matter atrophy in Parkinson's disease with dementia and Dementia with Lewy Bodies.

Neuroimaging in Parkinson's disease", Innsbruck, Østerrike 2-3 februar 2007

### **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Mona K Beyer

Brain MRI changes in Parkinson's disease -A cross sectional study

Disputert: November 2007

Hovedveileder: Dag Aarsland

## **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  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Tetradecylthioacetic acid as a potential new drug in renal hypertension**

**Tetradecylthioacetic acid (TTA) is a member of thia-fatty acids group. These acids have a sulfur atom in the main carbon chain and they have been used in the last decade to study the lipid metabolism due to the importance of dietary lipids in the physiopathology of cardiovascular diseases. Furthermore, the observation that TTA reduces the blood pressure in a renovascular model of hypertension raised new questions regarding the mechanisms behind this effect.**

Tetradecylthioacetic acid (TTA) is a saturated straight-chained thia-fatty acid, known also as C14-S-acetic acid. In the chemical structure there is a sulphur atom in the 3rd position from the main carbon chain. Due to this propriety, TTA cannot undergo mitochondrial  $\beta$ -oxidation. That metabolic pathway is possible only for short-chain fatty acids with less than 10 carbon atoms. TTA is metabolized by extra-mitochondrial gamma-oxidation and is known to act as a pan-peroxisome-proliferative-activated-receptors ligand (PPAR). TTA have been also described to acts via PPAR independent pathways.

This fatty acid has been reported to normalize the lipidic profile, reduce the body weight, the white fat adipose tissue and the insulin resistance. TTA has also been shown to improve the vascular remodelling after the angioplasty injury and to have antiinflammatory and antioxidant effects. TTA induces also fatty liver and increases of liver weight in rats.

In the present project, the effects of TTA on renovascular hypertension, renin-angiotensin system and inflammation markers (NF- $\kappa$ B, cytokine/chemokine, reactive oxygen species and cyclooxygenase system) are assessed in 2K1C model of hypertension. Same of these studies are also done in SHR (the effect of TTA on blood pressure and plasma renin activity), in order to understand better the mechanisms involved in blood pressure reduction.

Overall, these data indicates TTA as a potential new drug for the prevention of hypertension and chronic inflammation in renal hypertension.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Bivol LM, Berge RK, Iversen BM

The tetradecylthioacetic acid (TTA) prevents the inflammatory response in two kidney, one clip hypertension.

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007 Nov. Epub 2007 nov 21

PMID: 18032469

Bivol LM, Berge RK, Iversen BM

Differential effect of tetradecylthioacetic acid on the renin-angiotensin system and blood pressure in SHR and 2-kidney, 1-clip hypertension.

Am J Physiol Renal Physiol 2007 Sep;293(3):F839-45. Epub 2007 jun 27

PMID: 17596529



## Cellular immunity in autoimmune Addison`s disease

Prosjektansvarlig: **Eirik Bratland** (eirik.bratland@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Cellulær immunitet ved autoimmun Addisons sykdom

**Immunforsvaret vårt er en fantastisk forsvarmekanisme og kan i prinsippet gjenkjenne og eliminere enhver fremmed inntrenger i form av ulike mikroorganismer. Disse mekanismene kan imidlertid virke mot sin hensikt og angripe kroppen de skal forsvare. Addisons sykdom skyldes en slik autoimmun reaksjon mot et av kroppens egne organer.**

Autoimmune sykdommer er et betydelig helseproblem i den industrialiserte del av verden. I USA har man beregnet at 22 millioner barn og voksne, eller 8 prosent av den totale befolkningen, lider av autoimmune sykdommer. Eksempler på slike sykdommer er type 1 diabetes, leddgikt, sklerodermi, Crohns sykdom, multippel sklerose og skjoldbruskkjertelsvikt. Dette er typisk kroniske lidelser som påfører pasientene betydelige plager og hvor dagens behandlingsmetoder er utilstrekkelige. I Norge antar man at omtrent 5 prosent av befolkningen har autoimmune sykdommer.

Addisons sykdom er en hormonmangelsykdom som skyldes sviktende binyrebarkfunksjon. Dette medfører mangel på livsviktige hormoner som glukokortikoider og mineralokortikoider, i tillegg til binyreandrogener. Ubehandlet vil Addisons sykdom kunne føre til døden, men med behandling med hormontilskudd antas pasientene å ha normal livslengde. Mange pasienter med Addisons sykdom under standard substitusjonsbehandling opplever likevel vedvarende mangel på overskudd og redusert stresstoleranse, og ca. en tredel av pasientene er arbeidsuføre. Da binyrebarksvikt først ble beskrevet for 150 år siden var tuberkulose den vanligste årsaken, og det tok over 100 år før det ble påvist at sykdommen kunne skyldes autoimmunitet. I vår del av verden er autoimmunitet den vanligste årsaken til binyrebarksvikt, og det antas at 90-95% av norske pasienter med binyrebarksvikt har autoimmun Addisons sykdom. Mekanismene bak utviklingen av den autoimmune binyrebarksvikten er imidlertid ikke kjent. Mange pasienter med Addisons sykdom har også såkalte autoimmune polyendokrine syndromer (APS), hvor også andre organer rammes. Den autoimmune prosessen karakteriseres av sirkulerende autoantistoffer mot det binyrebark-spesifikke enzymet 21-hydroksylase (21OH). Påvisning av slike autoantistoffer utføres diagnostisk for å bekrefte autoimmunitet som årsak til binyrebarksvikt. Ved beslektede autoimmune endokrine sykdommer som type 1 diabetes og Hashimotos tyreoiditt, som også er kjennetegnet av sirkulerende autoantistoffer mot organspesifikke autoantigener, har man imidlertid kunnet påvise T celle reaktivitet mot de samme autoantigener som autoantistoffene er rettet mot. Preliminære resultater i vår forskningsgruppe indikerer at dette også er tilfellet ved Addisons sykdom og at T lymfocytter fra pasienter utviser reaktivitet mot 21OH. Hovedmålet med dette prosjektet er dermed å undersøke egenskaper og funksjoner til autoreaktive T lymfocytter fra pasienter med Addisons sykdom. I løpet av 2007 har vi studert slike T celler fra pasienter med Addisons sykdom, samt fra eksperimentelle musemodeller. Disse studiene er nå i sluttfasen, og resultatene vil bli forsøkt publisert i løpet av første halvdel av 2008.

Addisons sykdom er også en vanlig komponent av den sjeldne sykdommen autoimmunt polyendokrint syndrom type 1, eller APS I. Vi har også studert ulike autoantistoffer, forskjellige fra de som er rettet mot 21OH, fra pasienter med APS I. Resultater fra disse studiene ble publisert i 2007, og oppfølgende studier er nå i sin avsluttende fase.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Bratland E, Wolff AS, Haavik J, Kämpe O, Sköldberg F, Perheentupa J, Bredholt G, Knappskog PM, Husebye ES  
Epitope mapping of human aromatic L-amino acid decarboxylase.  
Biochem Biophys Res Commun 2007 Feb;353(3):692-8. Epub 2006 des 22  
PMID: 17194446

**1 forskningspublikasjon i 2007**

Bratland E, Wolff AS, Haavik J, Kämpe O, Sköldberg F, Perheentupa J, Bredholt G, Knappskog PM, Husebye ES  
Epitope mapping of human aromatic L-amino acid decarboxylase.  
37th Scandinavian Society for Immunology Meeting, Turku, Finland. Muntlig presentasjon og poster.

## Risk Markers in coronary heart disease

Prosjektansvarlig: **Trygve Brügger-Andersen** (hagerman@online.no), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Risikomarkører ved hjerteinfarkt

**Mange pasienter med brystmerter lar seg ikke fange opp ved hjelp av dagens diagnostiske markører. Flere av disse pasientene blir innlagt i sykehus men forblir udiagnostiserte. - Vi ønsker derfor å utvikle et batteri av risikomarkører for å øke den diagnostiske treffsikkerheten.**

Forskningsprosjektet har til hensikt å identifisere sirkulerende risikomarkører i blod ved akutt koronar syndrom (hjerteinfarkt) som kan avdekke risiko for nye akutte hjerte relaterte hendelser.

Koronar hjertesykdom er fortsatt et stort problem i de vestlige land. Til tross for utredning og aggressiv behandling er det flere i denne pasientgruppen som likevel senere utvikler et hjerteinfarkt. Dette betyr at dagens etablerte diagnostiske hjelpemidler dessverre ikke er optimale. Den vanligste biologiske markøren som blir benyttet som uttrykk for et hjerteinfarkt er Troponin-T (TnT). Men det har vist seg at troponinene ikke er aktivt involvert i prosessen ved hjerteinfarkt; de er markører av en forbigående eller persisterende blodpropp. Dette betyr at mange pasienter med brystmerter kan ha normale nivåer av TnT, og de kan senere likevel utvikle et hjerteinfarkt. Imidlertid er det nylig blitt identifisert flere markører som er aktive deltagere tidlig i denne prosessen som for eksempel B-type natriuretisk peptide (BNP). Noen av disse markørene har potensialet til å fange opp sykdomsaktiviteten før tilkomst av et hjerteinfarkt og mens TnT fortsatt er negativ. Det er et klart behov for å få utarbeidet et supplement til de diagnostiske hjelpemidlene vi har til rådighet for å kunne stille diagnosen på et tidligere tidspunkt.

Prosjektet er basert på et pasientmateriale fra to studier gjennomført ved Stavanger Universitetssykehus. I den første studien ble det inkludert 300 pasienter som var innlagt med et akutt hjerteinfarkt i perioden september 1995 til desember 1996 med en total oppfølgingstid på 4 år. Den andre studien hadde en noe større pasientpopulasjon. Det ble her inkludert nesten 900 pasienter innlagt med akutte brystmerter og denne pasientgruppen hadde en oppfølgingstid på 2 år. Blodprøver ble rekvirert og analysert både ved innleggelse og senere i forløpet. Alle de kliniske hendelsene ble under oppfølgingstiden registrert fortløpende.

De foreløpige forskningsresultatene har vist en sammenheng mellom forhøyd nivå av BNP og risiko for nye hjerte relaterte hendelser. Det er sannsynlig at dette kan bidra som et hjelpemiddel i utredningen av pasienter innlagt med brystmerter.

#### **4 forskningspublikasjoner i 2007**

Pönitz V, Brügger-Andersen T, Pritchard D, Grundt H, Staines H, Nilsen DWT  
 Activated Factor XII Type A predicts cardiovascular outcome in patients admitted with chest pain.  
 European Heart Journal 2007;Vol.28(Abstract Supplement):113

Brügger-Andersen T, Aarstøy H, Grundt H, Nilsen DWT.  
 The prognostic value of NT-proBNP versus PAPP-A, MPO and CD40L following a myocardial infarction.  
 European Heart Journal 2007;Vol.28(Abstract Supplement):265

Brügger-Andersen T, Aarstøy H, Grundt H, Mehus M, Nilsen DWT  
 NT-proBNP, and not TF, NT-proBNP, and not TF, FM, PAPP-A, MPO or sCD40L, predicts recurrent TnT positive cardiac events followin  
 J Thromb Haemost 2007; 5 Supplement 2: P-M-585

Pönitz V, Brügger-Andersen T, Pritchard D, Grundt H, Staines H, Nilsen DWT.  
 Activated Factor XII Type A Independently predicts 12 mortality in chest pain patients  
 J Thromb Haemost 2007; 5 Supplement 2: P-W-009

## Plutselig død - genetisk risiko

Prosjektansvarlig: **Anniken Hamang Carlsson** (anniken.carlsson@stolav.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Vi gjennomfører en undersøkelse og ønsker å utdype problemstillinger rundt sårbarhet, mestring og forebygging i forbindelse med at hjertepasienter med Lang QT syndrom (LQTS) og Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) og deres familier blir henvist eller henvender seg til genetisk veiledning med tanke på gentesting for arvelig hjertesykdom.**

Hjertepasienter med Lang QT syndrom (LQTS) og Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) representerer nye og til dels ukjente utfordringer for helsevesenet. Pasientene har familiært overført sykdomsrisiko for alvorlig hjertesykdom, noe som medfører at de må forholde seg til en trussel om plutselig død. Familiene har ofte opplevd meget traumatiske livshendelser i form av å ha mistet en nær pårørende eller erfart at et barn mister bevisstheten som resultat av hjertesykdommen. Dødsfallene som følge av disse hjertelidelsene, er plutselige og dramatiske, og kan i mange tilfeller være første symptom på at tilstanden er i familien.

Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Barneavdelingen og 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, 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 2009-2010. Betydningen av genetisk veiledning måles med en spørreskjemapakke med velkjente og validerte spørreskjema. Studien er prospektiv, og det samles inn data før genetisk veiledning, umiddelbart etter, etter 4 uker, 6 mnd og ett år. Prosjektet er godkjent REK og NSD.

Datainnsamlingen har vært tidkrevende, men er kommet godt i gang ved de medisinsk genetiske avdelingene i Norge. Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, HUS (Helse Vest); Avdeling for medisinsk genetikk, Rikshospitalet (Helse Sør og Øst); Avdeling for patologi og medisinsk genetikk, St. Olavs hospital (Helse Midt- Norge). Man har valgt å fortsette datainnsamling frem til 2008, og inklusjonen av nye pasienter avsluttes i disse dager. I mellomtiden har kandidaten deltatt i forskningsutdanningen.

### 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.

Bjorvatn,C.; Eide,G.E.; Hanestad,B.R.; Oyen,N.; Havik,O.E.; Carlsson,A.; Berglund,G.  
Risk perception, worry and satisfaction related to genetic counseling for hereditary cancer  
*J Genet Couns.* 2007 Apr;16(2):211-22.

**2 forskningspublikasjoner i 2007**

Berge KE, Haugaa KH, Früh A, Anfinsen OG, Gjesdal K, Siem G, Øyen N, Greve G, Carlsson A, Rognum T, Hallerud M, Kongsgård E, Amlie JP, Leren T  
Molecular genetic analysis of long QT syndrome in Norway indicates a high prevalence of heterozygous mutation carriers  
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation

Carlsson A, Solberg B, Bjorvatn C, Greve G, Øyen N  
Medfødt Lang QT-tid syndrom, genetisk veiledning og bioteknologiloven  
Innsendt Tidsskrift for Den norske legeförening

## **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 Nasjonal strategi for kreftområdet.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **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.**

Det er tidligere vist at mutasjoner i TP53 (genet som koder for p53 proteinet) predikerte for resistens ved antracycliner gitt primært brystkreft [1]. Hovedproblemet er at selv om det finnes en klar korrelasjon mellom spesifikke TP53-mutasjoner og kjemoresistans, gir det ingen entydig forklaring på resistensproblemet. Det finnes pasienter som responderer på terapi tross genmutasjoner, og vi finner også pasienter som er resistente selv om TP53-genet er normalt. TP53 spiller en nøkkelrolle i flere cellulære prosesser som vekstarrest, DNA-reparasjonene og spesielt i apoptose i respons på genskader.

I likhet med andre gener utover TP53 sin funksjon i såkalte kaskader. Når en skade inntreffer er det spesielle gener som senser dette og gjennom aktivering av nedstrøms gener under kaskaden gir en spesiell cellulær respons som kan resultere i reparasjon, vekstarrest eller programmert celledød (apoptose). Disse genskadene er kun delvis kjent og nøkkelspørsmålet, som blant annet hva som aktiverer apoptose i motsetning til vekstarrest eller reparasjon er ikke besvart. Et hovedproblem er det mangfold av gener som aktiveres gjennom slike prosesser.

På bakgrunn av dette er det utledet en arbeidshypotese som går ut på at hos de pasienter hvor det foreligger kjemoresistans tross normalt TP53, kan dette skyldes andre defekter lokalisert opp eller nedstrøms for TP53-funksjonen. Hoveddelen av arbeidet vil dreie seg om kartlegging av forandringer i disse mulige genene i TP53 kaskaden.

Gjennom en nasjonal studie har vi tilgang til 224 brystkreft tumores der 115 pasienter er randomisert og behandlet prospektivt med taxol og 109 pasienter er randomisert og behandlet med epirubicin monoterapi. Hoveddelen av arbeidet består i å kartlegge genmutasjoner samtidig med bestemmelse av metyleringsstatus.

#### **Resultat så langt**

Total RNA og genomisk DNA er blitt rensert. cDNA er blitt syntetisert. Det er gjort mutasjonsanalyse av TP53, CHK2, PTEN, p14,p15, p16,p18,p19 p21, p21b, p27 og andre gen kandidater i TP53 kaskaden ved sekvens analyse. Funn er blitt verifisert med uavhengig cDNA og genomisk DNA. I tillegg er funn blitt sjekket for germline. Det er også gjort en del hypermetylerings analyse for aktuelle gen kandidater.

Data foreligger nå for både taxol- og epirubicin-armen, og viser nye interessante funn, i det ser ut til å foreligge gen-assosiasjoner som ikke er påvist tidligere. Samtidig med at publikasjoner på materialet foreligger [2-5] arbeides det med nye publikasjoner. Samtidig blir det gjort genanalyser og funksjonelle studier som er direkte knyttet til funn som er oppdaget ved genanalyse.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Chrisanthar R, Knappskog S, Staalesen V, Lillehaug JR, Lønning PE  
P21/WAF1 mutation and drug resistance to paclitaxel in locally advanced breast cancer.  
Int J Cancer 2007 Jun;120(12):2749.  
PMID: 17315192

Lønning PE, Knappskog S, Staalesen V, Chrisanthar R, Lillehaug JR  
Breast cancer prognostication and prediction in the postgenomic era.  
Ann Oncol 2007 Aug;18(8):1293-306. Epub 2007 feb 21  
PMID: 17317675

Knappskog S, Chrisanthar R, Staalesen V, Børresen-Dale AL, Gram IT, Lillehaug JR, Lønning PE  
Mutations and polymorphisms of the p21B transcript in breast cancer.  
Int J Cancer 2007 Aug;121(4):908-10.  
PMID: 17443496

## Multipel sklerose og svangerskap

Prosjektansvarlig: **Julie Dahl** (juda@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multipel sklerose.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Ved hjelp av Medisinsk fødselsregister og Nasjonalt MS register har vi kartlagt svangerskap, fødsel og det nyfødte barn hos kvinner med multipel sklerose (MS) sammenlignet med fødsler hos kvinner uten denne sykdommen.**

Multipel sklerose (MS) er en immunmediert sykdom i sentralnervesystemet som rammer 1 av 1000 i den vestlige verden. Sykdommen er en av de vanligste årsakene til uførhet blant unge mennesker og er karakterisert ved gjentatte angrep med funksjonssvikt fra nervesystemet som går helt eller delvis i remisjon. Over tid er det imidlertid en tendens til økende funksjonssvikt. Gjennomsnittlig debut alder er 30 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 kvinner under graviditet eller like etter fødsel. I løpet av de siste tiårene er det imidlertid kommet noen rapporter på at attakkrate 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 attakkrate etter sammenliknet med raten før svangerskap, og det er heller ingen endring av permanent funksjonssvikt. Magnetisk resonanstomografi analyser tyder også på redusert sykdomsaktivitet under selve graviditeten. Blant annet på bakgrunn av dette har frekvensen av svangerskap økt hos kvinner med MS. Vi har nå ved gjennomgang av Medisinsk fødselsregister sett en 8 ganger økning, fra 1970-tallet og frem til i dag, av kvinner med MS som føder barn. Vi møter nå 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.

På bakgrunn av dette studerer vi ved hjelp av Medisinsk fødselsregister og Nasjonalt MS register hvordan multipel sklerose påvirker svangerskap og fødsel.

Resultatene så langt har vist at mødre med MS har en økt risiko for å få operativ forløsning og de får barn som i gjennomsnitt har litt lavere fødselsvekt enn kontroller uten MS. Vektreduksjonen skyldes delvis økt frekvens av planlagte keisersnitt, men dette var ikke hele forklaringen. Når vi så på mødre som hadde planlagte vaginale fødsler fant vi den samme vektforskjellen. Den økte frekvensen av keisersnitt virket berettiget idet gruppen som fødte vaginalt hadde økt frekvens av induksjon, forlenget utdrivningstid og tangforløsninger. Videre har vi sett at den økte frekvensen av operativ forløsning og den reduserte fødselsvekten ikke var tilstede ved fødsler hos MS kvinnen før hun fikk diagnosen, noe som indikerer at det er først ved manifest MS (etter at kvinnen får sin diagnose) at disse funnene sees. Røyking i svangerskapet kunne være en forklaring på den reduserte fødselsvekten, men våre data viser at MS kvinnene ikke røyker mer enn gjennomsnittet. Det virker derfor som om vektreduksjonen er knyttet til den nevrologiske dysfunksjonen i denne pasientgruppen, uten at vi ut ifra våre data kan si hvordan. For øvrig hadde MS mødre ikke økt frekvens av medfødte misdannelser eller økt mortalitet hos sine nyfødte.

Studien avsluttes med disputas mai 2008.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Skjaerven R, Gilhus NE  
Is smoking an extra hazard in pregnant MS women? Findings from a population-based registry in Norway.



Eur J Neurol 2007 Oct;14(10):1113-7.  
PMID: 17880567

**2 forskningspublikasjoner i 2007**

Dahl J;Myhr KM;Daltveit AK;Gilhus NE  
Perinatal factors and later development of multiple sclerosis  
ECTRIMS2007

Dahl J;Myhr KM;Daltveit AK;Skjaerven R;Gilhus NE  
Smoking in pregnant MS women.  
EFNS2007

## Childhood obesity. Characteristics and treatment.

Prosjektansvarlig: **Yngvild Sørebo Danielsen** (yngvild.danielsen@psysp.uib.no), UiB  
 Prosjektet er tilknyttet Opptreppingsplanen for psykisk helse.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Tanketerapi mot alvorlig overvekt

**- I dag vet folk mye om hva som er sunt å spise, og at det er bra å trene. Men det er ofte en utfordring å få dette til i hverdagslivet, mener psykolog Yngvild Sørebo Danielsen.**

**Ved Psykologisk Fakultet, Universitetet i Bergen prøver de nå ut et nytt behandlingsopplegg for familier med barn med fedme. Programmet har fokus på å få til endring av vaner i forhold til kosthold og aktivitet blant annet gjennom å jobbe med tanker og følelser.**

30 familier deltar for øyeblikket i forskningsprosjektet, som har som mål å evaluere effekten av et manualisert behandlingsprogram for familier med barn med fedme. – Tallet på barn med fedme i Norge er tredoblet siden 1970-årene. Vi ser en økt etterspørsel etter hjelpetilbud for barn med fedme i helsetjenesten. Samtidig finnes det få lett tilgjengelige behandlingsprogrammer med dokumentert effekt, opplyser Sørebo Danielsen. Behandlingsprogrammet kan, dersom det viser seg å ha god effekt, være velegnet for bruk blant annet ved helsestasjoner.

#### Tanker og følelser

Behandlingsprogrammet bygger på kognitiv-atferdsterapi, som blant annet har fokus på at det å endre tankemønstre og å lære nye problemløsningsstrategier er viktig for å kunne innarbeide nye vaner og å kunne holde fast på en ny livsstil på sikt.

– I forskningslitteraturen er det nå fokus på at behandlingsprogrammer for alvorlig overvekt må inneholde strategier for å kunne holde fast på nye vaner over lang tid. Tanken i dette programmet er at det å jobbe med tanker og følelser generelt og i forhold til mat og mosjon er med på å skape mer varig forandring, sier Sørebo Danielsen. Forskningsresultater fra USA og Nederland viser at kognitiv-atferdsterapi kan være effektiv behandling i forhold til barnefedme. En anerkjent studie viser god effekt hele ti år etter avsluttet behandling. Studien ved Universitetet i Bergen vil også se på langtidseffekt av intervensjonen.

- Intervensjoner i forhold til fedme som viser seg å ikke ha en god langtidseffekt har liten verdi. Å måle langtidseffekt er derfor sentralt i denne type behandlingsforskning, mener prosjektlederen.

#### Små steg

Sørebo Danielsen understreker at det ofte ikke er så store endringer som skal til og at det å sette realistiske mål er viktig. - Ofte er familiene veldig motiverte for å gjøre endringer når de oppsøker et behandlingstilbud. Det er da viktig at ikke iveren tar overhånd og at man jobber med å sette realistiske mål og å begynne med små steg som man kan lykkes med. All erfaring tilsier at hvis man skal gjøre for mange endringer på en gang er det lett å mislykkes. For å skape motivasjon og mestring er det også viktig å fokusere på det som fungerer og bygge videre på det, heller enn å se på alt som kunne vært bedre, sier psykologen.

#### Søvn og overvekt

Hos voksne har forskningsresultater den senere tiden vist en sammenheng mellom søvnlengde og overvekt. Generelt har de som sover lite mer overvekt, enn de som har en mer gjennomsnittlig søvnlengde. Det er også kjent at det er en økt risiko for søvn apné, som er en søvnsykdom som innebærer nattlige pustestopp og redusert søvnkvalitet, hos personer med fedme. Det er gjort få undersøkelser av søvn hos barn med overvekt.

- Vi vil i denne studien sammenligne søvnmønster hos en gruppe barn med overvekt og en gruppe normalvektige barn. Dette kan være med å gi kunnskap om hvorvidt søvnutredning og intervensjoner i forhold til søvn er relevante i samband med alvorlig overvekt hos barn, forteller Sørebo Danielsen.

## Risikoen for total hofteleddprotese hos kreftpasienter

Prosjektansvarlig: **Eva Dybvik** (eva.dybvik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**I denne studien ønsker vi å se nærmere på sammenhengen mellom kreftpasienter og deres risiko for å få hofteprotese. Behandlingen av kreft kan gi langtidseffekter som påvirker beinstrukturen og dermed øker behovet for hofteprotese.**

Ca 60 % av alle kreftpasienter lever i minst 5 år og har dermed en risiko for å utvikle seneffekter relatert til gjennomgått behandling. Største delen av de siste års forskning på seneffekter etter kreftbehandling har dreid seg om kartlegging av kardiovaskulære og gonadale senbivirkninger. Bivirkninger knyttet til muskler og skjellett har det vært mindre fokus på.

Hofteproteser hos kreftpasienter er bare publisert for enkelt kasus. Kreftregisteret og Nasjonalt Register for Leddproteser er nasjonale registre med nær 100 % rapportering. Dette prosjektet bygger på en kobling mellom disse to registrene. Vi ønsker her å se nærmere på eventuelle langtidseffekter i bensystemet etter kreftbehandling av ulike kreftdiagnoser. Hovedmålet med prosjektet er å øke kunnskapen om sammenhengen mellom kreftsykdom og risikoen for å få en total hofteprotese.

Det er nå et halvt år siden oppstarten av dette prosjektet. Hittil har vi hentet inn konsesjoner og godkjenninger (fra Regional etisk komité, Datatilsynet (NSD) og Sosial og Helsedirektoratet) for kobling av de to registrene. Kontakt mellom de to registrene er etablert og koblingen mellom datakildene er gjort. Det foreligger nå en datafil som er under bearbeiding. Prosjektgruppen består av ekspertise på både statistikk, ortopedi og onkologi, noe som kommer godt med når dataene skal analyseres.

Arbeidet (innledende analyser og oppstart av skrivearbeidet) med første artikkelen er i gang. Dette blir en metode artikkel, hvor vi skal beskrive datamaterialet vårt og se nærmere på enkelte grupper av kreftdiagnoser. Det primære spørsmålet i dette arbeidet er å undersøke om kreftpasientene får hofteprotese hyppigere enn det som kan forventes i forhold til den norske befolkningen.

Planen for de neste arbeidene er å gå nærmere inn på spesielle kreftdiagnoser. Testikkelkreftpasienter er en av gruppene vi vil studere nærmere. Disse pasientene kan bli behandlet med stråling, da vil strålingen også treffe i hoften og muligens skade denne.

Det er foreløpig for tidlig å trekke noen konklusjon i prosjektet.

## 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  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

**Mye tyder på at sirkulasjonen av leveren er en viktig faktor i vekstreguleringen hos det ufødte barnet. Ved å undersøke endringer i sirkulasjonen til fosterleveren håper vi å kunne utvikle et nytt diagnostisk verktøy ved vekstforstyrrelser hos fosteret.**

Fosterleveren har tre kilder den får sin blodforsyning fra; direkte fra morkaken gjennom navleaven, og fra fosterets livpulsåre, og veneblod fra bukorganene (tarm og milt). Vi venter at generelle vilkår i fosterutviklingen og spesielt endringer i morkakefunksjonen vil prege leverens blodforsyning og dermed vekst, men også muligvis fremtidig helse. Nylig har vi vist at mors ernæring og kostholdsvaner, samt hvor mye hun legger på seg i løpet av svangerskapet avspeiles i hvor mye morkakeblod som går til fosterleveren, og fordelingen av dette blodet i leveren. Omdisponeringer og endringer i blodstrømmen er forventet ved både morkakesvikt med veksthemming samt ved unormal vekstakselerasjon med stort barn til følge.

Vår målsetning 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 vekstforstyrrelser.

Med moderne ultralydteknologi har forskningsprosjektet kartlagt detaljer i den arterielle blodforsyningen til leveren, milten og øvre del av tarmen hos normale fostre. 161 normale svangerskap er undersøkt ca 4 ganger i løpet av svangerskapsuke 20-40. Standardiserte målemetoder for blodstrøms hastighet er etablert som en del av forskningsprosjektet. Blodstrømmen til buk organene øker gjennom svangerskapets siste halvdel. Vi har vist at regulering av arterieblodstrøm til lever, milt og i mindre grad tarm er knyttet til gjennomblødningen av leveren: når gjennomblødning fra hovedkildene (navlevene og portvene) er lav økes arteriell forsyning til lever og milt kompensatorisk.

Metodene vil bli brukt til å studere endringer i blodstrømmen hos veksthemmende og vekstakselererte fostre for å gi et inntrykk av hvilke muligheter metoden har til å identifisere endringer i fosterets prioriteringer. Vi antar at vi ved å kartlegge normal sirkulasjon til lever, tarm og milt vil få økt forståelse av sykdomsbilder hos fosteret der disse organene er involvert, som ved foster anemi, leversykdommer og vekstforstyrrelser. Videre er planen å undersøke fostrenes lever og tarmsirkulasjon før og etter mors måltid for å se hvor påvirkelig fosterleverens sirkulasjon er.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T  
Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2007 Sep;30(3):287-96.  
PMID: 17721916

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Ebbing C, Rasmussen S, Godfrey K, Hanson M, Kiserud T  
Hepatic artery hemodynamics suggest operation of a buffer response in the human fetus  
5th International Congress on Developmental Origins of Health & Disease, Early Hum Dev 2007;83:S88

Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T  
Reference ranges for serial measurements of the cerebroplacental pulsatility index ratio based on longitudinal data  
Oral presentation, 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Ultrasound Obstet Gynecol 2007;30(4):523

## Bruk av ultralyddiagnostikk ved fødselen

Prosjektansvarlig: **Torbjørn Moe Eggebø** (tme@lyse.net), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Ultralyd og fødsel

**Nytten av ultralyddiagnostikk i svangerskapet er veldokumentert, men metoden er lite brukt i forbindelse med fødsel. God klinikere stoler på hendene sine. Studier viser derimot at det er dårlig repeterbarhet av de kliniske undersøkelsene. Skal vi fortsette å bruke subjektive metoder, eller skal vi gå over til objektive målemetoder?**

I første del av studien undersøkte vi 152 kvinner etter vannavgang til termin (PROM).

Hensikten med studien var å evaluere om ultralydundersøkelse like før start av fødselen kan si noe om sannsynligheten for en ukomplisert vaginal fødsel.

Metode: Vi undersøkte fosterhodets rotasjon (posisjon) og ekstensjon med transabdominal ultralyd og fosterhodets nivå i fødselskanalen med transperineal ultralyd.

Resultater: Den transabdominale undersøkelsen hadde ikke prediktiv verdi for fødselsutfallet, sannsynligvis fordi fosterhodet kan rotere fritt gjennom fødselskanalen også etter vannavgang.

Fosterhodets nivå hadde signifikant betydning for tida fra induksjon til fødsel og for sannsynligheten for en vaginal fødsel.

I andre del av studien undersøkte vi 275 kvinner før fødselsinduksjon med samme metoder.

Hensikten var å sammenligne Bishop score og ultralydmålinger og å vurdere om hvilke metoder som var best til å predikere fødselsforløpet ved induserte fødsler. Praktisk nytteverdi ble vurdert med Bayesiansk statistikk og likelihood ratio.

Resultater: Lengden av livmorhalsen var den eneste faktoren som viste bra korrelasjon mellom ultralydmålinger og palpasjon. Ultralydmålinger av fosterhodets nivå, livmorhalsens lengde og livmorhalsens posisjon predikerte signifikant sannsynligheten for en vaginal fødsel.

Morsmunnsåpningen var den viktigste faktoren i Bishop score.

Konklusjon: Studiene viser at en kombinasjon av paritet, palpasjon av åpningen og ultralydmålinger predikerer fødselsutfallet best.

Metoden virker klinisk nyttig til å sortere kvinner før fødsel i høy- og lavrisiko grupper.

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007

Eggebø TM, Heien C, Okland I, Gjessing LK, Smedvig E, Romundstad P, Salvesen KA

Prediction of Labour and Delivery by Ascertaining the Fetal Head Position with Transabdominal Ultrasound in Pregnancies with Pre labour Rupture of Membranes after 37 weeks.

Ultraschall Med 2007 Jun. Epub 2007 jun 28

PMID: 17599279

### 3 forskningspublikasjoner i 2007

Eggebø TM, Gjessing LK, Økland I, Heien C, Romundstad P, Salvesen KÅ

Bruk av ultralyd ved fødselsinduksjon

Norsk gynekologisk forening årsmøte i Førde 30 aug 2007

Eggebø TM, Gjessing LK, Økland I, Heien C, Romundstad P, Salvesen KÅ

Palpasjon eller ultralyd før fødselsinduksjon?

Norsk perinallforenings årsmøte i Bergen 2. nov 2007

Eggebø TM, Gjessing LK, Økland I, Heien C, Romundstad P, Salvesen KÅ

Ultrasound measurements of fetal head engagement and cervical length as predictive factors of labor outcome in pregnancies

Verdenskongress i ultralyd (ISUOG) Firenze 10 okt 2007

## Depresjon ved Parkinsons sykdom

Prosjektansvarlig: **Uwe Ehrt** (uwe.ehrt@helse-bergen.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Opptreppingsplanen for psykisk helse.  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**I vår prosjekt ønsker vi å kartlegge ulike aspekter ved depresjon hos PD-pasienter med spesiell vekt på symptomprofil, risikofaktorer, diagnostikk, konsekvenser og behandling. Prosjektet er basert på en prospektiv prevalensstudie på 245 pasienter med Parkinsons sykdom.**

Parkinsons sykdom or engelsk Parkinson's disease (PD) er en neurodegenerativ lidelse som rammer hovedsaklig eldre og har en prevalens av omtrent 1 % blant mennesker eldre enn 65. Patologisk-anatomiske kjennetegn ved tilstanden er et progressivt tap av dopaminerge nevroner i forskjellige hjerneområder.

Tilstanden kompliseres ofte av nevropsykiatrisk komorbiditet. Depresjon er det vanligste nevropsykiatriske symptom ved PD, og denne kombinasjonen har vært gjenstand for mange ulike studier innen nevropsykiatrisk forskning. Uansett finnes fortsatt mange åpne spørsmål i denne sammenheng. Mekanismen bak dette er ikke fullstendig kartlagt. Det er flere mulige årsaker til at mennesker med PD utvikler depresjon. En vanlig oppfatning er at en stor del av depresjonstilfellene er relatert til de nevrokjemiske forandringene ved PD uten at mekanismene bak dette er forstått i detalj, og det er fremdeles uklart hvorfor noen av pasientene utvikler depresjon, mens andre ikke gjør det. Både psykososiale og neurobiologiske komponenter synes derfor å bidra til depresjon ved PD. Kliniske observasjoner og enkelte studier tyder på at smerte er et viktig fenomen ved PD. I en analyse av vår pasientmateriale kunne vi bekrefte hypotesen at forskjellige typer smerte bidrar signifikant til depresjon. Dette arbeidet er vi i ferd med å sende inn til en publikasjon. Prevalensen av depresjon ved PD er ikke fullstendig kartlagt. I en sammenfattet oversikt av 26 hovedstudier som omhandlet PD og depresjon, ble det vist at gjennomsnittsfrekvensen av depresjon var 40 %. I samarbeid med en nederlandsk forskningsgruppe har vi i år publisert et systematisk oversiktsarbeid om prevalens av depresjon ved PD, her fant vi hos 17 % Major depressive disorder, minor depression hos 22 % og dysthymia hos 13 %.

Diagnostisering av depresjon ved PD representerer flere kliniske fallgruver. Nedsatt ansiktsmimikk, kroppslig rigiditet, bradykinesi, bradyphreni, nedsatt kognitiv funksjon, søvnløshet og apati er hyppig forekommende hos PD-pasientene og kan gjerne føre til en over- eller underdiagnostisering av depresjon. Dette understreker bare viktigheten av en grundig kriteriebasert diagnostisk metode for å fange opp pasienter med felles symptomatologi og gi dem adekvat behandling for hver av tilstandene.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Ehrt U, Brønne K, De Deyn PP, Emre M, Tekin S, Lane R, Aarsland D  
Subthreshold depression in patients with Parkinson's disease and dementia--clinical and demographic correlates.  
Int J Geriatr Psychiatry 2007 Oct;22(10):980-5.  
PMID: 17393542

Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF  
A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease.  
Mov Disord 2007 Nov. Epub 2007 nov 6  
PMID: 17987654

## Tumor markers Predicting Lymph Node Metastases in Endometrial Carcinoma

Prosjektansvarlig: **Ingeborg Bø Engelsen** (iben@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### 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 ra 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 overgangsalder 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 om lag 20 % tilbakefall av sykdommen.

Ved denne sykdommen er kreftsvulstene lett tilgjengelig for undersøkelse før operasjon ved at man gjør en utskrapning fra livmorhulen. Materialet kan nå 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, EGFR, GATA-3, BMI-1 samt hormon markørene ER alfa, ER beta og PR 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 av 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 %).

Det andre arbeidet omhandler markørene Ki-67, HER-2/neu og EGFR. Overuttrykking av HER-2/neu er vanlig ved aggressive endometriecancer med høy proliferasjon og tap av hormon reseptorer. Dette motiverer til behandlingsstudier med trastuzumab (Herceptin®), et antistoff som blokkerer HER-2/neu reseptoren, der protokoller baseres på molekylær kartlegging av HER-2/neu status i svulstene.

Østrogen og progesteron reseptorer (ER og PR) er undersøkt i utskrap og i tumor vev. Vi har også sett hvordan disse reseptorene er korrelert opp mot transkripsjonsfaktoren GATA-3. ER og PR viste seg å være robuste markører for aggressiv cancer med dårlig prognose både i utskrap og i tumor vev. I tillegg identifiserte vi GATA3 som en ny uavhengig markør for aggressiv endometriecancer med dårlig prognose.

I det fjerde og siste arbeidet har vi sett på en ny markør, BMI-1, hos pasienter med endometriekreft. Vi fant at denne markøren også var assosiert med mer aggressiv endometriekreft. For å styrke funnene våre gjorde vi de samme undersøkelsene på ferskt tumor vev fra 57 pasienter og fant assosiasjon til aggressiv krefttype med dårlig prognose. Derimot så vi også på aktivering av en gen signatur som har vært rapportert skulle presentere en BMI-1 signalvei og fant her også klar assosiasjon til aggressiv

endometriekreft med dårlig prognose. Funnene våre derimot indikerer at denne signalveien kanskje ikke er drevet av BMI-1 i endometriekreft slik som rapportert for andre krefttyper.

Markørene er knyttet til andre kjente prognostiske faktorer, men gir oss likevel tilleggsinformasjon som potensielt kan utnyttes til å gi pasientene skreddersydd behandling.

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Engelsen IB, Stefansson I, Beroukhi R, Sellers W, Meyerson M, Akslen LA, Salvesen HB.

HER-2/neu expression is associated with high tumor cell proliferation and aggressive phenotype in a population based patient ser

Poster AACR 2007



## Nasjonal studie av Addisons sykdom med vekt på epidemiologi, dødsårsaker, assosiert sykdom og subjektiv helse

Prosjektansvarlig: **Martina Moter Erichsen** (mmer@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Diagnosekoding - en feilkilde i epidemiologisk forskning?

**Det er mulig å bruke diagnosekoder fra sykehusenes administrative datasystemer for å finne spesielle pasientgrupper. Ved en gjennomgang av lister over binyrebarksviktpasienter fra to norske universitetssykehus og fra Dødsårsaksregisteret er det påvist at det alene ikke er en pålitelig metode for å identifisere pasienter med Addisons sykdom.**

Diagnosekoder som søkeinstrument.

I den nasjonale studien av Addisons sykdom med vekt på epidemiologi, dødsårsaker, assosiert sykdom og subjektiv helse er diagnosekoder en viktig inngangsport til pasientpopulasjonen. Vi har med Datatilsynets tillatelse brukt sykehusenes administrative diagnoseregistreringer til å lete frem til personer som har primær binyrebarksvikt. En del av studiens formål er å finne ut hvor vanlig (eller uvanlig) sykdommen er i Norge. Løvås et al. har beregnet at prevalensen av primær binyrebarksvikt i Norge er 140 pr. million. Norge hadde pr. 1.1.2005 en befolkning på 4 606 363 personer. Det skulle tilsi at pasientgruppen med primær binyrebarksvikt skulle telle ca. 640 personer. Det er trolig at nesten alle personer med primær binyrebarksvikt har vært innlagt eller vært til poliklinisk konsultasjon ved en av landets indremedisinske sykehusavdelinger. Sykdommen er sjelden, og mange leger kommer ikke til å treffe Addisonpasienter i hele sin yrkeskarriere.

Primær binyrebarksvikt.

Sykdommen vi leter etter, 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. De fleste syke i vestlige industriland har en autoimmun årsak til binyrebarksvikten. Den vanligste sekundære årsak til binyrebarksvikt er at binyrene er fjernet ved en operasjon. I så fall har problemet for pasienten opprinnelig vært overproduksjon av hormon fra binyrebarken som medfører helt andre problemer og kliniske tegn enn sviktende produksjon.

Feilkoding er vanlig.

Det var planlagt å telle alle personer med primær binyrebarksvikt i Norge ved hjelp av diagnosesøk. Overraskende er det funnet langt flere personer enn ventet, kodet med diagnosen primær binyrebarksvikt. Det gir en mulighet for at sykdommen er vanligere enn tidligere beregnet. Alternativt kan det være kodet flere enn de som virkelig har sykdommen primær binyrebarksvikt. Vi sjekket diagnosekodene mot journalnotater og blodprøvesvar ved 2 Universitetssykehus i Norge. Det viste seg å være riktig koding hos hhv. 60 % og 70 % av pasientene på de to sykehusene. Den vanligste feilen var at sekundær binyrebarksvikt ble kodet som primær svikt. Det var ikke noe som tydet på at pasientene ikke hadde fått riktig behandling. En kontroll av kodingen i Dødsregisteret viste også der har det har vært unøyaktighet i koding av primær og sekundær binyrebarksvikt på dødsmeldinger.

Konsekvens for epidemiologisk forskning.

Det er vist at for den sjeldne sykdommen primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom) er det ikke mulig å bruke diagnosesøk alene for å oppnå en oversikt over forekomsten av sykdommen i Norge. Heller ikke Dødsårsaksregisteret har gjennomgående korrekte koder på avdøde personer med binyrebarksvikt. Det er ikke undersøkt om det forekommer feilkoding også for andre sykdomsgrupper.

Registerstudier som baserer seg på diagnosekoder for den studerte sykdomsgruppen, vil være usikre pga unøyaktig koding.

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, Magitta NF, Myhre AG, Bollerslev J, Fougner KJ, Lima K, Knappskog PM, Husebye ES  
Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the  
autoimmune regulator gene.

J Clin Endocrinol Metab 2007 Feb;92(2):595-603. Epub 2006 nov 21  
PMID: 17118990

## Å vente på å få ein diagnose

Prosjektansvarlig: **Tove Giske** (tove.giske@haraldsplass.no), Diakonissehjemmets høgskole  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

**Pasientar innlagde til utgreiing går gjennom ei vanskeleg tid og dei bruker mykje krefter på å førebu seg til å få diagnosen samt på kva som venter dei etterpå. I dette er dei svært sårbare, men prøver å skjule det så godt dei kan. Idealpersonalet for dei gode kunnskapar og erfaring, gir tilpassa informasjon og viser at dei bryr seg om pasienten.**

Teorien "Førebuande venting" er utvikla av analyse av 18 intervju med 15 pasientar innlagde på ein gastropost til utgreiing. Dei var i aldersgruppa 35 – 84 år. 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 oppsummerar 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 kjernevariablene 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 mening 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 fortviling, der dei aktivt søker gode grunnar for håp samt kontrollerer negative tankar så dei ikkje tek overhand. Denne bevegelsen mellom håp og fortviling 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.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Giske T, Gjengedal E

'Preparative waiting' and coping theory with patients going through gastric diagnosis.

J Adv Nurs 2007 Jan;57(1):87-94.

PMID: 17184377

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Giske, T. & Artinian, B.

). A personal experience of working with classical grounded theory: From beginner to experienced grounded theorist  
International Journal of Qualitative Methods, 2007, 6(4), 68-80.

Giske, T.

Å overleve følelsesmessig i ein travel og krevjande kvardag.

Tidsskrift for fag og tro, 2007, nr. 2, 12-15.

## Optimalisering av kreftbehandling med tamoxifen

Prosjektansvarlig: **Jennifer Gjerde** (jennifer.gjerde@med.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Tamoxifen er et legemiddel som brukes mot brystkreft. Vi har vist at genetiske variasjoner i gener som koder for visse legemiddelmetaboliserende enzymer påvirker metabolisering av tamoxifen. Samme gener har visst seg å påvirke sykdomsprogndiering. Genetiske bestemmelser og individuelt tilpasset legemiddeldosering basert på målt konsentrasjon i blodet, kan muligens være en del av fremtidig behandling.**

Brystkreft klassifiseres som enten østrogen reseptor positiv eller østrogen reseptor negativ. Tamoxifen er det mest brukte anticancer legemiddel i brystkreft pasienter med østrogenreseptorer i svulstvev.

Tamoxifen metaboliseres til de aktive metabolittene 4-hydroxytamoxifen og 4-OH-N-demethyltamoxifen (endoxifen) av de legemiddelmetaboliserende enzymene cytokrom P 450 (CYP) 2D6 og CYP3A5 og inaktiveres av sulfotransferase (SULT)1A1. Studier har vist at forskjeller i aktivitet av disse enzymer varierer mellom individer grunnet genetiske forskjeller. Disse har vist seg å påvirke sykdomsprogndiering.

Vi har utviklet en metode som måler nøyaktig konsentrasjonen av tamoxifen og dets metabolitter. Vi undersøkte sammenheng mellom genetisk variasjoner i CYP2D6, CYP3A5 og SULT1A1 gener og målte serum nivåer av tamoxifen og dets metabolitter. Vi har vist at genetisk variasjoner i disse gener påvirker metabolisering av tamoxifen.

Østradiol stimulerer vekst av brystkreft svulster. Da CYP2D6, CYP3A5 og SULT1A1 også inngår i metaboliseringen av østradiol, kan risiko for tilbakefall av sykdommen også skyldes effekten disse enzymer i østradiolmetabolismen. Vi har kun funnet sammenheng mellom SULT1A1 antall kopier og serum nivåer av østrogener.

Genetiske faktorer kan forårsake store variasjoner i terapierespons og bivirkningsrisiko. Ut i fra våre funn har man stilt spørsmål om man bør starte genotyping før behandling med tamoxifen, og om at resultatene fra kliniske studier med tamoxifen bør gjentas og muligens i subgruppepasienter (Tidsskrift Norsk Legeforening nr. 23, 2007).

Genetiske bestemmelser og individuelt tilpasset legemiddeldosering basert på målt legemiddelkonsentrasjon i blodet, kan muligens gi oss mulighet til å skreddersy behandlingen til hver enkelt pasient (farmakogenetikk og "therapeutic drug monitoring").

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Decensi A, Gandini S, Serrano D, Cazzaniga M, Pizzamiglio M, Maffini F, Pelosi G, Daldoss C, Omodei U, Johansson H, Macis D, Lazzeroni M, Penotti M, Sironi L, Moroni S, Bianco V, Rondanina G, Gjerde J, Guerrieri-Gonzaga A, Bonanni B  
Randomized dose-ranging trial of tamoxifen at low doses in hormone replacement therapy users.  
J Clin Oncol 2007 Sep;25(27):4201-9. Epub 2007 aug 20  
PMID: 17709798

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Gjerde J, Geisler J, Lundgren S, Ekse D, Breilid H, Hauglid M, Varhaug JE, Mellgren G, Steen VM, Lønning PE and Lien EA  
A study of associations between estrogen and tamoxifen metabolism, cytochrome 2D6 and sulfotransferase 1A1 polymorphisms  
Breast Cancer Research Treatment

Gjerde J, Hauglid M, Breilid H, Lundgren S, Kisanga ER, Mellgren G, Steen VM and Lien EA  
Effect of CYP2D6 and SULT1A1 Genotypes on the serum concentration of 4-OHtamoxifen and 4-OH-N-Demethyltamoxifen  
The Breast

## Angiogenese og molekylærbiologiske markører ved aggressiv prostatakraft

Prosjektansvarlig: **Karsten Gravdal** (kngr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Prostatakraft tar flest liv blant menn med kreftsykdom, og antall nye tilfeller har økt de siste årene. Formålet er å kartlegge molekylære faktorer som kan forutsi et aggressivt forløp med tanke på bedret behandling. Videre ønsker vi å studere mekanismer bak karnydannelse, da hemming av denne prosessen kan gi redusert svulstvekst.**

### Delarbeid 1

Karnydannelse er en forutsetning for vekst av svulster. Delstudien baserer seg foreløpig på 104 pasienter operert med radikal prostatektomi for prostatakraft. Økt kartetthet (MVD, microvessel density) var assosiert med mer aggressivt forløp. Snitt fra 104 kasus ble dobbelfarget for faktor VIII (en endotelmarkør) og Ki-67 (en proliferasjonsmarkør) som tillot beregning av karproliferasjon. Denne var relatert til økt stromal ekspresjon av bFGF (en fibroblast vekst faktor), men interessant nok viste karproliferasjon seg ikke å ha prognostisk betydning. Sterk bFGF viste uavhengig gunstig prognostisk betydning ved multivariat overlevelsesanalyse. Status: Studien er publisert i Virchows Archiv (Januar 2006).

### Delarbeid 2

Dette arbeidet er en immunhistokjemisk analyse av 5 celleadhesjonsmolekyler. Tap av E-cadherin og ekspresjon av N-cadherin var assosiert med aggressiv prostatakraft. I multivariate overlevelsesanalyser var begge faktorer av uavhengig prognostisk betydning sammen med Gleason score i å predikere kliniske recidiv, men gruppen med lav E-cadherin (23 av 104 kasus) kombinert med høy N-cadherin viste seg å ha enda sterkere og uavhengig prognostisk betydning. Status: Publisert i Clinical Cancer Research (desember 2007).

### Utvidelse av materialet

Siste 1½ år ble materialet utvidet fra 104 til 339 radikale prostatektomier i form av nøye utvalgte vevs-mikromatriser fra samtlige kasus, tilsvarende vevsmatriser fra 46 metastaser, 41 hyperplasier, 35 hormonrefraktære kasus og 40 kasus med PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia). I tillegg er det laget vevs-mikromatriser fra tumorområder hvor det er tatt ferskt frosset vev (93 kasus). Innsamling av kliniske data fra de 339 pasientene forventes å foreligge innen mars 2008. Totalmaterialet er således blitt stort og verdifullt, velegnet til forskning neste 10-20 år.

### Delarbeid 3

Tredje arbeid konsentrerer seg også om karnydannelse. Det skal på nytt beregnes karproliferasjon, denne gang basert på karmarkøren Nestin i dobbelfargning med Ki-67 og for tiden telles dette opp på 104 radikale prostatektomier, 46 metastaser (både bløt- og skjelettmetastaser), 35 hormonrefraktære kasus og 41 hyperplasier. Nestin antas å farge mer umodne, nydannede blodkar enn F-VIII, og hypotesen er at nestin er en bedre markør for tumorangiogenese i prostata enn F-VIII. Dette er aldri tidligere utført ved prostatakraft. I tillegg er den utvidete TMA serien immunfarget for den proangiogene liganden VEGF-A, og prognostisk effekt av denne vil bli beregnet, inkludert dennes relasjon til tumorassosiert angiogenese og vaskulær proliferasjon gitt ved Nestin/Ki-67. Andre angiogene faktorer og hypoximarkøren HIF-1a vil også bli us.

### Delarbeid 4

Dette arbeidet planlegges som en fortsettelse av delarbeid 2, hvor formålet vil være å belyse hvilke faktorer, bl.a. embryonale transkripsjonsfaktorer som regulerer den observerte endring i celleadhesjonsmolekyler til en mer invasiv fenotype ved prostatakraft.

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Gravdal K, Halvorsen OJ, Haukaas SA, Akslen LA

A switch from E-cadherin to N-cadherin expression indicates epithelial to mesenchymal transition and is of strong and independent importance for the progress of prostate cancer.

Clin Cancer Res 2007 Dec;13(23):7003-11.

PMID: 18056176

## **High resolution computed tomography (HRCT) of thorax in patients with COPD; relationship to lung function and respiratory symptoms**

Prosjektansvarlig: **Thomas Blix Grydeland** (thomas.grydeland@med.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Kvantitativ HRCT og KOLS**

**KOLS er en hovedsakelig røykerelatert og kompleks progressiv lidelse karakterisert av vanligvis irreversibel kronisk luftveisobstruksjon. Prevalensen øker over hele verden, og innen 2020 vil KOLS være den tredje vanligste årsak til død.**

Spirometri har vært standardmetoden for måle graden av luftveisobstruksjon, men har klare begrensninger. HRCT blir brukt stadig mer for å avdekke graden av KOLS, og gir verdifull tilleggsmåling om bl.a. vevstetthet og luftveisdimensjoner. Mange studier viser at HRCT er en trygg og ofte mer sensitiv undersøkelse. Men de fleste studiene er små, og omhandler kun en sub-fenotype (emfysem). Fortsatt vet vi lite om hvordan forholdet mellom kvantitative HRCT-mål og lungefunksjon varierer med luftveissymptomer, alder, kjønn og røykehistorie.

I denne befolkningsstudien har vi inkludert totalt 951 nåværende eller eksrøykere med minst 2,5 pakkeår, og alle har gjennomgått HRCT-us, spirometri og svart på en rekke spørreskjemaer. Så vidt vi vet er dette det største datasettet med HRCT av KOLS-pasienter i verden, bestående av 463 KOLS-pasienter i GOLD klasse II eller verre, og 488 friske kontroller.

Målet med dette prosjektet er å sammenlikne kvantitative HRCT-mål med lungefunksjon, luftveissymptomer og sub-fenotyper innen den heterogene KOLS-diagnosen, samt å vurdere i hvilken grad dette forholdet varierer med kjønn, alder og røykehistorie.

Det er planlagt totalt 4 artikler, som alle skal inngå i doktorgraden. Per januar 2008 er det foreløpig ikke publisert noen vitenskapelige artikler knyttet til dette prosjektet. Men Artikkel 1: "Quantitative HRCT: Emphysema score and airway wall thickness by gender, age and smoking in subjects with and without chronic obstructive lung disease – a large community based case-control study" er ferdig skrevet, og vil bli sendt inn til vurdering i løpet av kort tid. Foreløpige resultater fra artikkel 1 ble presentert på ATS 2007 i San Francisco (abstract + poster). Foreløpige resultater fra artikkel 2 vil bli presentert på ATS 2008 i Toronto.

## **Flyktninger og mentale helsetjenester - en casestudie i Bergen**

Prosjektansvarlig: **Eugene Guribye** (eugene.guribye@rbup.uib.no), Helse Bergen/UiB  
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Flyktninger har tilgang til lavterskel mentale helsetjenester, men benytter dem i liten grad. Eugene Guribye er i gang med et doktorgradsprosjekt som undersøker hvordan grupper av flyktningeforeldre oppfatter mentale helsetjenester i Norge, og hvordan de håndterer sine barns mentale helse utenfor det offentlige hjelpeapparatet**

Guribyes forskning er knyttet til UNGKUL undersøkelsen ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt som forsøker å finne ut hvordan sosiale og kulturelle faktorer påvirker barns utvikling, mestring og trivsel.

Delprosjektet har vært todelt: først ble det gjennomført en oversiktsstudie over all tidligere forskning på flyktninger og mentale helsetjenester her i landet. Den viste i utgangspunktet at tidligere forskning var tildels vanskelig tilgjengelig og lite prioritert. Innenfor helsetjenestene er det videre en tendens til at problemer som skyldes mangelfull bruk av tolk og dårlig flyt av informasjon, oppfattes som kulturelle barrierer av helsearbeidere. Det er også en mangel på tverretattlig samarbeid og imøtekomning av de problemene flyktningene selv mener de trenger hjelp til å løse. I stedet for å for eksempel bidra til å legge forholdene til rette i navigasjonen mellom atskilte hjelpetjenester, organisasjoner og institusjoner, tvinges helsearbeidere ofte til å forsøke å kanalisere hjelpen inn i de rammebetingelsene de arbeider innenfor.

Selv om det her i landet tilbys lavterskel mentale helsetjenester til flyktninger på lik linje med andre innbyggere, bruker flyktninger av ulike årsaker kanskje først og fremst egne nettverk for å sørge for sine barns mentale helse.

Denne observasjonen dannet bakgrunnen for delprosjektets andre og viktigste del. Guribye har gjennomført over ett års deltagende observasjon blant tamilske flyktningeforeldre for å kunne si noe om hvordan grupper av flyktninger bruker sine ressurser til å forebygge og mestre egne problemer.

- Tamilenes innsats for sine barns velvære er basert på tilnærminger som også har blitt pekt ut som viktige satsingsområder innenfor offentlig helsearbeid med flyktninger de siste ti årene. Forebygging, oppsøkende virksomhet, tverrfaglighet, nettverksbygging, mestring og et utvidet helsebegrep som tar hensyn til sosiale sammenhenger, er alle viktige stikkord her, forteller Guribye.

Tamilene forebygger problemer ved å skape tette sosiale nettverk rundt barna og å legge til rette for en meningsfylt hverdag og fremtid gjennom et sterkt fokus på utdanning. Samtidig viser de seg i stand til å revurdere og reflektere omkring sine egne strategier underveis. Ikke minst jobbes det aktivt for å også dra inn norske ressurser, gjerne gjennom uoffisielle kanaler. Norsk-Tamilske helsearbeidere her i landet er blant dem som legger ned et omfattende frivillig engasjement, men norske forskere, helsearbeidere og andre ressurspersoner gjør en viktig innsats for tamilske barns velvære. - Denne frivillige innsatsen kan ha bidratt mer til tamilenes suksesshistorie som innvandrere her i landet enn det samlede bidraget fra det offentlige hjelpeapparatet, avslutter Guribye.

Forskningsprosjektet har holdt på siden januar 2006, og avsluttes etter planen i 2008.

### **4 forskningspublikasjoner i 2007**

Guribye Eugene  
Gode hjelpere  
NOTAM 2007

Guribye Eugene



Making Peace: At the junction of coping strategies and peace negotiations – a study among Tamil refugees in Norway  
14th Nordic Migration Researchers Conference; 14.11.2007 - 16.11.2007

Guribye Eugene  
Firedobbeldrapet.  
Dagbladet 17.11,2007

Guribye Eugene  
Samarbeid i psykososialt arbeid med flyktninger  
RVTS temagruppe; 27.11.2007 - 27.11.2007

## Tynnfibernevropati ved immunologisk sykdom

Prosjektansvarlig: **Lasse Gøransson** (gola@sir.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Ødeleggelse av tynne nervefibre som ledd i autoimmun sykdom

**Vi har vist at tynne nervefibre affiseres i forskjellig grad ved forskjellige autoimmune sykdommer. Tynne nervefibre kan visualiseres og kvantiteres ved bruk av immunhistokjemisk teknikk. Dagens metode er imidlertid svært tidkrevende og er av den grunn ikke egnet for rutine diagnostikk. Vi har startet utviklingen av ny metodikk for bruk som rutinemetode.**

Perifere nerver består av både tynne- og tykke nervefibre. Ved skade/sykdom i det perifere nervesystemet vil vanligvis begge typer fibre affiseres, men isolert påvirkning av tynne nervefibre er beskrevet.

Autoimmune sykdommer kjennetegnes av en svikt i et eller flere kontrollsystem i kroppens immunforsvar med produksjon av forskjellige autoantistoffer. Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sykdom og betegnes ofte som en "modell" for autoimmune sykdommer.

Ved tynnfibernevropati vil pasientene vanligvis klage over "positive" nevrologiske symptomer som brenning, svie, verk og utstrålende smerte. "Negative" symptomer som redusert evne til å føle varme og kulde, rapporteres sjeldent.

Tynne nervefibre i huden kan farges og deretter telles i hudbiopsier ved bruk av immunhistokjemisk teknikk. Vi har brukt denne metoden til å bestemme antall tynne nervefibre i stansbiopsier fra hud hos friske forsøkspersoner og hos tre forskjellige pasientgrupper med autoimmune sykdommer, SLE, primært Sjøgrens syndrom (PSS) og revmatoid artritt (RA). Ved SLE angripes de tynne nervefibrene sannsynlig som ledd i den autoimmune sykdommen uten at de tykke nervefibrene angripes i samme grad. Dette i motsetning til PSS hvor tykke- og tynne nervefibre angripes i samme grad, og til RA hvor antall tynne nervefibre er som hos friske forsøkspersoner.

Arbeidet videre er konsentrert om å utvikle en metodikk for påvisning av tynne nervefibre i hudbiopsier som er mindre tidkrevende og egnet for rutinediagnostikk. I tillegg ønsker vi å undersøke årsaken til svinn av tynne nervefibre ved autoimmun sykdom.

## Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie

Prosjektansvarlig: **Ellen Merete Hagen** (ehag@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **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?**

Siden 1952 har pasienter med ryggmargsskader (RMS) forårsaket av ulykker fått tilbud om behandling og rehabilitering ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus. I mai 1998 fikk Nevrologisk avdeling en egen regional for ryggmargsskadde – Spinalenheten, som skal dekke rehabiliteringsbehovet for RMS Helseregion Vest.

Skade av ryggmargen medfører ulike grader av lammelse, sensibilitetstap, forstyrrelse av funksjon i urinveier og tarm, spastisitet og nevropatisk smerte. Spastisitet og nevropatisk smerte kan være tilstede hos den enkelte enten alene eller i kombinasjon og kan i betydelig grad bidra til redusert livskvalitet.

Frem til ca 1980 hadde pasientene betydelig nedsatt forventet levetid og døde ofte av lungebetennelse eller urinveisinfeksjoner. Man har et klart inntrykk av at levetiden nå er økt, men lite er kjent om hvor mye og om sykkelighets- og dødsårsaksmønsteret har endret seg de senere år. Målet for denne studien er at den kan bidra til en bedring av den medisinske oppfølgingen av denne pasientgruppen.

Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Datatilsynet og Sosial- og helsedirektoratet.

Vi har identifisert alle pasienter i Helseregion Vest via sykehusenes pasientadministrative registre. Journalene til alle mulige kandidater er gjennomgått og personlig studert. Først identifisere vi alle pasienter med RMS innlagt på Haukeland Universitetssykehus i perioden 1982 – 2001 ved å gå gjennom totalt 1978 journaler.

Ved utskrivelse etter et opphold får alle pasienter en eller flere diagnosekoder basert på et internasjonalt diagnosesystem (ICD). I løpet perioden 1982 – 2001 har 3 versjonen av dette systemet vært brukt. Frem til 1986 brukte vi ICD-8 som hadde kun 2 aktuelle diagnosekoder, ICD-9 ble brukt fra til 1998 og hadde 6 diagnosekoder, mens ICD-10 har vært i bruk siden 1998 og har 24 koder som kan representere en ryggmargsskade. Disse kodene har vi brukt som utgangspunkt for å finne pasientene.

Vi fant 262 pasienter som har vært innlagt til behandling og rehabilitering ved en eller flere av avdelingene, på Haukeland Universitetssykehus i perioden 1982 - 2001. Dette omfatter også pasienter som ikke bor i Helse Vest.

I perioden 1952-1981 ble 169 pasienter innlagt med en traumatisk ryggmargsskade på Haukeland Sykehus. I perioden 1982 – 2001 ble 234 pasienter bosatt i Helse Vest skadet. Totalt ble 403 personer skadet i perioden 1952-2001, 73 kvinner og 330 menn. Av disse er 169 døde. Vi har fra Dødsårsaksregisteret fått opplysninger om dødsårsak på 154 pasienter.

Ut i fra disse dataene vil vi studere hyppigheten, skademønsteret, aldersfordelingen og det kliniske bildet av ryggmargsskadene og dødsårsaker.

Vi har tidligere vist 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. 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.

Alle som ble skadet i perioden 1982-2001 og som lever har fått tilsendt et spørreskjema, og vi har bedt om tillatelse til å hente ut data fra deres journaler. Vi har så langt intervjuet 121 pasienter om smerte, spastisitet, og livskvalitet. Pasientene vil bli informert om resultatene i bladet "Patetra" som er et medlemsblad for ryggmargsskadde. Vi håper at flere pasienter vil delta i spørreundersøkelsen for å få et best mulig bilde av hvordan de har det og hvordan vi kan gi dem et best mulig tilbud.

## Primære lymfomer i sentralnervesystemet i Norge

Prosjektansvarlig: **Ingfrid Salvesen Haldorsen** (isha@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Primære lymfomer i sentralnervesystemet i Norge 1989-2003

**Primært lymfom i sentralnervesystemet (PCNSL) er en type hjernesvulst med alvorlig prognose. Forekomsten i Norge er fordoblet fra 1989-1993 til 1999-2003. - På tross av rapporterte diagnostiske og terapeutiske fremskritt ved PCNSL, var diagnostisk forsinkelse og overlevelse uendret i tidsrommet 1989-2003, sier prosjektleder Ingfrid Haldorsen.**

Det er rapportert økende forekomst av primært lymfom i sentralnervesystemet (PCNSL) i mange land. Denne økningen er delvis forårsaket av AIDS-epidemien idet AIDS-pasienter har en overhyppighet av PCNSL. Hyppigheten av PCNSL blant pasienter uten AIDS øker også i flere land, mens stabil forekomst rapporteres fra andre land. Forekomsten av PCNSL hos pasienter uten AIDS i Norge økte fra 0,89 per million i 1989-1993 til 1,74 per million i 1994-1998 og 1,82. per million i 1999-2003 (1).

De vanligste symptomene ved PCNSL er personlighetsforandringer, nevrologiske utfall, hodepine, svimmelhet, synsforstyrrelser og epilepsi. Svulsten er svært ondartet med en forventet overlevelse på bare 2-3 måneder hos ubehandlede pasienter. I materialet fra Norge fra tidsrommet 1989-2003 var halvparten av pasientene i live 7 måneder etter diagnosetidspunktet og kun 16 % i live 5 år etter diagnosetidspunktet (1). Leveutsiktene var best hos pasienter under 50 år og hos pasienter med god almentilstand på diagnosetidspunktet. Strålebehandling og/eller behandling med cellegift gav betydelig forlenget overlevelse. Til tross for at de diagnostiske hjelpemidler innen radiologi er stadig forbedret i aktuelle 15-årsperiode, var den diagnostiske forsinkelse uendret (1). Også overlevelsen var uendret over tid i Norge (1).

PCNSL har vært en relativt vanlig sykdom hos AIDS pasienter. Nyere behandlingsregimer har ført til betydelig forbedret overlevelse ved AIDS siste tiår. Forekomsten av PCNSL blant AIDS pasienter i Norge i tidsrommet 1989-2003, samt behandling og overlevelse hos denne pasientgruppen blir nå undersøkt. – Vi er spent på om forekomsten av AIDS-relatert PCNSL i Norge har endret seg i aktuelle periode i takt med bedret behandling av AIDS.

PCNSL kan være vanskelig å påvise fordi symptomene kan være uspesifikke. Dessuten er CT- og MR-forandringer ved PCNSL ikke alltid typiske, og diagnosen kan derfor være vanskelig å påvise billedmessig. I et arbeid som omfatter diagnostisk forsinkelse ved PCNSL i 1989-1998 har vi påvist at det tar lengre tid før diagnosen blir stilt når sykdommen debuterer med personlighetsforandringer eller synsforstyrrelser eller når første radiologiske undersøkelse av hjernen ikke gir mistanke om svulst (2). Vi er i gang med en regranskning av alle tilgjengelige radiologiske undersøkelser med tanke på en bedret kartlegging av radiologiske forandringer hos disse pasientene. - Vi håper at dette kan være med å belyse diagnostiske fallgruver ved denne sykdommen, avslutter prosjektleder Ingfrid S. Haldorsen ved Radiologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus.

1. Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, Scheie D, Johannesen TB, Mella O et al. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989-2003 : Time trends in a 15-year national survey. *Cancer* 2007;110:1803-14.
2. Haldorsen IS, Espeland A, Larsen JL, Mella O. Diagnostic delay in primary central nervous system lymphoma. *Acta Oncol* 2005;44:728-34.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, Scheie D, Johannesen TB, Mella O, Espeland A  
Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989-2003 : time trends in a 15-year national survey.  
*Cancer* 2007 Oct;110(8):1803-14.  
PMID: 17721992

---

**1 forskningspublikasjon i 2007**

Haldorsen IS

Radiological findings in AIDS-related primary central nervous system lymphoma in Norway, 1994-2003

Tidsskrift for Norsk radiologisk forening

## Anafylaktiske reaksjoner under anestesi

Prosjektansvarlig: **Torkel Harboe** (harb@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Prosjektet omhandler alvorlige allergiske reaksjoner under anestesi og studerer dette fenomenet i kliniske studier over populasjoner av pasienter som har gjennomgått slike reaksjoner.**

Moderne anestesi gjennomføres vanligvis ved samtidig bruk av flere medikamenter og andre kjemiske forbindelser. Mange av disse kan potensielt forårsake alvorlige allergiske reaksjoner. Etter en slik reaksjon er det viktig for pasientens sikkerhet at episoden utredes slik at eventuell allergi kan kartlegges og pasienten kan forberedes for eventuell ny anestesi i fremtiden. Dagens diagnostiske verktøy har noen klare begrensninger, og etiologien og de patogenetiske mekanismene for alvorlige allergiske reaksjoner overfor anestesimidler er bare delvis forstått. Forskning er derfor viktig for å fremskaffe ny viten og bedre sikkerheten ved anestesi.

I dette prosjektet ved Seksjon for klinisk spesialallergologi, Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus, utforskes fenomenet alvorlig allergiske reaksjoner under anestesi i kliniske studier med ulike innfallsvinkler. Studien som ble publisert i *Allergy*, desember 2007, omhandler effekten av eksponering for folkodin i hostesaft hos pasienter med tidligere allergisk sjokk overfor perifertvirkende muskelrelakserende midler. Hos slike pasienter har folkodin en betydelig stimulerende effekt på IgE-antistoff-produksjonen.

Sytten pasienter ble randomisert til en ukes inntak av små doser hostesaft som inneholdt folkodin eller guaifenesin. De primære variablene IgE-antistoff overfor folkodin, morfin og suksametonium og total-IgE ble målt i serum før og fire og åtte uker etter eksponering.

Pasienten som var eksponert overfor folkodin fikk en stor økning i nivåene av antistoff overfor folkodin, morfin og suksametonium der den mediane proporsjonale økningen relativt til utgangsnivået var henholdsvis 39,0, 38,6 og 93,0. Median proporsjonal økning i total-IgE var 19,0. Ingen endringer ble observert i gruppen som var eksponert overfor guaifenesin.

Serumnivåer av IgE-antistoff assosiert med allergi overfor perifertvirkende muskelrelakserende midler øker signifikant hos sensibiliserte pasienter etter eksponering for folkodin i hostesaft. Disse funnene støtter hypotesen at folkodin-inntak kan være en faktor i utvikling eller økning av IgE-sensibilisering overfor muskelrelakserende anestesimidler i den norske befolkningen. Siden mars 2007 er folkodin trukket fra det norske markedet.

Denne studien inngår i en avhandling som skal forsvares ved disputas våren 2008.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Harboe T, Johansson SG, Florvaag E, Oman H

Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents.

*Allergy* 2007 Dec;62(12):1445-50.

PMID: 17983379

## Behandling av sosial fobi og panikklidelse med en trinnvis behandlingsmodell

Prosjektansvarlig: **Thomas Haug** (thomas.haug@psykp.uib.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Behandling av angst med kognitiv atferdsterapi og selvhjelp via Internett

**Forskning viser at kognitiv atferdsterapi er effektiv ved behandling av angstlidelser. Selvhjelpsbehandling via Internet er en mulig måte å gjøre denne behandlingen mer tilgjengelig og kostnadseffektiv. En trenger imidlertid mer kunnskap om faktorer som øker effekten av selvhjelpsbehandling, og hva som kjennetegner personer som har nytte av denne typen behandling.**

Dette prosjektet er en del av et større prosjekt kalt "Angst hos barn og voksne. Kartlegging og behandling." Formålet med hovedprosjektet er å undersøke effekten av ulike former for behandling av angst. Behandlingen vil gjennomføres i ordinære poliklinikker. Pasienter som deltar i hovedstudien vil først få en time med undervisning med hva angst er og hvordan det kan mestres. Etter dette vil pasienter som ikke har blitt markant bedre bli tilfeldig fordelt til enten kognitiv atferdsterapi (KAT) eller selvhjelpsbehandling via Internet. I KAT- delen vil behandlingen foregå sammen med en behandler på en poliklinikk. I selvhjelpsdelen vil pasienten få tilsendt informasjon og øvelser via Internet som de i hovedsak gjør på egen hånd. Pasienten vil her ikke ha kontakt med en behandler med unntak av en ukentlig telefonsamtale på ca 10 minutter. Det tematiske innholdet og rasjonale for å jobbe med angst i de to ulike behandlingene vil være ganske likt. Pasienter som har gjennomført selvhjelpsbehandling men ikke oppnådd markant bedring vil gå videre til kognitiv atferdsterapi hos en behandler. I mitt prosjekt vil jeg undersøke hva som kjennetegner pasienter som har effekt av de ulike behandlingsmetodene vi skal bruke i hovedprosjektet. Jeg vil også undersøke prosesser som skjer i behandlingen, blant annet i hvilken grad det at pasientene opplever å ha en form for allianse til sin behandler, sin innvirkning på resultatet av behandlingen. Hovedprosjektet vil starte opp 1. mars 2008.

I løpet av 2007 har vi gjennomført et pilotprosjekt på selvhjelpsbehandlingen som skal brukes i hovedstudien. Deltagere var personer med panikklidelse eller sosial fobi som var rekruttert gjennom annonse i avisen. Behandlingen gikk over 10 uker. Deltagerne fikk hver uke tilgang på en ny modul som inneholdt informasjon og øvelser basert på kognitiv atferdsterapi for panikklidelse eller sosial fobi. På slutten av hver modul gjorde de en kunnskapstest for å sjekke om de hadde fått med seg den viktigste informasjonen. I tillegg hadde deltagerne mot slutten av hver modul en telefonsamtale med en prosjektmedarbeider.

27 deltagere startet opp med selvhjelpsbehandling for panikklidelse mens 5 deltagere startet opp behandling for sosial fobi. Av disse var det 9 deltagere som av ulike grunner valgte å avslutte behandlingen før de hadde gjennomgått alle modulene. Studien er nylig avsluttet og alle analyser av data er derfor ikke gjennomført. De foreløpige resultatene indikerer imidlertid at behandlingen for panikklidelse har vært effektiv for denne deltagergruppen. Deltagerne rapporterer som gruppe å være mindre redd for kroppslige symptomer forbundet med panikkanfall og å ha mindre negative fortolkninger av kroppslige symptomer forbundet med angst. De rapporterer også å ha mindre grad av unngåelse av situasjoner de tidligere unngikk på grunn av angst. Det må understrekes at dette er foreløpige resultater, og at endelige konklusjoner av studien må avventes til alle analyser er gjennomført. Vi vil også undersøke nærmere hva som kjennetegner pasienter og behandlingsforløp som er forbundet med effekt av behandlingen.

Vi jobber for tiden også med en oversiktsartikkel for selvhjelpsbehandling via Internet for angstlidelser. Vi vil her blant annet se på sammenhengen mellom kontakt mellom behandler og pasient og resultat av selvhjelpsbehandling via Internet. Disse studiene kan være med på å øke forståelsen av hvordan en kan gjøre behandling av angstlidelser mer effektiv og tilgjengelig, og hva som kjennetegner pasienter som nyttegjør seg ulik behandling.



## **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  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Væskelekkasje og cerebral metabolisme ved bruk av hjertelungemaskin**

**Selv om bruk av hjertelungemaskin er en etablert praksis, er det fortsatt uavklarte spørsmål når det gjelder den optimale gjennomføringen. Vi har siden primo 2004 studert forholdet mellom blodtrykk/blodstrøm på den ene siden og kroppens væskeomsætning og hjernens metabolisme på den andre siden. Resultatet er presentert i en doktorgrad som ble levert til vurdering i september 2007.**

Blodtrykket og kroppens totale blodstrøm er to faktorer som i stor grad bestemmer hvor mye oksygen og glukose de enkelte organ får tilført. Dette gjelder generelt så vel som ved bruk av hjertelungemaskin. Andre prosesser som for eksempel væsketransporten ut av blodårene, kan teoretisk bli påvirket av blodstrøm og blodtrykk. For å studere dette undersøkte vi unge griser i narkose som ble lagt på hjertelungemaskin i 150 minutter. Denne avhandlingen tar for seg to typer konsekvenser av at en varierer middelblodtrykket og blodstrømmen hos forsøksdyr på hjertelungemaskin:

- A. Netto væskebalanse og væskeutsivning fra blodbanens kapillærer
- B. Biokjemiske og strukturelle forandringer i hjernen som påvirkes av oksygenmangel

#### **Konklusjoner:**

Å senke middelblodtrykket til 40 mmHg med nitroprussid, fører ikke til reduksjon i væskebalansen eller væskelekkasjen på hjertelungemaskin. Middelblodtrykk på 60 – 80 mmHg vha noradrenalin og 40 – 45 mmHg vha fentolamin på hjertelungemaskin gir samme væskebalanse og samme grad av væskelekkasje ut av blodbanen. Blodstrøm på 110 ml/kg/min på hjertelungemaskin gir mer positiv væskebalanse og høyere væskelekkasje enn blodstrøm på 80 ml/kg/min. Middelblodtrykk på ca 40 mmHg på hjertelungemaskin vha nitroprussid eller fentolamin fører til redusert nivå av glukose og øket nivå av laktat, laktat-pyruvat ratio og glyserol. Forandringene er forenelig med en tilstand av utilstrekkelig blodtilførsel. Middelarterietrykk på 40 – 45 mmHg vha fentolamin på hjertelungemaskin, kan være forbundet med skade på mitokondrier.

#### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Bøe O, Husby P  
Elevated flow rate during cardiopulmonary bypass is associated with fluid accumulation.  
J Thorac Cardiovasc Surg 2007 Sep;134(3):587-93.  
PMID: 17723803

Haugen O, Farstad M, Myklebust R, Kvalheim V, Hammersborg S, Husby P  
Low perfusion pressure during CPB may induce cerebral metabolic and ultrastructural changes.  
Scand Cardiovasc J 2007 Oct;41(5):331-8.  
PMID: 17852788

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Hammersborg S, Husby P  
Intraoperative fluid balance during cardiopulmonary bypass: effects of different mean arterial pressures.  
Perfusion 2007 Jul;22(4):273-8.  
PMID: 18181516

## Klinisk, radiologisk og nevropsykologisk evidens for at intrakranielle araknoidale cyster bør opereres

Prosjektansvarlig: **Christian Andre Helland** (chhe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Araknoidale cyster – En klinisk, radiologisk og molekylærbiologisk studie

**Araknoidale cyster er godartede, medfødte misdannelser i en av hjernehinnene (araknoidea), hvor en splitting av hinnen gir opphav til et hulrom (cyste) som inneholder væske under trykk. Hvorfor slike cyster oppstår, hvordan de oppfører seg over tid, og hvordan omgivende hjernevevs funksjon endres som følge av cysten, er uavklarte spørsmål**

Araknoidale cyster er godartede, medfødte misdannelser i en av hjernehinnene, den såkalte spindelvevshinnen (araknoidea), hvor en splitting av hinnen gir opphav til et hulrom (cyste) som inneholder væske under trykk. De kan opptre både intrakranielt (hyppigst) og i relasjon til ryggmargen. Hyppigst forekommer de i spalten mellom pannelapp og tinninglapp i midtre skallegrop. Cysten komprimerer omgivende hjernevev, og avhengig av hvor cysten ligger gir dette ulike symptomer hos pasientene. De vanligste symptomene er hodepine, epilepsi og kvalme/svimmelhet, men cystene kan også gi forstyrrelser i hjernens tankevirksomhet, såkalt kognitive forstyrrelser. Disse kan det være vanskeligere å finne, med mindre man leter spesielt etter dem med nevropsykologiske undersøkelser. Vanlige kriterier for kirurgisk behandling (dekompresjon) av slike cyster er ikke alltid anvendbare på denne pasientgruppen. Det hersker fortsatt uenighet nasjonalt og internasjonalt om i hvilken grad slike pasienter skal opereres og eventuelt hvordan dette bør gjøres. Hvorfor slike cyster oppstår, om de endrer seg over tid (vokser eller minker), og om funksjonsforandringene i hjernen er varige, eller bedres etter fjerning av cysten, er heller ikke belyst i særlig grad.

Vi benytter en kombinasjon av vanlige undersøkelser (klinisk undersøkelse og CT/MRI-undersøkelser av hjernen), og funksjonelle undersøkelser (nevropsykologiske tester, funksjonelle MRI-undersøkelser) i utredningen av og indikasjonsstilling for kirurgi hos disse pasientene. Dette gjentar vi ved senere kontroller for å sammenlikne, og se om det foreligger en postoperativ endring. Tidligere har vi undersøkt grupper av disse pasientene i forhold til noen funksjoner av hjernen. Vi holder nå på med å kartlegge langtidsresultater etter kirurgisk behandling (kliniske og radiologiske, men også pasientenes egenopplevde resultater etter behandling), samtidig som vi forsøker å få en grundigere forståelse av de forandringer i hjernens funksjon som cystene medfører (og hvordan funksjonsforandringene endrer seg etter behandling). Foreløpige resultater er gode. En meget stor andel av pasientene blir enten kvitt sine plager, eller har meget beskjedne symptomer etter operasjonen. De funksjonelle forandringene i hjernen bedres også hos en meget stor andel av pasientene, tydende på at cysten ikke lager varige strukturforandringer i hjernevevet, men bare nedsetter funksjonen i de aktuelle hjerneavsnitt midlertidig. Svært viktig er det også at ingen av pasientene får alvorlige bivirkninger av behandlingen. Vi undersøker også hvilken rolle trykket inne i cystene spiller for pasientenes kliniske plager.

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.

#### **4 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Helland CA, Wester K

Intracystic pressure in patients with temporal arachnoid cysts: a prospective study of preoperative complaints and postoperative outcome.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Jun;78(6):620-3. Epub 2006 des 8

PMID: 17158556

---

Helland CA, Wester K

A population based study of intracranial arachnoid cysts: clinical and neuroimaging outcomes following surgical cyst decompression in adults.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Oct;78(10):1129-35. Epub 2007 feb 13

PMID: 17299015

Gundersen H, Helland CA, Raeder MB, Hugdahl K, Wester K

Visual attention in patients with intracranial arachnoid cysts.

J Neurol 2007 Jan;254(1):60-6. Epub 2007 feb 14

PMID: 17508140

Helland CA, Wester K

Monozygotic twins with mirror image cysts: indication of a genetic mechanism in arachnoid cysts?

Neurology 2007 Jul;69(1):110-1.

PMID: 17606888

## **Kardiopulmonal funksjon hos barn og unge voksne med hypertrofisk kardiomyopati**

Prosjektansvarlig: **Asle Hirth**. (ahir@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Ny bildediagnostikk for monitorering av hjertemuskelens funksjon**

**Ultralyd av hjertet er den viktigaste undersøkinga for diagnose og oppfølging av medfødt hjertesjukdom hjå barn og vaksne. I dette prosjektet ynskjer me å sjå om ny teknologi kan bidra til auka livskvalitet og overleving i denne pasientgruppa**

Haukeland Universitetssjukehus er eitt av to senter i Noreg med kompetanse innan medfødde hjartefeil hjå vaksne. Nasjonalt og internasjonalt samarbeid er avgjerande innan dette feltet då antal pasientar på kvart senter oftast er for lite til å utvikle og oppretthalde høg kompetanse. Dette gjeld både i klinisk og forskningsmessig samanheng.

Me har i samarbeid med University Hospital Birmingham, Queen Elizabeth Hospital, i perioden 2005/2006 undersøkt vel hundre pasientar (halvparten med medfødte hjartefeil, den andre halvparten pasientar med kronisk nyresjukdom og risiko for utvikling av sjukdom i hjertemuskel). Studien inkluderte ultralydundersøking av hjertet med moderne ultralydsutstyr (vevsdoppler). I tillegg gjennomgjekk undergrupper av pasientane lungefunksjonsmåling, belastningstesting på tredemølle og/eller MR av hjertet.

Vår første publikasjon viser at vevsdoppler kan påvise forandringar i hjertemuskelens funksjon hjå pasientar med kronisk nyresjukdom lenge før pasienten utviklar hjertesymptom.

Vår andre publikasjon vil omhandle metodane som er brukt i studien. Nokre av metodane er så tidkrevjande at ein vanskeleg kan tenkje seg at dei kan brukast i ein travel klinisk kvardag. Vår hypotese er at dei nyaste, mindre tidkrevjande metodane er like gode eller betre enn det som har vore brukt tidlegare.

Vår tredje og fjerde publikasjon vil sjå på nytten av ultralydbasert teknologi samanlikna med avansert MR teknologi i monitorering av hjertesjukdom hjå pasientar med medfødt transposisjon av dei store arterier og atrial switch, samt pasientar med kronisk nyresjukdom.

Vår siste publikasjon skal undersøke samanhengen mellom funksjonsnivå (kardiopulmonal testing) og ultralydfunn hjå pasientar med medfødt transposisjon av dei store arterier og atrial switch. Pasientar med medfødt hjartefeil og pasientar med kronisk nyresjukdom har risiko for utvikling av alvorleg hjertesvikt i vaksen alder. Vårt prosjekt evaluerer nye undersøkingsmetodars kliniske nytte i den rutinemessige oppfølginga av desse pasientane. Det å kunne påvise endring/forverring i hjartefunksjon på eit tidleg tidspunkt vil ha betydning for den medisinske behandlinga, livskvalitet og framtidsutsiktene for desse pasientane

## 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.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Brystsmerter, meir enn hjarteskjdom

**Vi har utvikla ein metode for å studere funksjonen til spiserøyrret (øsofagus) hjå friske, og spesielt hjå personar med smerter i brystet utan kjent årsak. Metoden vil vi nytte til å kartlegge motilitet (rørsle) og biomekaniske forhold i øsofagusveggen hjå personar med slike smerter, ofte kalla funksjonelle / ikkje kardielle brystsmerter.**

Vi ynskjer å kartleggje samanhengar mellom øsofagus sin funksjon og smerter lokalisert til brystet, i ein pasientpopulasjon. Smerta er uforklarlege, sitt midt i brystet, og er av ikkje brennande karakter. Årsaka til smerta er ikkje godt undersøkt og gode forklaringsmodellar har vi ikkje. 2-5 % av akutte innleggingar i sjukehus med diagnosen brystsmerter får ikkje ein meir spesifikk diagnose enn brystsmerter.

Hypotesen: Pasientane, i motsetnad til normale frivillige, har 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 føre til smerter via ulike mekanismar.

Biomekanikk er mekanikk nytta i biologien. Den gjev ei matematisk forklaring av den mekaniske framferda til eit organ. I biomekanikk er det viktig å forstå relasjonar mellom stress (kraft pr. eining tverrsnittets 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 med prosjektet er m.a. å forstå dei biomekaniske forholda i øsofagus, og relatere desse til smertemekanismar i 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\*). Montert er storleiken (6x5.9) cm og kan utvidast til 3 cm når ein fyller den med inntil 60 ml vatn. Inne i ballongen er det plassert ein ultralyd- og ein laser Doppler- eining. Ballongen med vatn gjev det vindauget vi må ha for å få eit godt ultralyd-bilete. 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. Symptoma er viktige å rapportere, og det vert utført kontinuerleg av den undersøkte personen mha. ein elektronisk symptom skala frå 0-10 kor 5 er smerteterskel og 10 er maksimal smerte. 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 har teke i bruk ultralyd og laser Doppler, dermed får vi meir informasjon.

I 2003-4 har vi gjort studium på gris og nokre få friske frivillige, dette er no publisert i eit internasjonalt tidsskrift. I 2005-6 har vi gjennomført den praktiske undersøkinga av 29 friske frivillige i aldersgruppe 25-67 år. I 2007 analyse gjort, abstract publisert og artikkel er innsendt for publisering.

Fysiologiske forhold i øsofagus er ikkje godt nok karakterisert. Ikkje-kardielle / funksjonelle brystsmerter er eit problem hjå ei relativ stor gruppe pasientar. Det er ei påkjenning for pasientane at smertene er tilbakevendande og uforklarlege. Pasientar opplever repeterande utgreiingar utan at ein

finn nokon primær årsak til problemet. Vi ser det som viktig å setje lys på dette problemet og meiner at metoden vi har utvikla vil kunne gje svar på spørsmål omkring årsaksforholda.

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Hoff DAL, Gregersen H, Ødegaard S, Gilja OH, Hatlebakk JG.

Distensjonsutløyst smerte i øsofagus hjå friske korrelerer med vegg-stress og -strain, men ikkje med mucosa perfusjon.

Norsk Gastroenterologisk Forenings, Årsmøte, Lillehammer 8-11.02.07

Hoff DAL, Gregersen H, Ødegaard S, Gilja OH, Hatlebakk JG.

Distension-induced pain in the esophagus correlates with wall stress and strain but not with mucosal perfusion in healthy volunt

Gastroenterol. 132:(4), Suppl. S1, Pages x-xvii ,April 2007

## **Epidemiologisk undersøkelse av psykiske lidelser hos voksne med psykisk utviklingshemming**

Prosjektansvarlig: **Oddbjørn Hove** (oddbjorn.hove@helse-fonna.no), Helse Fonna HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Mental disorders in adults with intellectual disability**

**Knowledge of prevalence of mental ill health problems is crucial in planning the volume and content of mental health services. This is of special importance among groups of individuals that for some reason or another have difficulties in articulating, presenting or lobbying for their health needs. One such group is obviously individuals with intellectual disability.**

Prevalence estimates of mental ill health in adults with intellectual disability have been hampered with methodological problems. Depending on sample characteristics, diagnostic methods and the criteria used; prevalence estimates have varied between 7% and 97%. Recent studies have shown overall rates of mental disorders between 22% and 32% when problem behavior is excluded, and 37% when problem behavior is included.

Recently, the diagnostic system 'Diagnostic criteria for use with adults with learning disability/mental retardation' [DC-LD] was published by the Royal College of Psychiatrist. As the wide range in previous prevalence estimates in this field also can be attributed to the lack of consent regarding diagnostic criteria for individuals with intellectual disability, it is important to develop instruments based on DC-LD-system, as the Psychopathology checklists for Adults with Intellectual Disability (P-AID). P-AID was developed and published as part of the present project. The main goal for developing the latter instrument was to have a screening instrument that gives indices of specific mental disorders and that can be used without costly training of observers, with low logistic expenses and use of time.

The main findings of the present study were that about one in every three adults with intellectual disability showed indices of mental disorder, supporting previous findings of overall prevalence of mental disorders, and that about one in every five showed indices of problem behavior, supporting finding in a recent study on a population of adults with intellectual disability in Glasgow. The present study suggests that mental disorders are more common than problem behavior in adults with intellectual disability and that mental health needs of adults with intellectual disability are higher than in the general population, even when problem behavior is not considered. The overall prevalence of mental and behavioral disorders indicates an overall rate of mental health needs in two in every five adults with intellectual disability. High comorbidity of mental disorders was found. That is, dually diagnosed persons tend to have additional disorders. Consequently, the present study extends previous reports of mental disorders in adults with intellectual disability by presenting detailed data on mental disorders and its comorbidity. The latter is particularly interesting as until now, research has focused on single psychiatric disorder or mental ill-health, not psychiatric comorbidity. The findings in this study contribute to the validity of the P-AID and support the use of diagnostic criterion from the DC-LD in research on mental and behavioral disorders in adults with intellectual disability.

The third and final manuscript in the present project regards the distribution of mental disorders in different degrees of intellectual disability. Earlier studies on this topic are inconclusive as one study indicated a reduced probability of presenting with mental disorders in lower intellectual levels, whereas another study suggests the opposite. Preliminary analysis of our data suggests a non-linear relation, peaking at severe intellectual disability and with the lowest prevalence in adults with profound intellectual disability. This finding may have implication for the principal hypothesis underlying general models of psychopathology, that biological and/or psychosocial vulnerability increases the probability of developing mental disorders.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Hove O, Havik OE

Psychometric properties of Psychopathology checklists for Adults with Intellectual Disability (P-AID) on a community sample of adults with intellectual disability. Res Dev Disabil 2007 Oct. Epub 2007 okt 15

PMID: 17942276

## 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.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Søvn og depresjon etter fødselen - en studie i Rogaland

**Det foreligger i dag lite data om søvnmønsteret til kvinner etter fødselen. Formålet med studien i Rogaland er blant annet å kartlegge hva som er et normalt søvnmønster i barseltiden, og å kartlegge forekomst av søvnproblemer og depressive plager. En ønsker også å undersøke om det kan være en sammenheng mellom disse søvnforstyrrelsene og depresjon.**

Alle kvinner som fødte ved Stavanger Universitetssykehus (SUS) i løpet av ett år (oktober 2005 til september 2006, til sammen 4191 kvinner) mottok et spørreskjema i posten ca. syv uker etter fødsel. Omtrent 2 av 3 kvinner svarte på spørreskjemaet, og de foreløpige resultatene gir et inntrykk av at depressive plager er minst like vanlig i Rogaland som det som tidligere er rapportert fra Østlandsområdet og fra Bergen (9-10 %). Fra litteraturen vet vi at depresjon er minst like vanlig i barselperioden som i andre perioder av livet, og ofte har de samme årsaker. Men det kan oppleves uforståelig og vondt å bli deprimert når en egentlig har det så godt, og burde være lykkelig.

Mange har latt seg engasjere av spørsmålene om søvn, og forteller at de opplever en tydelig sammenheng mellom det å ha mange våkenetter, og det å føle seg nedfor. "Det å spørre en barselkvinne om søvnen er som å snakke med andre om været", sier hovedansvarlig for prosjektet, Signe Dørheim Ho-Yen, og fortsetter: "Alle har synspunkter og erfaringer om dette". Søvnen er noe forstyrret hos de fleste, naturlig nok, siden babyen krever mat og stell også på natten. Men det kan være forskjellig hvordan en reagerer på det. "Selv om mange sliter med søvnvansker og trøtthet i denne perioden, er det vårt inntrykk at noen sliter mer enn andre", sier Ho-Yen. Hoveddelen av studien er bare på selvrapporing av symptomer gjennom spørreskjema. Men 21 kvinner med depressive plager, og 21 kvinner som ikke rapporterte slike plager ble spurt om å være med på en søvnregistrering 9-10 uker etter fødselen. Disse fikk utdelt en søvnbrikke til å ha rundt håndleddet i 14 dager. Samtidig førte de en kort loggbok over søvnen sin hver morgen og kveld. Slik håper vi å få et mer nøyaktig svar på om (og evt. hvordan) søvnen er forskjellig for kvinner som opplever depresjon, og de som ikke gjør det.

Prosjektet i Rogaland er inspirert av erfaringer fra et materiale om depresjon etter fødselen samlet inn i Nepal, og som i løpet av 2006 og 2007 er publisert i to artikler. Resultater fra begge land vil inngå i et doktorgradsarbeid av Signe Dørheim Ho-Yen. Hun er nå stipendiat ved Seksjon for Allmenntilleggsmedisin, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen. Hun arbeider også som konstituert overlege ved Psykiatrisk klinikk, Stavanger Universitetssykehus. Hovedveileder for prosjektet er førsteamanuensis dr. med. Gunnar Tschudi Bondevik ved Seksjon for Allmenntilleggsmedisin, Universitetet i Bergen.

#### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Ho-Yen SD, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B  
 Factors associated with depressive symptoms among postnatal women in Nepal.  
 Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(3):291-7.  
 PMID: 17364302

Ho-Yen SD  
 [Not only nirvana]  
 Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Nov;127(23):3112-4.  
 PMID: 18049510



**1 forskningspublikasjon i 2007**

Ho-Yen SD

Vanlige psykiske lidelser er vanlig også i India

Psykiateren 03/07, s18-20

## Chronic Inflammation and Fibrosis of the Kidney in Hypertension

Prosjektansvarlig: **Michael Hultstrøm** (michael.hultstrom@mcb.uu.se), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**High blood pressure damages the kidneys, which eventually leads to kidney failure and need for dialysis or transplantation. Our project focuses on the mechanisms behind renal damage and protection.**

In our recently published paper in NDT we show that the whole chain of enzymes responsible for collagen deposition is activated in an experimental model of hypertensive renal damage. At the same time there are proteins in the body that inhibit collagen break-down, and we show that one of these are strongly upregulated in hypertensive renal damage.

We now continue with studying these enzymes and proteins in another rat model. We hope to confirm the importance of both the increased deposition and decreased break-down of collagen.

The second area of interest in the project is how the kidney protects itself from the high blood pressure. In this mechanism the most important structure are the afferent arterioles that are responsible for regulating the blood flow to the kidneys. The afferent arterioles protects the functional units of the kidneys by contracting and thereby letting through only part of the blood pressure in the central circulation.

In a paper under preparation we show that in renal hypertensive rats, with a renal artery stenosis, this ability is decreased. This is caused by an increased release of the vaso-dilator nitric oxide, or NO. We have found an increased gene expression of the molecules responsible for providing the raw material for NO production in the afferent arterioles. However, while the NO release is increased only from the vessels of the normal kidney the expression is increased in both the normal and the stenosed kidney.

At present we are studying the functional regulation of NO-synthetase by phosphorylation. This is known to increase NO release and could be an explanation for the different function even when the expression is similar.

The increase of NO release appears to be related both to the decreased function of the kidney with the arterial stenosis and to the increased levels of the hormone Angiotensin II. We have mimicked the effect of the stenosis with out hypertension by removing one kidney. The remaining kidney will then increase its blood flow to be able to function at a higher level, thereby compensating for the removed (or stenotic) kidney. In this model we also see an increased NO release from the afferent arteriole.

Finally we are studying the effect of Angiotensin II by directly infusing it in rats and investigating the effect on the expression of the enzymes that are important in NO synthesis.

In conclusion, we have found an increased ability for collagen deposition as well as an inhibition of collagen break-down and are working on showing that it is a general mechanism in renal hypertensive damage. We have further found an increased NO release from afferent arterioles that makes the kidneys more sensitive to renal damage and are trying to understand the mechanisms behind this more closely.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Hultstrøm M, Leh S, Skogstrand T, Iversen BM

Upregulation of Tissue Inhibitor of Metalloproteases-1 (TIMP-1) and Procollagen-N-Peptidase in Hypertension-Induced Renal Damage.

Nephrol Dial Transplant 2007 Oct. Epub 2007 okt 31

PMID: 17977875

**2 forskningspublikasjoner i 2007**

Hultström M. Skogstrand T. Helle F. Iversen BM.

The mRNA expression of eNOS, iNOS and L-arginine transporters in the afferent arterioles (AA) of 2K1C hypertensive rats  
Abstract at Experimental Biology 2007, The FASEB Journal. 2007;21:755.13

Skogstrand T. Hultström M. Leh S. Iversen BM.

Protein expression of factors involved in the development of renal interstitial fibrosis in old SHR  
Abstract at Experimental Biology 2007, The FASEB Journal. 2007;21:755.12

## **Flermodal behandling av spiserørskreft ved Haukeland Universitetssykehus 1996-2005.**

Prosjektansvarlig: **Meysan Hurmuzlu** (meysan.hurmuzlu@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Spiserørskreft er en alvorlig sykdom med dårlig prognose. Kirurgi alene har vært den standard behandlingen med 5-års overlevelse på ca 25 %. Siste årene har kombinert behandling med cellegift og stråleterapi vist økende overlevelse hos pasienter med denne kreftform. Denne behandlingen er tatt i bruk i HUS fra 1996. I dette prosjektet undersøkes om denne behandlingen øker antall pasienter som blir helbredet.**

Det diagnostiseres cirka 170 nye tilfelle av spiserørskreft per år i Norge. Forekomsten er 3 ganger så høy hos menn som hos kvinner. Studier blant annet fra Haukeland Universitet Sykehus (HUS) har vist en 5-års overlevelse på 20-25 % med bare kirurgi. Resultatene ved kirurgisk behandling er best ved tidlige sykdoms stadier. Det er nesten ingen langtidsoverlevende etter primær spiserørsoperasjon ved avanserte stadier. Det er derfor av største betydning å studere nye behandlingsmetoder med tanke på bedret overlevelse for denne pasientgruppen.

Flere studier har vist at en kan forsterke effekten av strålebehandling ved flere kreftformer ved å gi kjemoterapi samtidig med strålebehandling, og øke andelen pasienter som blir helbredet. Slike data foreligger også ved spiserørskreft. Det er også studier som viser at høyere strålingsdoser kan øke sannsynligheten for helbredelse. Samtidig er det påvist at kombinert cellegift med strålebehandling assosiert med økte bivirkninger og toksisitet.

Behandlingen av spiserørskreft er en etablert regionfunksjon ved HUS. Fra 1996 startet vi med høy-dose kjemoradioterapi til pasienter som ikke fikk tilbud om operativ behandling. Medio 2000 startet vi med preoperativ kjemoradioterapi etterfulgt av spiserørsreseksjon. I vårt prosjekt analyserer vi resultatene av denne kombinerte behandlingen som ikke er brukt i andre sykehus i Norge. I vårt prosjekt har vi økt stråledosen til 66 Gy/33 fraksjoner og samtidig administrert cellegift (Cisplatin 100 mg/ kur og 5-Fluorouracil 5000 mg/ kur), totalt 3 kurer.

Vi vil sammenligne resultatene fra denne behandlingen med resultatene fra en pasientgruppe som fikk kirurgisk behandling alene. Et vesentlig spørsmål er om denne kombinerte behandlingen kan bedre resultatene ved denne kreftformen, om den er godt tolerert av pasientene og pasientenes livskvalitet etter denne behandlingen.

Akutte bivirkninger av kjemoradioterapi med hensyn på subjektive og objektive parametre er undersøkt. Det foreløpige resultatene viser at risiko faktorer som øker denne behandlingens bivirkninger er høy alder, å være kvinne, vekttap, almenntilstand => grad 2 og alkoholisme før behandlingen.

Vi tror at denne høydose kjemoradioterapi er best egnet for pasienter < 60 år, som har almenntilstand 0-1 og som ikke har alvorlig vekttap. Bruk av granulocyt-colony stimulerende faktor kan være effektiv i reduksjon av neutropeni og infeksjoner forårsaket av behandlingen og bør brukes rutinemessig med høy-dose behandlinger for spiserørskreft.

Også bivirkninger av denne høydose stråling mot normale risiko organer er vurdert. NTCP (normal tissue complications probability) kalkuleringer var utført for hjertet og lungene som er kritiske risiko organer i denne behandlingen. Det er brukt begge, probit og relative seriality NTCP modeller med forskjellige parametre for å måle mulige skader. Foreløpige resultater viser at den brukte stråleteknikken gir god målvolument (svulst) dekkningen. Den muliggjør også for dose økning opp til 66 Gy mot svulst med akseptable doser mot organer i risiko, selv om hjertets NTCP verdi indikerer at behandlingen induserer økende risiko for hjerte bivirkninger.

## Optimering av strålebehandling med tarm som risikoorgan

Prosjektansvarlig: **Liv Bolstad Hysing** (liv.bolstad.hysing@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Optimering i strålebehandling

**I denne studien har vi samanlikna korleis indre organbevegelsar påverkar utfallet frå strålebehandling av lokalavansert prostatakreft med ein ny og ein gamal strålebehandlingsteknikk.**

Ioniserande stråling er blitt brukt for å behandle kreft i meir enn ein mannsalder. Likevel er strålebehandling ei behandlingsform i kontinuerlig endring grunna teknologiutvikling og metodane som vert brukte i dag skil seg difor frå dei som vart nytta for fem til ti år sidan. Ei, i teorien gamal, men i praksis relativt ny behandlingsform er såkalla Intensitets-Modulert RadioTerapi (på kortform; IMRT).

For di ioniserande stråling er like skadeleg for friske celler som for kreftceller, og fordi strålinga som regel må gå igjennom friskt vev for å nå svulsten, vil strålebehandling alltid medføre ein risiko for biverknader, men denne kan reduserast med nye teknikkar som til dømes IMRT. Det er likevel ikkje rett fram korleis ein best mogleg kan utnytte potensialet som ligg i IMRT til å gje ei enno betre behandling enn den vi gir i dag. Med dette prosjektet håper vi å finne metodar for å betre utnytte dette potensialet med fokus på strålebehandling av svulstar i bekkenområdet (til dømes ved behandling av prostatakreft, blærekreft eller gynekologisk kreft).

Vanlegvis vert strålebehandlinga (både standard og IMRT) tilpassa kvar einiskild pasient ved hjelp av eit CT-scan som viser pasienten sin indre geometri på eit tidspunkt før behandlinga startar. Det er viktig å hugse på at dette berre er ein statisk modell av pasienten og at mykje kan endre seg undervegs i behandlinga som vert gitt over fleire fraksjonar og varer typisk frå 5-7 veker. I bekkenet kan til dømes luftbobler i tarmen og blærefylling påverke forma og posisjonen til både svulsten og dei omkringliggende friske organa.

Tradisjonelt har ein brukt ein sikkerhetsmargin omkring svulsten for å korrigere for geometriske usikkerheiter. Med standard kurativ strålebehandling fokuserer ein først og fremst på å gje ein tilstrekkelig stråledose til svulsten med margin. Kva som er teknisk mogleg samt om pasienten har ein 'heldig' eller 'uheldig' indre geometri avgjer då sannsynet for biverknader. For strålebehandling i bekkenet vil ein såkalla 'uheldig geometri' typisk vere at pasienten har mykje tynntarm - som er svært strålesensitiv - liggande inni eller svært nærme behandlingsvolumet. Om dette fører til at den estimerte risikoen for biverknader er for stor må ein eventuelt redusere dosen til svulsten, noko som igjen reduserer sannsynet for at ein klarer å ta livet av alle kreftcellene.

IMRT vert ofte omtala som skreddarsydd strålebehandling. Dette kjem av at denne teknikken har færre avgrensingar enn standard strålebehandling og at ein difor står mykje friare til å kunne forme dosen i pasienten. Ved hjelp av CT-modellen kan ein med denne teknikken optimalisere dosefordelinga i pasienten til både å gje ein like høg dose til svulsten med marginar som før og samstundes redusere dosen til dei mest kritiske friske organa (som til dømes tynntarm for bekkenbestråling). Det er først og fremst pasientane med ein 'uheldig' indre geometri som har nytte av IMRT.

Problemet med å forme dosefordelinga til å unngå dei mest kritiske friske organa slik dei er framstilt på CT-modellen, er at ein kan ende opp med ei behandling som er meir sensitiv ovanfor organbevegelsar. Vi hadde difor ein hypotese om at IMRT var mindre robust ovanfor organbevegelsar enn standard strålebehandling og har undersøkt om den teoretiske forbetringa med IMRT for behandlinga av lokalavansert prostatakreft faktisk er tilstade når ein også tek omsyn til at organa beveger seg.

Ved hjelp av CT-scan teke undervegs i behandlinga kunne vi analysere verknaden av organbevegelse både på IMRT og standard strålebehandling og samanlikne dei to behandlingsformene opp mot kvarandre. Eit viktig resultat var at IMRT kjem betre ut enn standard strålebehandling også når ein tek omsyn til organbevegelse. Likevel finnast det eit forbettringspotensial for å gjere IMRT behandlinga mindre sensitiv for organbevegelse.

### **3 forskningspublikasjoner i 2007**

Hysing LB

Optimering i strålebehandling med tarm som risikoorgan  
Norsk Stråleterapimøte, Bergen

Hysing LB, Kvinnsland Y, Lord h and Muren LP

Planning organ at risk volume margins for organ motion of the intestine  
MedFys2007, Bergen

Hysing LB, Skorpen TN, Fjellsbø LB, Helle SI and Muren LP

Intestine, rectum and bladder doses based on repetitive CT imaging in IMRT of pelvic lymph nodes for prostate cancer  
9th biennial ESTRO meeting on physics and radiation technology for clinical radiotherapy, Barcelona

## Molekylære mekanismer og stamcellemarkører ved kreft i bukspyttkjertelen

Prosjektansvarlig: **Heike Immervoll** (hkim@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### 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, sier prosjektleder og overlege Heike Immervoll.**

Svulst i bukspyttkjertelen (pankreas) er en fryktet kreftsykdom. Den vanligste typen, kalt ductalt 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.

Immervoll forteller at målet med prosjektet er å undersøke om en kan knytte nye molekylære markører til pankreaskreft. Slike markører kan være både mutasjoner i arvestoffet og bestemte proteiner som arvestoffet koder for, og de skal brukes til studier av svulstenes vekst og differensiering. Prosjektet inkluderer oppbygging av en biobank av pankreassvulster fra pasienter operert ved Kirurgisk avdeling og diagnostisert ved Avdeling for patologi, Gades institutt gjennom de siste fem årene. - Dette materialet har vi undersøkt for mutasjoner i tre gener (KRAS, BRAF, EGFR) som alle er involvert i kontroll av celleveksten. Vi fant en meget høy frekvens av KRAS-mutasjoner, mens de to andre genene ikke viste forandringer, sier overlege Immervoll.

Også proteiner som kan tenkes å være markører for stamceller, blir analysert i prosjektet. Immervoll har studert proteinet CD133 som er karakteristisk for mange celler med stamcelleegenskaper. CD133 ble påvist både på cellenes overflate og inni cellene. Fordelingen så ut til å variere alt etter hvordan cellene var organisert i vevet. CD133 ble uttrykt i normal pankreas og i over 80 % av pankreassvulstene, men pasientenes overlevelse var uavhengig av mengden CD133 i kreftvevet. Immervoll vil nå se på proteinet CD44, som har vært rapportert brukt til isolering av stamceller med kreftegenskaper fra pankreassvulster.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Chekenya M, Immervoll H  
NG2/HMP proteoglycan as a cancer therapeutic target.  
Methods Mol Biol 2007;361():93-117.  
PMID: 17172708

Sakariassen PØ, Immervoll H, Chekenya M  
Cancer stem cells as mediators of treatment resistance in brain tumors: status and controversies.  
Neoplasia 2007 Nov;9(11):882-92.  
PMID: 18030356

## Vekststudien i Bergen - Anthropometrisk studie av friske norske barn

Prosjektansvarlig: **Pétur B. Júlíusson** (Petur.Juliusson@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

**Barnas vekst og utvikling er dynamisk og reflekter til dels omgivelsene. Sekulære trender i barnas høyde, samt sluthøyde, har vært beskrevet de siste hundre år og gjenspeiler bedre trivsel, forbedret ernæring og færre infeksjoner. De siste 20-30 årene har det også foregått nokså raske og store endringer i vekt hos barn og voksne.**

I vårt forskningsprosjekt ønsket vi å kartlegge norske barns vekst- og vektutvikling. Første norske vekstkurvene ble utarbeidet i Bergen på 1950-tallet og de vekstkurvene som er i bruk i Norge i dag for barn eldre enn 4 år, er utarbeidet med utgangspunkt i datamateriale innsamlet i Bergen 1971-4.

I perioden november 2003 – desember 2006 ble barn i alderen 0-19 år målt på helsestasjoner, barnehager og skoler i Bergen. Totalt ble over 8000 målt og inkludert i studien som har den hensikt å skaffe oppdatert informasjon om vekst- og vektparametere hos barn i Norge. Målinger av lengde/høyde, sittehøyde, armspenn, underarms- og leggglengde, hodeomkrets, vekt, mageomfang og hudfolder, ble utført. I 2006-7 ble over spørreskjema sendt ut til over foresatte til alle barn som var under 15 år på måletidspunktet. Hensikten med spørreskjemaet er å kartlegge faktorer som kan påvirke vekst- og vektutviklingen. Ca. 67 % har besvart spørreskjemaet.

Studiens første publikasjon (Acta Paediatrica, 2007) sammenlignet målinger av vekt mot høyde og hudfolder mot alder (triceps og subscapularis) til 4115 friske barn målt i 2003-6 med like målinger utført av Per Erik Waaler 1971-4 i Bergen. Kun etnisk norske barn ble inkludert i denne analysen for å gjøre den sammenlignbar med Waalers studie. I materialet fra Vekststudien i Bergen lå 18 % av guttene og 20,1 % av jentene i alderen 4-15 år over 90-prosentilen for vekt mot høyde i Waalers studie. For hudfoldene var endringen noe større, for triceps lå 30% av guttene og 28% av jentene over 90-prosentilen til Waalers studie, for subscapularis var samme tall henholdsvis 26,5% og 25,9%. Forekomsten av overvekt og fedme var 12,5 % og 2,1 % hos gutter, og 14,8 % og 2,9 % hos jenter (IOTF internasjonale grenseverdier). Studien viser at økningen i vekt mot høyde fra 1970-tallet er sammenlignbare med utviklingen i andre Nord- og Vesteuropiske land.

Høsten 2007 ble det utarbeidet nye norske vekstkurver for barn i alderen 0-19 år. Disse er nå sent inn til publikasjon i Tidsskrift for Den norske legeforening i lag med en artikkel som sammenligner de nye kurvene med de tidligere. Norske skolebarn er høyere i dag enn på 1970-tallet, med økning i medianen (50-prosentilen) for høyde med opp til 3,4 cm hos gutter og 2,5 cm hos jenter sammenlignet med Waalers studie.

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007

Júlíusson PB, Roelants M, Eide GE, Hauspie R, Waaler PE, Bjerknes R

Overweight and obesity in Norwegian children: secular trends in weight-for-height and skinfolds.

Acta Paediatr 2007 Sep;96(9):1333-7.

PMID: 17718787

### 2 forskningspublikasjoner i 2007

Juliusson PB, Roelants M, Eide GE, Hauspie R, Waaler PE, Bjerknes R

Overweight and obesity in Norwegian children: Secular trends in weight-for-height and skinfolds

Hormone Research 2007;68(suppl):136

Juliusson PB, Roelants M

Internasjonal definisjon av overvekt og fedme hos barn: Noe for bruk i Norge?

Pediatrisk Endokrinologi 2007;21:29-32



## Ernæring, livsstil, homocystein, betain og genetisk variasjon

Prosjektansvarlig: **Svetlana Konstantinova** (svetlana.konstantinova@isf.uib.no), UiB  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Choline, Betaine and Components of the Metabolic Syndrome

**Choline is involved in the synthesis of phospholipids, including blood lipids, and is the immediate precursor of betaine, which serves a methyl group donor in a reaction converting homocysteine to methionine. Several CVD risk factors are associated with plasma homocysteine, whereas little is known about their relationship to choline and betaine.**

We examined the relation of plasma choline and betaine to smoking, physical activity, body mass index, percent body fat, waist circumference, blood pressure, serum lipids and glucose in a population-based study. The Hordaland Health Study (HUSK) was conducted from 1997 to 1999 as a collaboration between the National Health Screening Service (now the Norwegian Institute of Public Health), The University of Bergen and local health services. Of the total sample of 9187 men and women born 1925-27 and 1950-51 who were invited to participate in this substudy of HUSK, 7074 (77%) agreed to participate.

Some established cardiovascular disease (CVD) risk factors, including age, sex, smoking, physical activity and total homocysteine levels are associated with plasma choline and betaine. For these factors, the differences associated with elevated choline and betaine was essentially in the same direction, which could be expected for metabolites with a positive correlation and a close metabolic link.

The most notable finding from the present study is that betaine is inversely associated with several components of the metabolic syndrome in the direction that decreases cardiovascular risk. These factors include BMI, percent body fat, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, non-HDL (high density lipid) cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides.

Choline shows associations with BMI, body fat, waist circumference, HDL cholesterol, triglycerides and blood glucose in the opposite direction (to betaine) but no association with non-HDL cholesterol and blood pressure. Thus, betaine and choline are related to components of the metabolic syndrome, but in opposite direction, in spite of their close metabolic connection and positive correlation.

Central obesity and increased biologic activity of the upper visceral adipose tissue with excessive flux of fatty acids are regarded as primary factors of the metabolic syndrome, leading to insulin resistance and atherogenic dyslipidemia. A general mitochondrial dysfunction prevails in the metabolic syndrome, which may involve choline oxidation to betaine that takes place in the inner mitochondrial membrane.

The present study demonstrates that key components of the metabolic syndrome related to body composition, blood lipids and glucose predict plasma choline and betaine; elevated choline was associated with a high and elevated betaine with a low CVD risk profile. These observations should motivate future studies on the relation of choline and betaine to the cluster of CVD risk factors associated with the metabolic syndrome.

#### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Berstad P, Konstantinova SV, Refsum H, Nurk E, Vollset SE, Tell GS, Ueland PM, Drevon CA, Ursin G  
Dietary fat and plasma total homocysteine concentrations in 2 adult age groups: the Hordaland Homocysteine Study.  
Am J Clin Nutr 2007 Jun;85(6):1598-605.  
PMID: 17556699

Konstantinova SV, Vollset SE, Berstad P, Ueland PM, Drevon CA, Refsum H, Tell GS  
Dietary predictors of plasma total homocysteine in the Hordaland Homocysteine Study.  
Br J Nutr 2007 Jul;98(1):201-10. Epub 2007 mar 29  
PMID: 17391553

**2 forskningspublikasjoner i 2007**

Svetlana V. Konstantinova, Grethe S. Tell, Stein Emil Vollset, Ottar Nygård, Øyvind Bleie, Per Magne Ueland.  
'Divergent associations of plasma choline and betaine with components of the metabolic syndrome. The Hordaland Health Study'. Submitted to The Journal of Nutrition.

Konstantinova S., Grethe S. Tell, Stein Emil Vollset, Ottar Nygård, Øyvind Bleie, Per Magne Ueland.  
"Predictors of plasma choline and betaine: The Hordaland Homocysteine Study".  
6th Conference on Homocysteine Metabolism. World Congress on Hyperhomocysteinemia. Saarbrücken (Germany), June 5-9, 2007. Abstracts P93. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2007, 45 (5): A18-19.

## Kronisk nyresvikt: Patogenese og behandlingsopsjoner

Prosjektansvarlig: **Sabine Leh** (sleh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Patogenese av kronisk nyresvikt

**Kronisk nyresvikt viser en "common final pathway" av morfologiske forandringer i nyren. Patogenesen av disse vevsforandringene er bare delvis oppklart.**

Forekomst av kronisk nyresvikt har økt bestandig og sykdommen representerer en stor utfordring for helsevesen og økonomi i vestlige land. Kronisk nyresvikt har et bredt spektrum av årsaker men viser lignende vevsforandringer i nyren som er karakterisert av fokal og segmental glomerulosklerose (dvs. partiell arrdannelse i filtrasjonsnøstene), tubulusatrofi (svinn av nyrekanalene) og interstitiell fibrose (sykelig økning av bindevev). Det er bare delvis oppklart hittil hvorfor og i hvilken rekkefølge disse vevsforandringene oppstår. Økt forståelse av disse mekanismer vil gi nye muligheter til forebygging og behandling.

Man antar at fokal og segmental glomerulosklerose vil forstyrre blodstrømmen til kapillærene (de ytterste forgreninger av blodårene), som forsyner nyretubuli. I en rottemodell av mikroembolisasjon imiterer vi arrdannelsen i glomeruli med injeksjon av 20 µm store plastkuler som blir hengende i de glomerulære kapillærene. Innvirkningen på nyrefunksjonen og forandringene i nyrevevet undersøkes etter flere tidsintervaller som strekker seg fra 1 dag til 3 måneder. Vi fant at nyrene utviklet arr både i glomeruli og i tubulointerstitium i undersøkelsestidsrom. Disse arrene hadde liten virkning på nyrefunksjonen. Proteinutskillelse (mål for tilstand av filtrasjonsbarrieren i glomeruli) og kreatiniverdi i blod (mål for mengden av fungerende nyreparenkym) var kun lettgradig økt. Til tross for arrutviklingen var nyrene i den experimentelle gruppen etter 3 måneder signifikant større enn nyrene i kontrollgruppen. Foreløpig konklusjon er at mikroembolisasjon forårsaker en kronisk nyreskade uten vesentlig funksjonstap. En mulighet er at rottene har kompensert for tap av nyrevev med organvekst. En stereologisk undersøkelse skal vise, hvordan volumet av de forskjellige nyrestrukturene har endret seg i undersøkelsestidsrom. Spesielt vil vi finne ut om kapillærvolumet har tiltatt eller avtatt. Videre skal det undersøkes om det finnes tegn til hypoksi i nyreparenkym.

Kronisk hypertensjon er en hyppig årsak for nyresvikt i mennesker. En rottemodell for primær hypertensjon er spontan hypertensive rotter (SHR). Gamle dyr viser de typiske vevsforandringene av kronisk nyresvikt i indre nyrebark. I en tidligere undersøkelse kunne vi påvise et endret mønster av vekstfaktorer, økt mengde av bindevevsnedbrytende enzymer og deres inhibitorer og økt bindevevsdannelse i den indre delen av nyrebarken. Middels seriesnitt undersøker vi nå sammenheng mellom hypertensjonsinduserte karforandringer, glomerulusforandringer, spesielt segmental sklerose, og tubulusatrofi. Første resultat tyder på at tilstanden av den forsynende minste arterien til glomerulus har mest betydning for utvikling av tubulusatrofi og at segmental glomerulosklerose spiller en mindre rolle.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Hultström M, Leh S, Skogstrand T, Iversen BM  
Upregulation of Tissue Inhibitor of Metalloproteases-1 (TIMP-1) and Procollagen-N-Peptidase in Hypertension-Induced Renal Damage.  
Nephrol Dial Transplant 2007 Oct. Epub 2007 okt 31  
PMID: 17977875

## Prosjekt ekstrem prematuritet - oppfølging ved 5 års alder

Prosjektansvarlig: **Katrine Tyborg Leversen** (ktle@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Overlevelsen blant de mest for tidlig fødte barna har økt betydelig de siste tiårene, men man trenger mer informasjon om hvordan det går med disse barna. Hensikten med studien er å se på sammenhenger mellom hva som skjer i svangerskapet og nyfødtperioden, og senere helse og utvikling hos de mest for tidlig fødte barna.**

Prosjektet omfatter barn født i Norge i 1999 og 2000 med fødselsvekt under 1000 gram eller svangerskapsalder under 28 uker. 638 barn ble født i denne perioden, og 636 ble med i studien. 174 barn var enten dødfødte eller døde på fødeavdelingen. 462 barn ble behandlet på nyfødtavdeling, og av disse ble 376 skrevet ut i live.

Ingen barn født før uke 23 overlevde. Av de som ble behandlet på nyfødtavdeling overlevde 39 % født i uke 23, overlevelsen steg til 93 % for dem som ble født i uke 27.

Vi har opplysninger om alle de 373 barna som overlevde til oppfølgingen ved 2 års alder. De ble da undersøkt av barnelege ved sin lokale barneavdeling, og foreldrene fylte ut et spørreskjema. Forekomsten av alvorlige funksjonshemninger (cerebral parese/blind/døv) var ca 17 % for dem født i uke 23-25, og 4-5 % for dem med høyere svangerskapsalder. Av de 28 barna som hadde alvorlige funksjonshemninger var det 26 med cerebral parese, 2 av barna var samtidig blinde, og 2 var samtidig døde. I tillegg var det 1 som var blind og 1 som var døv.

Antall barn som hadde synsvansker i form av nærsynthet, skjeling, svekket syn, eller hadde redusert hørsel, økte med avtagende svangerskapsalder. Over av halvparten av barna født i uke 23 hadde slike symptomer, mens dette gjaldt 12 % av dem født i uke 27. Ved 2 års alder var det 28 % av barna som hadde behov for medisiner eller ekstra surstoff på grunn av lungesykdom. Også her var det de barna som var født etter lavest svangerskapsalder som hadde mest symptomer.

Alle barna ble undersøkt med ultralyd av hjernen i nyfødtperioden. Litt over halvparten av dem som fikk alvorlige funksjonshemninger hadde i nyfødtperioden fått påvist store hjerneblødninger eller skader av hjernevev. Barna ble og undersøkt av øyelege i nyfødtperioden for å se etter skader i øyebunnen, og de som viste tegn til alvorlige skader på netthinnen fikk laserbehandling. Det var en tett sammenheng mellom slike skader og synsfunksjon ved 2 år, og igjen var det de yngste barna som var mest utsatt.

Barna er nå og undersøkt ved 5-6 års alder, ved denne undersøkelsen deltok i overkant av 80 %. Barnelege utførte en generell og nevrologisk undersøkelse, psykolog foretok en evnetest (WPPSI-R), og fysioterapeut vurderte barnas motoriske funksjon (bevegelighet og koordinasjon) ved hjelp av ABC-test. I tillegg fylte foreldrene ut spørreskjema om barnets helse og atferd. Datainnsamlingen er nå avsluttet, og opplysningene er kvalitetssikret. Data fra undersøkelsen ved 5-6 år vil nå kobles til eksisterende data, og så analyseres og publiseres.

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Leversen K T, Sommerfelt K, Irgens L M, Markestad T  
Prosjekt ekstrem prematuritet (PEP) - utfall ved 2 år  
De 20. norske perinataldager

## Matoverfølsomhet - perifer og sentral sensitivisering

Prosjektansvarlig: **Kristine Lillestøl** (kristine.lillestol@med.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Sjølvrapportert matoverfølsomhet er ein svært vanleg men dårleg forstått tilstand. I dette prosjektet studerer vi mulege underliggende mekanismar for slike unormale reaksjonar på mat. Vi fokuserer både på psykologiske faktorar, betennelsesreaksjonar i tarmen og på samanhengen mellom matoverfølsomhet og andre former for allergi.**

Så mange som 15-20% av befolkninga i vestlege land rapporterer plager som dei relaterer til overfølsomhet for spesifikke matvarer. Problemet er at hjå berre 1-2% av desse kan allergi påvisast, medan mekanismane for andre slags reaksjonar langt på veg er ukjende.

Resultat frå våre studier så langt tyder på at psykologiske faktorar ofte spelar ei rolle anten i utvikling av matoverfølsomhet, og/eller som følgjer av slike reaksjonar. Vi har gjort ein brei kartleggingsstudie av 130 pasientar med mageplager relatert til overfølsomhet for mat. Der har vi funne at om lag halvparten av pasientane vi undersøker oppfyller kriteria for ein psykiatrisk diagnose; i fyrste rekkje angstlidingar. Visse personlegdomstrekk ser og ut til å vere overrepresentert i denne pasientgruppa samanlikna med den generelle befolkninga, og dei rapporterer dårleg helserelatert livskvalitet. Resultat frå den fyrste studien omkring personlegdom og psykopatologi er ferdigstilte for publikasjon, og ein oppfølgingsstudie er under oppstart (januar 2008).

Vi er også i gong med mikroskopiundersøking av ulike betennesceller i tolvfingertarmen hjå dei same pasientane, og skal sjå på eventuelle skilnader mellom undergrupper i pasientmaterialet.

I tillegg arbeider vi med å utvikle og prøve ut nye metodar for diagnostikk av ulike former for matoverfølsomhet, og har etablert samarbeid med andre nordiske institusjonar om dette. Særleg er vi opptekne av å utvikle såkalla provokasjonstestar. Der søkjer ein under kontrollerte omstende å reprodusere pasienten sine plager med å eksponere han for den mistenkte symptomutløysande matvaren, og deretter å kunne måle dette på ein mest muleg objektiv måte.

Våre inntrykk så langt tilseier at psykologiske, immunologiske og andre overfølsomhetsmekanismer i mange tilfelle samverkar i utviklinga av unormale reaksjonar på mat, men vi avventar resultat frå fleire pågåande studier.

### 1 forskningspublikasjon i 2007

Lillestøl K, Berstad A, Tangen T  
Personlegdom og psykopatologi ved sjølvrapportert matoverfølsomhet  
Abstract, årsmøte i Norsk Gastroenterologisk Forening, Lillehammer 2007

## Kronisk smerte hos eldre - psykologisk utredning og behandling

Prosjektansvarlig: **Linn-Heidi Lunde** (liheilu@hotmail.com), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Kognitiv atferdsterapi ved kroniske smerter hos eldre

**Prosjektet er rettet mot eldre kroniske smertepasienter. Prosjektet har følgende formål; 1) Gjennomføre en kartleggingsstudie med særlig fokus på hva som kjennetegner Eldres smerteopplevelse og mestringsstrategier, samt smertens innvirkning på søvn og mental fungering. 2) Gjennomføre en behandlingsstudie med fokus på mestring og økt livskvalitet.**

Studier viser at smerte er underbehandlet hos eldre. Eldre blir i liten grad tilbudt psykologisk smertebehandling, for eksempel kognitiv atferdsterapi, til tross for god dokumentasjon av effekten av slik behandling. En forklaring på dette kan være en oppfatning hos helsepersonell om at slik behandling er mindre effektiv overfor eldre, eller at eldre pasienter ikke ønsker denne type behandling. Det er nødvendig med mer forskning for å dokumentere effekten av kognitiv atferdsterapi overfor eldre kroniske smertepasienter

Kognitiv atferdsterapi ved kroniske smerter har ikke som mål å fjerne smerte, men heller bevisstgjøre pasienten om det kompliserte samspillet mellom ulike forsterkende og vedlikeholdende faktorer. Målet er først og fremst at pasienten skal tilegne seg mer hensiktsmessige strategier for å hanske med smerte og konsekvensene av denne. Kognitiv atferdsterapi ved kroniske smerter blir ofte gitt som korte intervensjoner (8-12 sesjoner), rettet mot nåværende fungering og atferd. Sentralt står identifisering og utfordring av negative automatiske tanker og forestillinger om smertens årsaker og konsekvenser, og forbindelsen mellom tanker, følelser og atferd. Et kognitivt atferdsterapeutisk behandlingsopplegg for kroniske smertepasienter vil som regel også inneholde undervisning og informasjon om smerte og forholdet mellom smerte og skade. Det legges vekt på fysisk aktivitet og øvelser, i tillegg til trening i ulike avspennings og/eller meditasjonsteknikker.

Prosjektet gjennomføres ved Smerteklinikken, Haukeland Universitetssykehus. I utgangspunktet var det meningen å rekruttere hele pasientutvalget gjennom Smerteklinikkens ventelister. På grunn av vansker med å rekruttere nok pasienter, har det i 2007 vært nødvendig å bruke andre rekrutteringsmåter i tillegg. En avisartikkel om prosjektet som sto på trykk i tre større regionaviser i juli 2007 har skaffet prosjektet 25 nye pasienter. Det totale utvalget består nå av 40 pasienter.

Datainnsamling startet opp i desember 2005/januar 2006. I løpet av 2007 er hoveddelen av datainnsamlingen gjennomført, og hele pasientutvalget har nå gjennomgått kartlegging og behandling. Kartlegging har vekslet mellom klinisk strukturert intervju og ratingskalaer/selvtutfyllingsmål, samt fysiologiske/psykofysiologiske mål. Etter kartlegging er pasientene randomisert til en av to behandlingstilnærminger; 1) 8 uker med kognitiv atferdsterapi i gruppe, 2) 8 uker med standard medikamentell smertebehandling. Både umiddelbar effekt, og oppfølgingseffekt etter 6 mnd. undersøkes.

Det som nå står for døren er dataanalysen/databearbeidingen. Muntlige tilbakemeldinger fra de forsøkspersonene som har fått psykologisk behandling tyder på at kognitiv atferdsterapi gir eldre smertepasienter et redskap til å hanske med smerte på en mer hensiktsmessig måte. Flere rapporterer økt aktivitetsnivå både fysisk og psykisk, og større innsikt i sammenhengen mellom smerteopplevelse og psykososiale forhold. En del av forsøkspersonene rapporterer redusert inntak av smertestillende medikamenter i behandlingsperioden.

**2 forskningspublikasjoner i 2007**

Lunde, L-H, Nordhus, IH, Pallesen, S

Cognitive behavioural treatment of chronic pain in the elderly - a literature review

Abstrakt til V World Congress of Behavioural & Cognitive Therapies, Barcelona ,11-14 juli 2007

Lunde, L-H

Kronisk smerte hos eldre - presentasjon av en behandlingsstudie

Innlegg på Norsk Smerteforenings konferanse om kunnskapsbasert smertebehandling, 11 -12 januar 2007

## Anvendelse af mikromatriseteknologi ved psykomotorisk utviklingshæmning

Prosjektansvarlig: **Helle Lybæk** (hlyb@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### På leting etter kromosomfeil ved hjelp av ny teknologi

**For å være i stand til å stille den riktige diagnosen er det viktig at man har gode diagnostiske metoder til rådighet. Dette prosjekt går ut på å utvikle en ny metode for kromosomundersøkelse, slik at det diagnostiske tilbud for pasienter med psykomotorisk utviklingshemning blir forbedret. Metoden baseres på ny teknologi med bruk av mikromatriser.**

Barn og voksne med psykomotorisk utviklingshemning utgjør ca. 2 % av vår befolkning, og som oftest skyldes utviklingshemningen en feil i pasientens kromosomer. En viktig del av den kliniske virksomheten ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus (HUS), går ut på å undersøke kromosomene hos disse pasientene. Hvis vi er i stand til å finne den pågjeldende feil i pasientens kromosomer, kan vi dermed gi pasienten – eller de pårørende - en forklaring på hvorfor utviklingshemningen er oppstått.

På grunn av begrenset følsomhet ved de analysemetoder vi bruker i dag, er det dessverre ofte at kromosomfeilen som ligger til grunn for pasientens psykomotoriske utviklingshemning ikke blir funnet. Dette betyr at pr i dag er det kun ca. halvparten av disse pasienter som får en årsaksforklaring for utviklingshemningen. Det er derfor et stort behov for å utvikle nye og mer følsomme metoder for å undersøke kromosomene, slik at enda flere pasienter, og deres pårørende, kan få en forklaring på hvorfor utviklingshemningen er inntruffet.

På bakgrunn av dette ble doktorgradsprosjektet startet opp februar 2005 med følgende tittel: "Anvendelse av mikromatriseteknologi ved psykomotorisk utviklingshemning".

De metoder man normalt anvender til undersøkelse av kromosomene er mikroskopbaserte, hvilket begrenser følsomheten ved metodene. I de senere år er der imidlertid blitt lansert ny teknologi til undersøkelse av kromosomene som i stedet baserer seg på bruken av mikromatriser (også kalt DNA-chips). Bruken av mikromatriser gjør det mulig å undersøke kromosomene med forbedret følsomhet og man kan slik finne kromosomfeil som er betydelig mindre enn det man er i stand til å finne med de normalt anvendte metoder for kromosomundersøkelse. I doktorgradsprosjektet har vi benyttet oss av denne nye teknologien og utviklet en ny kromosomundersøkelses metode, kalt array-CGH. Hovedformålet med prosjektet er at vi med array-CGH vil kunne tilby pasienter med psykomotorisk utviklingshemning et forbedret diagnostisk tilbud.

Siden starten av doktorgradsprosjektet har vi undersøkt nær 140 pasienter med psykomotorisk utviklingshemning ved hjelp av array-CGH metoden, og totalt har vi med metoden fått kartlagt kromosomfeil hos 88 av pasientene. Flere av de array-CGH detekterte kromosomfeilene kunne ikke sees ved hjelp av de normalt anvendte metodene for kromosomundersøkelse, og mange av kromosomfeilene er ikke tidligere beskrevet i litteraturen. Vi er i øyeblikket ved å sammenskrive våres resultater for flere av disse pasientene med henblikk på fremtidig publisering.

Resultatene fra studiet viser at array-CGH metoden er et godt diagnostisk verktøy, og at metoden i fremtiden kan bli en viktig del av det diagnostiske tilbud ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin (HUS), for diagnostisering av pasienter med psykomotorisk utviklingshemning.



## 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 fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Beskytter fiskespising mot astma hos voksne?

**I RHINE-studien, en stor Nord-Europeisk befolkningsstudie, har vi undersøkt om fiskespising i barneår påvirker risiko for senere astma, forteller prosjektleder Birger N. Lærum**

Astma har økt mest i den vestlige del av verden. Denne økningen ser først og fremst ut til å skyldes miljøfaktorer. En slik faktor som har endret seg mye de siste 30-40 år er kostholdet. Det er stor usikkerhet og varierende resultater internasjonalt særlig når det gjelder sammenhengen mellom inntak av fiskeprodukter og astma. I en Nordisk studie; "Respiratory Health in Northern Europe (RHINE)" ville vi undersøke om fiskespising i barneår og inntak av fisk og tran i voksen alder påvirker risikoen for å utvikle astma. Studien omfatter over 16000 kvinner og menn i alderen 23 til 54 år fra Reykjavik på Island, Bergen i Norge, Göteborg, Umeå og Uppsala i Sverige, Tartu i Estland og Århus i Danmark.

Inntaket av fisk og tran varierte mye mellom sentrene. Deltakerne fra Bergen og Reykjavik hadde størst inntak av fisk og tran. Vi fant ingen doseresponsammenheng mellom fiskespising i barneår og astma i voksen alder. Derimot hadde de som ikke spiste fisk i barneårene en økt risiko for astma senere i livet. Denne analysen var justert for inntak av fisk og tran i voksen alder, i tillegg til en rekke, andre effektforveklere som alder, kjønn, body mass index (BMI), foreldres utdanning, sosio-økonomi og røyking.

Analysen viste også at det å spise fisk sjeldnere enn en gang i uken i voksen alder medførte økt risiko for astmasymptomer. Hyppigere fiskespising reduserte ikke risikoen for astma ytterligere. Inntak av tran i voksen alder hadde en u-formet sammenheng med astma. De som ikke inntok tran og de som inntok daglig tran hadde en økt risiko for astma. Studien gir ikke svar på om daglig inntak av tran virkelig gir økt risiko for astma, eller om det er slik at de som har fått astma ønsker å innta daglig tran med håp om bedre forløp av astmaen.

Vi spekulerte i om den økte risikoen for astma i voksen alder når deltakerne ikke hadde spiste fisk i barneår, kunne skyldes seleksjon. Kom de som ikke spiste fisk i barneår fra en svært allergisk familie og ville de derfor kanskje unngå fisk? Men nærmere analyser viste ingen sammenheng mellom det å ikke spise fisk og allergi/astma i familien.

Selv om det var stor sentervariasjon i fiskespising, var det ingen signifikant heterogenitet mellom sentrene i sammenhengen mellom fiskespising og astma. Derimot var risikoestimatene høyere hvis analysene kun ble utført på deltakerne fra Göteborg, Umeå, Uppsala, Tartu og Århus. Dette kan forklare noe av variasjonen i litteraturen; resultatene kan avhenge av om det er vanlig å spise mye fisk i det området en studie er utført.

En usikkerhet ved studien er at vi ikke har detaljerte opplysninger om hvilken type fisk som ble spist; for eksempel fet fisk. Det er mulig at årsaken til den positive effekten har sammenheng med fiskens innhold av omega-3-fettsyrer, sporstoffer eller proteiner, men dette gir studien ingen svar på.

#### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Laerum BN, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Omenaas E, Gislason T, Janson C, Svanes C  
Relationship of fish and cod oil intake with adult asthma.  
Clin Exp Allergy 2007 Nov;37(11):1616-23. Epub 2007 sep 17  
PMID: 17877766

Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Torén K, Norrman E, Gislason T, Janson C, Omenaas E  
Young maternal age at delivery is associated with asthma in adult offspring.  
Respir Med 2007 Jul;101(7):1431-8. Epub 2007 mar 12, PMID: 17350816

## Overflatemarkører på tuberkelbasiller

Prosjektansvarlig: **Hiwa Malen** (hiwa.malen@gades.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### 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 blir i stand til å bekjempe denne infeksjonssykdommen må man øke forskningsinnsatsen. Man trenger bedre metoder til å forbygge gjennom vaksiner.**

#### Diagnose

En svært stor andel (1/3) av verdens befolkning er smittet med tuberkelbasiller. En liten andel av disse blir syke. Tuberkulosesmittet kan påvises ved tuberkulinprøving, mens de viktigste metodene til å påvise sykdom baseres på å påvise tuberkelbasiller i pasientprøver.

#### Behandling

Behandling mot tuberkulose er svært omfattende og pasientene må ta flere forskjellige antibiotika flere måneder. Hvis kuren ikke følges opp er det fare for at man utvikler tuberkelbasiller som er motstandsdyktige mot antibiotika.

#### Forbygging

En av de mest brukte vaksinene i verden er BCG vaksinene 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 vaksinen ikke er sp 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. Kunnskapen om disse arveegenskapene kan benyttes til å lage nye metoder for å stille diagnosen tuberkulose, til å påvise smitte hos eller 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 hatt stor betydning for hvilke komponenter en ny vaksine skal bestå av. Noen av komponentene i tuberkelbasillene er livsviktige for basillens overlevelse og basillene kan ikke klare seg uten den jobben disse komponentene utfører. Det er mot slike komponenter kan ønskes å utvikle nye antibiotika.

#### Proteomikk

I arvematerialet finnes det 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. Ved å bruke de meget avanserte utstyr ved proteomikksenteret (PROBE) ved Universitet i Bergen har vi nå påvist et stort antall nye proteiner som skilles ut fra basillene eller som sitter på overflaten. Blant de utskilte proteiner vi har identifisert fire nye immunogene proteiner som kan være kandidater for å lage bedre diagnostiske metoder. Vi arbeider med å finne flere slike immunogene proteiner også blant overfalte proteiner. De nye proteinene som har blitt identifisert i dette prosjektet

kan bidra med mer kunnskap om deres rolle de spiller i sykdomsutviklingen og disse proteinene kan utnyttes for utvikling av bedre vaksiner mot tuberkulose og om de egner seg som mål for nye antibiotika.

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Målen H, Berven FS, Fladmark KE, Wiker HG

Comprehensive analysis of exported proteins from Mycobacterium tuberculosis H37Rv.

Proteomics 2007 May;7(10):1702-18.

PMID: 17443846

**1 forskningspublikasjon i 2007**

Hiwa Målen, Frode Berven, Kari Fladmark and Harald G. Wiker

"The secreted subproteome and determination of cleavage sites for Signal peptidase I"

Bacillus ACT. Juni 17-21, 2007 Oslo, Norway

**1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Hiwa Målen

Secreted proteins and surface markers on tubercle bacilli

Disputert: Desember 2007

Hovedveileder: Harald Wiker

## Magnetic resonance imaging, myocardial infarction and development of heart failure

Prosjektansvarlig: **Cord Manhenke** (maco@sir.no), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### Kollagenomsetning og hjertesviktutvikling etter hjerteinfarkt

**Formålet til dette studieprosjektet er å undersøke om i blodet målbare markører av ombyggingsprosessene i hjertet etter et gjennomgått hjerteinfarkt er i stand til å forutsi graden av arrdannelse og tap av hjertemuskulatur**

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 blodet målbare markører av ombyggingsprosessene 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 hjertemuskulaturene, 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 inkluderte 46 pasienter som ble innlagt med et akutt hjerteinfarkt og behandlet i akuttfasen med hjertekateterisering og utblokkning av de kranspulsåre som står ansvarlig for infarkt. Pasientene tok blodprøver på fem forskjellige tidspunkter og ble fulgt opp over ett år med totalt fire undersøkelser av hjertets funksjon og arrutvikling. Disse undersøkelsene ble fortatt med kardial-MRI, en metode som på mest nøyaktig måte måler hjertets masse og volumen og er enestående for påvisning av arvev i hjertet. Studien ble startet i september 2004. Inklusjonen ble avsluttet i juni 2006 og oppfølgingen ble avsluttet i juni 2007. Blodprøvene ble frosset ned og analyseres i samarbeidet med Universitetssjukehus i Leicester/UK. Vi forventer å ha resultatene tilgjengelig i 1. kvartal 2008

Forventet avslutning av prosjektet er 2008.

#### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Orn S, Manhenke C, Anand IS, Squire I, Nagel E, Edvardsen T, Dickstein K  
 Effect of left ventricular scar size, location, and transmuralty on left ventricular remodeling with healed myocardial infarction.  
 Am J Cardiol 2007 Apr;99(8):1109-14. Epub 2007 feb 21  
 PMID: 17437737

Orn S, Manhenke C, Squire IB, Ng L, Anand I, Dickstein K  
 Plasma MMP-2, MMP-9 and N-BNP in long-term survivors following complicated myocardial infarction: relation to cardiac magnetic resonance imaging measures of left ventricular structure and function.  
 J Card Fail 2007 Dec;13(10):843-9.  
 PMID: 18068618

#### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Manhenke C, Orn S, Squire I, Zannad F, Dickstein K.  
 The relationship between N-BNP and circulating markers of extracell. card. remodelling in patients following complicated AMI  
 European Journal of Heart Failure Supplements. 2007;6(Supplement 1):10-11.

Orn S, Manhenke C, Bonarjee V, Edvardsen T, Dickstein K.  
 Temporal changes between infarct size and ejection fraction following primary PCI assessed by cardiac magnetic resonance.  
 European Journal of Heart Failure Supplements. 2007;6(Supplement 1):167.

## Glukokinase - the glucose sensor

Prosjektansvarlig: **Janne Molnes** (janne.molnes@pedi.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Glukokinase – et potensielt mål for behandling av diabetes?

**Enzymet glukokinase finnes i de insulinproduserende betacellene i bukspyttkjertelen hvor det har en sentral funksjon i reguleringen av blodsukkernivået. Strukturelle og funksjonelle studier av glukokinase kan vise seg viktig for å identifisere nye mekanismer/farmaka for behandling av visse former av diabetes.**

Kroppens insulinproduksjon finner sted i betacellene i bukspyttkjertelen. Utskillelse av insulin styres delvis av enzymet glukokinase, som i betacellene fungerer som en sensor som registrerer glukosenivået i blodet. Ved forhøyet blodsukkernivå frisettes signalsubstanser som stimulerer til insulinutskillelse, ved lavt blodsukker skrus disse signalveiene av.

Ulike mutasjoner i genet som koder for glukokinase gir sykdommer med endret blodsukkernivå som hovedsymptom. MODY2 er en arvelig, ikke-insulinavhengig mild form for diabetes med lett forhøyet blodsukker allerede fra spedbarnsalderen. Denne tilstanden skyldes enkeltfeil i genet som koder for glukokinase og er assosiert med varierende grad av redusert enzymaktivitet. Mer enn 200 MODY2-assosierte mutasjoner er til nå identifisert i pasienter. Diabetesforskningsgruppen ved Barneklubben har vist at dobbeltmutasjoner i glukokinasegenet gir et fullstendig tap av enzymaktivitet og forårsaker diabetes hos nyfødte barn (Njølstad et al, NEJM, 2001). Dette er en sjelden, men alvorlig tilstand som krever behandling med insulin fra fødselen av. Den motsatte situasjonen eksisterer også hvor feil i dette genet resulterer i økt enzymaktivitet. Dette fører til høy utskillelse av insulin og vedvarende lavt blodsukker allerede fra spedbarnsalder. Det finnes således et bredt spekter av sykdommer assosiert med ulike mutasjoner i glukokinase.

Som følge av sin sentrale rolle i glukosestoffskiftet er glukokinase et attraktivt mål for farmakologisk kontroll av blodsukkeret. En rekke små, syntetiske organiske forbindelser med evne til å øke enzymaktiviteten har blitt framstilt. Slike syntetiske forbindelser blir nå testet ut som potensielle nye medikamenter i behandlingen av MODY2, med mulig nytteverdi også for den langt mer utbredte type 2-diabetes. Det spekuleres også i om der eksisterer et naturlig cellulært motstykke til disse syntetiske forbindelsene med tilsvarende aktiverende egenskaper, som er involvert i den molekylære reguleringen av enzymet i cellene.

Molekylærbiologiske og biokjemiske metoder har i de senere år fått stor betydning for diabetesforskningen. Kjennskap til den primære og tredimensjonale oppbyggingen av enzymet har åpnet for spennende muligheter til å studere sammenhengen mellom dets struktur og funksjon. I våre studier karakteriserer vi ulike sykdomsassosierte mutante former av enzymet og sammenligner deres ulike egenskaper med den normale formen.

Noen mutasjoner ko-segregerer med diabetes (MODY2) i familien, dvs. at de opptrer kun i de syke familiemedlemmene, og blir således betraktet som sykdomsframkallende. Disse mutante formene av enzymet viser overraskende nok normal aktivitet og interaksjon med kjente cellulære regulatoriske proteiner. De biokjemiske og kliniske konsekvensene av disse mutasjonene er fortsatt uavklart. For oss er det derfor et viktig mål og en stor utfordring å finne nye potensielle regulerings-mekanismer.

Vi har nylig vist i en artikkel publisert i Journal of Biological Chemistry i år at glukokinase i insulinproduserende celler reguleres av et lite protein kalt ubiquitin. Dette lille proteinet er en merkelapp som settes på mange ulike proteiner i cellen slik at disse kan gjenkjennes og deres funksjon eller stabilitet reguleres. Vår studie viste at glukokinase interagerer med og aktiveres av frie ubiquitin-kjeder, i samme størrelsesorden som når glukokinase stimuleres av de syntetiske

aktivatorene. Vi viste også at ubiquitinerings av glukokinase er et signal for nedbryting av nydannet protein i noen spesialiserte organeller i cellen (proteasomer) som bryter ned uønskede eller skadede proteiner. Disse funnene kan representere mulige fysiologiske reguleringsmekanismer for glukokinase-avhengig insulin utskillelse. Ubiquitin-kjeder, enten frie eller bundet til andre proteiner, kan dermed representere en fysiologisk glukokinase aktivator.

Vi håper at økt kunnskap omkring den molekylære reguleringen av glukokinase kan bidra til en bedre forståelse av sykdomsmekanismene ved arvelige forstyrrelser i glukosestoffskiftet.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Bjørkhaug L, Molnes J, Søvik O, Njølstad PR, Flatmark T

Allosteric activation of human glucokinase by free polyubiquitin chains and its ubiquitin-dependent cotranslational proteasomal degradation.

J Biol Chem 2007 Aug;282(31):22757-64. Epub 2007 jun 8

PMID: 17561510

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Molnes J

Glukokinase - en sentral regulator av insulinsekresjonen

Diabetesforum nr 4 2007

Bjørkhaug L, Molnes J, Søvik O, Njølstad PR & Flatmark T

Activation of Human Glucokinase by Free Polyubiquitin Chains and its Ubiquitin-dependent Cotranslational Proteosomal Degradation

EASD's Study Group for the Genetics in Diabetes (SGGD), Malaga, Spania, okt 2007: Poster

## **Anstrengelsesutløst pustebevisv r på grunn av larynx-dysfunksjon, utredning og behandling**

Prosjektansvarlig: **Robert Maat** (robm@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Anstrengelsesutløst pustebevisv r på grunn av strupe-dysfunksjon**

**Svært mange som plages av pustebevisv r knyttet til anstrengelse har fått diagnosen anstrengelsesutløst astma på feil grunnlag. Barn og unge med pustebevisv r under pågående anstrengelse bør henvises for utredning av strupefunksjon med denne testmetoden.**

Strupen er et av de naturlig trange partiene i luftveiene, motstanden mot luftstrømmen gjennom strupen reguleres raskere og i større grad enn noe annet sted i luftveiene. Normalt skal strupen ved anstrengelse åpne seg maksimalt for   redusere motstanden mot luftstrømmen. Dette krever fungerende bevegelse av stemmebånd og tilstrekkelig innvendig diameter, spesielt i den øvre del av strupen. Når luftstrømmen øker, særlig når man trekker pusten raskt inn, vil det oppstå sugende krefter på de ulike deler av strupen. Den stive brusken sammen med muskelaktivitet sørger for at luftstrømmen likevel kan gå uhindret som nevnt over i en normalt fungerende strupe. Hos enkelte klarer ikke strupen   holde seg tilstrekkelig åpen til at strømmen av luft kan gå uhindret. Det er gjerne hos unge mennesker med store krav til egen fysisk kapasitet at man finner dette problemet, men også små barn kan plages av at strupen klapper sammen ved innpust. Symptomene kan variere noe med aktivitet, alder og den enkeltes reaksjon på plagene. Noen ganger oppleves pustebevisv r, bryst- eller halssmerter, hvesing/piping og gjerne panikkreaksjoner ved anstrengelse. Svært ofte forveksles disse plagene med astma og mange pasienter har feilaktig fått astma behandling i en årrekke f r riktig diagnose er stilt.

Tilstanden har i internasjonal litteratur fått mange betegnelser og nomenklaturen kan være forvirrende. Ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen har man i et samarbeidsprosjekt mellom Barneklubben og  re-nese-halsavdelingen siden 2002 undersøkt barn og unge der man har hatt mistanke om at pustebevisv r skyldes redusert strupefunksjon. Denne gruppen har utviklet en metode for direkte fiberoptisk undersøkelse av strupen mens pasienten løper på tredemølle. Siden starten i 2002 er mer enn 150 pasienter blitt undersøkt. Dette arbeidet har vakt oppsikt internasjonalt når metoden og resultatene er presentert ved ulike kongresser de senere år.

I 2006 ble testmetoden publisert i et amerikansk øre-nese-hals tidsskrift og i 2007 publiserte man en artikkel i et europeisk tidsskrift der metoden ble anvendt til utvelgelse og oppfølging av pasienter som trengte kirurgisk behandling for   bedre luftstrømmen gjennom strupen.

I 2008 vil man publisere nye resultater fra studien, blant annet at av de 150 pasientene som til nå er undersøkt, hadde omkring 2/3 funn forenlig med endret funksjon av strupen i en slik grad at dette kunne forklare pasientens pustebevisv r. Hos omkring 10 % av de undersøkte pasientene fant man at pustebevisv rene hadde sammenheng med annen sykdom eller med ikke tidligere diagnostisert anatomiske variasjoner i luftveisdiameter utenom strupen. Det vil også bli publisert et forslag til hvordan endringer i strupens indre diameter ved anstrengelse kan måles, graderes og klassifiseres. Et annet viktig spørsmål er om tilstanden går over spontant i løpet av kort tid eller om den varer over mange år. Dette vil bli undersøkt i fremtidige studier.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Maat RC, Roksund OD, Olofsson J, Halvorsen T, Skadberg BT, Heimdal JH  
Surgical treatment of exercise-induced laryngeal dysfunction.  
Eur Arch Otorhinolaryngol 2007 Apr;264(4):401-7. Epub 2007 jan 4  
PMID: 17203312

Forskerutdanning - dr.grad 911178

## Livskvalitet hjå eldre kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt

Prosjektansvarlig: **Tone Merete Norekvål** (tmno@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### Korleis opplever pasientane å ha gjennomgått livstrugande sjukdom? Ved Hjereteavdelingen på Haukeland Universitetssykehus 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 komplementært 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 inntek 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. I studien søker vi ved hjelp av spørjeskjema 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 - rapportert i ei av delstudiane publisert i 2007. Denne delstudien viste at kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt hadde dårlegare fysisk helse, men faktisk rapporterte like høg livskvalitet når vi såg på psykososiale mål. Korleis ei positiv livsinnstilling 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 livsinnstilling, og evne til å mobilisere mestringsressursar, verkar inn kan imidlertid vere av minst like stor interesse. I den andre delstudien publisert i 2007 kunne vi rapportere at 65% av kvinnene såg noko positivt ved å ha gjennomgått hjerteinfarkt. Dette innebar at dei sette meir pris på livet, fekk helsehjelp, endra livsstil og tok meir vare på seg sjølv og andre.

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.

### **6 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Norekvål TM, Wahl AK, Fridlund B, Nordrehaug JE, Wentzel-Larsen T, Hanestad BR  
 Quality of life in female myocardial infarction survivors: a comparative study with a randomly selected general female population cohort.  
 Health Qual Life Outcomes 2007;5():58. Epub 2007 okt 30  
 PMID: 17971206

Norekvål TM, Moons P, Hanestad BR, Nordrehaug JE, Wentzel-Larsen T, Fridlund B  
 The other side of the coin: Perceived positive effects of illness in women following acute myocardial infarction.



Eur J Cardiovasc Nurs 2007 Oct. Epub 2007 okt 31  
PMID: 17977796

Fulbrook P, Latour J, Albarran J, de Graaf W, Lynch F, Devictor D, Norekvål T, European Federation of Critical Care Nursing Associations, European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care, European Society of Cardiology Council on Cardiovascular Nursing

The presence of family members during cardiopulmonary resuscitation: European Federation of Critical Care Nursing Associations, European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care and European Society of Cardiology Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions joint position statement.

Nurs Crit Care 2007 Sep-Oct;12(5):250-2.  
PMID: 17883618

Norekvål TM, Deaton C, Scholte op Reimer WJ

Moving from Working Group on Cardiovascular Nursing to Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions in ESC.  
Eur J Cardiovasc Nurs 2007 Mar;6(1):3-5.

PMID: 17321960

Norekvål TM, Deaton C, Scholte op Reimer WJ

The European council on cardiovascular nursing and allied professions: toward promoting excellence in cardiovascular care.  
Prog Cardiovasc Nurs 2007;22(4):217-20.

PMID: 18059200

Fulbrook P, Latour J, Albarran J, de Graaf W, Lynch F, Devictor D, Norekvål T

The presence of family members during cardiopulmonary resuscitation: European federation of Critical Care Nursing associations, European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care and European Society of Cardiology Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions Joint Position Statement.

Eur J Cardiovasc Nurs 2007 Dec;6(4):255-8. Epub 2007 okt 24  
PMID: 17919981

#### **14 forskningspublikasjoner i 2007**

Norekvål, TM, Wahl, A, Fridlund, B, Wentzel-Larsen, T, Nordrehaug, JE, Hanestad, BR.

Quality of Life and Perceived Health in Female MI Survivors are lower compared to the General Population.

Abstract at 26th Annual Scientific Meeting of the Belgian Society of Cardiology, Brussels 1.-3. February. Acta Cardiol 2007; 62(1): 30.

Norekvål, TM, Moons, P, Hanestad, BR, Nordrehaug, JE, Wentzel-Larsen, T, Fridlund, B.

Perceived Positive Effects of Illness in Women after an Acute Myocardial Infarction: the Other Side of the Coin.

Abstract presented as an oral presentation at 26th Annual Scientific Meeting of the Belgian Society of Cardiology, Brussels 1.-3. February. Acta Cardiol 2007; 62(1): 31.

Norekvål, TM, Wentzel-Larsen, T, Fridlund, B, Nordrehaug, JE, Hanestad, BR.

Sense of Coherence – a predictor of physical functioning and satisfaction with health in women after myocardial infarction?

Abstract akseptert som poster, 7th Annual Spring Meeting on Cardiovascular Nursing, Manchester 23-24 March. European Journal of Cardiovascular Nursing March;6 Suppl 1, 39.

Norekvål, T. M., Strömberg, A., Jaarsma, T.

The European Heart Failure Management Programme Survey: Results from the Nordic countries.

Oral presentation at XXI Nordic Congress of Cardiology, Oulo 6.-8. June. International Journal of Cardiology, vol 19, Suppl June 2007, p 42.

Norekvål, T. M.

Psychological aspects of ICD implantation.

26th Annual Scientific Meeting of the Belgian Society of Cardiology, Brussels 1. February

Norekvål, T. M.

Kvinner og hjertesjukdom – berre sliten eller sjuk?

Invitert foreleser ved Med hjertet i fokus – mestring av nye utfordringer, Levanger 20. februar.

Norekvål, T. M.

Livskvalitet hos eldre kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt.

Invitert foreleser ved Regionalt nettverksmøte, Helsefaglig forskning i Helse Vest. Solstrand 17.-18. april.

Norekvål, T. M.

Utviklingen av kardiologisk sykepleie – i et internasjonalt perspektiv.

Key note speaker, Svenska Kardiovaskulæra Vårsmøtet, Göteborg 25.-27. april.

Norekvål, T. M.

Caring for ICD patients - magnets and computers or counsellors and tutors?

Invited speaker at XXI Nordic Congress of Cardiology, Oulo 6.-8. June.

Norekvål, T. M.

Perceived benefits of critical illness – the other side of the coin?

Invited speaker at European Society of Cardiology (ESC) Congress, Wien 1.-4. September.

Norekvål, T. M.  
Kvinner og hjertesjukdom – har vi noko ugjort?  
Invitert foreleser, Fagseminar Universitetet i Bergen, HUS 26. september.

Fåln, N., Norekvål, T.M., Lexow, K.  
Videreutdanningsstudenter i kardiologiske sykepleie deltar i nytt livreddende kursprogram!  
Hjerteposten, 3-07:30-31.

Norekvål, T. M.  
European Heart Health Charter – et europeisk charter for hjertehelse!  
Hjerteposten, 3-07:14-15.

Alm, C. Norekvål, T.M.  
Sykepleiere i norsk kardiologi: Fra pleiefunksjoner til aktiv rolle i diagnostikk og behandling.  
I: Forfang, K. & Rasmussen, K. (red). 2007. Det norske hjerte. Norsk hjertemedisins historie. Universitetsforlaget.

## **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

Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### **Urinary incontinence: studies in treatment decisions**

**The purpose of this research is to increase our knowledge about help-seeking behaviour and preferences for involvement in treatment decision-making among European women with urinary incontinence (UI).**

Urinary incontinence (UI) is a common condition among women with as many as 25-40% of adult women having UI.

Using data collected from postal or telephone surveys in different European countries we explored help-seeking behaviour and patient preferences for involvement in treatment decision-making among women with UI.

A postal survey conducted in France, Germany, Spain and the UK found that women in Germany and France were significantly more likely to consult a doctor about their incontinence compared to those in the UK and Spain. The vast majority of women in the UK had their first incontinence discussion with a GP compared to about half the women in France and Spain and about a fifth of women in Germany. Most women raised the issue of incontinence with their doctors with the most important reason for doing so being fear of or actual deterioration in UI symptoms.

A survey of women who had sought help for their UI in 15 European countries found that most European women want to be involved in treatment decision-making. In most of the countries surveyed the majority of women wanted to share responsibility with their doctor when making treatment decisions. However large country differences also existed with many women in Denmark, Finland and Norway preferring a more active role in treatment decision-making and women in Southern European countries preferring a more passive role.

A telephone survey of Norwegian women with UI found that women were more likely to prefer a more active role when asked about UI treatment decision-making specifically compared to making treatment decisions generally. Factors associated with role preferences also varied depending on the decision-making context with older women and married women or those with a partner more likely to prefer an active role when considering treatment decision-making for UI.

In summary, we found that variations exist between European countries with regards women's help-seeking behaviour for UI, the role of GPs in managing UI and women's preferences for involvement in treatment decision-making generally. In addition, we found that Norwegian women with UI are more likely to prefer an active role when considering UI treatment decision-making specifically compared to treatment decision-making generally and that factors associated with role preferences vary depending on the decision-making context.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

O'Donnell M, Viktrup L, Hunskaa S

The role of general practitioners in the initial management of women with urinary incontinence in France, Germany, Spain and the UK.

Eur J Gen Pract 2007;13(1):20-6.

PMID: 17366290

O' Donnell M, Monz B, Hunskaa S

General preferences for involvement in treatment decision making among European women with urinary incontinence.

Soc Sci Med 2007 May;64(9):1914-24. Epub 2007 mar 13  
PMID: 17360093

O'Donnell M, Hunskaar S

Preferences for involvement in treatment decision-making among Norwegian women with urinary incontinence.  
Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(11):1370-6. Epub 2007 sep 4  
PMID: 17851820

## **2 forskningspublikasjoner i 2007**

O'Donnell M, Hunskaar S.

Preferences for involvement in treatment decision-making among Norwegian women with urinary incontinence.  
XXIII NUGA Congress, 19-20 January, Helsinki, Finland, 2007.

O'Donnell M, Hunskaar S.

Preferences for involvement in urinary incontinence treatment decision-making among Norwegian women.  
37th Annual Meeting of the International Continence Society, 20-24 August, Rotterdam, The Netherlands, 2007

## **Cellulærimmunologiske og cellebiologiske studiar ved Akutt myelogen leukemi (AML). Delprosjekt: Kjemikinnettverk ved AML.**

Prosjektansvarlig: **Astrid M. Olsnes** (asmr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### **The chemokine network in acute myelogenous leukemia**

**The prognosis of acute myelogenous leukemia (AML) remains poor with an overall long-term disease-free survival of less than 50% even for patients receiving the most intensive therapy. Immunotherapy involving the chemokine network may therefore become a future strategy in AML.**

Chemokines and their receptors seem to be involved in leukemogenesis and local recruitment of immunocompetent cells, their receptors are expressed by AML cells as well as immunocompetent cells, and AML cells show constitutive release of a wide range of chemokines.

Our results demonstrate that serum chemokine levels differ between AML patients and may depend on disease status, patient age, chemotherapy and complicating infections. Constitutive chemokine release in vitro by primary AML cells also varies between patients and is influenced by the presence of exogenous cytokines as well as non-leukemic stromal cells. It is therefore possible to subclassify AML patients based on the constitutive chemokine release by their leukemia cells. The chemokines then seem to be released in three major clusters. In vitro induction of a dendritic cell (DC) phenotype of AML cells leads to a pattern of chemokine expression resembling that of normal DC. In contrast, the protein kinase C (PKC) agonist PEP005 seems to induce a monocyte-like phenotype with significantly increased expression of the transcription factor nuclear factor -kB subunits p50, p52 and p65 in the AML cells. This is associated with an increased release of chemokines for two of the three clusters (see above). Many of the chemokines released by AML cells many bind to receptors expressed by normal T cells. Circulating T cells derived from AML patients with therapy-induced cytopenia show a chemokine receptor expression profile similar to healthy controls, and are thus able to bind many of the AML-released chemokines.

To conclude, the chemokine system constitutes a complex network in AML, is influenced by several clinical and biological variables and can be modified by conventional chemotherapeutics, targeted pharmacotherapy or other differentiation-inducing agents.

#### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Ersvaer E, Zhang JY, McCormack E, Olsnes A, Anensen N, Tan EM, Gjertsen BT, Bruserud O  
Cyclin B1 is commonly expressed in the cytoplasm of primary human acute myelogenous leukemia cells and serves as a leukemia-associated antigen associated with autoantibody response in a subset of patients.  
Eur J Haematol 2007 Sep;79(3):210-25. Epub 2007 jul 26  
PMID: 17655707

Bruserud Ø, Ryningen A, Olsnes AM, Stordrange L, Øyan AM, Kalland KH, Gjertsen BT  
Subclassification of patients with acute myelogenous leukemia based on chemokine responsiveness and constitutive chemokine release by their leukemic cells.  
Haematologica 2007 Mar;92(3):332-41.  
PMID: 17339182

#### **3 forskningspublikasjoner i 2007**

Olsnes AM, Ersvaer E, Paulsen K, Hampson P, Lord JM, Ryningen A, and Bruserud O  
The protein kinase C agonist PEP005 alters regulation of gene transcription, induces differentiation and increases constitutive ISEH konferanse, Hamburg 2007.

---

Ersvær E, Olsnes AM and Bruserud O.

The Immunological Dilemma: Innate and Adaptive Immune Response versus Human Acute Myeloid Leukemia.  
Open Hematology Reviews 2007, 1, 1-14.

Olsnes AM, Ersvær E, Rynningen A, and Bruserud O.

In vitro induction of a dendritic cell phenotype in primary human acute myelogenous leukemia (AML) blasts: The chemokine release

Journal of Interferon & Cytokine Research. Akseptert.

## Hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis

Prosjektansvarlig: **Jone Furlund Owe** (jfow@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Komorbiditet ved myasthenia gravis

**I dette prosjektet ser vi om pasienter med myasthenia gravis - en nevromuskulær sykdom - også har påvirkning av hjertemuskulatur. Samtidig undersøker vi om forekomst av kreft påvirkes av myasthenia gravis.**

Prosjektet består av en klinisk og en epidemiologisk del.

Den kliniske delen er en studie av hjertefunksjon hos en gruppe myasthenia gravis (MG)-pasienter, sammenlignet med friske kontroller. Denne studien, som bruker vevs-Doppler metoder, finner ikke tydelige forskjeller i hjertefunksjon mellom MG-pasienter og friske. Likevel gir studien en pekepinn på at subkliniske forskjeller i hjertefunksjon finnes mellom MG-pasienter og friske. Årsaken til slike forskjeller er ikke kjent, men en teori er at MG-pasienter også har autoantistoffer mot andre kroppsvev, som hjertemuskulatur og spesialiserte ledningsceller i hjertet. Denne studien belyser imidlertid ikke dette.

Den epidemiologiske delen av studien undersøker dødsårsaker og forekomst av hjertesykdom og kreftsykdom hos MG-pasienter. Vi har funnet at MG-pasienter har en tydelig høyere forekomst av luftveisinfeksjoner som dødsårsak enn andre deler av befolkningen. Dette er ikke overraskende, ettersom respirasjonsmuskulaturen kan angripes ved MG.

Mer overraskende er det at det synes som MG-pasienter har en lavere forekomst av kreft enn andre. Fra dødsårsaksregisteret er det en signifikant forskjell i kreftforekomst hos MG-pasienter sammenlignet med den generelle befolkning. Dette kan indikere at immunologiske mekanismer - som er svært aktive ved MG - kan bidra til å gi kroppen en økt evne til å hemme kreftutvikling.

For øyeblikket bruker vi data fra kreftregisteret til å undersøke forekomsten av flere primære krefttyper hos pasienter med thymom. 30-50% av pasienter med thymom utvikler MG, og thymom er kjent for å gi økt forekomst av andre krefttyper. Skulle MG gi en form for beskyttelse mot kreft, venter vi å finne at gruppen thymom-pasienter som har MG vil ha en lavere forekomst av andre krefttyper enn gruppen av thymom-pasienter som ikke har MG.

## Effekterna av HIV-infeksjon på mykobakteriers tillväxt i monocytoida celler

Prosjektansvarlig: **Sharad Pathak** (sharad.pathak@gades.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### HIV-infeksjon og mykobakteriers tilvekst i monocytoide celler

**Samtidig infeksjon med HIV og tuberkulose er et globalt helseproblem, men særlig uttalt i Afrika. I dette prosjektet ønsker vi å kartlegge samspillet mellom HIV og tuberkulose ved samtidig infeksjon av kroppens immun celler, så kalte makrophager.**

Samtidig infeksjon med HIV og Tuberkulose er svært alvorlig og uten behandling vil man dø. Både HIV og tuberkulose bakterien smitter såkalte makrofager i kroppen som er en viktig del av kroppens immun forsvar. I dette prosjektet ønsker vi å kartlegge samspillet mellom HIV og tuberkulose i makrofager og, om mulig, finne forhold av betydning for tilveksten av HIV og tuberkulose i disse cellene. Slik grunnleggende kunnskap er viktig for vår forståelse av sykdommene, samt for vår fremtidige mulighet til å kunne utvikle bedre behandling for pasienter med HIV og tuberkulose.

Vi har i 2007 gjort flere infeksjons forsøk med tuberkulose bakterier i makrofager med samtidig dobbel infeksjon med HIV. Resultatene ser lovende ut, og viser at HIV har en innvirkning på tilveksten av tuberkulose og tuberkulose lignende bakterier i makrofager men vi må undersøke flere ulike mykobakterier før noen konklusjoner kan trekkes. I tillegg må vi også undersøke ulike betennelsesmarkører som utskilles fra makrofagene for bedre å kunne kartlegge effektene HIV infeksjonen har på makrofagene. Vi forsøker også å kartlegge proteiner som kan være av betydning i makrofager som er smittet med HIV og tuberkulose. Resultatene fra disse forsøkene er under videre bearbeidelse og forventes publisert i 2008.

Uten at vi kan trekke noen endelige konklusjoner for øyeblikket, tyder forskingsresultatene våre på at HIV kan gjøre makrofagene mer utsatt for smitte med tuberkulose bakterier ved å innvirke på makrofagers evne til å registrere tuberkulose bakteriene som farlige inntrengere.

#### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Baba K, Pathak S, Sviland L, Langeland N, Hoosen AA, Åsjø B, Riise AM, Mustafa T  
qRT PCR in the diagnosis of tuberculosis in formalin-fixed paraffin embedded pleural tissue from HIV co-infected patients  
17 th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases



## Risk markers in Acute Coronary Syndromes-evaluation of factor XII as a prognostic marker

Prosjektansvarlig: **Volker Pönitz** (povo@sir.no), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### RACS (Riscs in Acute Coronary Syndrome): Aktivert factor XII som risikomarkør

**Risikostratifisering blant pasienter med det akutte koronare syndrom (ACS) forblir en stor klinisk utfordring. Målsettingen for denne studien er å undersøke den prognostiske verdien av aktivert faktor XII hos pasienter innlagt med brystmerter og hjerteinfarkt.**

Aktivert faktor XII (XIIa) er en faktor i blodet som har stor betydning i forbindelse med koagulasjonssystemet. I tillegg har XIIa også innflytelse på andre forskjellige betennelses- og koagulasjonsprosesser. Nyere forskning viser at XIIa også er knyttet til koronar hjertesykdom, og at høye XIIa-verdier målt etter et hjerteinfarkt gir økt risiko for utvikling av nye infarkter senere i forløpet. Dyrestudier tyder på at XIIa kan ha årsaks- sammenheng med selve blodproppdannelsen i hjertekarene. De siste årene har det vist seg at XIIa foreligger i forskjellige former i blodet.

Målsettingen med studien var å undersøke den prognostiske verdien av XIIa`s forskjellige former hos pasienter innlagt med brystmerter og hjerteinfarkt. 871 pasienter ble inkludert i studien i forbindelse med innleggelse med hjerteinfarktsuspekterte brystmerter. Blodprøver for bestemmelse av forskjellige former av XIIa ble tatt ved innleggelsen og 4 dager etterpå. Pasientene ble fulgt opp i 2 år med nøye registrering av nye symptomer og hendelser.

Forløpige resultater: Ved innleggelsen viste det seg at knapt 50 % av pasientene hadde gjennomgått et akutt hjerteinfarkt. Oppfølging viste at høye verdier av en spesiell form av XIIa (XIIaA), som er hovedsakelig fritt sirkulerende i blodet, ga sterkt økt risiko for død i løpet av 2 års oppfølgingstid, sammenliknet med pasienter som hadde lave verdier av denne XIIa-formen. Denne risikøkningen var til stede såvel i hele populasjonen, men overraskende mest tydelig hos pasienter innlagt uten infarkt, og risikøkningen var uavhengig av en rekke andre prognostiske faktorer. Derimot viste en annen form av XIIa (XIIaR), hovedsakelig bundet til celler og andre komponenter i blodet bare svak verdi mhp å forutse død eller ny hjertehendelse.

I tillegg har vi undersøkt innflytelsen av ulike typer behandling av akutt hjerteinfarkt på XIIa nivå. I 2 substudier kunne vi vise at konsentrasjonen av XIIaA stiger rett etter både blokkering av hjertets kransårer (PCI) og etter behandling med blodproppsopløsende medisin i hjertets kransårer (trombolysse), mens XIIaR konsentrasjonen forblir uendret etter slike intervensjoner.

Sammenfattende bekrefter våre foreløpige resultater funn fra tidligere, mindre studier, som viste XIIas potensiale som risikomarkør hos koronarpasienter med hjerteinfarkt. Utover denne prediktive evne hos pasienter med hjerteinfarkt tyder våre resultater også på at XIIa kan brukes som risikomarkør hos pasienter med brystmerter, men uten allerede etablert hjerteinfarkt. I tillegg er det sannsynlig at XIIas forskjellige former vil kunne bidra til videre og mer nøyaktig risikostratifisering blant forskjellige pasientpopulasjoner.

#### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Brügger-Andersen T, Hetland Ø, Pönitz V, Grundt H, Nilsen DW

The effect of primary percutaneous coronary intervention as compared to tenecteplase on myeloperoxidase, pregnancy-associated plasma protein A, soluble fibrin and D-dimer in acute myocardial infarction.

Thromb Res 2007;119(4):415-21. Epub 2006 mai 2

PMID: 16650886

---

Pönitz V, Pritchard D, Grundt H, Mehus MB, Nilsen DW  
Changes of plasma activated Factor XII type A (XIIaA) concentrations following percutaneous coronary intervention (PCI).  
J Thromb Thrombolysis 2007 Oct;24(2):131-5. Epub 2007 mai 11  
PMID: 17492403

### **5 forskningspublikasjoner i 2007**

V. Pönitz, T. Brugger-Andersen, D. Pritchard, H. Grundt, H. Staines, D.W. Nilsen  
Activated Factor XII Type A predicts cardiovascular outcome in patients admitted with chest pain  
European Heart Journal 2007; Vol.28 (Abstract Supplement):113

H. Aarsetoey, V. Poenitz, H. Grundt, H. Staines, W.S. Harris, D.W.T. Nilsen  
Cardiac omega-3 content and risk of future cardiovascular events following an acute coronary syndrome  
European Heart Journal 2007; Vol.28 (Abstract Supplement):599

V. Pönitz, T. Brugger-Andersen, D. Pritchard, H. Grundt, H. Staines, D.W.T. Nilsen  
Activated Factor XII Type A Independently Predicts 12 Month Mortality In Chest Pain Patients  
XXIsth Congress of the ISTH, Geneva, Switzerland, 06-12.07.07. Abstract nr PW 009

V. Poenitz, T. Brugger-Andersen, D. Pritchard, H. Grundt, H. Staines, D.W. Nilsen  
Changes in Activated Factor XII Type A from Admission to Day 4 Predict Recurrent Troponin T Positive Cardiac Events  
Following Ad  
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Annual Conference 2007, April 19-21, 2007, Chicago, USA. P 243

V. Poenitz, T. Brugger-Andersen, D. Pritchard, H. Grundt, H. Staines, D.W. Nilsen  
Activated factor XII Type A is an independent predictor of all-cause mortality in patients admitted with chest pain  
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Annual Conference 2007, April 19-21, 2007, Chicago, USA. P 519

## **What works for whom? Motivation, beliefs, psychological problems, and subjective health complaints in a population of low back pain patients**

Prosjektansvarlig: **Silje Endresen Reme** (Silje.Reme@unifob.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Ny studie om behandling av ryggplager**

**Ryggstudien CINS er en ny norsk ryggstudie som skal kartlegge effekten av fire ulike behandlinger på pasienter som har vært sykmeldt for korsryggsmerter i 6 måneder. Pasientene vil bli tilfeldig fordelt til en kort spesialistbehandling, en lengre kognitiv atferdsterapi, selolje eller soyaolje.**

Indahl og Molde-Hagens korte kognitive spesialistbehandling er en klinisk og kostnadseffektiv behandling for ryggpasienter sammenliknet med "vanlig behandling" når den blir gitt ved 8-12 uker. Av disse er det imidlertid en gruppe på 30 % som ikke blir bedre eller vender tilbake til et normalt sosialt og/eller arbeidsliv. Vi ønsker å undersøke hvorvidt en kognitiv atferdsterapi gir en tilleggseffekt til den korte behandlingen, og hvorvidt behandlingen er økonomisk effektiv. I tillegg ønsker vi å sammenligne kognitiv atferdsterapi med et potensielt gunstig ernæringstilskudd (selolje) og et placebo supplement (soyaolje).

Kognitiv atferdsterapi er en godt dokumentert behandling for en rekke fysiske og psykiske tilstander, og har også vært prøvd ut på pasienter med ryggplager. En gjennomgående mangel i tidligere studier er imidlertid en systematisk og manualbasert behandling som kan si mer om hva som virker. Ett av målene for mitt prosjekt har vært å utvikle en slik detaljert behandlingsmanual spesielt tilrettelagt for behandling av kroniske ryggpasienter. Behandlingsmanualen foreligger nå på norsk og har vært pilottestet på flere ryggpasienter. Alle behandlerne som skal utføre den kognitive atferdsterapien har blitt filmet over flere sesjoner for å sikre at manualen følges og at kvaliteten er god nok. Manualen bidrar dermed til kvalitetssikring av behandlingen i studien, en detaljert beskrivelse av elementer i behandlingen samt muligheter for en senere replisering. I tillegg kan manualen på sikt bli en ressurs for helsearbeidere dersom behandlingen viser seg effektiv.

I prosjektet mitt inngår også en identifisering av prediktorer for behandlingsutfall for de ulike behandlingene. Med utgangspunkt i en kognitiv aktiveringsteori om stress vil jeg sammenligne dem som blir bedre med dem som ikke blir bedre for å se om de er forskjellige med hensyn til psykologiske problemer, subjektive helseplager, endringsmotivasjon og positiv eller negativ responsforventning. På denne måten vil det være mulig å estimere de sterkeste prediktorene for behandlingsutfall, som igjen vil bidra til at vi på forhånd kan si noe om hvilke pasienter som vil ha nytte av en systematisk kognitiv atferdsterapi.

Medisinske, psykologiske og sosiale forhold vil bli nøye kartlagt, både gjennom spørreskjema, kliniske intervju og data fra NAV. Hypotesen om at korsryggsmerter for noen av pasientene er ett av symptomene på et større "syndrom" bestående av psykologiske problemer, høyt nivå av subjektive helseplager, en negativ responsforventning og lav endringsmotivasjon, vil bli testet ut. En eventuell identifisering av et slikt syndrom vil kunne ha implikasjoner for behandling av en slik subgruppe. Pasientene vil i tillegg bli bedt om å rangere plagene sine fra de minst til de mest plagsomme for å se hva pasientene selv opplever som verst, og for å se hvor ryggplagene blir rangert på denne listen. Rangeringen vil videre inngå som en del av den kognitive atferdsterapien for de pasientene som blir trukket til denne behandlingen.

Resultatene av mitt prosjekt vil bidra til en større forståelse av kroniske ryggpasienter, med viktige implikasjoner for design og valg av behandling. De vil i tillegg bidra til å gi rett behandling til rett pasient fra starten av, hvilket er gunstig både for pasienten, for helsearbeiderne og for samfunnet.

## Demensprosjektet på Vestlandet.

Prosjektansvarlig: **Arvid Rongve** (arvid.rongve@helse-fonna.no), Helse Fonna HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Demenssykdommene blir stadig vanligere etter hvert som "eldrebølgen" for alvor "skyller" inn over oss. I DemVest-studien ønsket vi blant annet å finne andelen pasienter med Demens med Lewylegemer (DLB) som blir henvist til spesialisthelsetjenesten på Vestlandet ved å bruke de nyeste diagnostiske kriteriene for denne diagnosen som inkluderer en spesiell søvnforstyrrelse.**

Demens er en av våre største folkesykdommer, og få norske studier er utført på dette området. "Eldrebølgen" vil nå en topp i løpet av de neste 20 årene, og kravene til tidlig utredning, diagnostikk og behandling er økende i befolkningen, samtidig som kostnadene til Alzheimers sykdom alene allerede i dag overstiger utgiftene til all hjertesykdom og cancer til sammen. Populasjonsbaserte demensstudier er i dag et internasjonalt satsingsområde innen translasjonsforskning der man studerer patologi, genetik og biomarkører i en uselektert demenskohort.

Vi vet at hyppigheten av demens øker sterkt med stigende alder, og andelen med demens hos personer over 65 år er 5-7 %. Forløpet er vanligvis progredierende, og de fleste pasienter utvikler hjelpeløshet med behov for hjelpetiltak og etter hvert institusjonsopphold. På grunn av et økende antall eldre vil tallet på personer med demens øke sterkt også i Norge. Det anslås at minst 65 000 personer i Norge lider av demens, og at antallet vil øke til 100 000 i 2030. Disse tallene er imidlertid beheftet med stor usikkerhet, siden ingen nyere prevalensstudier av demens er gjennomført i Norge.

De hyppigste årsaker til demens er Alzheimers sykdom, vaskulær demens og demens med Lewylegemer (DLB). DLB kjennetegnes av parkinsonisme, synshallusinasjoner og bevissthetsforandringer/fluktuasjoner i tillegg til demens. De ulike demenstyper skiller seg fra hverandre klinisk med ulik symptomprofil, men sannsynligvis også med ulikt forløp og ulik behandlingsrespons. Diagnostisk avklaring, både av demens versus ikke-demens, og mellom de ulike former for demens er derfor viktig. Det finnes imidlertid få oppfølgingsstudier av uselekterte pasientgrupper med DLB, og svært få slike studier har patologisk diagnose. Tidligere studier har ikke brukt spesifikke instrumenter for å påvise kjernekrteriene ved DLB, noe som har resultert i lav hyppighet og at få pasienter fikk riktig diagnose ved bruk av gamle kriterier. Det er ikke gjennomført studier av pasienter med DLB i Norge. Den foreliggende studie vil skaffe ny og viktig kunnskap både om forekomst, diagnostisk fordeling og sykdomsutvikling av personer med demens i Norge, med spesielt fokus på DLB.

REM-søvn atferdsforstyrrelse (RBD) er inkludert som et tilleggssymptom ved diagnostisering av DLB etter de siste oppdaterte retningslinjene fra DLB-konsortiet, noe som betyr at DLB-diagnosen klinisk kan stilles dersom en dement person har ett av kjernekrteriene (parkinsonisme, fluktuasjoner eller synshallusinasjoner) og i tillegg RBD. RBD er en søvnforstyrrelse (parasomni) som kjennetegnes av manglende avslapning av viljestyrt muskulatur under drømmesøvn. Dette medfører enkle eller sammensatte bevegelser i denne søvnfasen som kan medføre skade på pasient og sengepartner. Det er kjent at RBD kan debutere flere 10-år før Parkinsons sykdom eller DLB, og det foreligger en rekke rapporter som indikerer en sammenhengen mellom RBD og alfa-synucleinopatiene. (Parkinson sykdom, demens ved Parkinsons sykdom, DLB, multipel system atrofi og ren autonom svikt) Denne sammenhengen er imidlertid ikke systematisk undersøkt i tidligere studier.

Tidligere undersøkelser når det gjelder hyppighet av DLB spriker fra 0 til 30 % når det gjelder andelen med denne diagnosen i en gruppe av demente. I de beste internasjonale studiene har man kunnet påvise denne diagnosen hos 15-20% av de demente, og andelen med sikker eller "probable" DLB har vært 11 %.

I DemVest-studien fant vi at andelen med DLB totalt utgjorde 20 % av de demente på Vestlandet som ble henvist til spesialisthelsetjenesten. Andelen med sikker DLB var 16 %, og DLB ble dermed den nest hyppigste demenstypen etter Alzheimers sykdom, som utgjorde 65 %. Funnene tyder på at DLB er hyppig blant de demente på Vestlandet, og at denne lidelsen er vanligere enn det man tidligere har antatt.

## **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Arvid Rongve og Dag Årslund

How common is Dementia with Lewy Bodies? The new revised criteria applied on a Norwegian cohort.  
Symposium IPA Silver Congress, Osaka, Japan, 14.-18.oktober 2007

Arvid Rongve og Dag Årslund

Prevalence of Dementia with Lewy bodies, baseline data from the DemWest-study.  
Poster IPA Regional meeting Istanbul 3.-5.mai 2007.

## Inflammasjonsmarkører i vevsvæske fra trachea

Prosjektansvarlig: **Elvira Semaeva** (elvira.semaeva@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Vi studerer mekanismer som er ansvarlige for utvikling av inflammatorisk ødem i trachea, og har arbeidet med identifisering av signalstoffer i trachea interstitiell væske.**

I dette prosjektet studerer vi utveksling av vann og protein mellom blodbanen og kroppens organer som finner sted ved akutte betennelsestilstander. De dramatiske væskeforflytningene ved akutte betennelser fører meget raskt til hevelser som er lokalisert utenfor blodbanen og mellom kroppens celler, såkalt ødem. Med bakgrunn i den normalt langsomme omsetningen av interstitiell væske innbærer dette at filtrasjonen over kapillarene er økt flere hundre ganger utover normalverdien. Ødem i luftveiene kan medføre alt fra lette pusteproblemer til livstruende tilstander. Omkring ett av ti barn og en av tjue voksne er rammet av astma og tallet er stigende. Ingen kjenner alle faktorer som kan bidra til å utløse astma. Vi håper å kunne bidra til ny kunnskap på dette området ved å analysere den interstitielle væsken fra trachea.

Vi bruker trachea i rotte som vår eksperimentelle modell for å studere luftveisinflammasjon. Sentralt i prosjektet er utvikling av en sentrifugeringsteknikk for isolering av interstitiell væske fra trachea. Ved å utsette isolert trachea for økt G-kraft (< 424 g) har vi vist at væske kan isoleres fra trachea. Vi har brukt ulike metoder for å validere at denne væsken kommer fra den ekstracellulære væskefasen og ikke fra cellene. Til dette brukte vi sporstoffer som fordeler seg i ekstracellulærfasen og fant at en mindre del (<5 %) av den isolerte væsken kommer fra cellene. For å studere kreftene som regulerer væsketransporten i trachea målte vi kolloidosmotisk trykk i interstitiell væske i trachea og har funnet at dette er relativt høyt. Ved økt filtrasjon av væske som ved inflammasjon vil en fortykning av den interstitielle væsken således kunne være en viktig faktor i beskyttelse mot ødemdannelse.

For å studere fordelingen av proteiner i interstitiell væske fra trachea har vi brukt væskechromatografi (HPLC). Data fra disse forsøkene har vist at det finnes noen proteiner som kommer ut i sentrifugat, men som ikke finnes i plasma. Det er mulig at disse proteinene er spesielle for interstitiell væske. Vi har identifisert disse proteinene med proteomikkteknikk. Det er tenkelig at i tidlig fase av betennelse oppstår det forandringer i proteommønsteret i interstitiell væske. Slike forandringer kan være spesifikke for ulike sykdommer og gir derfor mulighet for tidlig diagnose.

Til å fremprovosere betennelsen har vi brukt komponenter fra cellevegger i bakterier, lippolysakkarider (LPS). En akutt betennelsestilstand resulterer i produksjon av små proteiner kalt cytokiner. Noen av disse cytokinene har vist seg å forsterke selve betennelsesprosessen, og blir regnet som proinflammatoriske mediatorer. Vi har studert mediatorer i interstitiell væske i trachea ved inflammasjon ved hjelp av ELISA og multipleks-teknikk, og har vist at noen av mediatorer (IL-1 $\beta$  og IL-6) er lokalt produsert i trachea. Resultatene fra dette arbeidet er nylig publisert i *Journal of Applied Physiology* (2008 Jan 10; [Epub ahead of print] PMID: 18187613).

Vi arbeider nå videre med å identifisere sykdomsspesifikke proteiner som kan fungere som biomarkører. I dette arbeidet vil vi videreutvikle proteomikkstudiene som beskrevet ovenfor. Det overordnede målet for prosjektet er å få økt kunnskap om mekanismene for den raske ødemdannelsen ved inflammasjon slik at vi bedre vil kunne identifisere potensielle molekyllære mål for terapi.

Interstitiell væske representerer mikromiljøet i vevet, dvs den væsken som bader cellene i et vev, og funnet vårt av at det er en lokal produksjon av inflammatoriske mediatorer i trachea har gjort at vi også vil studere om dette også skjer i et organ som er sentralt i en systemisk inflammatorisk reaksjon som også kan gi luftveissymptomer, nemlig milten. Vi har studert milttymfe med HPLC-metoden, målt kolloidosmotisk trykk og målt cytokiner. Det ser ut at noen av mediatorer (IL-10, IL-6 og TNF -  $\alpha$ ) er

lokalt produsert i milt, og dette er viktig for forståelse av mekanismene bak systemiske inflammasjonstilstander. Vi har til nå arbeidet med identifisering av proteiner i miltlymfe, og vil også studere mønsteret av cellulære reaksjoner ved bruk av flow cytometry.

## Prognose ved avansert rectum cancer, en nasjonal kohortstudie

Prosjektansvarlig: **Helgi Kjartan Sigurdsson** (sihk@sir.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**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. Av 4831 pasient diagnostisert fra 1997 til 2001 var 838 pasienter behandlet med palliativ hensikt. Pasienter der primer svulst var fjernet levde lenger en de pasientene man ikke fjernet primer tumor, 12 mnd (10-13) mot 5 mnd (4-6) ( $P < 0.001$ ). Overlevelse og effekt av kirurgi var relatert til alder der liten forskjell var i overlevelse hos pasienter 80 år og eldre uansett behandling.

Tredje artikkel tar for seg resursbruk ved palliativ behandling av pasienter med RC diagnostisert i Helse Vest fra 1997 til 2001. Data fra 287 pasienter var tilgjengelige. Median alder var 77 år. Mest av poliklinisk kontakt var ved onkologisk poliklinikk men fleste innleggelse ved kirurgisk avdeling. Yngre pasient gruppen trengte mer resurser en den eldre. Største delen av pasienter bosatte hjemme døde i sykehus (53 %) og kun 22 % hjemme.

I fjerde artikkelen har vi undersøkt innflytelsen av serosa innvekst ved rectal cancer. Det har lenge vært kjent at serosa innvekst ved øvre cancer er et negativt tegn men har kun nylig vært anerkjent ved rectum cancer. Fra 1993 til 2002 var 6404 pasienter diagnostisert med rectum cancer under 16 cm fra analåpning. Av disse var 166 diagnostisert men serosa innvekst. Pasienter med innvekst hadde kortere overlevelse (15 mnd (12-19) mot 65 mnd (61-70)) ( $p < 0.001$ ). Lokalt resediv var også hyppigere hos denne gruppen, 15,7% mot 10,2% ( $p = 0,022$ )

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Sigurdsson HK, Körner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide JA, The Norwegian Rectal Cancer Group  
Clinical characteristics and outcomes in patients with advanced rectal cancer: a national prospective cohort study.  
Dis Colon Rectum 2007 Mar;50(3):285-91.  
PMID: 17235720

Sigurdsson HK, Körner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide JA, On behalf of The Norwegian Rectal Cancer Group  
Palliative surgery for rectal cancer in a national cohort.  
Colorectal Dis 2007 Sep. Epub 2007 sep 14  
PMID: 17868410



## Functional genomics and molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis*

Prosjektansvarlig: **Ruth Stavrum** (rst063@student.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Tuberkulose er en infeksjøs sykdom som smitter via luft eller dråpesmitte og som i hovedsak rammer lungene. Ti millioner mennesker rammes hvert år og utfallet av infeksjonen påvirkes av samspillet mellom bakterien og vertens immunforsvar. Vi ønsker å karakterisere genetiske områder hos bakterien som kan være involvert i stammevariasjon og virulens.**

Tuberkulose er en sykdom forårsaket av bakterien *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) og rammer i hovedsak de med nedsatt immunforsvar. Sykdommen kan forebygges ved vaksinerings med BCG-vaksinen, men denne har vist seg å ha varierende og til dels dårlig effekt i områder med høy forekomst av tuberkulose. Tuberkulose kan også behandles med antibiotika, men det har i den senere tid blitt registrert en alarmerende økning i forekomsten av resistente bakterier. Enkelte Mtb stammer har vist seg å være mer virulente enn andre stammer. En slik stamme er Beijing-stammen. Denne sprer seg raskere og har høyere frekvens av antibiotikaresistens enn andre. I dette prosjektet ønsker vi å studere de molekylære egenskapene til Mtb isolater fra forskjellige geografiske områder, og bestemme de relative proporsjonene av Beijing stammen. Videre ønsker vi å karakterisere genetiske områder hos forskjellige kliniske stammer, inklusive Beijing stammen, for å finne genetiske endringer som kan forklare hvorfor enkelte stammer er mer virulente og tilpasningsdyktige enn andre.

Vi har tilgang til et stort batteri av kliniske Mtb stammer fra Myanmar, Sør-Afrika og India. Disse er tidligere blitt genotypet ved hjelp av spoligotyping, samt restriksjonsfragmentanalyse [RFLP] (Myanmar). I tillegg har vi etablert en ny og mindre tidkrevende PCR-basert metode: mycobacterium-interspersed repetitive unit of variable number tandem repeat (MIRU-VNTR). Ved hjelp av denne metoden har vi, i tillegg til å separere stammer med likt spoligomønster, avdekket blandingsinfeksjoner med ulike Mtb stammer hos flere av pasientene. Et utvalg av stammer er også blitt analysert vha helgenom analyse (CGH). Dette arbeidet avdekket deleterte og ekstra gener/områder som var felles for mange av de mest utbredte stammene, Beijing inkludert. I tillegg viser disse resultatene et nærmere slektskap mellom to høyfrekvente stammer. I arbeidet med å kartlegge vertcellens respons ved infeksjon er det utført infeksjonsforsøk på makrofager fra mus med påfølgende global makrofag genuttrykks analyse. Analysen av dette arbeidet vil fortsette i 2008.

Vi håper resultatene fra disse studiene kan gi ny og verdifull kunnskap med tanke på forebygging, tidlig diagnose og behandling av tuberkulose.

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Mphahlele, M; Syre, H; Valvatne, H; Stavrum, R; Mannsåker, T; Muthivi, T; Weyer, K; Fourie, B; Grewal, H  
Testing pyrazinamide resistance among South African multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates  
38th World Conference on Lung Health (The UNION); 08.11.2007 - 12.11.2007. ISSN 10273719; Int J Tuberc Lung Dis: 11: S62

## Prevention of over- and undertreatment of endometrial hyperplasia

Prosjektansvarlig: **Anita Steinbakk** (sant@sir.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Biomarkører i tidlig stadium livmorkreft indikerer aggressiv kreftutvikling**

**Immunhistokjemisk påvisbare proteiner og computerbaserte målinger av tidlig stadium endometrioid livmorkreft kan indikere individuell prognose bedre enn tradisjonelle metoder.**

Kreft i livmorhulen er den vanligste gynekologiske kreftformen, og forekomsten er økende i den vestlige verden. Ved spredning av kreftceller utenfor livmor varierer dødeligheten mellom 20 til 80 % men selv der kreften er lokalisert til selve livmorlegemet er dødelighet 5 til 15 % og har holdt seg stabil over mange tiår. Med dette som utgangspunkt er det ønskelig å finne biologiske markører som kan forutsi et mer aggressivt forløp av sykdommen og eventuelt kunne tilby tilleggsbehandling i disse tilfellene, i hensikt å hindre spredning og dødelighet av livmorkreft.

Ved Stavanger universitetssjukehus er vi i ferd med å analysere et retrospektivt materiale bestående av 234 pasienter diagnostisert med endometrioid livmorkreft i tidsrommet 1989 til 2004, alle med sykdom lokalisert til livmorlegemet, det vil si FIGO stadium1 og 2.

Vevsprøver fra disse pasientene er analysert ved hjelp av immunhistokjemisk metode og en rekke proteiner som blant annet styrer differensiering av celler, cellevekst hastighet og programmert celledød er under analyse. I tillegg er det gjort computer baserte målinger av kreftcellene ved hjelp av et spesialutviklet dataprogram.

Tradisjonelt vurderes og graderes kreft tilfellene av patologen etter subjektive kriterier, og det er vist i flere studier å være relativt dårlig reproducerbarhet av disse bedømmelsene hva gjelder kreftens grad av aggressivitet. Foreløpige resultater fra vår studie indikerer god prognostisk verdi for en del av biomarkørene og i tillegg viser de kvantitative kjernemålingene lovende resultater. Fordelen med disse analysene er en langt høyere grad av objektivitet og god reproducerbarhet er vist.

De endelige resultatene av studien er i ferd med å ferdigstilles og vil publiseres i internasjonalt tidsskrift innen kort tid. Det arbeides også parallelt med vev fra hyperplastisk livmorslimhinne, såkalte premaligne forandringer. En rekke av de mest lovende prognostiske biomarkørene i tillegg til kvantitative computerbaserte målinger vil videreføres til disse prøvene. Vi håper å gjenfinne markører i disse tidlige forandringene som kan indikere videre utvikling til kreft, og på denne måte kunne behandle høyrisiko pasienten i et pre-kreft stadium. Dette vil kunne spare kvinnen for den store belastningen det er å få en kreftdiagnose, reduserer dødeligheten og i tillegg bidra til å spare samfunnet for betydelige behandlingskostnader knyttet til kreftbehandling.

## Mekanismer for ødemdannelse ved akutt inflammasjon - rollen til den ekstracellulære matrix

Prosjektansvarlig: Øyvind Sverre Svendsen (oysv@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Ødemdannelse ved akutt betennelse: bindevevets rolle

**Hevelse (ødem) er et av de klassiske kjennetegn på betennelse. I vår forskningsgruppe er det beskrevet en tidligere ukjent ødemmekanisme, hvor bindevevet spiller en avgjørende rolle. Dette gir nye potensielle angrepspunkter for behandling av ødem.**

Ved akutte sykdomstilstander og kirurgi ser vi ofte opphopning av vevsvæske i hud og organer. Dette gir utfordringer, både for å opprettholde væskebalansen og for å beholde normal 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 "fortøynings-punkter" mellom bindevevsceller og vevet mellom cellene. Man tenker seg at vevet sveller opp og fylles med ødem, når disse fortøyningene blir slakke eller ryker.

Vi har mulighet til å studere integrinernes rolle i ødemutviklingen ved å bruke celler og dyremodeller. Samarbeidspartnere ved institutt for biomedisin har kartlagt det sist oppdagede av proteinene i integrin-familien (alfa11beta1 integrinet). De har også utviklet genetisk modifiserte mus som mangler dette integrinet. Fram til nå har vi hatt relativt liten kjennskap til dette proteinets funksjon. Vi har gjort forsøk som viser at bindevevet reagerer annerledes i disse musene under inflammasjon. Cellestudier og dyrestudier utført ved vårt laboratorium tyder på at dette proteinet bidrar til å opprettholde normal væskebalanse over kapillærene.

Tidligere er det gjort studier på vårt laboratorium som viser at insulin kan påvirke bindevevstrykket under inflammasjon. Vi tror at denne virkningen moduleres via integriner i bindevevet. Sammen med samarbeidspartnere i Sverige, har vi gjort celleforsøk og dyreforsøk som tyder på at alfavbeta3 integrinet er avgjørende i denne prosessen.

Lymfesystemet er avgjørende for å opprettholde den normale væskebalansen i bindevevet. På Yale universitet i USA jobber man med en dyremodell med manglende utviklet lymfoid vev. Det er foreløpig uklart hvorvidt dette har konsekvenser for væskebalansen. I samarbeid med Prof. N Ruddle (Yale University) gjør vi studier av væskebalanse og lymfetransport på denne dyremodellen. Resultatene fra disse studiene planlegges publisert i samarbeid med forskere fra USA.

### **3 forskningspublikasjoner i 2007**

Svendsen Ø.S., Lidén Å., Nedrebø T., Rubin K., Reed R.K.  
Insulin påvirker bindevevstrykk og kapillær albuminlekkasje.  
NAF høstmøte, October 24-26, 2007, Bergen,

Lidén Å., Svendsen Ø.S., Nedrebø T., Rubin K., Reed R.K

The ability of insulin to restore a lowered interstitial fluid pressure is dependent on integrin  $\alpha V\beta 3$ .  
The 8th World Congress for Microcirculation, August 15-19, 2007, Milwaukee, Wisconsin, USA.

Svendsen Ø.S., Barczyk M., Popova S.N., Gullberg D., Wiig H.

The  $\alpha 11\beta 1$  integrin contributes in controlling interstitial fluid pressure in inflammation.  
The 8th World Congress for Microcirculation, August 15-19, 2007, Milwaukee, Wisconsin, USA.

## **Brystkreft, ApoD og andre prognostiske faktorer - en klinisk, prognostisk og kvantitativ molekylærpatologisk studie.**

Prosjektansvarlig: **Håvard Søliland** (soha@sir.no), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Apolipoprotein D forverrar prognosen hos eldre med brystkreft**

**Apolipoprotein D er eit transportmolekyl i lipocalin familien. Når dette glycoproteinet er uttrykt i primærtumor hos kvinner over 70 år som har operabel brystkreft, fører det til dårlegare prognose. Mekanismane for dette kan vera at ApoD har ein cellebeskyttande evne inkludert tamoxifen nøytralisering.**

Litteraturen viser at Apolipoprotein D er eit glycoprotein på 24kD og er uttrykt mellom anna i brystepitel celler. Genet er lokalisert til 3q26.2-qter og sjølve proteinet har ein struktur som er typisk for lipocaliner som har transport av små lipofile substansar som hovedfunksjon. ApoD er på cellenivå lokalisert til sjølve yttermembranen, i cytoplasma og i cellekjernen. I tillegg kan ein finna det uttrykt i stroma utforbi sjølve kreftcellene. Produksjonen av ApoD på cellenivå vert stimulert av androgener og tamoxifen, mens østrogener sterkt hemmar danninga av dette glycoproteinet. ApoD synes å ha relevans til brystkreft.

Vi sette opp ein immunhistokjemisk metode for å kunna bestemma ApoD i primærtumor (formalinfixert vev i parafinblokker) i 331 kvinner med operabel brystkreft. Desse pasientane vart operert mellom 1983 og 1987 i Bergen og Stavanger. Median oppfølgingstid var 12 år. Kvantifiseringa (H-score) vart gjort i invasiv front av tumor, der kreftcellene invaderer normalt omliggande vev. Ved hjelp av vevsmikromatriser(TMA)av tumor fra invasiv front, blei relasjonane mellom ApoD og andre biomarkører bestemt. Vi fann ved hjelp av ROC-analyse og minimal P-verdi metode at ingen ApoD ekspresjon (null) versus meir enn null skilte best mellom negativ og positiv ApoD status. Med denne cut-off verdien hadde 50% av pasientane ein positiv ApoD status i invasiv front. Det var eit invert høve mellom ApoD og østrogen reseptor alfa hos kvinner over 70 år med operabel brystkreft. Hos pasientar med ApoD uttrykt i cellekjernene var det ein sterkare korrelasjon til spredning til axillære lymfeknutar enn dersom ApoD berre var uttrykt i cytoplasma på kreftcellene(OR=2,6, 95% KI=1.04-6,4).

Vidare var det signifikant fleire som fekk tilbakefall av brystkreftsjukdomen av dei som var lymfeknute positive og ApoD positive der hazard rata (HR)i multivariat analysen var 3,31(95% KI = 1,12-9,78). I multivariat analysen var brystkreftspesifikk overleving i denne eldre aldersgruppa var totalt sett dårlegare for dei pasientane som hadde ein ApoD positiv status i primærtumor (HR=2,70, 95%KI=1,14-6,38). Tilvarande for dei lymfeknute positive pasientane meir enn 70 år var HR=5,07 (95% KI=1,39-18,4).

Vidare vart der funne at hos pasientar med østrogen reseptor positive svulstar, splitta ApoD status denne pasientgruppa opp i to signifikant forskjellar prognostiske undergrupper. Den dårlegaste prognosen med tanke på brystkreft spesifikk overleving var hos dei østrogen reseptor positive og dei ApoD positive (HR=2,7, 95%KI=1,04-7,07). For de lymfeknute positive/østrøgen reseptor positive var skilnaden mellom ApoD positive og negative endå større med HR=7,4(95% KI=1,45-38,0). Seksti pasientar inngjekk i ein randomisert kontrollert studie med tamoxifen 20 mg dagleg i 2år versus kontroll.(NBCG-1 studien). Det var kun effekt av tamoxifen i dei ApoD negative pasientane og dette er sett med ei oppfølgingstid over 20 år. Dette stemmer overeins med tidligare observasjon om ApoD sin binding av tamoxifen (Lea, 1988). ApoD som markør for ein defekt Østrogen Reseptor alfa signalering er også aktuell som forklaringsmekanisme.

Våre observasjoner må validerast vidare og studier på cellenivå med tanke på forholdet mellom tamoxifen, ApoD og østrogen recetor alfa vert tilrådd.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Søiland H, Søreide K, Janssen EA, Kørner H, Baak JP, Søreide JA  
Emerging concepts of apolipoprotein D with possible implications for breast cancer.  
Cell Oncol 2007;29(3):195-209.  
PMID: 17452772

### **5 forskningspublikasjoner i 2007**

Søiland H, Kørner H, Skaland I, Varhaug JE, Gudlaugsson E, Janssen E, Baak JPA, Søreide JA  
The long term prognostic value of Androgenreceptor in operable breast cancer patients  
In manus Jan 2008

Søiland H, Skaland I, Varhaug JE, Kørner H, Janssen E, Gudlaugsson E, Baak JPA, Søreide JA  
The prognostic significance of ER-alfa in elderly patients with operable breast cancer is influenced by Apolipoprotein D  
In manus Jan 2008

Søiland H, Janssen EAM, Kørner H, Varhaug JE, Skaland I, Gudlaugsson E, Baak JPA, Søreide JA  
Apolipoprotein D predicts adverse outcome In women over 70 years with operable breast cancer  
In manus Jan 2008

Søiland H, Skaland I, Janssen EAM, Gudlaugsson E, Kørner H, Varhaug JE, Søreide JA, Baak JPA  
Comparison of Apolipoprotein D Determination Methods in Breast Cancer  
Akseptert Okt 2007 i Anticancer Research

Søiland H, Skaland I, van Diermen B, Janssen EAM, Kørner H, Varhaug JE, Søreide JA, Baak JPA  
Androgen Receptor Determination in Breast Cancer: a comparison of the Dextran Coated Charcoal Method and Quantitative Immunohist  
Akseptert Okt 2007 i Applied Immunohistochemistry & molecular morphology

## **Autoantistoffer ved paraneoplastisk neurologisk sykdom**

Prosjektansvarlig: **Cecilie Totland** (ctot@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Autoantistoffer ved paraneoplastisk neurologisk sykdom**

**Paraneoplastisk neurologisk sykdom forekommer ved ca 1 % av alle krefttilfellene. Påvisningen av onkoneurale antistoffer har stor diagnostisk betydning. Prosjektet innebærer karakterisering av slike autoantistoffer og påvisning av nye autoantistoffer som kan brukes diagnostisk.**

Paraneoplastiske neurologiske syndromer er sjeldne og oppstår i ca. 1 % av alle krefttilfeller. I mange tilfeller opptrer de neurologiske symptomene før kreftsvulsten blir oppdaget, og deteksjon av slike antistoffer er et viktig hjelpemiddel for å kunne oppdage svulsten tidlig. Den mest sannsynlige mekanismen for utvikling av paraneoplastisk neurologisk sykdom er at kreftcellene uttrykker antigener som er identiske med, eller ligner molekyler uttrykt i nerveceller. Kreftsvulsten utløser derved en immunrespons som kryssreagerer med nervevev.

Hittil har en stor del av prosjektet gått ut på å undersøke forskjeller i antistoff aviditet blant pasienter med Hu og Yo antistoffer. Dette arbeidet resulterte i artikkelen "Hu and Yo antibodies have heterogeneous avidity" som kom ut i J Neuroimmunol. i april 2007. Denne delen av prosjektet videreutvikles ved å undersøke aviditet for et større materiale, inkludert andre paraneoplastiske antistoffer.

Nå arbeides det med å karakterisere et hittil uidentifisert protein som ble oppdaget ved screening av cDNA bibliotek med serum fra pasienter med paraneoplastisk sykdom. Lite er kjent om proteinet, men bioinformatiske analyser av proteinsekvensen antyder at proteinet kan ha en rolle i DNA reparasjon. Vi har vist at dette proteinet er uttrykt i en rekke vev, blant annet flere områder av hjernen. For å kunne lokalisere proteinet i celler og vev forsøker vi nå å lage antistoffer mot proteinet. For videre karakterisering av proteinets rolle i celler ønsker vi blant annet å studere proteinet i cellekultur.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Totland C, Aarseth J, Vedeler C  
Hu and Yo antibodies have heterogeneous avidity.  
J Neuroimmunol 2007 Apr;185(1-2):162-7. Epub 2007 mar 2  
PMID: 17336396

## Langtidsoppfølging av pasienter med alvorlige skader behandlet ved Haukeland Universitetssykehus

Prosjektansvarlig: **Atle Ulvik** (atul@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Long-term outcomes after major trauma

**Forskningsresultater i 2007: Fire artikler publisert. Avhandling levert i desember for vurdering av PhD-graden.**

**Aim:** To study survival, health-related quality of life (HRQOL), functional status, recovery, and sexual function in trauma patients up to 8 years after discharge from an intensive care unit (ICU). A further aim was to assess possible determinants of these outcomes. In addition, the incidence of organ failure and the relationship with long-term outcomes was investigated.

**Methods:** This is a cohort study of 325 adult ICU trauma patients admitted to a university hospital from 1998 to 2003. Baseline characteristics were retrieved from the ICU database. Survival data were collected from the Norwegian Population Registry. Based on telephone interviews carried out in 2005, HRQOL was assessed by the EuroQol 5-D, functional status by the Karnofsky Index, and recovery by the Glasgow Outcome Score (GOS). Sexual function was investigated by a self-report measure and the International Index of Erectile Function in a postal questionnaire survey conducted in 2006. Organ failure was quantified by the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score.

**Results:** The ICU mortality was 14%, hospital mortality 18%, and 30-day mortality 17%. Long-term survival (observation time 3–8 years, median follow-up of survivors 5.8 years) was 74%. After the first 3.5 years further mortality was the same as for the general population. Severe head injury was the main cause of death. Severe head injury, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, and age above 50 years were strong predictors of 30-day mortality.

At follow-up of survivors (median 4.0 years, participation rate 92%) 58% suffered pain/discomfort, 44% reported alterations in usual activities, 40% reduced mobility, 35% anxiety/depression, and 15% limited autonomy. A total of 74% experienced reduction in HRQOL. Severe problems were reported by 16%. Women experienced more anxiety/depression than men. Age was not associated with impaired HRQOL. Complete recovery (GOS) occurred in 52% of the survivors, and 87% were able to look after themselves.

More than 3 years after trauma 50% reported sexual function to be unchanged, 41% impaired, and 9% to be better than pre injury status; 34% reported that the trauma was the cause of impaired sex life at follow-up (participation rate 74%). Erectile dysfunction was found in 27% of men younger than 40 years and 51% of men 40 years or older. Age, being single, Injury Severity Score, and depression were associated with poor sexual function. Of 17 patients experiencing breakdown of a regular relationship 71% reported the trauma to be a significant contributor.

Of 322 patients 47% developed multiple organ failure (MOF) and 28% had single organ failure during the ICU stay. MOF increased the overall risk of death 6.0 times. In survivors MOF patients had 3.9 times greater odds for requiring personal assistance in activities of daily living (ADL) compared to patients without organ failure. Long-term survival and functional status were the same for patients suffering single organ failure and no organ failure.

**Conclusions:** The ICU trauma patients had a 30-day mortality of 17% and reduced long-term survival for up to 3.5 years. More than 2 years post injury only half of the survivors had achieved complete recovery, but almost 90% were ADL-independent. There was significant reduction in HRQOL, and one-third reported that the trauma impaired sexual function.



In this subset of trauma patients severe head injury, SAPS II, and age above 50 years may be useful as mortality predictors and contribute to risk adjustment when treatment results from different centres are compared. Pain management seems to be a key factor in improving quality of life, and evaluation of sexual function should be part of long-term assessment. MOF expressed by SOFA score can define trauma patients at particular risk for poor long-term outcomes.

#### **4 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Ulvik A, Kvåle R, Wentzel-Larsen T, Flaatten H  
Sexual function in ICU survivors more than 3 years after major trauma.  
Intensive Care Med 2007 Nov. Epub 2007 nov 28  
PMID: 18046533

Ulvik A, Kvåle R, Wentzel-Larsen T, Flaatten H  
Multiple organ failure after trauma affects even long-term survival and functional status.  
Crit Care 2007 Sep;11(5):R95. Epub 2007 sep 4  
PMID: 17784940

Ulvik A, Kvåle R, Wentzel-Larsen T, Flaatten H  
Quality of life 2-7 years after major trauma.  
Acta Anaesthesiol Scand 2007 Nov. Epub 2007 nov 13  
PMID: 18005377

Ulvik A, Wentzel-Larsen T, Flaatten H  
Trauma patients in the intensive care unit: short- and long-term survival and predictors of 30-day mortality.  
Acta Anaesthesiol Scand 2007 Feb;51(2):171-7.  
PMID: 17261145

## Kliniske og molekylærbiologiske studier av et nytt diabetessyndrom

Prosjektansvarlig: **Mette Vesterhus** (vmet@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Diabetes og nedsatt fordøyelse – ser vi sammenhengen?

**Diabetesforskningsgruppen ved Barneklivnikken har nylig funnet at feil i genet carboxylester lipase (CEL), som koder for et fordøyelsesenzym, gir en ny form for arvelig diabetes ledsaget av fordøyelsesplager. Nå prøver vi å finne ut hvordan en feil i et fordøyelsesenzym kan gi diabetes.**

Det nye diabetessyndromet (MODY8, diabetes 3) ble først funnet i en stor norsk familie her fra Vestlandet og rapportert av forskningsgruppen vår i topptidsskriftet Nature Genetics i 2006. Vi har nylig avsluttet en behandlingsstudie over to og et halvt år der ni av pasientene med diabetes og fordøyelsesproblemer fikk kapsler med fordøyelsesenzymene som bukspyttkjertelen deres ikke lenger lager selv. De hadde i mange år hatt problemer med hyppig og løs avføring, men opplevde god effekt på mageplagene kort tid etter behandlingsstart. Studien viser at pasientene hadde mer beinskjørhet enn forventet, og dette kan skyldes nedsatt opptak av fettløselig D-vitamin som følge av den nedsatte produksjonen av fordøyelsesenzymene. Behandlingen førte til høyere nivåer av E-vitamin og kolesterol som tegn på bedret opptak av næringsstoffer fra tarmen. Det var ingen negative effekter av behandlingen på blodsukkerreguleringen hos pasientene, men heller ingen bedring.

Andre typer diabetes er også forbundet med svikt i fordøyelsen. Vi har nylig rapportert at over 10 % av pasienter med arvelig diabetes av typen MODY3 har fordøyelsesproblemer. Denne diabetestypen skyldes en feil i de insulinproduserende betacellene, og funnet av fordøyelsessvikt styrker vår hypotese om at det er en kobling mellom de insulinproduserende betacellene og de eksokrine cellene som lager fordøyelsesenzymene. Pasientene hadde forhøyet utskillelse av fett i avføringen, noe som gir økt risiko for beinskjørhet og kan gi indikasjon for forbyggende behandling.

Vi ville undersøke om pasienter med arvelig MODY3-diabetes har mindre bukspyttkjertelvolum enn friske, og om volumreduksjonen kunne henge sammen med forekomsten av fordøyelsesplager. Det ser ut til at pasienter med MODY3 har redusert bukspyttkjertelvolum i forhold til friske, men i noe mindre grad enn pasienter med type 1 diabetes. Det er usikkert om volumreduksjonen har sammenheng med fordøyelsesplagene. Videre har vi undersøkt pasienter i to norske familier med en annen type arvelig diabetes, MODY5, og funnet at alle i disse familiene med diabetes også har svikt i den eksokrine delen av bukspyttkjertelen. CT-undersøkelser viste at pasientene mangler en stor del av bukspyttkjertelen. Dette kan tyde på en defekt i utviklingen av bukspyttkjertelen som bakgrunn for både diabetes og fordøyelsesnedsettelse hos disse pasientene.

En annen del av prosjektet har vært å studere musemodeller for det nye diabetessyndromet MODY8. Disse studiene ble påbegynt ved Harvard Medical School i Boston, USA, og er i år videreført ved Vivariet ved Haukeland Universitetssykehus. For å undersøke om det er manglende effekt av proteinet som er årsak til sykdommen hos pasientene, har vi undersøkt en såkalt "knock-out" musemodell, der genet er ødelagt i musene. Musene er blitt undersøkt med blodprøver og avføringsprøver, glukosebelastningstester og insulintoleransetest, på samme måte som man kan undersøke personer med mistenkt diabetes. Det er også tatt vevsprøver fra bukspyttkjertelen og andre vev til histologiske og avanserte molekylære undersøkelser. For å øke risikoen for utvikling av diabetes har musene blitt utsatt for en fettrik diett i 12 uker. Undersøkelsene er i avslutningsfasen, og vi venter spent på resultatene av den endelige analysen.

Studier av sykdomsmekanismen ved MODY8 kan gi ny innsikt i mekanismene som bidrar til utvikling av vanlig diabetes.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Ræder H, Haldorsen IS, Erslund L, Grüner R, Taxt T, Søvik O, Molven A, Njølstad PR  
 Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase.  
 Diabetes 2007 Feb;56(2):444-9.  
 PMID: 17259390

Vesterhus M, Ræder H, Johansson S, Molven A, Njølstad PR  
 Pancreatic Exocrine Dysfunction in MODY3.  
 Diabetes Care 2007 Nov. Epub 2007 nov 5  
 PMID: 17989309

**8 forskningspublikasjoner i 2007**

Torsvik J, Johansson S, Johansson BB, Ræder H, Ellard S, Hattersley AT, Molven A, Njølstad PR  
 Pancreatic exocrine function and diabetes: Molecular and functional characterization of the carboxyl-ester lipase gene  
 EASD's Study Group for the Genetics of Diabetes (SGGD), Malaga, Spania, oktober 2007

Torsvik J  
 Mutasjoner i genet karboksylester lipase (CEL) gir eksokrin svikt i bukspyttkjertelen og diabetes  
 Diabetesforum nr 4 2007

Vesterhus M  
 Nytt diabetessyndrom med nedsatt produksjon av fordøyelsesenzymer  
 Diabetesforum nr 4 2007

Haldorsen IS, Vesterhus M, Ræder H, Jensen DK, Søvik O, Molven A, Njølstad PR  
 Dorsal Pancreatic Agenesis in MODY5  
 EASD's Study Group for the Genetics in Diabetes (SGGD), Malaga, Spania, oktober 2007: Poster

Vesterhus M, Ræder H, Kurpad AJ, Kawamori D, Molven A, Kulkarni RN, Kahn CR, Njølstad PR  
 Pancreatic function in carboxyl-ester lipase knockout mice  
 Scandinavian Diabetes conference 2007 (SSSD), mai 2007: Oralt innlegg

Vesterhus M, Johansson S, Ræder H, Molven A, Njølstad PR  
 Pancreatic exocrine deficiency is common in MODY3  
 Scandinavian Diabetes conference 2007 (SSSD), mai 2007: Oralt innlegg

Vesterhus M, Ræder H, Kurpad AJ, Kawamori D, Molven A, Kulkarni RN, Kahn CR, Njølstad PR  
 Pancreatic function in carboxyl-ester lipase knockout mice  
 The 67th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Chicago, juni 2007: Poster

Vesterhus M, Johansson S, Ræder H, Molven A, Njølstad PR  
 Pancreatic exocrine deficiency in MODY3  
 European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2007 (kongress), Amsterdam, Nederland, september 2007

## Health related quality of life related to respiratory symptoms and COPD

Prosjektansvarlig: **Marianne Voll-Aanerud** (marianne.aanerud@med.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Helserelatert livskvalitet og symptomer fra lungene

**Helserelatert livskvalitet har de senere årene blitt et viktig supplement til tradisjonelle, objektive, medisinske mål på helse og sykdom.**

Helserelatert livskvalitet er et mål på hvordan sykdommer og behandlingsmetoder påvirker personers egen oppfatning av helse fysisk, sosial og fysisk. I befolkningsundersøkelser registreres det nå stor og økende forekomst av sykdommer som astma og KOLS. Symptomer fra luftveiene i form av hoste, tungpust og piping i brystet er hyppig forekommende. For å kunne møte og hjelpe pasienter med disse sykdommene og symptomene er det viktig å vite noe om hvordan dette påvirker livskvaliteten.

Datamaterialet til dette forskningsprosjektet ble samlet inn blant tilfeldig utvalgte innbyggere i Bergen og 11 omliggende kommuner mellom 1985 og 1997 ved hjelp av postspørreskjemaer og undersøkelser foretatt på de samme personene ved Haukeland Universitetssykehus, sier prosjektleder Marianne Voll-Aanerud.

I studier av livskvalitet er det tidligere vist at menn har høyere livskvalitet enn kvinner, og at blant annet utdanning og røykevaner påvirker livskvaliteten. Et av målene i dette forskningsprosjektet var å belyse hvordan sosiodemografiske trekk som alder, kjønn, utdanning, røyking, passiv røyking i hjemmet og på arbeidsplassen, eksponering for støv og gass i yrkeslivet, det å ha høysnue og kroppsmasseindeks påvirker sammenhengen mellom astma og livskvalitet, og hvordan denne sammenhengen i tilfelle er. Vi fant en sterk negativ sammenheng mellom livskvalitet og astmadiagnosen og at de nevnte sosiodemografiske egenskapene ikke i nevneverdig grad påvirker dette forholdet.

Vi ønsket også å se på hvordan forandringer i lungesyntomer henger sammen med livskvalitet. Det vil si, hvordan det å få, bli kvitt, fortsatt ha eller ikke ha lungesyntomer påvirker livskvaliteten. Å ha eller å få anfall av tungpust og tungpust ved gange på flat mark hang sammen med nedsatt livskvalitet. Når vi tok hensyn til forskjeller i livskvalitet som henger sammen med alder, kjønn, røykevaner eller kroppsmasseindeks var det ingen av de andre symptomene vi undersøkte som viste sammenheng med livskvalitet, enten symptomene hadde vart ved, oppstått, opphørt eller var fraværende hele perioden.

Spirometri et mål på lungefunksjon og er et objektivt mål på sykdomsaktivitet og prognose innen lungemedisin, og det brukes som rettesnor i forhold til medisinerings av KOLSpasienter. Vi ønsket å undersøke sammenhengen mellom livskvalitet, lungesyntomer og spirometri. Vi fant at antall symptomer fra lungene er nærmere knyttet til livskvalitet enn det spirometri er. Flere symptomer fra lungene hang sammen med redusert livskvalitet både fysisk og psykisk, mens sammenhengen mellom det spirometri og livskvalitet ikke var like tydelig.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Voll-Aanerud M, Eagan TM, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS  
Changes in respiratory symptoms and health-related quality of life.  
Chest 2007 Jun;131(6):1890-7. Epub 2007 mai 15  
PMID: 17505046

Voll-Aanerud M, Eagan TM, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS  
Respiratory symptoms, COPD severity, and health related quality of life in a general population sample.

Respir Med 2007 Nov. Epub 2007 nov 29  
PMID: 18061422

**2 forskningspublikasjoner i 2007**

Voll-Aanerud M, Eagan TML, Wentzel-Larsen T, Bakke PS, Gulsvik A  
"HRQoL is more closely related to respiratory symptoms than diagnosis"  
ATS San Francisco 2007

Klemmetsby M, Voll-Aanerud M, Eagan TML, Bakke PS  
"Is sputum induction a safe procedure during COPD exacerbations?"  
European Respiratory Society ERS 2007, Stockholm

## Urininkontinens under svangerskap og etter fødsel

Prosjektansvarlig: **Stian Langeland Wesnes** (stian.langeland@isf.uib.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### Urininkontinens vanlig under svangerskapet

**Over halvparten av gravide kvinner opplever urinlekkasje. Risikoen er større for kvinner som har født barn tidligere, er overvektige eller blir gravide i høy alder.**

Vi har sett på data fra Mor og Barn undersøkelsen: en spørreundersøkelse som sender ut spørreskjema til alle gravide i Norge. De som velger å bli med i studien får tilsendt totalt 6 spørreskjema fra begynnelsen av svangerskapet til barnet er 6 år.

Så langt i prosjektet har vi vist at forekomsten av inkontinens økte fra 26 % før svangerskapet til 58 % i uke 30 av svangerskapet. For kvinner som ikke hadde født tidligere, var de tilsvarende tallene 15 % og 48 %, mens kvinner som hadde født tidligere hadde en forekomst av urinlekkasje før svangerskapet på 35 % og dette økte til 67 % mens de var gravide. Stress urinlekkasje (lekkasje som oppstår når man for eksempel hopper, hoster eller løper) var som ventet den type lekkasje som var hyppigst forekommende i svangerskapet. 31 % av kvinnene som ikke hadde født tidligere hadde denne formen for urinlekkasje, mens 42 % av de som hadde født tidligere hadde stress inkontinens. De fleste gravide hadde kun lettere grad av lekkasje, dvs at de lekket urin sjeldnere enn ukentlig og at selve lekkasjen bare besto av noen dråper hver gang. Å ha født barn tidligere var en sterk risikofaktor for urinlekkasje både før og under svangerskapet. Økende alder og kroppsmasseindeks er kjente risikofaktorer for urinlekkasje, men begge disse var svakere risikofaktorer for lekkasje enn tidligere fødsler blant denne gruppen gravide kvinner.

I en annen delstudie av dette prosjektet undersøker vi kvinner som har født for første gang og ser nærmere på deres risiko for urinlekkasje 6 måneder etter fødselen. Vi sammenlikner kvinner som fikk urinlekkasje under svangerskapet med dem som ikke fikk det, og vi ser også nærmere på hvordan forløsningsmetode spiller inn i forhold til dette.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Wesnes SL, Rortveit G, Bø K, Hunskaar S  
 Urinary incontinence during pregnancy.  
 Obstet Gynecol 2007 Apr;109(4):922-8.  
 PMID: 17400855

#### **5 forskningspublikasjoner i 2007**

Wesnes SL.  
 Urinlekkasje vanlig i svangerskapet  
 www.fhi.no

Wesnes SL.  
 Urinlekkasje vanlig for gravide.  
 www.forskning.no

Wesnes SL, Rortveit G, Hunskaar S, Bo K.  
 Urinlekkasje vanlig i svangerskapet  
 Den norske Mor & barn undersøkelsen; Nyhetsbrev 2007

Wesnes SL, Rortveit G, Hunskaar S, Bo K.  
 Urininkontines 6 måneder etter svangerskapet.  
 Institutt for samf.med. Instituttets dag. Abstract presentsjon. 02.05.2007

Wesnes SL, Rortveit G, Hunskaar S, Bo K.  
 How do incontinence status during pregnancy and delivery mode affect urinary incontinence 6 months post partum?  
 International Continence Society. Poster presentation, 20. - 24.08.07

## Molecular profiling of human benign intracranial tumors

Prosjektansvarlig: **Mads Aarhus** (madj@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Meningiomer og vestibularis-schwannomer er blant de hyppigste godartete hjernesvulstene. I dette forskningsprosjektet kartlegger vi de bakenforliggende molekylærbiologiske mekanismene for disse svulstene. Målet er å avdekke gener med betydning for svulstenes dannelse, vekst og invasivitet.**

### Bakgrunn

Meningiomer og vestibularis-schwannomer utgjør til sammen ca 30 % av alle intrakraniale svulster. Svulstene er i all hovedsak benigne, men kan skape betydelige terapeutiske utfordringer grunnet deres anatomiske lokalisasjon. I de tilfellene det er indikasjon for terapi, står valget mellom kirurgisk reseksjon, eller gammaknivsbestråling. Det eksisterer ikke medikamentelle behandlingsalternativer ved disse tilstandene.

Meningiomer og vestibularis-schwannomer utvikles fra hhv spesielle "kapselceller" i spindelnevshinnen som kler sentralnervesystemet, og schwannske celler i likevektsnervens myelinlag. Særlig meningiomene har vært gjenstand for internasjonal oppmerksomhet i en årrekke. En lang rekke gener med mistenkt biologisk rolle i utvikling og modning av disse svulstene er blitt foreslått. Det er imidlertid i de senere år at man ved fullførelsen av The Human Genome Project og utviklingen av kraftige bioteknologiske verktøy, at man er blitt i stand til å kartlegge det totale genetiske uttrykk i et vev eller en svulst.

I vårt forskningsprosjekt kartlegger vi meningiomer og vestibularis-schwannomer ved hjelp av molekylærbiologiske teknikker som mikromatriser, komparativ genomisk hybridisering, real-time PCR og BSP-basert metyleringsstatus av enkeltgener.

### Oppnådde resultater i 2007

#### Meningiomer

Vi har fullført mikromatrisekartleggingen av de inkluderte meningiomprøvene i prosjektet, og sammenfattet resultatene i en artikkel som er sendt inn til Journal of Neuro-Oncology. I dette arbeidet avdekket vi bl.a. at tumor suppressorgenet WWOX er nedregulert i meningiomer og at onkogenet TYMS er oppregulert i meningiomer. I løpet av høsten 2007 har vi arbeidet med å kartlegge mulige mekanismer for disse funnene. Vi har i første omgang valgt å undersøke metyleringsstatus for promoterregionen og exon 1 til WWOX. Videre har vi høsten 2007 i et samarbeid med Gades Institutt laget en vevsblokk med over 70 meningiomprøver. Denne blokken brukes til immunhistokjemi på utvalgte gener. Ut fra resultatene vi fant under arbeidet med meningiomene, har vi i første rekke valgt å kartlegge genene WWOX, TYMS og COX2 med denne vevsblokken.

#### Vestibularis-schwannomer

I løpet av 2007 ble det kjørt mikromatriseforsøk på 25 vestibularis-schwannomer. Disse resultatene er under analyse, men preliminært har vi funnet gener som er velkjente innenfor tumorbiologien, men som ikke tidligere er rapportert i forbindelse med denne svulsttypen. Det pågår fremdeles laboratoriearbeid med denne armen av prosjektet, men vi antar å kunne begynne å sammenfatte resultatene i en artikkel i løpet av første halvår 2008.

#### Internasjonalt samarbeid

En annen del av prosjektet er et samarbeid med Nevrokirurgisk avdeling ved Universitetssykehuset i Umeå, Sverige. Ved denne avdelingen forskes det på hjernesvulster vha proteomikk-teknologi. Vi har funnet det meget interessant å kunne belyse noen av våre hypoteser i et samarbeid med forskerne der. I juni hadde vi besøk av representanter for avdelingen i Umeå, og vi har sendt de første prøvene fra Bergen til Umeå for videre studier.

## Forekomst av n-3 fettsyrer i cellemembraner og risiko for plutselig hjertedød

Prosjektansvarlig: **Hildegunn Aarsetøy** (aahi@sir.no), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS).  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### Omega-3 inntak og risiko for hjertestans

**Hvert år rammes ca. 5000 nordmenn av hjertestans. For om lag halvparten av dem skjer dette uten at de tidligere har hatt symptomer på hjertesykdom, bare 10-20 % overlever. Vi ønsker med vår studie å undersøke om inntaket av omega-3 fra fisk kan ha noen betydning for hvorvidt det oppstår hjertestans i forbindelse med et hjerteinfarkt.**

De senere års forskning har indikert at den kanskje viktigste effekten av å spise fisk og andre fiskeolje produkter er en redusert risiko for plutselig død. Gjennom forsøk på dyr har man kommet frem til at dette sannsynligvis skyldes en effekt på selve hjertemuskelcellene slik at disse i forbindelse med et hjerteinfarkt, i mindre grad utløser de farlige hjerterytmeforstyrrelsene som gir opphav til hjertestans. Basert på denne teorien, vil mengden av omega-3 lagret i hjertemuskelen sterkt bidra til den enkeltes risiko for hjertestans.

Å måle omega-3 innholdet direkte i hjertet er en ganske komplisert og risikofylt prosedyre. Prof. W.S. Harris i USA har imidlertid nylig utviklet en metode som gjør det mulig å beregne hjertets fettsyreprofil basert på en enkel blodprøve. Metoden som også skal benyttes i vårt prosjekt, baserer seg på at innholdet av omega-3 i hjertemuskelcellene er svært likt det man finner i cellemembranen av sirkulerende røde blodceller. De to viktigste fettsyrene i denne sammenheng, EPA og DHA, angis som prosent av det totale fettsyreinholdet i cellemembranen og benevnes omega-3 indeks.

For nærmere å kartlegge sammenhengen mellom omega-3 innholdet i hjertet og utvikling av hjertestans, vil vi i vår studie måle omega-3 indeks hos 200 pasienter med hjertestans utenfor sykehus. Dette gjøres i et samarbeid med ambulansetjenesten i Rogaland ved at ambulanspersonalet tar en blodprøve under pågående gjenoppliving. Prøvetakning på stedet sikrer at prøven så godt som mulig reflekterer omega-3 nivået før hjertestansen oppstod, i tillegg til at vi også får blodprøve fra de som ikke transporteres inn til sykehuset (60-70%). Så langt er prøver fra 37 pasienter brakt inn til vårt laboratorium, disse ligger nå nedkjølt ved -70 C i påvente av analyse. For samtlige pasienter innlagt ved sykehuset er tillatelse til bruk av materialet innhentet fra pasienten selv eller fra pårørende. Arbeidet er også i gang med å informere pårørende til de som ikke overlevde. I tilfeller hvor pasienten selv eller pårørende ikke ønsker at materialet skal inngå i studien, vil dette i ettertid bli destruert. Vi har så langt kun mottatt positiv respons.

Som et forprosjekt har vi analysert omega-3 indeks hos 460 pasienter primært innlagt med akutt koronar syndrom (ACS) og senere fulgt opp over 2 år. I en subgruppe analyse som publiseres i disse dager, har vi allerede vist at 13 pasienter med hjertestans (ventrikkelflimmer) i den akutte fasen av sitt hjerteinfarkt har en klart lavere omega-3 index enn infarkt pasienter uten hjertestans. Om dette resultatet verifiseres, gjenstår å se når vår hovedstudie avsluttes i løpet av 2009. Høyt inntak av omega-3 var i vår studie på ACS-pasienter uten beskyttende effekt mot nye hjerteinfarkt og total dødelighet. Fullstendige resultater av denne studien vil bli publisert i løpet av første halvdel av 2008.

### 2 forskningspublikasjoner i 2007

Aarsetøy H, Pönitz V, Grundt H, Staines H, Harris W.S., Nilsen D.W.T.  
 Cardiac omega-3 content and risk of future cardiovascular events following an acute coronary syndrome.  
 ESC Congress 2007, Vienna. European Heart Journal 2007; Vol 28 (Abstract Supplement): 599.

Aarsetøy H, Pönitz V, Grundt H, Harris W.S., Nilsen D.W.T.  
 Omega-3 index - a risk factor of ventricular fibrillation in the early post-myocardial infarction phase.  
 EPI-AHA, Orlando, Florida, 2007. Circulation 2007; 115 (8): 46-47 (abstrakt nr P69).



## Livets grunnvilkår i medisinsk praksis

Prosjektansvarlig: **Margrethe Aase** (maggiaase@hotmail.com), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Livets grunnvilkår i medisinsk praksis

**Pasientar med alvorleg sjukdom og legar konfronterast oftare enn mange andre med døden og grunnleggande trekk ved menneskelivet som sårbarheit og avhengigheit. I denne studien undersøker vi korleis legar og pasientar på hjarteavdelinga ved Haukeland Universitetssjukehus opplever og snakkar om slike tema.**

Betre helsetenester for pasientar med kronisk alvorleg sjukdom krev kunnskap om korleis sjukdomen heng saman med dei ulike livsområda deira. Den medisinske kulturen har blitt mykje kritisert for ein-sidedig naturvitskapleg forankring og tilkorkomenheit i ivaretakinga av "heile mennesket". Det overordna målet for dette prosjektet er å vere med å auke forståinga og ivaretakinga av eksistensielle erfaringar hjå pasientar og legar i medisinske situasjonar der liv/død-aspektet i særleg grad er nærverande.

For å få auge på moglege ivaretakande tiltak, rettar vi søkjelyset mot såkalla grunnvilkår for menneskelivet, og korleis desse blir opplevd av legar og pasientar. Vi studerer også kommunikasjonen dei imellom for å kunne medverke til best moglege samtalar kring desse temaene.

Ulike grunnvilkår er skildra av mange filosofar, og vi tek utgangspunkt i den norske filosofen Arne Johan Vetlesen (1960-), som skildrar 5 slike grunntrekk ved menneskelivet: dødelegheit, sårbarheit, avhengigheit, eksistensiell einsemd og relasjonars skjørheit. Med dette som bakgrunnsteppe har vi semistrukturerte intervju med legar og pasientar på hjarteavdelinga om slike tema. Vi gjer òg lydbandopptak av samtalar mellom legar og pasientar før risikofylte inngrep. Materialet blir analysert ved hjelp av kvalitative forskingsmetodar.

Studien pågår frå 2006 til 2011, og er inndelt i 4 delprosjekt. Det første delprosjektet er legeintervju-studien, og denne artikkelen er for tida under review. Vi er i gang med delprosjekt 2, der vi studerer kva informasjonssamtalen mellom lege og pasient før høgprisblokkering av hjarteårer eller bypass/klaffe-kirurgi kan seie oss om diskursen i moderne medisin.

#### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Aase M

Interviewing colleagues - ethical and methodological challenges  
Nordic congress of general practice, Reykjavik, Iceland, June 2007

Korttidsstipend 911336

## **A new way of building a database of EEG findings: The development and use of a large database of systemised and structured EEG data.**

Prosjektansvarlig: **Harald Aurlien** (harald.aurlien@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Fokal epileptiform aktivitet**

**Studien viste at fokal epileptiform aktivitet (FEA) var assosiert med generell påvirkning av hjernen. Det ble videre vist hvordan opptreden av FEA i forskjellige områder av hjernen varierer med alder.**

Fra 2000 har vi ved nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus benyttet et egenutviklet system for beskrivelse og rapportering av rutine EEG-undersøkelser. Vi har på denne måten fått et svært stort materiale av systematiserte EEG-beskrivelser. Ved hjelp av en slik stor database har vi så kunnet gjøre statistiske analyser av EEG-forandringer som det tidligere har vært svært vanskelig å gjennomføre.

Epileptiform aktivitet i hjernen kan fremstå enten med fokal eller generalisert utbredelse. Vi ønsket med denne studien å undersøke aldersrelaterte forskjeller i lokaliseringen av epileptiform aktiviteten som opptrer fokalt i hjernen. Vi ville også studere effekten av slik fokal epileptiform aktivitet på hjernen forøvrig.

Alle rutine EEG-undersøkelser fra mars 2000 til 31.12 2005 ble visuelt analysert og beskrevet ved hjelp av det egenutviklede EEG beskrivelsessystemet. Dette utgjorde 17723 EEG fra 12511 pasienter. Første EEG fra hver pasient som hadde EEG med FEA ble selektert til studien. Dette utgjorde 1647 EEG. Disse ble sammenlignet med normale EEG fra 3268 medikamentfrie polikliniske pasienter.

Bakgrunnsaktiviteten i EEG er følsom for generelle forandringer i hjernen. Denne bakgrunnsaktiviteten var annerledes hos pasienter med FEA i forhold til hos kontrollene. Noe av denne forskjellen skyldtes sannsynligvis medikamentpåvirkning og annen sykdom. Vi analyserte derfor også en mindre gruppe av pasienter med FEA som ikke brukte medisiner og som ikke var innlagt på sykehuset. Denne gruppen med de antatt "friskeste" av pasientene med FEA ble så sammenlignet med kontrollene. Det ble også da funnet forskjeller i den generelle bakgrunnsaktiviteten i EEG.

Studien viste videre hvordan hyppigheten av FEA i forskjellige områder av hjernen endret seg med alderen. Tidligere studier som viste overvekt av FEA i venstre hjernehalvdel ble bekreftet, men forskjellen var imidlertid mindre enn beskrevet i enkelte andre studier.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Aurlien H, Aarseth JH, Gjerde IO, Karlsen B, Skeidsvoll H, Gilhus NE  
Focal epileptiform activity described by a large computerised EEG database.  
Clin Neurophysiol 2007 Jun;118(6):1369-76. Epub 2007 apr 23  
PMID: 17452009

Korttidsstipend 910001

## **Seneffekter etter behandling for testikkelkreft med vekt på fertilitet, nevrologiske bivirkninger og hørsel**

Prosjektansvarlig: **Marianne Brydøy** (marianne.brydoy@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Fertilitet etter to til fire cellegiftbehandlinger for testikkelkreft**

**Over halvparten av menn som behandles for testikkelkreft er opptatt av fremtidige muligheter til å få barn. Vi har tidligere rapportert farskap blant 1433 menn behandlet for testikkelkreft. I denne studien ønsket vi å studere om det er noen forskjell i farskap og testikkelfunksjon etter behandling med hhv to, tre og fire cellegiftbehandlinger.**

Vi har tidligere rapportert farskap blant 1433 menn som ble behandlet for testikkelkreft i 1980-1994 som deltok i en etterundersøkelse 4-21 år etter behandling. Alle menn som fikk cellegift tilsvarende opp til fire kurer ble da studert under ett, og sammenlignet blant annet med de som fikk cellegift doser tilsvarende fem eller flere kurer. Et relevant spørsmål er imidlertid om det er noen forskjell i farskap og testikkelfunksjon etter hhv to, tre og fire cellegiftkurer. Dette har ikke vært studert tidligere, og i tidligere publiserte artikler står det ofte at fertiliteten på sikt først og fremst er nedsatt etter større doser cellegift, som innebærer flere enn fire kurer.

For å studere dette identifiserte vi 317 menn fra den samme etterundersøkelsen som ble behandlet med to til fire cellegiftkurer. Oppfølgingstiden var fra 5 til 20 år (median 12 år). Vi studerte farskap etter behandling blant de 106 som rapporterte at de hadde forsøkt å få barn etter behandling og hadde bevart normal sædutløsning. [Første del av 80-tallet var tap av normal sædutløsning ("retrograd ejakulasjon") en mer vanlig komplikasjon etter kirurgisk fjerning av lymfeknuter på bakre bukvegg enn det er i dag.]

Ved oppfølging hadde 81 % oppnådd farskap etter at de ble behandlet for testikkelkreft. Det var en signifikant forskjell mellom antall kurer (to kurer 100 %, tre 83 % og fire 76 %). På 80-tallet var det ikke så vanlig å gi bare to cellegiftkurer, derfor er det bare åtte menn i gruppen som hadde forsøkt å få barn etter to cellegiftkurer, alle hadde imidlertid lyktes. De som bare hadde fått to kurer fikk også barn tidligere etter kreftbehandlingen enn de som hadde fått flere kurer.

Vi studerte også enkelte hormoner blant de 317 som deltok i studien. Vi fant ingen signifikant forskjell i testosteron eller luteiniserende hormon (LH, et hormon som skilles ut fra hypofysen og har med regulering av testosteron å gjøre). Imidlertid var det signifikant flere med forhøyet verdi av follikelstimulerende hormon (FSH) med stigende antall cellegiftkurer, noe som kan tyde på at sædkvaliteten blir dårligere ved økende antall kurer (to til fire). Imidlertid undersøkte vi også sædkonsentrasjonen blant 71 menn, men fant da ingen signifikant forskjell med antall kurer, muligens fordi antall prøver var for lite.

Vi konkluderer med at sannsynligheten for å få barn etter opptil fire cellegiftkurer for testikkelkreft er god, men våre data kan tyde på at sannsynligheten øker med minkende antall kurer. For sikkerhetsskyld er det i Norge i dag vanlig å tilby nedfrysning av sæd til alle menn med testikkelkreft som skal behandles med cellegift.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Brydøy M, Storstein A, Dahl O  
 Transient neurological adverse effects following low dose radiation therapy for early stage testicular seminoma.  
 Radiother Oncol 2007 Feb;82(2):137-44. Epub 2006 des 26  
 PMID: 17189656

Brydøy M, Fosså SD, Dahl O, Bjørø T  
 Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors.  
 Acta Oncol 2007;46(4):480-9.  
 PMID: 17497315

Oldenburg J, Kraggerud SM, Brydoy M, Cvancarova M, Lothe RA, Fossa SD  
Association between long-term neuro-toxicities in testicular cancer survivors and polymorphisms in luteal-s-transferase-P1  
and -M1, a retrospective cross sectional study.  
J Transl Med 2007 Dec;5(1):70. Epub 2007 des 27  
PMID: 18162130

Korttidsstipend 911289

## Søvnforstyrrelser ved Parkinsons sykdom.

Prosjektansvarlig: **Michaela Dreetz Gjerstad** (gjmi@sus.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Avhandlingen belyser forekomst og utvikling av søvnforstyrrelser hos pasienter med Parkinsons sykdom. Datamaterialet tar utgangspunkt i en prevalensundersøkelse fra Sør-Rogaland i januar 1993. Senere er pasientene undersøkt prospektivt med et omfattende nevrologisk og nevropsykiatrisk undersøkelsesprogram i 1997 og 2001.**

Parkinsons sykdom er kjennetegnet ved et motorisk syndrom med skjelvninger, treghet, stivhet og holdningsendringer. Mange pasienter med Parkinsons sykdom vil også oppleve såkalte ikke-motoriske symptomer hvorav søvnforstyrrelser er blant de viktigste årsaker til redusert livskvalitet. I den aktuelle studien har vi fokusert på de følgende søvnproblemer: Insomni, excessive daytime sleepiness (EDS) og REM sleep behavior disorder (RBD). Insomni beskriver en redusert søvnkvalitet og lite regenerativ nattesøvn, som skyldes sen innsoving, hyppig oppvåkning eller tidlig morgenoppvåkning. EDS fører til økt søvnighet på dagtid i en slik grad at livskvaliteten reduseres. RBD fører til utagering av drømmer med mulig påfølgende skade av seg selv eller sengepartneren.

Funnene viser at disse søvnforstyrrelsene er hyppige, og er derfor også viktige i den kliniske hverdagen. Årsak til søvnforstyrrelsene er til en stor grad selve sykdomsprosessen i hjernen, men kan også utløses eller forverres av andre faktorer som for eksempel den medikamentelle behandling brukt ved Parkinsons sykdom. Insomni forekommer hos ca. 60 % av pasienter med Parkinsons sykdom. Insomni er knyttet til kvinnelig kjønn, lengre sykdomsvarighet og forekomst av depresjoner. EDS er vedvarende etter at symptomet har oppstått, med en økning på 6 % nye tilfeller per år og forekommer hos 54 % av pasientene etter 8 år. Utvikling av EDS er relatert til alder, kjønn og bruk av dopamin agonister. Symptomgivende RBD varierte i forekomst fra 15 % til 27 % i vår pasientgruppe, mens bare 1 % av friske kontrollpersoner rapporterte lignende symptomer. Vi fant en sammenheng mellom RBD og økt dopaminerg (parkinson) behandling, mindre motoriske symptomer og mannlig kjønn. Arbeidet i denne avhandlingen har ført til en bedre forståelse av forekomst og utvikling av søvnforstyrrelser hos pasienter med PD over tid, og den nye kunnskapen vil kunne tas direkte i bruk i den kliniske hverdagen. Funnene fra undersøkelsene er møtt med stor interesse og arbeidene er publisert i velrenomerte internasjonale tidsskrifter.

Avhandlingen ble forsvart og godkjent til PhD den 22. juni 2007. Tre artikler er publisert, den fjerde er godkjent i juni 07 og vil bli publisert i jan 2008

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP  
Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 May;78(5):476-9. Epub 2006 nov 10  
PMID: 17098844

### **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Michaela Dreetz Gjerstad  
Sleep disorders in Parkinson's Disease  
Disputert: Juni 2007  
Hovedveileder: Jan Petter Larsen

Korttidsstipend 911073

## **Akutt stråleskade i tarm: Ny diagnostikk og forebygging av bivirkninger i tarm.**

Prosjektansvarlig: **Annette Larsen** (annette.larsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Tidsforløpet av betennelse under strålebehandling**

**For å vurdere sykdom brukes ofte en kombinasjon av pasientens opplysninger, svar på målinger i blodprøver og beskrivelse av vevsprøver. I avhandlingen beskrives pasientens symptomer før, under og etter strålebehandling for prostatakreft.**

Endringer gjennom de ukene strålebehandlingen pågikk, viste at forekomsten av diaré og magesmerter var hyppigst mot slutten av behandlingstiden. Dette ble gjenspeilet i målinger i avføringsprøver, hvor proteinene calprotectin og lactoferrin hadde høyere konsentrasjoner samtidig med at symptomene var mest intense. I motsetning til dette viste vevsprøver fra slimhinnen i endetarmen at betennelsen var høyest allerede etter to uker med strålebehandling, og på vei mot normalisering mot slutten av strålebehandlingstiden. En viktig konsekvens av funnene er at forebyggende tiltak mot betennelsen i tarmen må starte samtidig med, eller før, strålebehandlingen.

Avhandlingen beskriver videre hvordan håndtering av blodprøver kan påvirke resultatet når proteinet S100A12 skal måles. S100A12 og calprotectin er to proteiner som finnes i hvite blodlegemer. De deltar i signalprosessene som pågår når det er en betennelse i kroppen. Basale egenskaper ved S100A12 antas å være bakgrunnen for flere funn i forbindelse med laboratoriearbeidet med proteinet. Ved prøvetaking og analyse av proteinet bør det tas hensyn til at tilsetningsstoffene i prøverøret kan påvirke den målte konsentrasjonen. Blodgivere ble undersøkt for å kunne ha et referanseområde å sammenligne prøver fra pasienter med. Konsentrasjonene av calprotectin og S100A12 i blodprøver endret seg ikke i strålebehandlingsperioden.

I en annen studie i avhandlingen fant vi at høy sykdomsaktivitet hos pasienter med revmatoid artritt var koblet til høy konsentrasjon av begge proteinene i blodprøvene. S100A12 kan ha en nytteverdi i å forutsi et mer alvorlig sykdomsforløp hos disse pasientene.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Larsen A, Bronstein IB, Dahl O, Wentzel-Larsen T, Kristoffersen EK, Fagerhol MK  
Quantification of S100A12 (EN-RAGE) in blood varies with sampling method, calcium and heparin.  
Scand J Immunol 2007 Feb;65(2):192-201.  
PMID: 17257225

Larsen A, Bjørge B, Klementsens B, Helgeland L, Wentzel-Larsen T, Fagerhol MK, Hovdenak N, Dahl O  
Time patterns of changes in biomarkers, symptoms and histopathology during pelvic radiotherapy.  
Acta Oncol 2007;46(5):639-50.  
PMID: 17562440

### **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Annette Larsen  
Inflammatory biomarkers with focus on Calprotectin (S100A8/S100A9) and S100A12 (EN-RAGE) : method development and application in  
Disputert: Februar 2007  
Hovedveileder: Olav Dahl

Korttidsstipend 911074

## Opplevelse av livskvalitet hos pasienter som har gjennomgått brannskader

Prosjektansvarlig: **Asgjerd Litleré Moi** (asgjerd.moi@isf.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Landsfunksjon: Avansert brannskadebehandling.  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### Helse og livskvalitet hos brannskadepasienter

**Brannskadepasienter kan få livet endret på en dramatisk måte, med tap av funksjonsevne, utseende, uavhengighet, roller og sosiale relasjoner. Dette kan få store konsekvenser for deres livssituasjon.**

**- Vi har gjennomført en undersøkelse av hvordan brannskadepasienter opplever sin helse og livskvalitet, sier doktorgradsstipendiat Asgjerd Litleré Moi.**

Omtrent 600 personer blir innlagt hvert år i norske sykehus på grunn av brannskader. Av disse blir ca. 10 % overført til Haukeland universitetssykehus. Brannskadeavsnittet på Haukeland universitetssykehus har landsfunksjon for behandling av større brannskader og av brannskader lokalisert til områder som spesielt truer funksjon og utseende.

Overlevende etter større brannskader kan oppleve store belastninger som kan relateres til fysiske, psykologiske og sosiale seneffekter. For å kunne lære mer om langtidsvirkningene av det å ha gjennomgått en brannskade, og samtidig få informasjon som kan være av nytte i oppfølgingen av denne pasientgruppen er det viktig å vite noe om hvordan pasientene selv evaluerer sin helse og tilfredshet med livet.

- I dette prosjektet ble derfor kvantitative (tre ulike spørreskjema) og kvalitative (åpne intervjuer) metoder benyttet for å kartlegge og skaffe ny kunnskap om norske brannskadepasienters helse og livskvalitet, sier Moi.

Resultatene fra spørreskjemaundersøkelsen viste at brannskadepasientene som gruppe hadde klart redusert helse, med særlig nedsatt fysisk og psykososial funksjon. Redusert helse var signifikant assosiert med å ha hatt dyp brannskade i ansikt og på føtter, samt det å ha kroniske smerter, psykisk lidelse, det å bo alene og å være uten arbeid.

- Et viktig funn var imidlertid at pasientene som gruppe rapporterte en tilfredshet med livet som var god og lik det som er beskrevet i den generelle befolkningen, sier prosjektlederen.

De undersøkte risikofaktorene for redusert tilfredshet med livet, som for eksempel det å bo alene eller å være uten arbeid, skilte seg heller ikke fra befolkningen ellers.

Resultatene fra intervjuundersøkelsen viste at brannskadeulykken innebar et totalt uventet og svært truende skifte i pasientenes liv. Sorg over tapt funksjon, utseende og roller preget tiden etter skaden. Kroppen ble beskrevet som sårbar og som om den hadde bremsere på når den motsatte seg vanlige aktiviteter. Tvil om egne evner gjorde også at kroppen følte utrygg. Viktige andre personer som familie, venner og fagpersoner hadde en helt sentral rolle i å motvirke denne utryggheten.

- Å gå videre i livet betydde å akseptere det som ikke kunne forandres, men også en stadig kamp for å endre det som kunne endres. Gjennom dette kunne brannskadepasientene oppnå personlige mål, uavhengighet, nære relasjoner med andre og et meningsfullt liv med gjenvunnet frihet, enten i form av livet slik det var før skaden, eller noen ganger også i form av et bedre liv, avslutter Moi.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Moi AL, Wentzel-Larsen T, Salemark L, Hanestad BR  
Long-term risk factors for impaired burn-specific health and unemployment in patients with thermal injury.  
Burns 2007 Feb;33(1):37-45. Epub 2006 okt 31, PMID: 17079085

Korttidsstipend 911293

## **Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd ved utredning av mistenkt malign sykdom i lungene der forandringene ikke er synlig bronkoskopisk**

Prosjektansvarlig: **Kjetil Roth** (ketr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### **Kostnadseffektivitetsanalyse av bronkoskopiske metoder**

**Ved bronkoskopi av forandringer i luftveiene kan man bruke biopsi, finnål, børste og skyllevæske for å ta prøver. Denne studien ser på kostnad og effektivitet ved de ulike prøvetakingsmetodene for å finne optimal kombinasjon.**

Alle 1438 bronkoskopiene som ble utført i 2003 og 2004 ble gjennomgått retrospektivt. Hos 164 pasienter fant man forandringer bronkoskopisk som gav mistanke om ondartet sykdom. Kostnadene ved henholdsvis biopsi, finnål, børste og skyllevæske ble beregnet til henholdsvis 360, 1435, 464 og 369 norske kroner (2004 verdi). Biopsi alene var den billigste undersøkelsen med en effektivitet på 75 %. Effektivitet ble beregnet som evne til å påvise malign sykdom blant alle pasientene som ble undersøkt. Ved å legge til børste økte effektiviteten til 78 %. Børste, biopsi og finnål hadde en samlet effektivitet på 86 %. Det ble beregnet en gjennomsnittlig kostnads effektivitets ratio (ICER=Incremental cost effectiveness ratio). Denne beregnes ved å dividere økning i kostnad med økning i effekt og den representerer prisen for ett ekstra treff. Gjennomsnittlig pris for et ekstra treff ved å legge til børste til biopsi ble beregnet til 14 800 kroner og prisen per treff ved å legge til finnål til biopsi og børste ble beregnet til 18 400 kroner. Skyllevæske gav ikke økt treffprosent. Når bronkoskopiene ikke gir diagnostisk svar må pasienten ligge 5 yrkesdager ekstra på dagpost og bronkoskopien må gjentas. Ut fra pris på bronkoskopi og gjennomsnittlig kostnad ved 5 døgn i dagpost ble prisen man er villig til å betale for et ekstra treff beregnet til 21 300 kroner.

**Konklusjon:** Når man påviser forandringer bronkoskopisk som gir mistanke om malignitet, er kombinasjon av biopsi, børste og finnål den mest kostnadseffektive kombinasjon av prøvetakingsmetoder. Skyllevæske gir ikke økt effektivitet.

Dette studiet er et forprosjekt til det prospektive randomiserte studiet "Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd". Det er inkludert 246 pasienter i Bergen og 28 pasienter i Ålesund. Inklusjon er beregnet avsluttet innen utgangen av februar 2008.

#### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Roth K, Hardie J, Leh F, Andreassen A, Eagan T  
Bronchoscopy in Patients with malignant lung disease-Optimal Sampling Techniques in Visible and Non Visible Lesions  
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007;175 (Abstract Issue) A876



Korttidsstipend 911078

## Mekanistiske studier av mitokondriets rolle i vekstregulering av brystkreft

Prosjektansvarlig: **Therese Halvorsen Røst** (therese.rost@med.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Regulering av livsstilssykdommer vha. kunstige fettsyrer

**Livsstilssykdommer er en samlebetegnelse på sykdommer eller lidelser som skyldes valg av livsstil. Livsstilssykdommer utgjør en stor helsemessig utfordring og omfatter bl.a. fedme, diabetes, kreft og økt risiko for hjertekarsykdommer. Ved å bruke kunstige fettsyrer har vi påvist en interessant terapeutisk tilnærming til livsstilssykdommer.**

Forbindelser som regulerer fettmetabolismen får økende oppmerksomhet for behandling av livsstilssykdommer. Vi arbeider med syntetiske fettsyrer som har en struktur og egenskap som gjør at de ikke selv kan forbrennes, men til gjengjeld øker de forbrenningen av andre fettsyrer og setter i gang en rekke prosesser knyttet til fettmetabolismen.

Tetradecylthio-eddiksyre (TTA) er en slik kunstig fettsyre. TTA behandling senker fettnivået i blodet i ulike dyremodeller, og i cellekulturer hemmer TTA veksten av kreftceller, virker som en antioksidant og hemmer inflammasjon. Mekanismene som ligger til grunn for TTAs virkning synes å delvis bli mediert via mitokondrier, som er cellenes kraftstasjon med en viktig rolle innen regulering av celledød og fettmetabolisme. Men TTA virker også delvis via transkripsjonsfaktorer kalt peroksisomproliferator-aktiverede reseptorer (PPAR). PPAR regulerer fettmetabolismen, inflammasjon og kreftutvikling.

Vi har funnet at TTA gir en god PPAR aktivering i humane brystkreftceller, og at denne aktiviteten forbedres betydelig når vi tilsetter TTA sammen med kofaktorer, som er proteiner som jobber sammen med transkripsjonsfaktorene og øker effektiviteten av disse. Kofaktoren PPAR-gamma koaktivator-1 (PGC-1), har i den senere tid blitt fokusert på som en viktig faktor innen regulering av mitokondrielle og fett-relaterte funksjoner. PGC-1 ser ut til å øke PPAR aktiviteten kraftig sammen med TTA.

Tamoxifen er et legemiddel for behandling av brystkreft. Vi har funnet at ved å gi kombinert behandling av brystkreftceller med TTA+Tamoxifen, så får vi en økt synergistisk veksthemming av cellene. Effekten er imidlertid nøye avhengig av riktig dosekombinasjon av de to stoffene. Videre har vi utført en dyrestudie som viser at begynnende fettlever, en alvorlig bivirkning av Tamoxifen, dempes ved å gi kombinasjonsbehandling med TTA.

I et forsøk på å finne en sterkere antioksidant enn TTA ble en ny fettsyre produsert; tetradecylseleno-eddiksyre (TSA). Mens TTA inneholder svovel så inneholder TSA selen som er en sterkere antioksidant. I tillegg til å studere antioksidant effektene av TSA ønsket vi å undersøke om TSA også har antiinflammatoriske og fettsenkende effekter, og om dette på lik linje med TTA medieres via PPAR.

Vi har på ulike måter bekreftet at TSA virker som en antioksidant bl.a ved å beskytte lipoproteiner fra blodet hos rotter mot oksidasjon. Videre har vi påvist antiinflammatoriske effekter av TSA i hvite blodceller isolert fra mennesker, i tillegg til senking av fett i blodet og økt fettforbrenning hos rotter som var behandlet med TSA. TSA aktiverte også alle PPAR, og effektene kan delvis tenkes å bli mediert via disse reseptorene.

På grunnlag av de positive effektene på risikofaktorer relatert til hjertekarsykdommer (oksidativt stress, inflammasjon, høyt fettnivå) ønsket vi å studere blodårene på griser som hadde gjennomgått et inngrep i blodårene til hjertet. Inngrepet ville normalt ført til fortykning av blodåreveggen og tetting av blodårene ved hjelp av lignende prosesser til de man ser i hjertekarsykdommer, men når TSA ble levert lokalt i blodåren samtidig med inngrepet så vi 4 uker etterpå at fortykkelsen av blodåreveggen ble forhindret.

Disse studiene demonstrerer at PPAR og fettmetabolismen er interessante mål i terapeutisk tilnærming til livsstilssykdommer som kreft, fedme og risikofaktorer for hjertekarsykdommer, og at TTA og TSA kan anses som potensielle terapeutiske forbindelser.

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Dyrøy E, Røst TH, Petterson RJ, Halvorsen B, Gudbrandsen OA, Ueland T, Muna Z, Müller F, Nordrehaug JE, Aukrust P, Berge RK

Tetradecylselenoacetic acid, a PPAR ligand with antioxidant, antiinflammatory, and hypolipidemic properties.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007 Mar;27(3):628-34. Epub 2006 des 21

PMID: 17185614

Korttidsstipend 911337

## Severity of oral clefts and familial recurrence risk; a population-based cohort study

Prosjektansvarlig: Åse Sivertsen (ase.sivertsen@isf.uib.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Familial risk of oral clefts by morphological type and severity

**Vi finner at fedre og mødre med leppe-ganespalte har samme økte risiko for å overføre leppe-ganespalte til sine barn. De som har milde spalter har samme tendens til å overføre spalter til sine barn som dem med alvorlig spalte.**

Vi har studert førstegradsslektninger (generasjonsdata og søskendata) ved å koble kliniske data (1967-2001) til data fra Medisinsk Fødselsregister. Vi har gradert alvorligheten av spaltene fra 1 til 3. Artikkelen er viktig for genetisk veiledning. Den viser at leppe-spalte følger i familier mens ganespalte følger i andre familier. Risiko for gjentakelse er signifikant høyere for ganespalte enn for leppespalte. Alvorlighet av spalten følger et annet mønster enn arv av spaltetype: Milde spalter har samme tendens til gjentakelse som de alvorlige spaltene. Den absolutte risikoen for å få et barn med spalte for foreldre som selv har ganespalte er relativt liten (3.7 % sjanse for å få et barn med ganespalte eller 96% sjanse for å få et barn uten spalte), selv om vi finner 56 ganger økt risiko for ganespalte hos deres barn. Dette er fordi ganespalte er så sjelden tilstand (1:1524 nyfødte blir senere operert for ganespalte).

Vi har fått dette arbeidet akseptert (desember 2007) for publisering i British Medical Journal. Arbeidet har vært et samarbeid mellom de plastikkirurgiske avdelingene ved Haukeland sykehus og Rikshospitalet, Institutt for samfunnsmedisinske fag og Allen Wilcox ved NIEHS Durham USA. Artikkelen inngikk i min avhandling (sammen med 3 andre) og jeg disputerte 3.november 2007. Min finansiering fra Helse Vest var for første halvdel av 2007, det siste halvåret i min stipendiatperiode (januar-juni 2007). Etter juni 2007 har jeg vært lønnet i et amanuensisvikariat ved Institutt for samfunnsmedisinske fag og vært tilbake 50 % i klinikken ved plastikkirurgisk avdeling ved Haukeland Sykehus.

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007

Sivertsen A, Lie RT, Wilcox AJ, Abyholm F, Vindenes H, Haukanes BI, Houge G  
 Prevalence of duplications and deletions of the 22q11 DiGeorge syndrome region in a population-based sample of infants with cleft palate.

Am J Med Genet A 2007 Jan;143(2):129-34.

PMID: 17163526

Kubon C, Sivertsen A, Vindenes HA, Abyholm F, Wilcox A, Lie RT  
 Completeness of registration of oral clefts in a medical birth registry: a population-based study.

Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(12):1453-7. Epub 2007 sep 11

PMID: 17851803

### 1 doktorgrad er avlagt i 2007

Åse Sivertsen

Characteristics of cleft lip and palate, epidemiological and genetic studies in Norway

Disputert: November 2007

Hovedveileder: Rolv Terje Lie

Korttidsstipend 911075

## Hjerneinfarkt og inflammasjon

Prosjektansvarlig: **Ulrike Waje-Andreassen** (uwan@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Hvert år blir ca. 15000 personer rammet av hjerneslag i Norge. Ca. 85 % av alle hjerneslag skyldes hjerneinfarkt. Hjerneinfarkt oppstår oftest hos personer med ulike risikofaktorer for aterosklerose ("åreforkalkning"). Aterosklerose disponerer ikke bare for hjerneinfarkt, men også hjerteinfarkt og sviktende blodtilførsel til armer eller bena. Inflammasjon (betennelsesreaksjoner) i åreveggen fører til aterosklerose. Ved akutt hjerneinfarkt skjer det også forbigående inflammasjon i hjernen.**

Prosjektet inkluderer undersøkelser av pasienter etter akutt hjerneinfarkt, fulgt med blodprøver og kliniske observasjoner i ett år som ble sammenliknet med engangsbloodprøver av kontroller. Videre ble det undersøkt pasienter i Hordaland som ble rammet av hjerneinfarkt yngre enn 50 år gammel i årene 1988-1997. Sistnevnte gruppe ble undersøkt på nytt i tidsrommet 2004-2005.

De fleste pasienter hadde kjent hjerte-karsykdom allerede før det akutte hjerneinfarkt. Komplikasjoner oppstod oftest i løpet av den første uken, men alle pasienter opplevde klinisk bedring på ett år. Interleukin (IL)-6, komplement og C-reaktiv protein viste relasjoner til infarktstørrelse. IL-6 viste også relasjon til det kliniske resultat ett år etter hjerneinfarkt.

Pasientgruppen med hjerneinfarkt i ung alder viste høyere dødelighet og mer karsykdom sammenliknet med kontrollpersoner. Ultralydundersøkelse av halspulsårene viste relasjon til aterosklerose i hjertepulsårer og pulsårer i beina og risikofaktorer for aterosklerose. Pasienter med hjerneinfarkt som engangshendelse hadde ingen spesielle risikofaktorer sammenliknet med kontroller uten karsykdom.

Prosjektet viser at det foreligger målbare betennelsesreaksjoner etter akutt hjerneinfarkt, men disse har foreløpig usikker praktisk betydning. Prognosen for pasienter med hjerneinfarkt i ung alder er variabel. Hos noen er hjerneinfarkt en engangshendelse med god prognose, hos andre symptom på alvorlig karsykdom. Aterosklerose er hyppig og risikofaktorer for aterosklerose bør behandles så tidlig som mulig

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide GE, Vedeler CA  
 Arterial events after ischemic stroke at a young age: a cross-sectional long-term follow-up of patients and controls in western Norway.  
 Cerebrovasc Dis 2007;24(2-3):277-82. Epub 2007 jul 17  
 PMID: 17646692

Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide GE, Vedeler CA  
 Long-term mortality among young ischemic stroke patients in western Norway.  
 Acta Neurol Scand 2007 Sep;116(3):150-6.  
 PMID: 17714327

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide GE, Vedeler CA  
 Mortality and vascular morbidity after ischemic stroke at a young age. A cross-sectional study in western Norway.  
 Cerebrovasc Dis 2007;23(suppl 2):1-147 (16th European stroke conference, Glasgow, UK, 2007)

### **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Ulrike Waje-Andreassen  
 Cerebral infarction and inflammation  
 Disputert: Desember 2007  
 Hovedveileder: Christian A. Vedeler

## Cancer thyroideae - molekylærbiologi og klinikk

Prosjektansvarlig: **Thomas Arnesen** (thomas.arnesen@mbi.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Nye humane proteiner involvert i celledød

**Protein N-terminal acetylering er en vanlig modifisering av eukaryote proteiner, men de humane enzymene som katalyserer reaksjonen er lite studerte. Vi har vist at NATH-hARD1, det første beskrevne humane komplekset med N-terminal acetyltransferase aktivitet er viktig for å opprettholde normal cellevekst og beskytte mot apoptose.**

Protein N-terminal(N-alpha) acetylering er en velkjent og vanlig modifisering av eukaryote proteiner. En slik modifisering vil kunne påvirke proteiners stabilitet, lokalisering og aktivitet. Imidlertid er de humane enzymene som katalyserer reaksjonen lite studerte. Vi har beskrevet det første humane komplekset med N-terminal acetyltransferase (NAT) aktivitet, NATH-hARD1 (Arnesen et al., *Biochem J*, 2005) og vist at komplekset er viktig for normal cellevekst og beskyttelse mot apoptose (Arnesen et al., *Oncogene*, 2006). hARD1 er den katalytiske subenheten i komplekset, men NATH trolig forankrer komplekset til ribosomer der proteinsyntesen foregår. NATH ble originalt funnet overuttrykt i papillære carcinomer relativt til non-tumour thyroidea vev (Fluge et al., *Oncogene*, 2002). Siden våre studier har vist at hemming av dette komplekset sensitiserer ulike kreftceller for cytostatikabehandling, har vi nå igangsatt et samarbeid med eksterne forskere for å designe og syntetisere spesifikke hemmere for NATH-hARD1. Første generasjons hemmere vil bli testet på vårparten i 2008.

For å undersøke mekanismen for den induerte celledøden ved nedregulering av NATH-hARD1, har vi undersøkt nesten 1000 ulike proteiner i celler der komplekset er hemmet. Vi har i samarbeid med belgiske forskere funnet N-terminal acetyleringsstatus til alle disse proteinene i humane kreftceller og videre for første gang beskrevet cellulære substrater for NATH-hARD1 komplekset (Arnesen, Van Damme et al., submitted). Noen av disse substratene er koblet mot kreftrelaterte prosesser og blir for tiden undersøkt i detalj.

I humane celler har vi vist at NATH-hARD1 komplekset er stabilt assosiert med enda en acetyltransferase, hNAT5 (Arnesen et al., *Gene*, 2006). Vi har nå bestemt substratspesifisiteten til denne nye subenheten som nylig ble vist å være viktig for normal søsterkromatidkohesjon under celledeling (Evjenth et al., unpublished).

I forhold til lavere organismer har menneskeceller trolig et mer komplekst system for å acetylere N-terminalen til proteiner. Vi har vist at det finnes enda en NAT i humane celler, hARD2, som ligner på og som kan ha en funksjon som komplementerer hARD1 (Arnesen et al., *BMC Biochemistry*, 2006). Videre har vi funnet at hARD1 både er i kompleks med NATH og enda en human homolog som vi har kalt NATH2 (Arnesen et al., unpublished), altså er det trolig flere ulike proteiner og proteinkomplekser som utfører overlappende acetyleringsfunksjoner i humane celler relativt til mer primitive celler.

Videre har vi fortsatt våre studier av andre nye humane NAT enzymer og vist at også noen av disse har en signifikant betydning i regulering av cellevekst/apoptose (Arnesen et al., unpublished).

### 2 forskningspublikasjoner i 2007

Arnesen T  
Protein N-terminal acetyltransferases (NATs) in human cells  
NAT-symposium, Bergen, Mai 2007

Starheim K, Arnesen T, Gromyko D, Rynningen A, Varhaug JE, Lillehaug JR  
The human N-acetyltransferase complex NatC  
BCCR, Solstrand Mai 2007

## Kronisk kuldeagglutininsykdom: videre studier

Prosjektansvarlig: **Sigbjørn Berentsen** (s.beren@online.no), Helse Fonna HF  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### Kronisk kuldeagglutininsykdom: videre studier

**Formål: Videre kartlegging av årsakssammenhengen ved kronisk kuldeagglutininsykdom og forbedring av behandlingsresultater vist i tidligere studier.**

Kronisk kuldeagglutininsykdom er en type autoimmun hemolytisk anemi, dvs. at røde blodceller ødelegges pga. unormale antistoffer (autoantistoffer). Antigen-antistoffreaksjonen fører til sammenklumping av røde blodceller når blodet avkjøles i sirkulasjonen gjennom perifere kroppsdeler, og over 90 % av pasientene får derfor også sirkulasjonssymptomer som forverres ved avkjøling. Et flertall får også forverring av sykdommen ved febertilstander, og litt over halvparten er transfusjonstrengende i større eller mindre deler av sykdomsforløpet. Hos 90 % kan det ved væskestrømscytometrisk immunfenotyping av beinmargaspirat påvises en patologisk klon av B-celler som produserer det unormale antistoffet, og hos ca. 75 % kan disse forandringene også påvises ved undersøkelse av biopsi. Prosjektet er en videreføring av tidligere arbeid, der vi bl.a. har karakterisert grunnleggende trekk ved sykdomsprosessen og vist at behandling med rituximab (et antistoff mot B-lymfocytter) har effekt hos over halvparten av pasientene.

Vi gjennomfører nå en prospektiv studie av kombinasjonsbehandling med fludarabin (en cellegift av typen purinanaloger) og rituximab for kronisk kuldeagglutininsykdom. Undersøkelsen har til nå vært gjennomført som multisenterstudie i Norge, men vi har også etablert samarbeid med Pavlov Medisinske Universitet i St. Petersburg-regionen i Russland og arbeider med å etablere samarbeid med universitetssykehuset i Leuven i Belgia. I rapporteringsåret har vi først og fremst videreført arbeidet med denne studien, og den planlegges avsluttet ved utgangen av 2008 og de endelige resultatene publisert våren 2009.

Som et sideprosjekt er det startet en studie av immunhistokjemiske funn i biopsimateriale fra flest mulig pasienter med kronisk kuldeagglutininsykdom. Sideprosjektet gjennomføres av Ulla Randen og Klaus Beiske ved Avdeling for patologi, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Oslo.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Berentsen S, Ulvestad E, Tjønnfjord GE  
 B-lymphocytes as targets for therapy in chronic cold agglutinin disease.  
 Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets 2007 Sep;7(3):219-27.  
 PMID: 17896962

Berentsen S, Beiske K, Tjønnfjord GE  
 Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy.  
 Hematology 2007 Oct;12(5):361-70.  
 PMID: 17891600

Berentsen S  
 Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias.  
 Haematologica 2007 Dec;92(12):1589-96.  
 PMID: 18055980

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Berentsen S, Ulvestad E, Tjønnfjord GE  
 B-lymphocytes as targets for therapy in primary chronic cold agglutinin disease  
 Keystone Symposia: Antibodies as drugs - From basic biology to the clinic. Lake Louise, Alberta, Canada; Abstract #130: Feb 2, 2007

Berentsen S, Ulvestad E, Tjønnfjord GE  
 Kronisk kuldeagglutininsykdom: oppdatering om patogenese, diagnostikk og behandling  
 Vårmtet i Norsk selskap for hematologi, Lillehammer, 9. mars 2007

## Lipogenic effects of psychotropic drugs: Mechanisms of clinical relevance

Prosjektansvarlig: **Johan Fernø** (johan.anders.fernoe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Antipsykotika stimulerer til økt fettproduksjon

**I dette prosjektet viser vi at medisiner mot depresjon og psykoser aktiverer gener som påvirker fettproduksjonen i kroppens celler, og at varianter av disse genene ser ut å kunne forutsi i hvilken grad pasienter får bivirkninger, som fedme og andre metabolske forstyrrelser.**

Antipsykotiske medikamenter har blitt brukt til behandling av schizofrene pasienter de siste 50 år. Det er kjent at terapeutisk effekt delvis kan tilskrives medikamentenes evne til å binde seg til dopaminreseptorer i hjernen, men det hersker fremdeles usikkerhet om deres eksakte virkningsmekanismer og hvordan de forbedrer schizofrene pasienter. Dessverre forårsaker disse medikamentene ofte metabolske forstyrrelser som fedme, hyperlipidemi og diabetes. I likhet med utfallet av den terapeutiske effekten er graden av bivirkninger individuell og vanskelig å forutsi. Man vet at genetisk variasjon spiller inn for begge disse effektene, men man har enda ikke helt kartlagt hvilke gener som er involvert i medikamentrespons, og i dag må man prøve og feile for å finne den beste behandlingen til hver pasient. Økt forståelse om hvilke biologiske prosesser som er involvert i medikamentrespons og om hvilke gen-varianter som er knyttet til god terapeutisk effekt eller bivirkninger for ett gitt medikament vil bedre kunne forutsi utfallet av en behandling, og man vil i mye større grad kunne "skreddersy" behandlingen for hver pasient ved å undersøke de relevante gen-variantene fra en enkelt blodprøve.

I Dr. Einar Martens Forskningsgruppe for Biologisk Psykiatri har vi brukt moderne molekylærbiologiske metoder for å finne nye gener som er påvirket av antipsykotiske medikamenter. Vi behandlet humane celler fra ulike vev med antipsykotiske medikamenter og ved hjelp av mikromatriseteknologi målte vi deretter genaktiviteten til flere tusen gener. Vi fant at antipsykotiske medikamenter økte aktiviteten av en rekke gener som koder for enzymer involvert i kolesterol- og fettsyresyntese. Det er kjent at aktiviteten av disse genene er styrt av transkripsjonsfaktorer kalt "sterol regulatory element (SRE) binding proteins (SREBP1 og SREBP2)", som er proteiner som aktiveres vha proteolytisk kløyving, i samspill med to andre proteiner, "SREBP-cleavage-activating-protein (SCAP)" og "Insulin-induced genes (INSIG1 og INSIG2)". Antipsykotiske medikamenter iverksatte SREBP-kløyving som førte til økt enzymaktivitet og påfølgende opphopning av lipider (fettstoffer) i cellene. Interessant nok viste det seg at medikamenter som i stor grad gir metabolske forstyrrelser, som klozapin (Leponex) og olanzapin (Zyprexa), aktiverte kolesterol- og fettsyresyntesen mest, i forhold til terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Vi har nå studert effekten av antipsykotiske medikamenter i levende organismer og funnet at kolesterol- og fettsyresyntese gener blir slått på, både i lever fra klozapin-eksponerte rotter og i blod (lymfocytter) fra olanzapin-behandlede pasienter. Videre har vi nylig publisert at klozapinbehandlede pasienter med en variant av INSIG2-genet får større vektøkning enn pasienter med en annen variant. Vi har dermed gått ett skritt i riktig retning for å kunne tilby en mer individuelt tilpasset medisiner, ved å på forhånd kunne plukke ut pasienter med økt sannsynlighet for å bli overvektige av medikamentbehandlingen. Vårt prosjekt er et godt eksempel på translasjonsforskning, der resultater fra in vitro laboratoriestudier kan overføres direkte på in vivo kliniske problemstillinger.

## Calcium signalling in renal microvessels

Prosjektansvarlig: **Frank Helle** (frank.hansen@med.uib.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### NO frigjøring i renale motstandskar ved renovaskulær hypertensjon og nyresvikt

**Hormonet NO er viktig for reguleringen av blodomløpet i kroppen. Ved nyrearteriestenose, en tilstand som gir høyt blodtrykk, er diameter responsen til hormonet ANG II bufret av NO, en mekanisme som trolig beskytter karnettet i nyren. I en modell for nyrefibrose fant vi at losartanbehandling øker NO frigjøring, og reduserer risikoen for nyresvikt.**

Hypertensjon er nært relatert til kardiovaskulær dødelighet og representerer en stor utfordring i helsevesenet. Two-kidney, one-clip (2K1C) er en modell for renovaskulær hypertensjon, forårsaket av en eksperimentelt induisert stenose av nyrearterien.

Vi har tidligere funnet at diameter responsen til hormonet ANG II i motstandskar fra nyren er forskjellige i den stenoserte og ikke-stenoserte nyren fra 2K1C. Denne forskjellen kunne ikke forklares ut i fra nivået av reseptoren til ANG II, eller ut fra frigjøring av prostaglandiner som også regulerer karmotstand.

I et arbeid som fullføres denne våren har vi funnet klare indikasjoner på at frigjøring av den biomolekylære gassen nitrogenmonoksid (NO), et vaskulært hormon som også gir vasodilatasjon, kan forklare responsene til ANG II i rotter med renovaskulær hypertensjon.

Våre resultater viste at Ca<sup>2+</sup> og diameter responsen til ANG II var bufret av NO i den ikke-stenoserte nyren fra 2K1C, mens responsen var uavhengig av NO i den stenoserte nyren. Dette funnet ble confirmert med å måle NO frigjøring direkte med det fluoriserende stoffet DAF-FM, som spesifikt binder NO. Den ikke-stenoserte nyren hadde en variabel men kraftig frigjøring av NO i afferent arteriole, mens ingen eller lav frigjøring fant sted i den stenoserte nyren. Disse resultatene antyder at NO frigjøring er viktig for å beskytte karnettet i den ikke-stenoserte nyren i 2K1C.

Den gunstige effekten av NO frigjøring i 2K1C fikk oss til å undersøke om dette forekom i L-NAME rotten, en modell for nyrefibrose. Nye data fra denne modellen viser at behandling med medikamentet losartan reduserer fibrose og dødelighet hos rottene. Våre data fra INSERM Paris og UiB indikerer at en mulig mekanisme for denne effekten er oppregulert NO frigjøring i rottene behandlet med losartan.

Losartan behandling gav økt frigjøring av NO etter stimulering med hormonet acetylcholine. Videre viste vi at diameter responsen i motstandskar etter endothelin, et hormon som induserer økt karmotstand, var forsterket i rotter som ikke hadde fått behandling med losartan. I et pågående arbeid undersøker vi videre om bakgrunnsnivået av NO, i tillegg til NO som blir stimulert direkte av agonisten, kan påvirke kontraksjonen.

Nyrefibrose regnes i dag å være den vanligste årsak til nyresvikt i den vestlige verden. Manglende behandlingsmetoder gjør at en uforholdsmessig stor andel av pasientene havner i transplantasjonsskø eller dialyse. Resultatene fra denne studien vil gi bedret forståelse av virkningsmåten for hvordan losartanbehandling gir regresjon av nyrefibrose. Økt forståelse aktualiserer humanforsøk, som kan vise om målrettet behandling med losartan kan redusere forekomsten av nyresvikt hos pasienter med nyrefibrose.

#### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Hultstrom, M, Author Hultstroem Michael Hultstroem, Michael , Skogstrand, T, et al.  
 The mRNA expression of eNOS, iNOS and L-arginine transporters in the afferent arterioles (AA) of 2K1C hypertensive rats  
 FASEB J 21 (6): A899-A899 APR 2007



## Development of viral vector technology to study the molecular mechanisms involved in malignant transformation

Prosjektansvarlig: **Peter Huszthy** (Peter.Huszthy@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Virusbasert terapi i en rottemodell av human glioblastom

**Pasienter med den maligne hjernesvulsten Glioblastom Multiforme (GBM) har en overlevelse på ca. 8-12 måneder fra diagnose forutsatt at en komplett klinisk behandlingsprotokoll blir implementert. Det er aktiv forskning på nye behandlingsmåter som kan kombineres med klinisk terapi for å gi pasientene forlenget overlevelse. I dette prosjektet forsøkte vi å teste ut ulike virale vektorleveringssystemer for behandling av GBM.**

Vi har ferdigstilt en studie som sammenlikner effekten av et onkolytisk vektor basert på herpes-simplex virus-1, G207, i en dyremodell av human glioblastom i nakne rotter. Det viste seg at store områder i xenograft-svulstene ble infisert av G207 og vi oppnådde signifikante reduksjoner i tumorvolum. Median overlevelse var forlenget med 10 dager, men dette viste seg å være ikke signifikant. Vi fant også at disse vektorene kan infisere vertsceller, som rottens egne ventrikelceller og celler i den såkalte plexus choroidea som står for produksjonen av cerebrospinalvæsken. Vi har testet ut G207 på multicellulære tumoraggregater (sferoider) in vitro og fant at de har ulik effektivitet i sferoider laget fra ulike pasienter. Noen av sferoidene ble fort ødelagt, mens andre var mer resistente, noe som tyder på at ikke alle GBM pasienter vil respondere like godt på G207. Resultatene fra denne studien vil bli publisert i *Clinical Cancer Research*, 14 (5), som kommer i mars 2008.

Vi har også jobbet med et lentiviralt vektorsystem, der vi har sammenliknet infeksjonseffektiviteten til to ulike lentivektorer, en med VSV-glykoprotein-kappe og en med LCMV-glykoprotein-kappe i vår rottemodell. Min samarbeidspartner har allerede vist en god effekt av disse vektortypene med tymidin-kinase (TK) transgenet i en cellelinjebasert dyremodell av malignt gliom (Miletic et al., *Clinical Cancer Research*, 13(22), 2007). Vi har først testet ut disse vektorene med GFP-transgen (markørgen, som tillater kvantifisering av infeksjonen) i GBM rottemodellen vi har her i Bergen, og funnet at de er omtrent like gode til å infisere svulstene. Vi har også gjennomført en overlevelseskurve med VSV-lentivektorene og TK-transgenet i en "suicide gene therapy" tilnærming, og funnet at disse vektorene gir signifikant overlevelsesforlengelse for rottene implantert med humane glioblastom-sferoider. Dette er oppsiktsvekkende, da det er første gang vi ser en slik klar terapeutisk effekt i vår maligne gliommodell. I løpet av våren vil vi sette opp en overlevelseskurve med LCMV-TK lentivektorer, og satser på å publisere resultatene i løpet av dette året.

## **Biomaterials: Clinical consequences of implant degradation**

Prosjektansvarlig: **Paul Johan Høl** (paul.hol@odont.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Metallpartikler og biologisk respons fra ortopediske implantater**

**Hovedmålet med denne studien er å analysere og kvantifisere nedbrytningsprodukter i vev og blodprøver fra pasienter med forskjellige typer implantater, spesielt havarerte leddproteser, og om disse nedbrytningsproduktene har ført til biologiske reaksjoner, som for eksempel nedbrytning av bein (osteolyse) og metallallergi.**

I Norge blir det utført nær 100 000 ortopediske operasjoner hvert år, og i de fleste tilfellene blir en form for implantat brukt. I følge Nasjonalt register for leddproteser ble nær 12.000 leddproteser satt inn i 2005 og antallet er økende. Den utstrakte bruken av metallimplantater innen medisin fordrer at man overvåker forekomsten av både lokale vevsreaksjoner mer systemiske effekter av metaller, spesielt av typen hypersensitivitet. Spesielt er det uavklart om, og i hvilken grad, det forekommer "indre allergi", dvs. overømfintlighetsreaksjoner mot materialer hos f.eks. personer som er kontaktallergiske mot metaller. Nikkel er et vanlig kontakt allergen, men det er fremdeles uavklart om dette kan påvirke reaksjoner mot implanterte materialer som inneholder nikkel.

Vi har nylig dokumentert serumnivåer av spormetaller fra implantater som brukes ved hoftebrudd. Glideskrue med bevegelige komponenter gir forhøyede serumnivåer av nikkel, krom og molybden inntil bruddet er tilhelet, men går så ned til "normale" verdier. Det synes ikke å være risiko for systemiske, toksiske effekter, og således ikke indikasjon for fjerning av implantatet av slike årsaker. Vi har også undersøkt effekten av nærhet i lokalisasjon mellom titan- og stålimplantater. Det synes ikke å være økt risiko for korrosjon ved å kombinere implantater av stål og titan, hvilket kan få stor klinisk og økonomisk betydning.

I vårt videre arbeid vil vi analysere og kvantifisere nedbrytningsprodukter i vevsprøver og blodprøver fra pasienter med havarerte proteser og bruddimplantater. Vi vil undersøke mulige kjemiske indikatorer som kan predikere ødeleggende nedbrytning av vevet rundt implantatet/protesen. I vårt pilotmateriale har sett at store mengder slitasjepartikler blir frigjort fra disse ortopediske implantatene. Dette kan føre til en kaskade av hendelser som kan føre til tap av bein rundt implantatet, også kalt osteolyse. Dette kan i verste fall føre til løsning av implantatet og havari av det kunstige leddet. Studien er vurdert og klarert av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Vest-Norge. Det biologiske materialet vil inngå i en forskningsbiobank, som har hovedsete i Bergen. Vi avventer endelig godkjenning av biobanken fra Sosial- og helsedirektoratet samt personvernombudet/NSD. I en delstudie av prosjektet undersøker vi det toksikologiske og immunologiske potensialet til titanoksidpartikler med nanostørrelse i cellekulturer. Disse nanopartiklene ligner nedbrytningsproduktene vi ofte ser rundt slitte leddproteser. Så langt har vi sett at nanopartiklene lett penetrerer celledemembraner og kan gi økt celledød.

Vi håper at resultatene fra disse studiene kan hjelpe ortopedikirurgen til å velge de biomaterialene som er best tilpasset pasienten, både ved revisjon og første gangs innsetting.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Høl PJ, Mølster A, Gjerdet NR

Should the galvanic combination of titanium and stainless steel surgical implants be avoided?

Injury 2007 Nov. Epub 2007 nov 28

PMID: 18054018

#### **4 forskningspublikasjoner i 2007**

Vamanu CI, Høl PJ, Allouni Ekeland Z, Elsayed S, Gjerdet NR

Formation of potential antigens based on protein binding to titanium dioxide nanoparticles

International Journal of Nanomedicine, Epub nov 2007

Høl, PJ  
Skivegrupper for PhD-kandidatar under biomaterialparaplyen.  
Bergen Open Research Archive, 2007

Flatebø RS, Høl PJ, Gjerdet NR  
Titanium particles in oral tissue identified by laser ablation ICP-MS  
Poster ved "Winter plasma conference" Taormina, Italia, 18-23. feb. 2007

Allouni Ekeland Z, Cimpan MR, Høl PJ, Vamanu CI, Gjerdet NR  
Aggregation and sedimentation of TiO<sub>2</sub> nanoparticles  
Poster på konferansen: "Probing interactions between nanoparticles/biomaterials and biological systems: Alternative approaches to bio- and nano-toxicity". San Fileu, Spania, 03.11.2007 - 08.11.2007

Forskerutdanning - postdoc 911272

## Fetal size and growth

Prosjektansvarlig: **Synnøve Lian Johnsen** (sljo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Fosterstørrelse og vekst

**For å kunne overvåke fosterets utvikling trenger vi mest mulig konsis informasjon om svangerskapets alder og fosterets størrelse. Målsettingen med dette prosjektet er å kartlegge ulike sider ved fosterets vekstmønster og svangerskapslengde, samt å utvikle bedre diagnostiske metoder til klinisk bruk i svangerskapsomsorgen.**

Informasjon om svangerskapets alder er viktig i forhold til vurdering av vekst, prematuritet, termin og overtid. I 2004 og 2005 publiserte vi nye, norske referanseverdier for aldersbestemmelse av fosteret basert på ultralydmåling av fosterets hodeomkrets (HC), biparietal diameter (BPD) og femurlengde (FL) i andre trimester. Som del av en masteroppgave ved Universitetet i Bergen ble det i 2001 samlet inn et tilsvarende referansemateriale blant to ulike etniske grupper i Kamerun. Vi har sammenlignet de norske referansematerialene med dem fra Kamerun og finner at raseforskjellenes innflytelse på aldersbestemmelse av fosteret er minimal og uten klinisk betydning i andre trimester. Som vi tidligere har vist for det norske referansematerialet, fant vi også i dataene fra Kamerun minimal effekt av mors høyde, vekt, alder eller BMI på fosterbiometri før uke 20.

Gjennomsnittlig svangerskapslengde beregnes å være 280-282 dager fra første dag i siste menstruasjon. Ultralyd biometri i andre trimester har vist seg å predikere termin bedre enn sikker siste menstruasjon. En mulig forklaring er at ultralydmålene representerer en tilleggsfaktor som bestemmer nedkomst. Vi har undersøkt hvordan fosterets størrelse i andre trimester virker inn på svangerskapslengde ved fødselen. I dette arbeidet fant vi at fostre med lav vekst har lengre svangerskap (opptil 10 dager) enn fostre med stor vekst. Til tross for lengre svangerskapsvarighet var fostre som var små i andre trimester også små ved fødselen.

Vi har også jobbet videre med utarbeiding av avanserte regnemodeller til vurdering av fosterets vekst, til bruk i kliniske avdelinger. Disse modellene holder nå på å innarbeides i den elektroniske pasientjournal for gravide.

## The Mechanisms Behind Lymphedema As Studied In Genetically Engineered Mice As Basis For Translation Into Therapy

Prosjektansvarlig: **Tine Veronica Karlsen** (tine.karlsen@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

**I dette studiet benytter vi oss av 2 ulike musemodeller for primært lymfødem for å studere ulike aspekter av lymfatisk dysfunksjon.**

I tillegg til å være en viktig del av immunapparatet er lymfesystemet av stor betydning for å opprettholde homeostase i vevet, ved å transportere vekk overflødig væske og proteiner. Ved lymfødem oppstår det en opphopning av proteinholdig væske i vevet forårsaket av en defekt i lymfesystemet. Dette er en lidelse som kan føre til stor grad av uførhet og det finnes per i dag ingen effektiv behandling. Studier av mekanismene som underligger lymfødem er derfor av stor interesse. Også kreftsvulster har et nettverk av lymfeårer, men årenes funksjonalitet og betydning av disse for utvikling av svulsten er uklar. Lymfesystemet er også en viktig spredningsvei for kreftceller, men hvorvidt denne prosessen involverer allerede eksisterende lymfeårer eller er avhengig av nydannelse av lymfeårer er under debatt.

Musemodellene vi benytter har nylig blitt utviklet av våre samarbeidspartnere i Finland. Chy og K14-musene har en defekt i det lymfespesifikke vekstfaktorreseptorsystemet, VEGFR-3, som er sentralt for utvikling av perifere lymfeårer. En konsekvens av denne defekten er manglende lymfeårer i hud og påfølgende utvikling av ødem i ekstremitetene. Hos Chy-musen skyldes denne defekten en genfeil som er sammenfallende med den vi finner ved humant primært lymfødem, såkalt Milroy's disease. Vi har i et tidligere studie karakterisert fysiologiske konsekvenser av denne genotypen, og dette studiet er således en videreføring.

Et sentralt spørsmål ved lymfødem er i hvilken grad lymfetransporten fra vevet er påvirket. Per i dag finnes det ingen god metode for å kvantitere lymfeflow på en ikke-invasiv måte, så vi vil utvikle en ny metode for kvantitering av lymfeflow ved bruk av optical imaging. Til dette formålet har vi validert en probe bestående av albumin i kombinasjon med en nær-infrarød fluoreserende markør. Proben injiseres enten i huden eller muskulært i musen, og vi registrerer forsvinning av probe fra dette depotet som en reduksjon i signalintensitet over tid. Forsvinningen vil være et mål på lymfetransport. Vi har nå vist at lymfetransporten er signifikant redusert i hud hos mus med lymfødem, mens den er intakt i muskel, et organ hvor lymfeårene er upåvirket. Valideringen av denne modellen er i ferd med å ferdigstilles og vi vil publisere resultatene i løpet av våren 2008. Denne metoden har et stort anvendelsespotensial og vi vil videre bl.a forsøke å måle lymfeflow i ulike kreftsvulster.

For å studere betydningen av et intakt lymfesystem for utvikling og vekst av kreftsvulster har vi implantert ulike kreftcellelinjer i Chy-mus, som i tillegg til å ha et mangelfullt utviklet perifert lymfesystem, har en redusert evne til nydannelse av lymfeårer. Så langt har vi etablert 4 ulike svulsttyper i denne musestammen inkludert brystkreft og ulike typer sarkom. Preliminære resultater tyder på at verken veksten eller det innvendige trykket i svulsten er påvirket i Chy-mus sammenlignet med normale mus. Vi er også i gang med immunohistokjemisk karakterisering av de ulike svulsttypene, og vil studere eventuelle forskjeller i blodkar og lymfeårer i svulstene. Ved hjelp av sentrifugeringsteknikk har vi samlet vevsvæske fra svulstene som senere skal analyseres for ulike vekstfaktorer og cytokiner. Vi er også i ferd med å etablere en ny musestamme som i tillegg til å ha et defekt lymfesystem er immundefekte. Denne musestammen åpner for muligheten til å implantere og studere humane svulsttyper med et større metastatisk potensial.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Karlsen TV, Bletsa A, Gjerde EA, Reed RK

Lowering of interstitial fluid pressure after neurogenic inflammation in mouse skin is partly dependent on mast cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007 Apr;292(4):H1821-7. Epub 2006 des 8, PMID: 17158654

Forskerutdanning - postdoc 911270

## Systemiske inflammasjonsmarkører ved KOLS

Prosjektansvarlig: **Tomas Mikal Lind Eagan** (tomas.eagan@med.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Alle "vet" at røyking gir KOLS. Men mekanismene er usikre. Hos de fleste KOLS pasienter ses en kronisk betennelse i lungene, men hvordan og hvorfor sigarettøyking "skruer på" betennelsen er usikkert.**

Forekomsten av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) anslås til mellom 5 og 15% i den vestlige verden. Forekomsten stiger med høyere alder, og er nå den fjerde hyppigste dødsårsaken i den vestlige verden.

Kjente risikofaktorer for utvikling av KOLS er sigarettøyking, yrkeseksponering for støv og gass, astma og genetiske faktorer som alfa 1 antitrypsinmangel. Sykdommen karakteriseres av nedbrytning av lungevev, og en kronisk lavgradig betennelsesreaksjon i de nedre luftveier. Hvilke mekanismer som er årsak til den kroniske betennelsen og nedbrytning av lungevev er ukjent, og selv om dagens medisinske behandling i noen grad kan lindre symptomene ved KOLS, finnes fortsatt ikke medikamentell behandling som sikkert kan bremse nedbrytning av lungevev.

Tobakksrøyking nedsetter immunforsvaret ved en rekke forskjellige mekanismer, og en betydelig andel av KOLS pasienter har funn av bakterier og virus i lungene, selv i faser med lite symptomer. Hvorvidt dette er en del av årsakskjeden ved KOLS er ikke avklart enda, men nye undersøkelsesmetoder gjør det mulig å teste denne hypotesen på en helt annen måte enn tidligere. I dette prosjektet måles en rekke forskjellige proteiner som deltar i immunprosesser, både hos KOLS pasienter og friske kontroller. Prosjektet undersøker materiale fra to store studier på lungehelse i Hordaland; Hordalandsstudien fra 1996/97 og BergenKOLS som går i tidsrommet 2006-2009. I sistnevnte studie er 658 deltagere inkludert, 426 pasienter og 232 friske kontroller. Deltagerne blir fulgt med jevnlig kontroll i tre år, der en rekke prøver tas ved hver kontroll, inkludert plasma og serum for påvisning av inflammasjonsmarkører. En rekke nye markører blir undersøkt, i samarbeid med inflammasjonsgruppen på Rikshospitalet ledet av Overlege Pål Aukrust.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Voll-Aanerud M, Eagan TM, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS  
Changes in respiratory symptoms and health-related quality of life.  
Chest 2007 Jun;131(6):1890-7. Epub 2007 mai 15  
PMID: 17505046

Voll-Aanerud M, Eagan TM, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS  
Respiratory symptoms, COPD severity, and health related quality of life in a general population sample.  
Respir Med 2007 Nov. Epub 2007 nov 29  
PMID: 18061422

Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS  
Exposure to environmental tobacco smoke in a general population.  
Respir Med 2007 Feb;101(2):277-85. Epub 2006 jun 30  
PMID: 16814538

## Cytotoxic effects of myasthenia gravis patient sera

Prosjektansvarlig: **Steven Paul Luckman** (steveinbbb@hotmail.com), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Myasthenia Gravis (MG) is primarily caused by auto-antibodies against the acetylcholine receptor, however non-autoantibody factors may play a role in disease pathogenesis. One possible factor is MMP-3, which we found to be elevated in a proportion of MG patients. In addition, the potential for a cardiac involvement in MG has also been examined.**

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder which causes skeletal muscle weakness. Auto-antibodies against acetylcholine receptor (AChR) are present in 85%-90% of MG patients with generalised disease and in 70% of patients with ocular MG. This is termed seropositive MG. Auto-antibodies to AChR impair neuromuscular transmission by complement-mediated postsynaptic membrane damage, direct blockade of ligand-receptor interaction, and/or by an increased degradation of AChR. Patients without detectable auto-antibodies to the AChR are termed seronegative MG (SNMG). Auto-antibodies to muscle specific kinase (MuSK) are observed in a proportion of SNMG patients, however the remaining population of MG patients have no detectable auto-antibodies of obvious clinical significance. MuSK is a key signalling protein controlling AChR clustering and the formation of the neuromuscular junction. These processes are triggered by the release of agrin from the nerve terminals.

We hypothesised that other factors may be responsible for MG in the SNMG population which lack detectable pathogenic auto-antibodies. One possible factor is MMP-3.

MMP-3 is capable of degrading a variety of proteins, including agrin, which plays a critical role in neuromuscular signaling by controlling acetylcholine receptor clustering. The degradation of agrin by MMP-3 may disrupt the neuromuscular junction leading to a failure of neuromuscular transmission and muscle weakness. We therefore examined the levels of MMP-3 in 116 patients with MG and 90 healthy controls. A significant elevation in MMP-3 levels was observed in 10% of seronegative and 17% of seropositive MG patients, indicating that MMP-3 may play a pathogenic role in a proportion of MG patients. The observation that high levels of MMP-3 were observed in both SPMG and SNMG groups indicates that high MMP-3 levels may be a confounding factor in MG, but is not specific to any particular MG group (SPMG, SNMG, or the subgroups of either) (manuscript accepted). It is of interest that high MMP-3 levels have also been observed in autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. SLE and RA have an increased incidence in MG patients, potentially indicating shared pathogenic mechanisms in these autoimmune diseases

In addition, we have previously demonstrated that the sera of MG patients can cause morphological changes to human skeletal muscle cells in vitro (Luckman et al, Muscle & Nerve 2006, Luckman et al, Acta Neurol Scand Suppl 2006). A cardiac involvement in MG patients cannot be excluded, and we have therefore examined the effect of MG patient sera on human cardiac cells lines. We observed similar morphological changes in cardiac myocytes to those observed in skeletal muscle cells, however further study is required to fully characterize this observation.

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Romi, FR, Gilhus, NE, Luckman, SP.  
Serum Matrix Metalloproteinase-3 Levels are Elevated in Myasthenia Gravis.  
Journal of Neuroimmunology (manuscript accepted 2007).

## In vivo modeller for utvikling av ny leukemibehandling

Prosjektansvarlig: **Emmet McCormack** (emmet.mc.cormack@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Standard allogene benmargstransplantasjon.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Optical Imaging of Cancer

**“A picture paints a thousand words”, and its true, vision or our optical visualisation of our surroundings is probably our most important sense in interacting with our environment. Researchers at the University of Bergen are now employing this optical concept in an exciting new imaging modality, which permits the visualisation of cancer and its environmental interactions in intact animals.**

Now more than ever before we are dependant on the use of imaging technologies such as X-ray, CT, MRI and ultrasound to allow us visualise within the human body, permitting diagnosis and treatment of illness and disease. However, a newer modality, optical imaging is fast emerging as one of the most promising modalities to visualise, treat and understand how diseases such as cancer interact with its environment. Similar to how we see with our own eyes, fast pulses of laser light illuminate tissue and highly sensitive detectors, which can multiply the initial signal of light detected, can permit the differentiation of diseased and normal tissues on the basis of light absorption. Furthermore, in animal models of cancer, the cancer cells themselves can be labelled with red fluorescent or luminescent markers (similar to those seen in the jellyfishes fluorescence or the firefly's flash) to distinguish them from normal animal tissue. Through funding from Helse Vest, this procedure has permitted the development of human disease models in animals, and is now being used as a standard technique in preclinical screening of anticancer drugs at Universitetet i Bergen.

The exciting potential of this modality is not only the fact that it permits more accurate screening of new drugs in cancer models but that the normal environments supporting the cancers can be interrogated through the use of novel “fluorescence lifetime” technology. Typically optical imaging employs the use of red fluorescent probes, however, if you were to put on a pair of glasses with red lenses it would be difficult to tell 2 red items apart on the basis of colour alone. Normally this would prevent you looking at more than one red colour, and thus one population of cells or fluorescent probe in vivo in an optical imager. However, different red fluorescent probes differ in the length of time they spend fluorescing, called “fluorescence lifetime”. If you can imagine the same scenario with red tinted glasses and 2 identically red coloured objects with different fluorescence lifetimes, but this time switching the light source on and off, you could tell the 2 objects apart by which one stops fluorescing first i.e. on the basis of fluorescence lifetime. Using this technology, which permits visualisation of multiple targets, researchers can now examine the cancer microenvironment like never before in live intact animals. In the future it is hoped that this form of imaging should aid the development of more specific targeted drug therapies. In addition, use of this technology may aid in not only the development of new probes for accurate optical imaging of human disease but also complement existing imaging modalities such as MR, Ultrasound and PET-CT, providing multi-modality translational imaging of human disease.

#### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Ersvaer E, Zhang JY, McCormack E, Olsnes A, Anensen N, Tan EM, Gjertsen BT, Bruserud O  
 Cyclin B1 is commonly expressed in the cytoplasm of primary human acute myelogenous leukemia cells and serves as a leukemia-associated antigen associated with autoantibody response in a subset of patients.  
 Eur J Haematol 2007 Sep;79(3):210-25. Epub 2007 jul 26  
 PMID: 17655707

McCormack E, Micklem DR, Pindard LE, Silden E, Gallant P, Belenkov A, Lorens JB, Gjertsen BT  
 In vivo optical imaging of acute myeloid leukemia by green fluorescent protein: time-domain autofluorescence decoupling, fluorophore quantification, and localization.  
 Mol Imaging 2007 May-Jun;6(3):193-204.  
 PMID: 17532885



**6 forskningspublikasjoner i 2007**

McCormack E, Williams D, Sutton D, Bossi G, Mujic M, Purbhoo M, Mahon T, Brewer J, Dennis R, Gjertsen BT, Jackobsen B  
Targeting and Visualisation of Specific Tumour Associated Antigens by  
In Vitro Molecular Imaging 2007

McCormack E, Venås G, Haaland I, Ånensen N, Bruserud Ø, Gjertsen BT  
In vivo optical imaging of p53 specific targeted therapy in Acute Myeloid leukaemia  
Mol. Imaging (Joint Molecular Imaging Conference Abstracts) Sept 2007; 1: 299

McCormack E, Mujic M, Ryningen A, Belankov A, Bruserud Ø, Gjertsen BT  
Development and evaluation of labeled antibodies as optical contrast reagents in acute myeloid leukemia (AML)  
Mol. Imaging (Joint Molecular Imaging Conference Abstracts) Sept 2007; 1: 223

McCormack E, Silden E, Micklem D, Gjertsen BT, Lorens J  
Development of a near infrared reporter system for in vivo imaging  
Mol. Imaging (Joint Molecular Imaging Conference Abstracts) Sept 2007; 1: 118

Erickstein BS, Tronstad KJ, McCormack E, Schwede F, Berge R, Gjertsen BT  
Synergistic Anti-Leukemic Effect of Protein Kinase A Activator and PPAR{gamma} Agonist Is Independent of Bcl-2 Status  
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2007; 110: 4200.

McCormack E, Belankov A, Mujic M, Couture P, Gjertsen BT  
Discrimination and Quantification of Spectrally Similar Near-Infrared Probes by Time-Domain (TD) Optical Imaging in Acute  
Myeloid  
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2007; 110: 4319

## Intuition and mental health

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Norman** (elisabeth.norman@psysp.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Opptreppingsplanen for psykisk helse.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Intuisjon og mental helse

**Prosjektet "Intuisjon og mental helse" har som målsetning å utvikle bedre metoder for å studere hvordan intuitive følelser styrer atferd og bedømmelser i hverdagslige situasjoner. Dette har betydning for vår forståelse av intuitive følelsers rolle i normal og patologisk kognisjon.**

Intuitive følelser ligger i grenseområdet mellom det bevisste og det ubevisste. De oppleves bevisst, men tenkes å reflektere erfaring eller kunnskap som man ikke har bevisst tilgang til. Hvis intuitive følelser reflekterer ubevisst kognisjon, kan de være involvert i situasjoner der man ubevisst lærer komplekse sammenhenger, såkalt "implisitt læring". Dette er en form for læring som forekommer i situasjoner der mennesker foretar beslutninger eller bedømmelser på bakgrunn av kompleks informasjon.

I prosjektet "intuisjon og mental helse" arbeides det for tiden med å utvikle laboratoriebaserte metoder som er bedre egnet enn eksisterende forskningsmetoder for å studere hvordan intuitive følelser styrer atferd og bedømmelser i klinisk relevante læringssituasjoner.

Parallelt med utviklingen av disse metodene har to empiriske studier vært i fokus i 2007. Begge disse omhandler intuitive følelsers rolle i hverdagslige situasjoner.

Den ene empiriske studien omhandler intuitive følelser i hukommelsessituasjoner. "Feeling of knowing" oppstår i forhold til informasjon man i øyeblikket ikke klarer å huske, men som man likevel føler man vil klare å hente frem på et senere tidspunkt. I en studie med 26 deltakere fant vi at intuitive følelser var en god prediktor for senere hukommelse. Vi fant også at intuitive følelser i en hukommelsessituasjon i stor grad er basert på gjenhenting av fragmentarisk kunnskap knyttet til det man forsøker å huske. Resultatene fra denne empiriske studien vil være klar for publikasjon i 2008.

Den andre empiriske studien omhandler intuitive følelsers rolle i en valgsituasjon. Tidligere studier har vist at i "enkle" beslutningssituasjoner hvor informasjonsmengden er begrenset, vil man treffe bedre beslutninger dersom man får anledning til å tenke bevisst gjennom de ulike valgalternativene. Dette er ikke tilfelle i mer "komplekse" situasjoner hvor en periode med distraksjon har vist seg å være mer gunstig. Tradisjonelt mener man at slike effekter reflekterer en kvalitativ forskjell mellom bevisst og ubevisst tenking. Målsetningen med vår studie, som omfattet 87 deltakere, var å se om de opprinnelige funnene lot seg replisere, og å utvikle bedre målemetoder for å måle ulike grader av bevissthet i denne typen beslutningssituasjoner. Datamaterialet er fremdeles under bearbeiding.

Foruten det empiriske arbeidet har to teoretiske artikler blitt utarbeidet i løpet av 2007. Den ene artikkelen (Price & Norman, in press) tar for seg hvordan begrepet kognitive følelser er et viktig tilskudd til tradisjonelle tosystemmodeller for beslutningstaking.

Den andre artikkelen (Norman, in prep) tar for seg hvilken rolle ubevisste prosesser blir tillagt innenfor ulike områder av moderne psykologi, samt hvordan metoder og modeller fra kognitiv bevissthetsforskning kan bidra til økt forståelse for slike prosesser.

Elisabeth Norman har vært i fødselspermisjon og omsorgspermisjon i deler av året. Hun har arbeidet i til sammen 7 måneder i 2007.

## Mechanistic studies of SCHAD deficiency - a novel link between fatty acid oxidation and insulin secretion

Prosjektansvarlig: **Tone Sandal** (tone.sandal@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

### Ny sammenheng mellom fettsyrenedbryting og insulinsekresjon

**Lavt blodsukker hos nyfødte kan være arvelig og skyldes da som oftest for høy utskillelse av insulin. Ved å karakterisere slike pasienter i Norge har man oppdaget at et gen involvert i fettsyrenedbrytning kan være årsak til tilstanden. Dette åpner for muligheten til å studere nye og ukjente mekanismer for insulinregulering, sier prosjektleder Tone Sandal.**

Lavt blodsukker (hypoglykemi) hos nyfødte har mange årsaker, og kan også være en arvelig sykdom. Den vanligste forklaringen er da for høy utskillelse av insulin fra betacellene i bukspyttkjertelen, en tilstand som kalles hyperinsulinisme. Tidlig diagnose og korrekt behandling er kritisk for å unngå permanent hjerneskade hos barnet. På mange måter representerer arvelig hyperinsulinisme det motsatte av diabetes, hvor hovedsymptomet er for høyt blodsukker. Selv om hyperinsulinisme er en sjelden sykdom, kaster studier av denne tilstanden derfor lys over en folkesykdom med stadig økende forekomst.

Mutasjoner i fire ulike gener fører til hyperinsulinisme. En femte årsak har i de senere år blitt oppdaget av forskningsgrupper i London og Bergen: Man vet nå at også mutasjoner i genet for "kortkjede 3-hydroksyacyl-CoA dehydrogenase" (SCHAD) kan forårsake sykdommen. Dette genet koder for et enzym som deltar i fettsyrenedbrytningen. Funnet peker i retning av en sammenheng mellom fettsyreomsetting og insulinregulering som ikke tidligere har vært kjent.

I dette prosjektet studerer Tone Sandal og medarbeidere underliggende mekanismer for hvordan SCHAD er involvert i insulinregulering. Hun fremstiller insulinproduserende celler med defekt i SCHAD-genet for å kunne lage en modell for situasjonen i pasientene. En av begrensningene til vanlige cellekulturer er at de ikke representerer et korrekt bilde av situasjonen i den levende organismen. Faktorer i cellens mikromiljø, cellens arkitektur og samspillet med andre celler er avgjørende for å opprettholde biologisk likevekt, og kan også være nødvendig for å gi tilstrekkelig insulinutskillelse. Derfor har Sandal utviklet en betacellemodell hvor cellene får vokse i mikro-omgivelser som i størst mulig grad tilsvarer naturlige biologiske forhold. Dermed har hun oppnådd en klar forbedring av cellens evne til å skille ut insulin.

Parallelt etablerer Sandal en dyremodell for SCHAD-mangel ved å lage såkalte "knock-out" mus. Her er SCHAD-genet ødelagt i betacellene, men intakt i andre celler. Dette innebærer et nært forsknings samarbeid mellom Universitetet i Bergen og Joslin Diabetes Center, Boston. Sandal fremholder at prosjektet har potensial til å finne helt nye sammenhenger mellom insulinregulering og fettsyreomsettingen. Hun håper resultatene vil bidra til økt forståelse av mekanismene bak både hyperinsulinisme og diabetesutvikling.

#### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Tone Sandal, Oddmund Søvik, Pål R. Njølstad & Anders Molven

Mechanistic studies of SCHAD deficiency

ESPE Advanced Seminar in Developmental Endocrinology 2007, Paris, France

Tone Sandal, Lene Bjerke Laborie, Stig Å. Eide, Klaus Brusgaard, Henrik Christesen, Dag Undlien, Geir Joner, Oddmund Søvik, Pål R. Njølstad & Anders Molven

Mutational screening of patients with congenital hyperinsulinism or autoantibody-negative T1 diabetes

EASD Study Group on Genetics in Diabetes, Malaga, 2007

## Angiogenese og tumor-vaskulære interaksjoner ved endometriecancer

Prosjektansvarlig: **Ingunn Stefansson** (ingunn.stefansson@gades.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Hovedmålet for studien er å kartlegge molekulære mekanismer involvert i endometriecarcinogenesen, med hovedvekt på betydning av klinisk fenotype, angiogenese og muligheter for ny målrettet behandling.**

Bakgrunn: Kreft i livmorslimhinnen har vist en økende forekomst, særlig i den industrialiserte del av verden, og er i dag en av de hyppigste former for underlivskreft i Norge. Tidlig identifikasjon av høyrisiko pasienter er særlig viktig ved svulster begrenset til selve livmoren. Det vil gi mulighet for å tilpasse behandlingen individuelt, slik at denne blir mest mulig effektiv samtidig som overbehandling unngås.

Hovedmålet for studien er å kartlegge molekulære mekanismer involvert i endometriecarcinogenesen, med hovedvekt på betydning av klinisk fenotype, angiogenese og muligheter for ny målrettet behandling.

### Materialet

1. Retrospektiv serie (valideringsserie): Materialet består av om lag 300 kasus med endometriekarsinomer diagnostisert innenfor en 10 årsperiode (1981-1990). En har komplett oppfølging av serien som gjør det mulig å relatere funn til prognose. En har kartlagt en rekke histopatologiske parametre og sett at flere av disse parametrene indikerer dårligere prognose. Videre har en studert hvordan endringer i svulstenes ekspresjon av adhesjonsmarkører kan predikere svulstene evne til å invadere i omkringliggende vev og blodkar. Flere av disse var sterkt assosiert med redusert overlevelse. Nydannelse av blodkar (angiogenese) og lymfekar (lymfangiogenese) er kartlagt, og både høy kartetthet og lymfekartetthet predikerte dårligere prognose

2. Prospektiv serie (analyseserie): I 2001 etablerte man en vevsbiobank ved Kvinneklinikken, HUS, for innsamling av ferskt materiale fra gynekologiske cancertyper, deriblant endometriekarsinomer. En har til nå samlet inn materiale fra om lag 1300 pasienter, deriblant om lag 90 endometriekarsinomer. Vevsbiobanken legger grunnlaget for videre translasjonsforskning, og det er parallelt utviklet en lokal plattform for samarbeid mellom kliniske, parakliniske og basalforskningsmiljøer, samt internasjonale samarbeid. Søker har bidratt til kartlegging av histopatologiske variabler i materialet av endometriecancerpasienter som nå inngår i omfattende studier ved hjelp av nyere molekulære teknikker.

Man har foreløpig arbeidet innenfor 3 ulike deler av prosjektet:

1. Studier av ulike former for angiogenesemarkører med særlig vekt på vaskulær proliferasjon (VPI) og glomeruloid mikrovaskulær proliferasjon (GMP) i prospektiv endometrieserie (analyseserie). Funn herfra vil bli relatert til genaktiveringsprofil fremkommet i mRNA mikromatrisstudier av den prospektivt innsamlede serien av endometriekarsinomer. Microarray undersøkelser av mRNA ekspresjon i endometriekarsinomer vil relateres til en vaskulær fenotype, med særlig fokus på VPI og tilstedeværelse av glomeruloid mikrovaskulær proliferasjon (GMP), samt ulike histopatologiske variable og prognose. Arbeidet med å identifisere egnede snitt samt immunhistokjemisk us. er i gang.

2. Studier av tumorspredning via lymfekar eller blodkar. Vi har tidligere vist at karinvasjon ved endometriecancer er viktig for tumorspredning og er relatert til dårligere prognose. Imidlertid er det lite undersøkt om tumorceller spres hovedsakelig via lymfekar, blodkar eller begge. Vi er derfor i gang med å kartlegge materialet fra den retrospektive serien på 286 endometriekarsinomer. Vi har allerede gjort immunhistokjemisk undersøkelse med en selektiv lymfekarmarkør, D2-40, og relaterer funn

herfra til ulike prognostiske variable og prognose. Vi vil også undersøke serien for en spesifikk blodkarmarkør, CD31, og sammenlikne frekvens og betydning av dette med lymfekarmarkøren D2-40.

3. Phospho- AKT ekspresjon og karmodning. Her ønsker vi å se på sammenhengen mellom Phospho-AKT ekspresjon og karmodning, og bruker kasus fra den retroseptive serie som vi tidligere har karakterisert med hhv. høy og lav karmodning.

## Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer

Prosjektansvarlig: **Anette Storstein** (astt@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Paraneoplastiske nevrologiske syndromer (PNS) er autoimmune fjerneffekter som rammer nervesystemet, men som skyldes en svulst i en annen del av kroppen. Patogenesen er fortsatt kun delvis ukjent, men innebærer at både autoreaktive B celler og cytotoxiske T celler aktiveres, spesifikt rettet mot en antigen som uttrykkes av tumor og av friske nevroner. Spesifikke autoantistoffer som reagerer med nervevevet påvises hos ca halvparten av pasientene, og er verdifulle diagnostiske markører. For å hindre irreversibel nevronekade er onkologisk behandling sentralt. Den nevrologiske prognosen er likevel dårlig ved de fleste PNS.**

PNS rammer ca 1 % av alle kreftpasienter, og opptrer oftere ved enkelte krefttyper enn ved andre. Spesielt er lungekreft, thymom, kreft i bryst, eggstokker og testikler assosiert med slike syndromer. Klinikken ved PNS er svært variabel, og symptomene kan komme fra alle deler av nervesystemet. Ingen symptomer er spesifikke for PNS, og dette gjør at tilstandene sannsynligvis er noe underdiagnostisert, spesielt hos pasienter hvor det ikke påvises antistoffer. Et raskt progredierende forløp og symptomer både fra det perifere og sentrale nervesystem bør foranledige mistanke om PNS. Nevrologisk forskningslaboratorium har hatt landsdekkende funksjon på analyse av neuroantistoffer siden 1995, og mottar over 1000 prøver i året til analyse. Prøvene analyseres ved hjelp av immunoblotting og immunhistokjemiske undersøkelser.

I tillegg har vi utviklet en immunopresipitasjonsteknikk som benytter isotopmerket antigen, og som har høyere sensitivitet og spesifisitet enn de konvensjonelle teknikkene. I tillegg til analysearbeidet bidrar klinikerne i gruppen med råd om utredning og behandling av pasienter med PNS over hele landet. Prosjektet "Karakterisering av paraneoplastiske antistoffer" bygger på en gjennomgang av sera mottatt i årene 1993 - 2005 med alle tilgjengelige analysemetoder. Prøvene er blitt kryssregistrert med data fra Kreftregisteret, og alle sera fra pasienter med registrert kreftsykdom er undersøkt videre. Disse prøvene er blitt testet for seks forskjellige neuroantistoffer med alle tre teknikker. Klinisk informasjon innhentes hos alle pasienter med positive prøver. I tillegg er flere hundre sera fra presumptivt friske pasienter blitt testet. Datainnsamlingen er nå ferdig, og foreløpige resultater viser at spesielt for enkelte av antistoffene er de konvensjonelle analysemetodene, som brukes i de fleste laboratorier, for lite sensitive og gir falskt negative resultater. Dette er av stor diagnostisk betydning, fordi nevronantistoffene er de eneste spesifikke markører for PNS, og fravær av antistoffer ved analyse tillegges ofte stor vekt av kliniker. I tillegg viser det seg at andre antistoffer er assosiert med en mer heterogen klinikk enn man tidligere har antatt. Dette er data som vil kunne danne basis for separate studier av antigenuttrykking i nervesystemet og molekylærbiologisk karakterisering av antigenenes funksjon. I det en del pasienter også viser seg å ikke har symptomer som er forenlig med PNS, indikerer våre resultater at positive neuroantistoffer er tettere assosiert med kreft enn med nevrologi. Dette åpner for studier av hvorfor ikke alle pasienter med slike antistoffer får nevrologiske symptomer. I den sammenheng kommer vi til å gjøre systematisk FDG-PET undersøkelse av alle pasienter med PNS og antistoffer i helseregionen, for å kartlegge blod-hjerne-barrierefunksjon og asymptomatisk affeksjon av nervesystemet.

Som et subprosjekt er gruppen i gang med karakterisering av pasienter med antistoffer med uspesifikk binding til nevroner. Det er sannsynlig at det i denne gruppen kan være forekomst av nye nevronantistoffer, og kliniske data vil bli innhentet i det videre arbeidet.

Det forventes at data for hovedprosjektet vil være ferdige i løpet av første halvdel av 2008 og klar for publisering høsten 2008.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Storstein A, Bru A, Vedeler CA  
[Limbic encephalitis--a diagnostic challenge]  
Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Nov;127(23):3077-80.  
PMID: 18049499

Storstein A, Vedeler CA  
Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects.  
Adv Clin Chem 2007;44():143-85.  
PMID: 17682342

Knudsen A, Bredholt G, Storstein A, Oltedal L, Davanger S, Krossnes B, Honnorat J, Vedeler CA  
Antibodies to CRMP3-4 associated with limbic encephalitis and thymoma.  
Clin Exp Immunol 2007 Jul;149(1):16-22. Epub 2007 apr 2  
PMID: 17403058

## Hypertensjon og koronar aterosklerose

Prosjektansvarlig: **Eva Marianne Staal** (slea@sus.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Høyt blodtrykk er en viktig risiko faktor for hjerte- og karsykdommer. Men hvordan høyt blodtrykk påvirker utvikling og prognose av forsnevninger i hjertets blodårer hos pasienter med brystmerter (stabil angina pectoris) er ikke kartlagt og dette prosjektet vil søke å belyse dette nærmere.**

Brystmerter ved anstrengelse kan være et tegn på at det er forsnevninger i pulsårene som forsyner hjerte med blod. I hvile er blodforsyningen ofte tilstrekkelig til tross for at blodårene er forsnevret. Men når pasienter anstrenger seg og hjerte trenger mer surstoff til arbeidet, oppstår surstoffmangel og dermed brystmerter. I medisinsk fagspråk heter det stabil angina pectoris.

Forsnevringene i blodårene består av avleiringen av blant annet fett og kalk, populært ofte kalt åreforkalkning, eller aterosklerose på medisinsk fagspråk. Det er velkjent at risikofaktorer for aterosklerose og dermed angina pectoris er blant annet mannlig kjønn, røyking, forhøyet kolesterol, sukkersyke, familiebelastning og høyt blodtrykk. Men hvordan høyt blodtrykk påvirker utvikling og prognose av arteriosklerose i hjertets pulsårer hos pasienter med stabilt angina pectoris er ikke kartlagt. Dette forskningsprosjektet vil fokusere på sammenhengen mellom høyt blodtrykk og aterosklerose i hjertets pulsårer.

Fra 2002 er informasjon om alle kliniske og angiografiske funn hos pasienter henvist til hjertekateterisering (kontrastundersøkelse av hjertets blodårer) lagret i en database på Hjerteravdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Analyse av alle pasienter som gjennomgikk en hjertekateterisering i 2003 på grunn av stabil angina pectoris viser at halvparten av pasientene har selvrapportert høyt blodtrykk. I tillegg er det påfallende at det er en tydelig kjønnsforskjell. Hos 82 % av mannlige pasienter kan det påvises en eller flere forsnevninger i kranspulsårene i motsetning til hos 54 % av kvinnelige pasienter.

Vi undersøkte hvilket blodtrykksmål har størst betydning for til stede værelse av innsnevninger i blodårene. Det viser seg at fraksjonert pulstrykk, det betyr høyeste (= systolisk) minus laveste (=diastoliske) blodtrykk delt med middeltrykk, er en uavhengig risikofaktor for tilstedeværelse og utbredelse av sykdom i kransårene.

I forskningsprosjektet vil også alle kontrastundersøkelsene av hjertets blodårer bli reanalysert med et spesielt karanalyseprogram hvor også utbredelse av aterosklerose i kartreet kan studeres mer detaljert enn det som gjøres rutinemessig ved sykehus i dag. Dette vil bli gjort for å vurdere om pasienter med høyt blodtrykk har en annen aterosklerose profil i hjertet enn pasienter med normalt blodtrykk. Det jobbes med å søke midler til å skaffe denne programvaren.

Pasientene som inngår i prosjektet vil bli fulgt opp i 5 år med tanke på hjerte- og karhendelser (slag, hjerteinfarkt, kardiovaskulær død) gjennom det regionale Hjerte-kar-slagregistret i Helseregion Vest. Dette for å bedømme hva slags prognostisk betydning høyt blodtrykk har i denne pasientgruppen.

Det er påvist i dyreeksperimentelle undersøkelser at høyt blodtrykk er årsak til at de minste blodårene i hjertet, som forsyner de separate hjertemuskelcellene med blod, blir ødelagt. Muskelcellene blir erstattet av bindevev og hjertemuskelen blir stivere. Disse små blodårene, kapillærer i medisinsk fagspråk, kan ikke undersøkes med en røntgenkontrastundersøkelse. Det er mulig at pasienter med høyt blodtrykk som plages med brystmerter uten at det påvises betydningsfulle innsnevninger i de store kranspulsårer i hjertet har forandringer i kapillærene og har en økt andel bindevev i hjertemuskelen sammenlignet med friske personer. Det jobbes med å søke midler til å undersøke dette nærmere med magnettomografisk undersøkelse (MRI).



## G-protein coupled receptors in hypertension

Prosjektansvarlig: **Øyvind Brune Vågnes** (Oyvind.Vagnes@mbi.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### G-protein koplare reseptorar og hypertensjon

**Høgt blodtrykk eller hypertensjon medfører ein stor påkjenning og slitasje på hjarte-blodkarsystemet. Høgt blodtrykk er difor ein hovud årsak til hjarte og karsjukdommar. Det viktigaste organet for regulering av blodtrykk er nyrene. Vi har studert korleis blodstraumen gjennom nyrene og dermed nyrefunksjonen vert regulert.**

Regulering av nyrefunksjon skjer mellom anna ved at blodstraumen gjennom nyrene vert endra. Ein måte dette skjer på er ved at kroppen skil ut ulike signalstoff. Desse stoffa vert skilt ut som ein respons på ulike situasjonar i kroppen. Eksempel på dette kan til dømes vere lavt inntak av drikke. Kroppen vil då sende ut signalstoff som reduserer utskiljinga av urin frå nyrene. Desse signalstoffa set seg på ulike mottakarprotein på t.d. glatte muskelceller i blodkarveggen. Desse mottakarprotein kallar vi reseptorar. Det finnst mange ulike typar av desse reseptorane. Den største og viktigaste gruppa av reseptorar er den vi kallar g-protein koplare reseptorar. Dette er ei gruppe av protein som ein finn igjen i alle livsformer. Dei har ein svær konservert tre dimensjonal struktur og er involvert i dei fleste typar fysiologiske prosessar. Dei ulike g-protein koplare reseptorane fungerer sjølvstendig, dei kan forsterke kvarandre eller motverke kvarandre. Måten dei fungerer på er difor svært kompleks. Vi har studert fleire av desse reseptorane og korleis dei opptre ved etableringa av høgt blodtrykk. I ein dyremodell for arveleg høgt blodtrykk har vi funne at ein av desse reseptorane (vasopressin reseptor V1a) er produsert i auka mengde i den perioden då det høge blodtrykket etablerar seg. Signaliseringa gjennom reseptoren er også auka i denne perioden. I ein anna modell for høgt blodtrykk der den eine av nyrearteriane har fått ein innsnevring (nyrearterie stenose) har vi funne ein unormal regulering av ein reseptor som er viktig for regulering av blodstraumen (At1a). Denne reseptoren vert vanlegvis nedregulert ved høg stimulering. Dette ser ikkje ut til å skje i denne modellen. Langtidsstudier har vist at den blodkarssamantrekande funksjonen av angiotensin II At1 reseptor en er avhengig av ein annan g-protein koplare reseptor, tromboksan reseptor Tx. Vi har studert At1 effekten på rottenyrer og har funne at i korttidsstimulering (90 min) har Tx reseptoren ingen innverknad på effekten av angiotensin II. Samspelet mellom dei to reseptorane opptre berre i langtidssamanheng.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Vågnes ØB, Iversen BM, Arendshorst WJ

Short-term ANG II produces renal vasoconstriction independent of TP receptor activation and TxA2/isoprostane production.

Am J Physiol Renal Physiol 2007 Sep;293(3):F860-7. Epub 2007 jun 13

PMID: 17567934

## Treatment resistant depression in bipolar disorder - A randomized controlled trial of electroconvulsive therapy

Prosjektansvarlig: **Ketil Joachim Ødegaard** (keti@haukeland.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Opptreppingsplanen for psykisk helse.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### ECT in treatment resistant depression in bipolar disorder

**Undertegnede har i 2007 vært ansatt i prosjektet: Treatment resistant depression in bipolar disorder - A randomized controlled trial of ECT (heretter kalt ECT-prosjektet) i 50 % stilling etter at jeg fikk omgjort mitt postdoktorstipend fra 3 år 100 % til 6 år 50 % stilling (etter avtale med samarbeidsorganet).**

I løpet av 2007 har prosjektet blitt tildelt driftsmidler fra depresjonsnettverket i Helse Vest RHF etter søknad fra prosjektleder Dag Neckelmann. Disse midlene har blant annet gjort det mulig å ansette overlege Ute Kessler fra Haukeland Universitetssykehus som daglig leder for prosjektet i 50 % stilling. Fra sommeren 2007 har prosjektleder Dag Neckelmann vært sykemeldt og styret i prosjektet har konstituert Førsteamanuensis Gunnar Morken fra NTNU som prosjektleder frem til sommeren 2008. Ute Kessler har levert årsrapport for hele prosjektet slik at det her kun oppsummeres de viktigste punktene. Prosjektleder Dag Neckelmann og undertegnede har utarbeidet en søknad til Depresjonsnettverket, og fått tildelt midler til driften av ECT-prosjektet (ECT prosjektet fikk ikke midler tildelt 1.12.06 fra Samarbeidsorganet, selv om undertegnede fikk stipend fra 1.1.07). ECT-prosjektet ble rangert som Depresjonsnettverkets viktigste satsningsprosjekt, og ble tildelt midler i konkurranse med de tilsvarende angst og psykose nettverkene i Helse Vest.

Parallelt har det vært avholdt samarbeidsmøter med de deltagende sentrene fra hele Norge (i alt 4 møter), og det er etablert en styringsgruppe bestående av Prosjektleder: Dag Neckelmann (Helse-Bergen), konst. prosjektleder Gunnar Morken (NTNU), Ole Andreassen (Ullevål, professor), Ulrik Malt (Rikshospitalet, professor), Per Bergsholm (Førde, Førsteamanuensis), Helle Schøyen (Stavanger, PhD-kandidat), Ute Kessler (Helse-Bergen, daglig leder) og Ketil Ødegaard (Helse- Bergen, Postdoktor).

Styret har i løpet av 2007:

1. Avholdt flere styremøter for å avklare den endelige protokollen, samt sikre fremdrift i prosjektet under prosjektleders sykefravær.
2. Arrangert samarbeidsmøter med de deltagende sentrene i denne nasjonale multisenter studien, og fått avklart endelig hvilke sentre som deltar i studien (se årsrapport for studien ved Ute Kessler)
3. Utarbeidet en endelig versjon av protokollen.
  - a. Inkluderer en avklaring av nevropsykologien.
  - b. Oversettelse til norsk av alle skåringsskjema
4. Utarbeidet og sendt inn søknad om REK godkjenning (bekreftet OK til konst. prosjektleder for noen dager siden).
5. Det er utarbeidet søknad til Statens legemiddelverk og EU, er under innsending i disse dager.
6. Det er satt opp møter for intermitterende trening på skåringsskjema for symptomer og for nevropsykologi.
7. Planlagt oppstart 01.04.08 med oppstartsmøte like før med gjennomgang av ECT-metoder etc.

Forøvrig har undertegnede vært ved University of California, San Diego (USCD) på utenlandsopphold siden 15. juli 2007 etter invitasjon av Professor Hagop Akiskal og John Kelsoe. Begge regnes blant verdens fremste eksperter på affektive/bipolare lidelser (henholdsvis klinisk og genetisk), og formålet med oppholdet her har vært å tilegne meg kunnskap om og etablere samarbeid i forhold til postdoktorprosjektet mitt. Så langt har oppholdet ført til at to artikler er publisert, og at to artikler er innsendt i samarbeid med forskere fra USCD. Selv om disse artiklene ikke er direkte relatert til ECT-prosjektet (derfor ikke lagt til under pkt. A), er de klart tematisk beslektet.

Forskningsprosjekt 911005

## Genmarkører og nye behandlingsstrategier ved urogenital kreft (GATES)

Prosjektansvarlig: Lars A. Akslen (lars.akslen@gades.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Målsettingen med prosjektet har vært å påvise nye molekulære markører for kreftsykdom, og å vurdere klinisk nytte av disse. Studier av mønstre for genuttrykk i prostatacancer og endometriecancer har påvist flere nye markører som bidrar til å påvise de mest aggressive kreftsvulster, og dette kan få stor betydning for klinisk håndtering av pasienter. En rekke resultater er publisert fra prosjektet, flere studier pågår, og det er etablert meget fruktbart samarbeid med forskningsgrupper i USA.**

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 molekulære endringer som kan være aktuelle kandidater for målrettet (molekulær) 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 vurderes nå videre i oppfølgingsstudier. Det er bygget opp en biobank med over 1000 kasus som benyttes i studiene, og det er etablert molekulær-patologiske metoder for å bekrefte betydningen av de funn en gjør i mikromatriseanalysene.

Det er særlig utført studier av kreft i prostata og livmor (endometrium). I prostataprojektet har vi påvist kjente og ukjente gener som kan ha stor betydning for diagnostisk og prognostisk vurdering, og vi har gjort funn som ikke tidligere er beskrevet. Dette er særlig relatert til overekspresjon av ERG proteinet, en ny og sentral markør for prostatacancer (flere arbeider publisert). Siste år har vi publisert arbeider på en ny biologisk markør som predikerer prognose og som kan være aktuell i behandlingssammenheng (SIM-2) Halvorsen et al., 2007). Et arbeid på ERG-relaterte sekvenser i urin og mulig diagnostisk nytte er innsendt (Rostad et al., submitted). Våre funn (ERG, SIM2) bearbeides videre i eksperimentelle modeller.

I endometrieprojektet er det funnet unike genprofiler for aggressiv sykdom, og vi har påvist en rekke enkeltgener som har betydning. Videre analyserer vi multiple genavvik (SNP arrays) i et samarbeid med grupper i USA (Salvesen et al.). Studier av angiogenese og hypoxiaktivering pågår, og her foreligger også samarbeid med USA (Bredholt et al.). Tilsvarende er det påvist unike mønstre for genaktivering relatert til karinnvekst, en tidlig metastasemarkør, i endometrie-karsinomer (Mannelqvist et al.). Nye resultater foreligger og bearbeides for publisering.

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 direkte betydning for klinisk vurdering av pasienter. I tillegg gir funnene økt forståelse for de molekulære 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, Harvard University; University of Washington).

### **6 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Rostad K, Mannelqvist M, Halvorsen OJ, Oyan AM, Bør TH, Stordrange L, Olsen S, Haukaas SA, Lin B, Hood L, Jonassen I, Akslen LA, Kalland KH  
ERG upregulation and related ETS transcription factors in prostate cancer.  
Int J Oncol 2007 Jan;30(1):19-32.  
PMID: 17143509

Halvorsen OJ, Rostad K, Øyan AM, Puntervoll H, Bø TH, Stordrange L, Olsen S, Haukaas SA, Hood L, Jonassen I, Kalland KH, Akslen LA

Increased expression of SIM2-s protein is a novel marker of aggressive prostate cancer.

Clin Cancer Res 2007 Feb;13(3):892-7.

PMID: 17289882

Petersen K, Oyan AM, Rostad K, Olsen S, Bø TH, Salvesen HB, Gjertsen BT, Bruserud O, Halvorsen OJ, Akslen LA, Steen VM, Jonassen I, Kalland KH

Comparison of nucleic acid targets prepared from total RNA or poly(A) RNA for DNA oligonucleotide microarray hybridization.

Anal Biochem 2007 Jul;366(1):46-58. Epub 2007 mar 18

PMID: 17449007

Tischkowitz M, Brunet JS, Bégin LR, Huntsman DG, Cheang MC, Akslen LA, Nielsen TO, Foulkes WD

Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer.

BMC Cancer 2007;7():134. Epub 2007 jul 24

PMID: 17650314

Gravdal K, Halvorsen OJ, Haukaas SA, Akslen LA

A switch from E-cadherin to N-cadherin expression indicates epithelial to mesenchymal transition and is of strong and independent importance for the progress of prostate cancer.

Clin Cancer Res 2007 Dec;13(23):7003-11.

PMID: 18056176

Nalwoga H, Arnes JB, Wabinga H, Akslen LA

Frequency of the basal-like phenotype in African breast cancer.

APMIS 2007 Dec;115(12):1391-9.

PMID: 18184410

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Naumov GN, Watnick RS, Almog N, Akslen LA, Folkman J.

A model of human tumor dormancy: an angiogenic escape from the nonangiogenic phenotype.

J Natl Cancer Inst. 2007;99(4):331-2 (response to correspondence).

### **2 doktorgrader er avlagt i 2007**

Ingeborg Margrethe Bachmann

Biological Markers in Cutaneous Melanoma. A study with special focus on cell cycle regulation, cell adhesion proteins and tumor

Disputert: Mai 2007

Hovedveileder: Lars A. Akslen

Ole J. Halvorsen

Molecular and Prognostic Markers in Prostate Cancer. A study of cell-cycle regulators, angiogenesis and candidate markers

Disputert: November 2007

Hovedveileder: Lars A. Akslen

Forskningsprosjekt 911194

## Venepunksjon versus hæl-lansett ved blodprøvetaking hos nyfødte

Prosjektansvarlig: **Andreas Andreassen** (andreas.andreassen@helse-fonna.no), Helse Fonna HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Blodprøvetaking hos nyfødte er en smertefull prosedyre, og må tilstrebes å gjøres så skånsomt som mulig. Prosjektet sammenligner to vanlige måter for blodprøvetaking.**

Ved blodprøvetaking hos nyfødte har det tradisjonelt vært benyttet stikk i hælen. Blodprøve fra en vene på håndbaken, på foten eller i hodet benyttes som alternativ ved et økende antall sykehus. Dokumentasjonen for at dette er en mer skånsom måte er mangelfull.

Bedømming av smerterespons hos et nyfødt barn er vanskelig, og det er utviklet flere ulike metoder for å kunne sammenligne smertereaksjonen hos nyfødte barn. Smertelindring hos nyfødte har også vært mangelfull, og det har først de senere årene blitt økende forståelse for behov for smertelindring hos nyfødte barn ved antatt smertefulle prosedyrer. Det er vist at en blanding med vanlig sukkervann er effektiv for reduksjon av smertereaksjonen.

Prosjektet tar sikte på å vise om der blir mindre smerterespons hos et nyfødt barn dersom det stikkes i en vene. Vi har benyttet et smertereaksjonsverktøy kalt PIPP (Premature Infant Pain Profile). Alle nyfødte barn tar Føllings prøve, en prøve for undersøkelse på visse medfødte stoffskiftesykdommer. Vi har undersøkt smertereaksjonen hos 160 av disse barna. De har blitt delt til enten hælstikk eller venepunksjon. De har blitt videofilmet i forbindelse med blodprøvetakingen. I forbindelse med stikket har det blitt gitt sukkervannløsning. Både stikking og videofilming har blitt utført av sykepleiere ved vår nyfødtavdeling.

Vi har deretter vurdert videoopptaket i henhold til PIPP. Datainnsamlingen ble ferdig sommeren 2007, og arbeidet med vurdering av smertereaksjonen er nå avsluttet. I løpet av våren 2008 vil data bli bearbeidet, slik at vi forventer endelige resultater fra undersøkelsen i løpet av sommeren eller høsten 2008.

Forskningsprosjekt 911282

## Tumorbiologiske markører ved aggressive melanomer

Prosjektansvarlig: **Ingeborg M. Bachmann** (ingeborg.bachmann@gades.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Tumorbiologiske markører med malignt melanom

**Økt innsikt i tumorbiologiske mekanismer ved malignt melanom vil kunne bidra til seleksjon av pasienter til målrettet terapi. Vi har studert ulike tumorbiologiske egenskaper i maligne melanom med spesielt fokus på betydningen for prognose. Videre har vi etablert en forskningsbiobank for arvelig melanom for kliniske og molekylærpatologiske studier.**

Malignt melanom (føflekkreft) har vist betydelig økt forekomst de senere år og i Norge diagnostiseres nå over 1100 nye tilfeller per år. Metastasepotensialet øker ved tykke melanom i vertikal vekstfase, i motsetning til melanom som er i horisontal vekstfase. Det er uklart hvilke faktorer som er avgjørende for utvikling av invasive egenskaper, og hvilke tumorbiologiske markører som best kan påvise denne transformasjonen på et tidligst mulig stadium.

Cadheriner er proteiner som danner kontakt mellom celler og bidrar til å opprettholde vevsstruktur. Endring i cadherinprofil vil kunne påvirke cellenes evne til å invadere vev, og for maligne melanomer er det postulert at cellene skifter fra uttrykk av E-cadherin til N-cadherin ("cadherin switch"), og at dette medfører økt evne til invasjon og metastasering. I det aktuelle prosjektet har vi vist at endret uttrykk av proteinet  $\beta$ -catenin og skift fra ekspresjon av E- til P-cadherin har betydning for vekst og prognose ved malignt melanom. Vi har også påvist nye sammenhenger mellom overflatemolekylet av-integrin og forekomst av nekrose, av betydning for pasientens prognose.

Regulering av cellesyklus spiller en viktig rolle både for initiering og vekst av tumor. Publiserte studier, også våre egne, bekrefter betydningen av cellesyklusregulatoren p16 for malignitetsutviklingen i melanomer, men årsaken til inaktivering er fremdeles uklar. Det er sannsynlig at forandringer i genuttrykk som ikke direkte skyldes endring i cellenes DNA (epigenetiske forandringer) er av betydning. Vi har hittil studert to sentrale proteiner, EZH2 og BMI-1, som knyttes både til cellesykluskontroll og til en mulig stamcellesignatur for melanomceller. Vi har påvist sammenheng mellom uttrykk av EZH2 og dårlig prognose ved malignt melanom og andre kreftformer. BMI-1 ble funnet å være beskyttende i prognostisk sammenheng i vår studie, som er den første som beskriver uttrykket av dette proteinet i melanomer.

Økt cellulær proliferasjon er et av kjennetegnene ved cancer. Ved malignt melanom er det vist at høyt uttrykk av proliferasjonsmarkøren Ki-67 er assosiert med dårlig prognose. Høyt antall mitotiske celler har også vært knyttet til dårlig prognose og mitosetall er av enkelte foreslått inkorporert i TNM-klassifikasjonen ved lokalisert malignt melanom. Vi har studert mitotisk aktivitet i nodulære melanom og påvist sammenheng med prognose. Vi har nå påbegynt kartlegging av andre proliferasjonsmarkører som MCM4 og mitosin.

Det antas at 2-10 % av kutane maligne melanom forekommer som ledd i arvelig disposisjon, men i Norge er dette lite kartlagt. Hittil er det først og fremst enkeltgenmutasjoner i gener viktige for cellesyklusregulering (CDKN2a/p16 og CDK4) som har vært knyttet til arvelig malignt melanom. Det eksisterer kun et fåtall familier i verdenslitteraturen med påvist mutasjon i genet for CDK4, og den største av disse familiene har utgangspunkt på Vestlandet. Denne familien danner grunnlag for et klinisk prosjekt i samarbeid med Hudavdelingen og Avdeling for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland universitetssjukehus, og Rikshospitalet med kartlegging av fenotype og screening for mutasjon i de kjente melanomdisponerte gener. Videre er det etablert en forskningsbiobank med tanke på molekylærgenetiske undersøkelser, og for å kartlegge mulige kofaktorer for melanomutvikling hos disponerte individ. I første omgang undersøkes status for polymorfismer i MC1R (melanocortin 1-receptor), som er viktig for regulering av hud- og hårfarge. I

neste fase planlegges mikromatrisestudier med sammenlikning av genuttrykk i nevi hos pasienter med og uten bærertilstand av mutasjon i genet for CDK4.

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Bachmann IM, Puntervoll HE, Otte AP, Akslen LA

Loss of BMI-1 expression is important for the development and progression of malignant melanoma  
ECP 2007

Bachmann IM, Straume O, Naumov GN, Akslen LA

Tumor necrosis is associated with increased  $\alpha\beta 3$  expression and poor prognosis in cutaneous melanoma  
AACR 2007

### **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Ingeborg M. Bachmann

Biological Markers in Cutaneous Melanoma

Disputert: Mai 2007

Hovedveileder: Lars A. Akslen

Forskningsprosjekt 911220

## Use of transgenic mouse models to explore gene regulatory mechanisms in vivo

Prosjektansvarlig: **Marit Bakke** (Marit.Bakke@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

**Alle celler inneholder det samme genetiske materiale, men ulike vev behandler den informasjonen som ligger i DNA forskjellig. Dette skjer gjennom påvirkning av proteiner og kjemiske endringer i DNA. Med dette prosjektet forsøker vi å kartlegge de molekylære mekanismene for å øke kunnskapen om sykdommer som forårsakes av feil i disse prosessene.**

Formålet med dette forskningsprosjektet er å forstå hvordan uttrykk av gener reguleres og hvordan dette leder til utvikling av ulike organer. Under fosterutviklingen er det særlig viktig å kontrollere proliferasjon og differensiering av celler, og for disse prosessene er samspillet mellom transkripsjonsfaktorer viktig. (Transkripsjonsfaktorer er proteiner som virker på DNA og kontrollerer uttrykket av gener). I løpet av de siste årene har vi kartlagt molekylære mekanismer som styrer aktiviteten til en transkripsjonsfaktor (SF-1) som er nødvendig for utvikling av binyrer og gonader og for kjønnsutvikling. Vi har funnet at SF-1 overfører signaler i form av fosforylering og har identifisert den kinasen som utøver dette. Videre har vi funnet at genet som koder for SF-1 reguleres av DNA metylering (såkalt epigenetisk regulering) og har også identifisert noen av de proteinene som binder til SF-1 genet og kontrollerer transkripsjonen. Disse faktorene er avgjørende for at celler på en korrekt måte skal kunne regulere hvor ofte de deler seg. Til sammen gir resultatene oss en bedre forståelse for hvordan celler påvirkes av ytre stimuli og hvordan gener endrer uttrykksmønster i respons til signaler i cellen. Slik kunnskap bidrar til en økt forståelse av basale cellulære prosesser som ofte er ukontrollerte i sykdommer, og er dermed nødvendig for at vi fremtiden skal kunne utvikle skreddersydde medikamenter.

Bevilgningen fra Samarbeidsorganet/Helse vest har gjort det mulig å utvikle flere omfattende prosjekter hvor flere grupper fra det basale og kliniske forskningsmiljøet i Bergen deltar, og har dermed bidratt til å øke samarbeidet mellom disse gruppene. Bevilgningen har også vært avgjørende for fullførelsen av Marte Rustens doktoravhandling som forelå i november 2007.

Artikkel som er publisert (Electronic ahead of printed version)

Lewis AE, Rusten M, Hoivik EA, Vikse EL, Hansson ML, Wallberg AE, Bakke M  
Phosphorylation of steroidogenic factor 1 is mediated by cyclin-dependent kinase 7.  
Mol Endocrinol 2008 Jan;22(1):91-104. Epub 2007 sep 27  
PMID: 17901130

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Hoivik E, Aumo L, Aesoy R, Perrett R, Hanley N, Bakke M  
Methylation of the Steroidogenic factor oiodg1 promoter  
Endo 2007 proceedings, P4-226, side 726

### **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Marte Rusten  
Regulation of Steroidogenic Factor-1 Dependent Transcription by cAMP-signaling and Phosphorylation  
Disputert: November 2007  
Hovedveileder: Marit Bakke



Forskningsprosjekt 911306

## **Chronic respiratory disease; Genes and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)**

Prosjektansvarlig: **Per Bakke** (per.bakke@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### **Gener og Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)**

**Ulike gener koder for ulike sider av KOLS. Når man skal bruke røntgen (HRCT) for å karakterisere KOLS pasienter må man ta hensyn til at HRCT funnene varierer med kjønn, alder og røykevaner**

Den viktigste risikofaktoren for kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er røyking. Men bare mellom 15 og 50 % av røykerne vil utvikle KOLS. Det indikerer at også andre faktorer er av betydning. Man vet at det er en familiær opphopning av KOLS. Det er nærliggende å tro at enkelte røykere er arvelig disponert for å utvikle KOLS.

Vi har funnet flere gener som koder for KOLS, blant annet SERPINE 2 som man tror påvirker utviklingen av lungene i fosterliv og barneår. Muligheten er tilstedet for at dette er tilfeldige sammenhenger. En måte å sjekke om det er tilfeldig eller ikke, er å gjenta analysene i et annet datasett fra en annen befolkning. Hvis man finner det samme resultatet i begge data materialene, styrker det antagelsen at dette er en reell sammenheng. Vi har samarbeidet med amerikanske forskere og kunne påvise SERPINE 2 genet både i befolkningen i Hordaland og i et amerikansk materiale.

Man vet at KOLS er en sammensatt sykdom. Noen pasienter plages mest av kronisk bronkitt (hoste og oppspytt), andre av emfysem (jevnt tungpusthet), mens andre igjen har et mer svingende forløp med varierende luftstrømsobstruksjon. Man kan tenke seg at ulike gener koder for disse forskjellige sykdomsbildene ved KOLS. Foreløpige resultater tyder på at ved å gruppere KOLS pasientene i slike undergrupper, kan man finne flere gener som er relatert til sykdommen. Disse resultatene vil bli presentert ved en lungekongress i USA til våren.

Vi holder videre på å undersøke muligheten av å bruke computertomografi av lungene (HRCT) som en måte å undergruppere KOLS pasientene på. For å kunne gjøre det må en først kjenne til hvordan HRCT bildene normalt varierer gjennom livet, mellom kjønnene og mot røykevaner. Analysene tyder på at når man skal sammenligne ulike gener mot HRCT funn i forskjellige datamaterialer, må man ta hensyn til variasjon i kjønns-, og alders- sammensetningen i befolkningen hvor datamaterialene stammer fra. Også forekomsten av røyking spiller en rolle her.

#### **5 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS  
Exposure to environmental tobacco smoke in a general population.  
Respir Med 2007 Feb;101(2):277-85. Epub 2006 jun 30  
PMID: 16814538

Voll-Aanerud M, Eagan TM, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS  
Changes in respiratory symptoms and health-related quality of life.  
Chest 2007 Jun;131(6):1890-7. Epub 2007 mai 15  
PMID: 17505046

Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Gulsvik A  
Bronchodilator response to adrenergic beta2-agonists: relationship to symptoms in an adult community.  
Respir Med 2007 Jun;101(6):1183-90. Epub 2006 des 22  
PMID: 17188486

Johannessen A, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A  
Feasible and simple exclusion criteria for pulmonary reference populations.  
Thorax 2007 Sep;62(9):792-8. Epub 2007 mar 27  
PMID: 17389756

Zhu G, Warren L, Aponte J, Gulsvik A, Bakke P, Anderson WH, Lomas DA, Silverman EK, Pillai SG, International COPD  
Genetics Network (ICGN) Investigators  
The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease in two large populations.  
Am J Respir Crit Care Med 2007 Jul;176(2):167-73. Epub 2007 apr 19  
PMID: 17446335

## Rasjonale for væsketerapi og inotropisk støtte hos nyfødte premature barn med hypotensjon

Prosjektansvarlig: **Ansgar Berg** (ansgar.berg@pedi.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Hypotensjon hos nyfødte barn

**Lavt blodtrykk enten som følge av hypovolemi (lavt blodtrykk) og/eller nedsatt blodkarfunksjon (perifer evne til å regulere blodtrykk) er en viktig årsak til økt sykkelighet hos nyfødte og spesielt fortidlig fødte barn. Prosjektet har til hensikt å evaluere de ulike årsakene (hjerterfunksjon, væskebalanse, blodkarfunksjon) hos syke nyfødte barn.**

Lavt blodtrykk enten som følge av hypovolemi, nedsatt hjerterfunksjon og/eller perifer vaskulær dysfunksjon er en viktig årsak til økt sykkelighet hos syke nyfødte og fortidlig fødte barn. Umodne organsystemer gjør den kliniske vurderingen av årsaken til det lave blodtrykket vanskelig og det foreligger ingen gode objektive kliniske metoder til å vurdere det sirkulerende volum. Hypovolemi kan skyldes en forstyrret væskefordeling mellom de ulike væskerom i kroppen. Nedsatt hjerterfunksjon kan skyldes nedsatt koronar perfusjon og/eller myokard funksjon. Lavt blodtrykk kan skyldes nedsatt blodkarfunksjon. Prosjektet ønsker å belyse disse prinsipielt 3 ulike årsakene til hypotensjon og ved følgende delprosjekter.

Delprosjekt 1: Reguleringen av blodforsyningen til hjertet hos syke nyfødte og premature. Studiet har etablert non-invasive metoder til å måle koronar perfusjon hos nyfødte barn. Normalverdier for koronarflow hos nyfødte er innhentet og data er under bearbeiding. Studier av koronarperfusjon hos syke nyfødte barn med alvorlig medfødte hjertefeil som gjennomgår kirurgisk korreksjon og bruk av hjerte-lungemaskin viser betydelig nedsatt evne til autoregulering i dagene etter operasjon noe som kan forklare hypotensjonen de første dager postoperativt.

Delprosjekt 2: Måling av kolloid osmotisk trykk og proteindistribusjon i plasma og vevsvæske hos barn. Kolloid osmotisk trykk i plasma (COPp) og interstitiet (COPi) er viktige faktorer i transkapillær væskebalanse. Lavt COPp favoriserer væsketransport fra blodbanen til vevsvæsken og kan føre til ødem (akkumulering av vevsvæske). Kunnskap om COP i plasma og vevsvæske er derfor sentrale ved hypotensjon. Normaldata for barn mangler helt og studiets målsetting er i første omgang å etablere metoder for å samle vevsvæske ved hjelp av vekemetoden. Prosjektet har nå etablert metoden for barn mellom 2-15 år og innsamling av data i de ulike aldersgrupper pågår.

Delprosjekt 3: Non-invasiv måling av mikro- og makrovaskulær perifer endotelfunksjon hos nyfødte barn. Hypotensjon hos syke barn kan skyldes endoteldysfunksjon og manglende evne til å regulere perifer vaskulær motstand. I litteraturen er ulike metoder brukt for å studere endotelfunksjonen hos barn og hos nyfødte er kun endotelfunksjon i mikrokår (hud) studert. Hos syke nyfødte med sepsis og hypotensjon har tidligere studier vist en mikrovaskulær dysfunksjon, men betydningen av dette funnet er vanskelig å tolke da perifer motstand reguleres på arteriolenivå. Prosjektet er et metodestudie som sammenlikner to metoder for måling av endotelfunksjon hos nyfødte. Metodene er laserDoppler flowmetri med iontoforeseteknikk (mikrokår) og ultralydmålt post-okkusiv mediert vasodilatasjon (FDM) i store arterier. Metodene er etablert hos nyfødte og pasientinkludering pågår.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Aburawi EH, Berg A, Liuba P, Pesonen E

Effects of cardiopulmonary bypass surgery on coronary flow in children assessed with transthoracic Doppler echocardiography. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007 Aug;293(2):H1138-43. Epub 2007 mai 4  
PMID: 17483244

Aburawi EH, Liuba P, Berg A, Pesonen E

A transthoracic Doppler echocardiography study of C-reactive protein and coronary microcirculation in children after open heart surgery. Cardiol Young 2007 Oct;17(5):472-7. Epub 2007 jul 18  
PMID: 17634161

Berg A, Pesonen E

Is increased intima-media thickness associated with preatherosclerotic changes in intrauterine growth restricted newborns?-  
Reply.

Acta Paediatr 2007 Dec;96(12):1859.

PMID: 18001343

Forskningsprosjekt 911112

## Tverrfaglig forskning på kost, fordøyelse og helse.

Prosjektansvarlig: **Arnold Berstad** (arnold.berstad@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### Tverrfaglig forskning på matoverfølsomhet

**Matoverfølsomhet er et økende problem. Plagene er ofte betydelige og livskvaliteten dårlig. Årsaken er komplisert med sentrale (kognitive) og perifere (immunologiske) mekanismer. Vår tverrfaglige tilnærming er derfor optimal, men alternativ terapi blomstrer og stortingsmeldinger har uttalt at forskning skal prioriteres.**

Melk- og melintoleranse dominerer, men allergi (i alle fall IgE-mediert) er sjelden. Problemene lar seg ofte heller ikke reproducere ved dobbelblindtesting. Inntak av tungt fordøyelige, men fermenterbare karbohydrater, derimot, reproducerer ofte pasientenes plager. Denne karbohydratintoleransen kan skyldes fermenteringsproblemer, dvs. den bakterielle flora og dens funksjon i tykktarmen. Antibiotika hjelper på kort sikt, men på lengre sikt gjør de problemene som regel bare verre. Tykktarmens fermenteringskapasitet kan overbelastes ved rask passasje gjennom tynntarmen. Det er trolig årsaken til, for eksempel, mye av post-giardia-plagene da karbohydratintoleranse er typisk for disse pasientene. Men stress og allergi kan gi akkurat de samme problemene. Selv om symptomene kommer fra tykktarmen, kan årsaken ligge i tynntarmsfunksjonen. Symptomene blir da de samme enten det er parasitter, stress eller allergi som ligger bak. Dette er nå emnet for en rekke doktor- og mastergradsarbeider. Vi har etablert flere nye metoder for kliniske studier av avføringsproblemer, blant annet med dialyseballong i endetarmen for analyse av prostaglandin (som gir kraftige og smertefulle tarmkontraksjoner) og "mucosal patch technique" for analyse av nitrogenoksyd og cytokiner etter provokasjon i endetarmen (med melk og hvetemel).

Vi behandler med havregrynsgrøt (som gir gunstig tykktarmsflora) og selolje (som hemmer prostaglandindannelse). På flere måter er vi nå kommet lengst i hele verden på området. Vi har også etablert musemodell for matallergi og er med på et større prosjekt angående kveis- (Anisakis-) allergi.

Vi har et godt samarbeid med psykologer, psykiatere (nær 50 % av pasientene får en psykiatrisk diagnose) og ernæringsforskere (spesielt ved NIFES). Våre problemstillinger egner seg godt for masterstudier, både i klinisk og ikke-klinisk ernæringsfysiologi. Vi har derfor fått en sentral posisjon i de nye ernæringsstudiene ved Universitetet i Bergen.

### **8 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Gilja OH, Hatlebakk JG, Odegaard S, Berstad A, Viola I, Giertsen C, Hausken T, Gregersen H  
Advanced imaging and visualization in gastrointestinal disorders.  
World J Gastroenterol 2007 Mar;13(9):1408-21.  
PMID: 17457973

Lunding JA, Gilja OH, Hausken T, Bayati A, Mattsson H, Berstad A  
Distension-induced gastric accommodation in functional dyspepsia: effect of autonomic manipulation.  
Neurogastroenterol Motil 2007 May;19(5):365-75.  
PMID: 17509018

Morken MH, Berstad AE, Nysaeter G, Berstad A  
Intestinal gas in plain abdominal radiographs does not correlate with symptoms after lactulose challenge.  
Eur J Gastroenterol Hepatol 2007 Jul;19(7):589-93.  
PMID: 17556907

Araujo P, Bjørkkjaer T, Berstad A, Frøyland L  
Improved quantification of prostaglandins in biological samples by optimizing simultaneously the relationship eicosanoid/internal standard and using liquid chromatography tandem mass spectrometry.  
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2007 Jul;77(1):9-13. Epub 2007 jul 13  
PMID: 17631990

Hjelland IE, Svebak S, Berstad A, Flatabø G, Hausken T  
Breathing exercises with vagal biofeedback may benefit patients with functional dyspepsia.  
Scand J Gastroenterol 2007 Sep;42(9):1054-62.  
PMID: 17710670

Gilja OH, Tefera S, Berstad A, Olafsdottir E  
Impaired gastric accommodation in children.  
Neurogastroenterol Motil 2007 Sep;19(9):778; author reply 779.  
PMID: 17727396

Morken MH, Nysaeter G, Strand EA, Hausken T, Berstad A  
Lactulose breath test results in patients with persistent abdominal symptoms following Giardia lamblia infection.  
Scand J Gastroenterol 2007 Oct. Epub 2007 okt 18  
PMID: 17943632

Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G  
Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases.  
Inflamm Bowel Dis 2007 Dec;13(12):1545-53.  
PMID: 17985376

### **8 forskningspublikasjoner i 2007**

Eliann Øynes  
Psykologiske faktorer relatert til matoverfølsomhet.  
Master i ernæring, IFI, UiB 2007

Birgitte Frøvik  
Symptomer og malabsorpsjon hos pasienter med selvrappportert matoverfølsomhet.  
Master i ernæring, IFI, UiB 2007

Gregersen K, Frøyland L, Berstad A, Araujo P.  
Direct determination of serotonin in gut lavage fluid by liquid chromatography tandem mass spectrometry.  
doi:10.1016/j.talanta.2007.11.043.

Nysaeter G, Erichsen K, Milde AM, Colas E, Kristoffersen E, Berstad A.  
Effect of live Salmonella Ty21a in dextran sulfate sodium-induced colitis  
Drug Target Insights 2007; 2: 221-228.

Berstad A.  
Feriemage kan være stressmage.  
Fordøyelsen 2007; 20: 6.

Berstad A, Brandtzæg P, Mortensen E.  
Berstad 1. opponent dr. med. Rasmus Goll, MD: The antral immune response in patients with H. pylori infection.  
UiTø 2007

Berstad A, Thelle D, Villanger O.  
Berstad 1.oppoent PhD-grad: Inger Kristin Larsen: Colorectal cancer screening by flexible sigmoidoscopy.  
UiO, 2007.

Lied, Gülen Arslan  
Gastrointestinal food hypersensitivity: symptoms diagnosis and provocation tests.  
Turk J Gastroenterol 2007; 18: 5-13.

### **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Ina Hjelland  
Lifestyle aspects in functional dyspepsia  
Disputert: April 2007  
Hovedveileder: Trygve Hausken

Forskningsprosjekt 911305

## Vaksinasjon mot IBD: En spennende, ny behandling.

Prosjektansvarlig: **Arnold Berstad** (arnold.berstad@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Vaksinasjon mot IBD: En spennende, ny behandling

**I denne studien ønsker vi å finne ut om Crohns sykdom og ulcerøs colitt kan behandles med vaksine. Bakgrunnen er noen overraskende rapporter fra egne pasienter. Det er en ny tanke. Men nyere forskning taler for at dette er en mulighet.**

Tarmslimhinnen er den delen av kroppen vår som har mest omfattende kontakt med bakterier og andre mikroorganismer. Likevel er det normalt ingen betennelse i tarmveggen. Ved ulcerøs colitt og Crohns sykdom, med et fellesnavn kalt kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD), reagerer immunapparatet i slimhinnen feilaktig på kontakten med normale tarmbakterier. Dette fører til kronisk og i noen tilfeller livsfarlig betennelse.

Vaksine mot visse tarminfeksjoner er velkjent og mye brukt. I dyreforsøk har en også funnet at vaksinekomponenter kan virke beskyttende mot kunstig fremkalt IBD. Vi har brukt ufarlige levende salmonellabakterier fra tyfoidvaksine for å se om det kan hjelpe mot IBD.

10 pasienter med ulcerøs colitt eller Crohns sykdom fikk vanlig vaksinasjonsdose av salmonellabakterier type Ty21a. De svelget en vaksinekapsel 1., 3. og 5. dag. Videre forløp ble registrert i 3 måneder. Det ble signifikant bedring av symptomene allerede etter en uke, og bedringen varte ved. Også når en undersøkte tarmen endoskopisk ble det påvist bedring. Det var en åpen pilotstudie der pasientene brukte sin vanlige behandling i tillegg.

Vi gjorde også en dyrestudie på rotter. Vi gjorde først et forsøk som viste at salmonella Ty21a var ufarlig for rotter, endatil når hver rotte fikk samme dose som voksne mennesker! Dernest framkalte vi IBD hos 16 rotter ved hjelp av dextransulfat i drikkevannet. 8 av disse fikk Ty21a. 16 rotter var kontroll. Symptomer, vekt, blodkultur, blod i avføring, granulocyt marker protein i avføring, makroskopisk og mikroskopisk undersøkelse av tykktarm ble registrert. Vi fant at rottene ble like syke av dextransulfat uavhengig av om de fikk Ty21a eller ikke. Alle IBD-rottene som fikk Ty21a utviklet antistoff mot salmonella. Vi konkluderte med at Ty21a ble tålt godt men hadde ingen signifikant bedrende effekt på dextransulfatcolitt hos rotter.

Begge disse studiene har sine svakheter. Begge har små materialer. Den kliniske pilotstudien er åpen og tillater annen samtidig medikasjon. Noe annet ville likevel vært uetisk på dette tidspunkt fordi vi måtte fokusere maksimalt på pasientsikkerhet. Der var fra før ingen litteratur som viste hvordan denne vaksinen virket inn på IBD verken hos rotter eller mennesker.

Disse forsøkene tyder på at vaksinen er ufarlig ved IBD. Det kan være nyttig kunnskap for IBD-pasienter som skal til endemiske områder for infeksjon med Salmonella typhi. Det er også en mulighet at vaksinen har en terapeutisk effekt ved IBD. Den vil i så fall være en enkel, lettvin og billig behandling, og et svært kjærkomment tillegg til dagens behandling. Det er mulig at en eventuell terapeutisk effekt vil forsterkes om vi kombinerer flere lignende vaksiner. Nå trenger vi en klinisk kontrollert studie for å etterprøve dette.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G  
Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases.  
Inflamm Bowel Dis 2007 Dec;13(12):1545-53.  
PMID: 17985376

**1 forskningspublikasjon i 2007**

Nysæter G, Erichsen K, Milde AM, Colas E, Kristoffersen E, Berstad A.  
Effect of live Salmonella Ty21a in dextran sulfate sodium-induced colitis  
Drug Target Insights 2007; 2: 221-228.



Forskningsprosjekt 911099

## **Eksperimentell terapi og biologiske prinsipper relatert til hjernesvulsters invasjon**

Prosjektansvarlig: **Rolf Bjerkvig** (rolf.bjerkvig@pki.uib.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Senter for genterapi.

Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

### **Hjernesvulsters biologi og utvikling av nye markører for terapi**

**Gruppen har utviklet en rekke modeller for å studere hjernesvulsters biologi. En bruker disse modellene for å finne og validere nye biologiske mekanismer som trer i kraft ved en kreftutvikling. Prosjektet vil gi ny viten som er viktig for utvikling av nye terapeutiske prinsipper ved hjernekreft.**

Gruppen har etablert en rekke modeller hvor en kan variere svulstenes grunnleggende biologiske egenskaper. En har vist at hjernesvulstene kan oppvise en utpreget infiltrativ vekst uten at det dannes nye blodkar, og en har gjennom prosjektet påvist flere hundre funksjonelle proteiner som uttrykkes av de infiltrative kreftcellene. En kartlegger nå hvilke rolle disse proteinene spiller i en kreftutvikling. Arbeidet griper også direkte inn i stamcelleforskning, idet man har kunnet vise at cellene i de ikke-angiogene svulstene uttrykker en rekke nevralt stamcelle egenskaper. Gjennom prosjektet har en også vist at de kreftcellene som har stamcelleegenskaper har større kjemoresistens sammenlignet med de cellene som er avledet fra dem. Gruppen har i 2007 implementert såkalt "high throughput" proteomikk teknologi, for å identifisere nye proteiner som kreftcellene uttrykker. Hensikten er nå og validere de mest interessante proteinene, i klinisk materiale og finne ut hvilke funksjonell betydning de har i en tumor utvikling.

Gruppen er alene om å ha utviklet en ny immundefekt dyremodell som uttrykker et fluorescerende protein (eGFP). En har vist at humane tumores som uttrykker dsRed (lenticiral genoverføring) kan etableres i disse dyrene. Røde kreftsvulster har således blitt etablert i grønne dyr. Dette gir en unik mulighet til å kartlegge hvordan svulstcellene kommuniserer med vertsvevet. En slik kommunikasjon er viktig i en kreftutvikling. Metodene som er utviklet vil danne grunnlag for utvikling av nye terapeutiske prinsipper ved hjernekreft.

#### **6 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Thorsen F, Enger PØ, Wang J, Bjerkvig R, Pedersen PH

Human glioblastoma biopsy spheroids xenografted into the nude rat brain show growth inhibition after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol* 2007 Mar;82(1):1-10. Epub 2006 sep 6

PMID: 16955221

Raa A, Stansberg C, Steen VM, Bjerkvig R, Reed RK, Stuhr LE

Hyperoxia retards growth and induces apoptosis and loss of glands and blood vessels in DMBA-induced rat mammary tumors. *BMC Cancer* 2007;7():23. Epub 2007 jan 30

PMID: 17263869

Tysnes BB, Bjerkvig R

Cancer initiation and progression: involvement of stem cells and the microenvironment.

*Biochim Biophys Acta* 2007 Jun;1775(2):283-97. Epub 2007 feb 9

PMID: 17374555

Stuhr LE, Raa A, Oyan AM, Kalland KH, Sakariassen PO, Petersen K, Bjerkvig R, Reed RK

Hyperoxia retards growth and induces apoptosis, changes in vascular density and gene expression in transplanted gliomas in nude rats.

*J Neurooncol* 2007 Nov;85(2):191-202. Epub 2007 jun 8

PMID: 17557137

Sundlisaeter E, Dicko A, Sakariassen PØ, Sondenaa K, Enger PØ, Bjerkvig R

Lymphangiogenesis in colorectal cancer--prognostic and therapeutic aspects.

Int J Cancer 2007 Oct;121(7):1401-9.  
PMID: 17640040

Grudic A, Jul-Larsen A, Haring SJ, Wold MS, Lønning PE, Bjerkvig R, Bøe SO  
Replication protein A prevents accumulation of single-stranded telomeric DNA in cells that use alternative lengthening of telomeres.  
Nucleic Acids Res 2007;35(21):7267-78. Epub 2007 okt 24  
PMID: 17959650

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Bjerkvig, R., Terzis, A.J.A, Mork, S  
Invasion and Metastasis. In. Russel&Rubinsteins Pathology of Tumours of the Nervous System, 7th Edition, Edvard Arnold  
Publisher  
2007

### **2 doktorgrader er avlagt i 2007**

Per Øystein Sakariassen  
Kreftstamceller og angiogenese i hjernekreft – biologiske mekanismer ved kreftprogresjon  
Disputert: Februar 2007  
Hovedveileder: Per Øyvind Enger

Cecilie Brekke Rygh  
Vondarta hjernesvulstar og nye behandlingsstrategier  
Disputert: Juni 2007  
Hovedveileder: Frits Thorsen

## The role of Lymphotoxin beta (LTB) and LTB receptor in development of salivary gland inflammation in NOD mice; an animal model for Sjögren's syndrome

Prosjektansvarlig: **Anne Isine Bolstad** (anne.bolstad@odont.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Eksperimentell behandling av inflammasjon i en musemodell for Sjögrens syndrom

**Sjögrens syndrom er en kronisk revmatisk sykdom som blant annet angriper de kjertlene i kroppen som sørger for fuktighet til kroppens slimhinner. Spesielt er tørrhet i øyne og munn plagsomt for pasientene. I dette prosjektet har vi brukt en musemodell for Sjögrens syndrom til å teste om behandling med en lymfotoksin beta reseptor antagonist kunne forhindre utvikling eller redusere størrelsen av betennelsesinfiltrat i spyttkjertler.**

Sjögrens syndrom er karakterisert ved tørre øyne og tørr munn pga. nedsatt tåre- og spyttsekresjon. Selv om det er forsket mye på sykdommen, er sykdomsmekanismene fortsatt ikke fullstendig klarlagt, og behandlingen er derfor kun symptomatisk. Det savnes også enkle, spesifikke diagnostiske tester. Det er dokumentert at interaksjon mellom lymfotoksin betareseptor (LTBR) og lymfotoksin alfa beta spiller en nøkkelrolle for å skape og vedlikeholde sekundære lymfoide strukturer. Sekundære lymfoide strukturer dannes også i spyttkjertlene hos pasienter med Sjögrens syndrom. I dette prosjektet har vi derfor undersøkt om blokkering av signalveien med en LTBR antagonist kunne forhindre utvikling eller redusere størrelsen av betennelsesinfiltrat i spytt- og tårekjertler i en musemodell for Sjögrens syndrom.

Musene ble inndelt i to grupper. Den ene gruppen, "inhiberingsgruppen", fikk injisert LTBR antagonisten hver uke fra den alder der infiltrat normalt begynner å utvikle seg til den alder der det vanligvis er store infiltrater i kjertlene. Den andre gruppen, "reverseringsgruppen" fikk behandling fra et senere tidspunkt, dvs. etter at infiltratene hadde fått utvikle seg, for å se om behandlingen kunne redusere en allerede oppstått inflammasjon.

Preliminære data av studier på tårekjertler fra muse hanner og spyttkjertler fra hunner viser at både profylaktisk og terapeutisk LTBR antagonist behandling reduserte akkumulering av betennesceller. I spyttkjertlene ble B-celle og T-celle infiltratene betydelig redusert. Lymfoid nydannelse ble også hemmet av behandlingen, og det var en delvis gjenopprettelse av saliva sekresjon. Genuttrykkingsstudier på tårekjertler hos hanner viste at signalmolekyler som typisk er assosiert med utvikling av ektopisk lymfoid struktur, ble redusert. En mer fullstendig analyse av effekt av behandlingen på andre organer er under utarbeidelse.

Det er viktig å understreke at dette forsøket er utført på musemodeller, og resultatene kan derfor ikke direkte overføres til pasient situasjon. Studiene gir oss likevel ny informasjon om sykdomsmekanismer, og effekt av å blokkere LTBR i en musemodell for Sjögren syndrom.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Jonsson R, Bolstad AI, Brokstad KA, Brun JG  
Sjögren's syndrome--a plethora of clinical and immunological phenotypes with a complex genetic background.  
Ann N Y Acad Sci 2007 Jun;1108():433-47.  
PMID: 17894008

Hjelmervik TO, Lindqvist AK, Petersen K, Johannesson M, Stavrum AK, Johansson A, Jonsson R, Holmdahl R, Bolstad AI  
The influence of the NOD Nss1/Idd5 loci on sialadenitis and gene expression in salivary glands of congenic mice.  
Arthritis Res Ther 2007 Sep;9(5):R99. Epub 2007 sep 27  
PMID: 17900348

**3 forskningspublikasjoner i 2007**

Hjelmervik TO, Jonsson R, Bolstad AI.

Identification of differentially expressed proteins in minor salivary glands from patients with Sjögren's syndrome and healthy c  
13th International Congress of Immunology. Rio de Janeiro, Brazil, 21-25th Aug 2007. Control No. 2007-A-3494-ICI.

Fava RA, Wood S, Bolstad AI, Skarstein K, Gatumu M, Bienkowska J, Allaire N, Reider L, Buttarò C, Browning JL  
Lymphotoxin-beta receptor axis modulates HEV status and gene expression patterns in exocrine glands in NOD mouse model  
of Sjögre

Arthritis Rheum 56 (9)Suppl.: S441, 1049.

Fava RA, Wood S, Bolstad AI, Skarstein K, Browning JL.

Blockade of lymphotoxin-beta receptor axis reduced HEVs and Lymphocytic infiltrates in the NOD model of Sjögren's  
syndrome.

11th International TNF Conference, Asilomar, CA, USA, May 13-16, 2007.

## Translational Psychiatry: The BDNF hypothesis of synaptic plasticity and depression

Prosjektansvarlig: **Clive Bramham** (clive.bramham@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Grunnleggende mekanismer for depresjon

**Hva er det som går galt ved depresjon? Tiltross for den store samfunnsmessige betydningen, vet man lite om hvordan hjernen svikter ved en depresjon. - Prosjektet tar sikte på å avdekke grunnleggende mekanismer for depresjon, hvilket kan være av betydning for utviklingen av nye medisiner og skreddersydd, individbasert behandling.**

Til tross for mye forskning er mekanismer bak depresjon fortsatt et stort mysterium. Medisiner som lykkepillen har god effekt på mange pasienter, men virkningsmåte er ikke godt kartlagt. Vi vet fremdeles ikke hvorfor det tar så lang tid (flere uker) før effekten av lykkepillen inntreffer, sier leder for prosjektet, Professor Clive Bramham. Dette er et svært problem pga økt risiko for selvmord i denne perioden.

Hypotesen er at depresjon skyldes nedsatt funksjon av et protein som dannes av nerveceller, såkalt BDNF "brain-derived neurotrophic factor". BDNF er viktig fordi det kan forsterke signaloverføringen mellom nerveceller. Denne mekanismen brukes særlig når informasjon skal lagres i hjernen, som ved hukommelse. Aktivering av disse hukommelses mekanismer tar tid, noe som muligens kan forklare den sene virkningen av lykkepillen.

For å belyse grunnleggende mekanismer på cellenivå, benytter vi dyremodeller for depresjon og behandling med antidepressiva hos rotte. I 2007 har vi blant annet vist at behandling med lykkepillen fører til aktivering av noe av de samme gener som aktiveres av BDNF ved cellulær hukommelse (Alme et al., 2007). Spørsmålet nå er om disse gener påvirkes i motsatt retning ved depresjon, og om antidepressiva kan hindre denne utviklingen.

Et hovedmål til dyreforsøkene er å finne fram til gener som er viktig klinisk, gener som bestemmer om en person er utsatt for depresjoner. I samarbeid med professor Vidar Steen, Haukeland Universitetssykehus, vil vi undersøke om genetiske variasjoner i disse gener har sammenheng med depresjon og andre psykiatriske lidelser.

#### **4 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Håvik B, Røkke H, Dagey G, Stavrum AK, Bramham CR, Steen VM  
 Synaptic activity-induced global gene expression patterns in the dentate gyrus of adult behaving rats: induction of immunity-linked genes.  
 Neuroscience 2007 Sep;148(4):925-36. Epub 2007 jul 21  
 PMID: 17764852

Messaoudi E, Kanhema T, Soulé J, Tiron A, Dagey G, da Silva B, Bramham CR  
 Sustained Arc/Arg3.1 synthesis controls long-term potentiation consolidation through regulation of local actin polymerization in the dentate gyrus in vivo.  
 J Neurosci 2007 Sep;27(39):10445-55.  
 PMID: 17898216

Bramham CR, Wells DG  
 Dendritic mRNA: transport, translation and function.  
 Nat Rev Neurosci 2007 Oct;8(10):776-89.  
 PMID: 17848965

Bramham CR  
 Control of synaptic consolidation in the dentate gyrus: mechanisms, functions, and therapeutic implications.  
 Prog Brain Res 2007;163():453-71.  
 PMID: 17765733

**1 forskningspublikasjon i 2007**

Alme, M., Wibrand, K. Dagestad, G., and Bramham, C.R.

Chronic fluoxetine induces brain-region specific upregulation of genes associated with BDNF-induced long-term potentiation. Neural Plasticity, vol. 2007, Article ID 26496, 9 pages. Doi:10.1155/2007/26496

**1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Tambudzai Kanhema

LTP mechanisms in the dentate gyrus in vivo: BDNF signaling, translation control, and gene function

Disputert: April 2007

Hovedveileder: Clive Bramham

Forskningsprosjekt 911109

## Multiple Sclerosis. Gene Expression Profiling of Histopathological and Clinical heterogeneity

Prosjektansvarlig: Lars Bø (labo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multipel sklerose.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Er multipel sklerose flere ulike sykdommer?

**Multipel sklerose (MS) er en hyppig årsak til invaliditet hos unge. Sykdomsforløpet arter seg svært ulikt hos ulike pasienter. I dette prosjektet undersøker vi om også sykdomsmekanismene kan være forskjellige hos MS-pasienter.**

Ved MS oppstår flekker med betennelse i hjerne og ryggmarg. I disse områdene blir isolasjonsmaterialet rundt nervetrådene fjernet, og nervetrådene skades. Dette gjør 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 kanskje trenger forskjellig behandling og har forskjellig prognose. Vi tar i dette prosjektet sikte på å bruke såkalt mikromatriseteknikk for å undersøke disse forskjellene nærmere. Vi vil studere hvilke gener som "slås av og på" i og utenfor sykdomsflekker i hjernevev fra avdøde MS-pasienter.

Teknikkene 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, røntgenfunn (MRI), mikroskopiske patologiundersøkelser, blodprøver og spinalvæskefunn. På denne måten søker forskningsgruppen å komme fram til en "molekylær" klassifikasjon av MS som vil kunne gjøre at en kan utprøve behandling tilpasset ulike sykdomsgrupper, og gi pasientene en mer nøyaktig prognose.

Forskningsprosjektet utføres i samarbeid med MS-senteret ved VU medisch centrum, i Amsterdam, Nederland. I første del av studien analyserte en obduksjonsmateriale ved VUmc sykehuset for å finne vevsområder som var egnet for mikromatriseundersøkelse og for å undersøke om det var tegn til ulikeartede sykdomsprosesser ved hjelp av mikroskopiske undersøkelser av vevssnitt. Denne første delen er avsluttet, resultatene viser at ved kronisk MS finner en ikke forskjeller i mikroskopisk sykdomsbilde mellom ulike MS-pasienter. Slike forskjeller er tidligere funnet hos pasienter med akutte og atypiske former for MS. Forskergruppen arbeider videre sammen med forskere i Nottingham, England, for å studere forskjeller mellom to forløpsformer av MS: Primær progressiv MS og sekundær progressiv MS. Vi er i ferd med å gjøre mikromatrise-undersøkelser på vev tatt ut med laserdisseksjon fra hjernebark hos MS-pasienter og kontroller. Mikromatrise-eksperimentene skjer i samarbeid med forsker Christine Standsberg og professor Vidar Steen ved Senter for Medisinsk Genetikk og Molekylærmedisin ved Haukeland Universitetssykehus

### **5 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Bø L, Geurts JJ, van der Valk P, Polman C, Barkhof F  
 Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis.  
 Arch Neurol 2007 Jan;64(1):76-80.  
 PMID: 17210812

van Horssen J, Brink BP, de Vries HE, van der Valk P, Bø L  
 The blood-brain barrier in cortical multiple sclerosis lesions.  
 J Neuropathol Exp Neurol 2007 Apr;66(4):321-8.  
 PMID: 17413323

Geurts JJ, Bø L, Roosendaal SD, Hazes T, Daniëls R, Barkhof F, Witter MP, Huitinga I, van der Valk P  
 Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis.

J Neuropathol Exp Neurol 2007 Sep;66(9):819-27.  
PMID: 17805012

Koning N, Bö L, Hoek RM, Huitinga I  
Downregulation of macrophage inhibitory molecules in multiple sclerosis lesions.  
Ann Neurol 2007 Nov;62(5):504-14.  
PMID: 17879969

van Veen T, Nielsen J, Barkhof J, Barkhof F, Kamphorst W, Bö L, Ravid R, Verweij CL, Huitinga I, Polman CH, Uitdehaag BM  
CCL5 and CCR5 genotypes modify clinical, radiological and pathological features of multiple sclerosis.  
J Neuroimmunol 2007 Oct;190(1-2):157-64. Epub 2007 sep 19  
PMID: 17884183

#### **4 forskningspublikasjoner i 2007**

Tallantyre EC, Polman CH, Bø L, Evangelou N  
Primary progressive MS shows different axonal and demyelinating pathology compared to secondary progressive disease  
Multiple Sclerosis 13:S106, 2007

Geurts JGG, Bø L, Rosendaal SD, Hazes T, Daniels R, Barkhof F, Witter MP, Huitinga I van der Valk P  
Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis  
Multiple Sclerosis 13:S141, 2007

Seewann A, Vrenken H, Bø L, Blezer E, van Urk C, van der Toorn A, Catelijns JA, Polman CH, Pouwels PJW, Barkhof F, Geurts JGG  
Addressing the enigma of invisible pathology in multiple sclerosis. A multimodal approach to characterise diffusely abnormal WM  
Multiple Sclerosis 13:S77, 2007

Tallantyre EC, Bø L, Evangelou N  
Secondary progressive multiple sclerosis has more axonal loss in the spinal cord than primary progressive  
Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 78 (9):1033, 2007



Forskningsprosjekt 911230

## **Klinisk kreftforskning med translasjonsstudier av molekylære markører for terapirespons**

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl** (olav.dahl@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Epikleral brachyterapi.

Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

**Målet for gruppen er å bedre kreftbehandlingen målt som bedre tumorkontroll med mindre bivirkninger ved optimalisering av tilgjengelige behandlingsmuligheter. Translasjonsstudier gir veiledning for valg av terapimodalitet (prediktive faktorer) og åpner for å utvikle nye behandling.**

Bevilgningen for 2007 er brukt til lønn for en laboratoriemedarbeider (cand.scient) som har vært helt avgjørende for progresjonen i analyser av vev, og brukt til delvis dekning av løpende driftsutgifter.

Våre analyser av genekspressjon ved analkreft er videreført og bekreftet at der er to distinkte grupper relatert til HPV virale gener som påvirker uttrykket av genregulatoren E2F. Vi har utført kontrollstudier med FISH for påvisning av E7 relatert HPV protein i et klinisk materiale og bekreftet at HPV er sentral for utvikling av analkreft. Et manus er innsendt for endelig godkjenning. Vi har også analysert uttrykk av overflatemarkører i cellene fra en serie med analkreft pasienter og påvist sammenheng med prognosen.

Databasen med kliniske opplysninger om tumor og behandling av analkreft i vårt pasientmateriale er klargjort for analyse. En oversiktsartikkel om analkreft er publisert i Legeforeningens tidsskrift.

De siste årene er det vist at deler av DNA som man tidligere oppfattet som uten betydning for genaktivitet (ofte omtalt som Junk DNA), inneholder koder for ulike kontrollelementer. En av disse er korte RNA tråder som regulerer genaktivitet, microRNA. Det er nå vist at ulike microRNA kan fungere som tumor suppressorer eller oncogener. Vi har derfor i 2007 arbeidet med metoder for å kartlegge hvilke av ca. 500 microRNA som er opp eller nedregulert i tumorvev fra analkreft. Vi har funnet at ulike tilgjengelige metoder ikke fungerer like godt når vi sammenligner med Taqman analyser av spesifikke microRNA. Første metodearbeid skrives nå. Dette blir et viktig verktøy i vår videre forskning, og vi har nå fra Kreftforeningen fått en stipendiat som skal arbeide med analyser av microRNA i vev fra testikkelkreft, akutte leukemier og andre kreftformer.

Hovedmålsetningen ved colorectal kreft er å påvise prediktive faktorer, det vil si faktorer som kan påvise hvem som har nytte av en viss behandlingsform. Vi har publisert flere kliniske studier vedrørende colorectal kreft i 2007, inkludert oversiktsartikler. Av translasjonsstudier har vi gjort ferdig arbeidet om genreguleringsproteinene EZH2 ved colorectal kreft og begynt studier av maspin ved samme sykdom. Vi har også startet et samarbeid med Duke University om nye molekylære markører i vev fra pasienter behandlet med kjemoterapi.

Vi har fortsatt studiene av mekanismer for påvist økt effekt av kombinasjonen av lavdosert cytostatica (cellegift) og varmebehandling (hypertermi). Gjennom global genekspressjon har vi påvist at der er mange ulike prosesser som øker eller minsker ved varmebehandling. Vi har i 2007 konsentrert oss om effekten på vekstregulerende mekanismer og på inflammatoriske celler. Vi har videre spesielt analysert effekten på endotelceller i kar hvor vi særlig har arbeidet med trombospodin 1 som er en angiogenesehemmer og hemmer av cellevekst. Vi fant at trombospodin er oppregulert etter hypertermi.

Gruppen har videre påvist at en spesifikk reseptor med ukjent funksjon i celler er oppregulert 40 ganger etter varmebehandling ved 43 grader C. Her har vi hatt en del metodiske utfordringer. Vi arbeider nå videre med spesifikke vekstregulerende mekanismer.

I samarbeid med Prof. Krohn har vi analysert resultater med kirurgisk behandling og stråling (øye brachyterapi) for øyemelanomer. To publikasjoner er utarbeidet, et om behandlingsresultatene og et arbeid med en egenutviklet metode for å analysere fordelingen av svulstene i øyebunnen.

### **10 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Dahl O

[Adjuvant chemotherapy for colon cancer]

Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Nov;127(23):3094-6.

PMID: 18049502

Balteskard L, Vonen B, Frykholm G, Dahl O, Tveit KM

[Radiotherapy of rectal cancer.]

Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Nov;127(23):3090-3.

PMID: 18049501

Sørbye H, Berglund A, Tveit KM, Ogreid D, Wanderås EH, Wentzel-Larsen T, Dahl O, Glimelius B

Secondary treatment and predictive factors for second-line chemotherapy after first-line oxaliplatin-based therapy in metastatic colorectal cancer.

Acta Oncol 2007;46(7):982-8.

PMID: 17917829

Sigurdsson HK, Körner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide JA, The Norwegian Rectal Cancer Group

Clinical characteristics and outcomes in patients with advanced rectal cancer: a national prospective cohort study.

Dis Colon Rectum 2007 Mar;50(3):285-91.

PMID: 17235720

Larsen A, Bjørge B, Klementsen B, Helgeland L, Wentzel-Larsen T, Fagerhol MK, Hovdenak N, Dahl O

Time patterns of changes in biomarkers, symptoms and histopathology during pelvic radiotherapy.

Acta Oncol 2007;46(5):639-50.

PMID: 17562440

Larsen A, Bronstein IB, Dahl O, Wentzel-Larsen T, Kristoffersen EK, Fagerhol MK

Quantification of S100A12 (EN-RAGE) in blood varies with sampling method, calcium and heparin.

Scand J Immunol 2007 Feb;65(2):192-201.

PMID: 17257225

Dahl AA, Bremnes R, Dahl O, Klepp O, Wist E, Fosså SD

Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors?

Eur Urol 2007 Nov;52(5):1438-47. Epub 2007 mar 1

PMID: 17350159

Brydøy M, Fosså SD, Dahl O, Bjørø T

Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors.

Acta Oncol 2007;46(4):480-9.

PMID: 17497315

Brydøy M, Storstein A, Dahl O

Transient neurological adverse effects following low dose radiation therapy for early stage testicular seminoma.

Radiother Oncol 2007 Feb;82(2):137-44. Epub 2006 des 26

PMID: 17189656

Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, Svartberg J, Wilsgaard T, Bremnes RM

Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer.

Ann Oncol 2007 Feb;18(2):241-8. Epub 2006 okt 23

PMID: 17060482

### **3 forskningspublikasjoner i 2007**

Dahl Borkamo E, Dal O, Bruland O, Fluge Ø

Gene expression analyses reveal biological processes associated with hyperthermia in a rat glioma model

Int J Hyperthermia Cond. accepted

Bruland O, Fluge Ø, Immervold H, Balteskard L, Skarstein A, Dahl O

Gene expression reveals two distinct groups of anal carcinomas with clinical implications

Br J Cancer Cond. accepted

Dahl O, Dahl Borkamo E, Fluge Ø

Current status of vascular targeting drugs and hyperthermia

int J Hyperthermia In Press

### **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Annette Larsen

Inflammatory biomarkers with focus on Calprotectin and S100A12

Disputert: Februar 2007, Hovedveileder: Olav Dahl

Forskningsprosjekt 911302

## **BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration -2 (BOOST-2)**

Prosjektansvarlig: **Kenneth Dickstein** (dike@sus.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **BOOST-2 - Stamceller ved akutt infarkt**

**Evaluering av autolog transfusjon av beinmarg til en infarktrelatert koronararterie for å forbedre myokard funksjon etter akutt infarkt med vellykket revaskularisering. En internasjonal studie initiert og ledet av Universitetet i Hannover.**

Denne legeinitierte studien er basert på tidligere studier som viser gunstige effekter av autologe stamceller tilført den infarktrelaterte koronararterien 5-10 dager etter vellykket akutt revaskularisering. Flere studier har demonstrert en viss effekt på utviklingen av postinfarkt hjertesvikt. Disse studiene var ikke designet til å forklare virkningsmekanismene som måtte være involvert. BOOST-2 skal teste ut dobbeltblindet randomisert behandling med autologe stamceller i 4 aktive armer; høy og lav dose, med bestrålte eller ubestrålte stamceller i hver av disse doseringene. Det inngår også en placebo-arm der deltakerne får tilført et produkt fra veneblod. Totalt 210 deltakere med første gangs akutt infarkt og en enkelt okkludert koronararterie skal inkluderes internasjonalt, hvorav ca 15-20 i Norge. Studien skal forsøke å kartlegge om effekten av behandlingen skyldes parakrin aktivitet i stamcellene, eller hvorvidt stamcellene faktisk også slår seg ned i myokard og på den måten bidrar til nydanning av vev.

Studien skulle startet rekrutteringen av deltakere i Norge i 2006, men oppstarten måtte utsettes som følge av at EU-direktivet om celle- og vevsbehandling ble implementert på meget kort varsel i april 2006. Etter tidkrevende korrespondanse med godkjenningssinstansene endte man opp med å utvikle prosedyrene for produksjon av stamcellene i samarbeid med ExVivo-laboratoriet ved Rikshospitalet, mens pasientene rekrutteres og behandles ved Stavanger Universitetssjukehus.

Studien rekrutterer hjertepasienter i akutfasen med utbredt infarkt. Beinmarg hentes ut fra deltakerens hoftekam 5-7 dager postinfarkt, fraktes fra Stavanger til Oslo for prosessering, og deretter tilbake til Stavanger for bruk i studiebehandlingen innen 24 timer. Deltakerne følges opp i 18 måneder med blodprøver, ultralyd og kardial MR-undersøkelse umiddelbart før behandlingen og ved 6 og 18 måneder etter behandlingen.

Studien mottok omsider den siste formelle godkjenningen fra SHDir datert 26. okt. 2007. Første pasient ble rekruttert 22. november og behandlet 28. november 2007. I desember 2007 ble ytterligere 2 deltakere inkludert og behandlet. Studieorganisasjonen fungerte meget tilfredsstillende. Studien er dermed omsider vellykket igangsatt og forutsettes å gå etter planen med rekruttering av 1 - 2 deltakere per måned frem til internasjonal fullføring, foreløpig beregnet til tidlig 2009.

Forskningsprosjekt 911236

## Identification and testing of novel apoptosis inducers in AML cells in vitro and in vivo

Prosjektansvarlig: **Stein Ove Døskeland** (stein.doskeland@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.  
 Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### Celledøds mekanismer i leukemi (AML)

**Grunnforskning på hvordan kjente kreftmedikamenter og nye substanser fra giftige alger virker for å drepe celler, med særlig vekt på leukemi**

Gruppens forskning er fokusert på å finne nye typer celledød i kreftceller og mekanismene for dødsinduksjon. Vår hovedsatsing er på leukemi, som historisk har vært velegnet til å prøve ut nye kreftmedisiner. Den hyppigste leukemiform er AML.

En tilnæringsmåte er å forstå bedre virkemåten for etablert ("benchmark") kreftmedisin (i tilfelle leukemi: antracykliner). Det kan avsløre nye mekanismer for kreftcelledød, men kan også avsløre svakheter med antracykliner som kan rettes opp ved å supplere med andre middel.

Vi har i år (Mol Cancer, 2007) publisert resultat av et langsiktig prosjekt med mange partnere hvor målet var å finne hvilke genprodukter som spesifikt var overuttrykt i leukemiceller fra pasienter som ikke ble friske av behandling. Vi oppdaget flere slike, særlig ett gikk igjen: LEDGF/p75. Vi viste hos oss at overuttrykk av dette gen i en leukemicellelinje førte til motstandsdyktighet mot celledød. Denne cellelinjen har stabilt overuttrykk og kan nå brukes til å teste nye medikamentkandidater for evne til å "skjære gjennom" motstanden fra LEDGF/p75. Videre er denne cellelinjen validert i transplanterte rotte- og musemodeller for leukemi. noe som vil gi oss mulighet til å studere om nye medikamentkandidater (i motsetning til de nåværende medisiner) kan virke mot slike celler in vivo.

Et meget viktig funn er at antracykliner skruer på produksjonen av overlevelsesprotein i leukemiceller. Ved å stanse denne overlevelsesproteinsyntesen økes antracykliners evne til å drepe leukemiceller både i kultur og i mus/rottemodeller for leukemi. Dette funnet er viktig både i Gro Gausdal sin doktoravhandling og er tema i et nylig publisert stort arbeid (Blood, 2008). Gro Gausdal vil fra april 2008 være i et fremstående kreftlaboratorium ved MD Anderson senteret i Houston, USA. Vi satser sterkt på å følge opp hennes viktige funn – særlig viktig blir å utrede om slik kombinasjonsbehandling kan brukes klinisk.

En annen hovedkomponent i gruppens aktivitet er Bioprospektering: leting etter anti-cancer substanser i isolat fra mikroorganismer. I løpet av året har vi (Lars Herfindal og Linn Oftedal) funnet tre nye substanser fra marine mikroorganismer med lovende aktivitet mot leukemiceller i kultur. De første innledende in vivo modellforsøk er gjort. I tillegg til konvensjonelle studier har vi (ing. I. Brønstad, HV sammen med E. Kjærland, KF) etablert en modell hvor leukemicellen inneholder fluoriserende markør (eGFP) med nok intensitet til å bli detektert med det spesielle kamera som er etablert (E. McCormack, B.T. Gjertsen) ved dyrestallen. Siden disse substansene er nye er deres virkningsmekanisme ukjent. Mekanismeutredning vil bli foretatt i 2008. Så langt er det klart at de alle kan virke uten medvirkning av caspaser og kun delvis hemmes av Bcl-2 overuttrykk.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Huang TS, Myklebust LM, Kjarland E, Gjertsen BT, Pendino F, Bruserud Ø, Døskeland SO, Lillehaug JR  
 LEDGF/p75 has increased expression in blasts from chemotherapy-resistant human acute myelogenous leukemia patients and protects leukemia cells from apoptosis in vitro.  
 Mol Cancer 2007;6():31. Epub 2007 apr 23  
 PMID: 17451600

Dremier S, Milenkovic M, Blancquaert S, Dumont JE, Døskeland SO, Maenhaut C, Roger PP  
 Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP)-dependent protein kinases, but not exchange proteins directly activated by cAMP (Epac), mediate thyrotropin/cAMP-dependent regulation of thyroid cells.  
 Endocrinology 2007 Oct;148(10):4612-22. Epub 2007 jun 21  
 PMID: 17584967

Madsen L, Pedersen LM, Liaset B, Ma T, Petersen RK, van den Berg S, Pan J, Müller-Decker K, Dülsner ED, Kleemann R, Kooistra T, Døskeland SO, Kristiansen K  
 cAMP-dependig signaling regulates the adipogenic effect of N-6 polyunsaturated fatty acids.  
 J Biol Chem 2007 Dec. Epub 2007 des 10  
 PMID: 18070879

## **5 forskningspublikasjoner i 2007**

Nygård G

Bioactive compounds from marine microorganisms: search for anti-leukemic drugs and finding mechanisms of action  
 Masteroppgave Institutt for biomedisin Universitetet i Bergen

Gausdal G, Skavland J, Gevaert K, Vandekerckhove J, Døskeland SO, Gjertsen BT  
 Chemotherapy-induced traffic jam  
 Poster. Keystone Symposia, "Apoptotic and Non-apoptotic cell death pathways", 15 th -20 th April 2007, Monterey, California, USA.

Gaudal G, Krakstad, C, Herfindal, L, Døskeland, SO  
 Serine/Threonine protein phosphatases in apoptosis  
 Apoptosis, cell signaling and human diseases, Molecular mechanisms, Vol 2, Ed Rakesh Srivastava, Human Press

Gausdal G, Skavland J, Gevaert K, Vandekerckhove J, Døskeland SO, Gjertsen BT  
 Chemotherapy-induced traffic jam  
 Poster. Intracellular Transport and Signal Transduction in Cancer Biomedicine, 19 th -23 th May 2007, Nærøy, Norway

Gausdal G, Gjertsen BT, McCormack E, Van Damme P, Hovland R, Krakstad C, Bruserud O, Gevaert K, Vandekerckhove J, Døskeland SO  
 Abolition of stress-induced protein synthesis sensitizes leukemia cells to anthracycline-induced death  
 Poster. The EMBO Conference on Protein Synthesis and Translational Control - Partnered with Cold Spring Harbor Laboratories, 12 th-16th Sep 2007, Heidelberg, Germany.

## **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Gro Gausdal

New lessons from an "old" drug: A proteomic study of anthracycline-induced apoptosis in acute myelogenous leukemia  
 Disputert: Desember 2007  
 Hovedveileder: Stein Ove Døskeland (50%) og Bjørn Tore Gjertsen(50%)

Forskningsprosjekt 911300

## Medfødt hofteledds dysplasi og risiko for tidlig coxartrose

Prosjektansvarlig: **Lars Birger Engesæter** (lars.engesæter@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.  
 Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

**Hofteleidelser forekommer hos 3-5 % av alle barn. Hofteledds dysplasi utgjør størsteparten av disse. Hvert år får 600 pasienter satt inn kunstige hofteledd pga. hofteleidelser de hadde som barn. Forbedret diagnostikk og behandling av hofteledds dysplasi hos nyfødte og spedbarn vil kunne redusere dette tallet og minske hofteplager for langt flere.**

Medfødt hoftefeil (=hofteledds dysplasi) forekommer hos ca 2-3 % av alle nyfødte. Tilstanden oppdages vanligvis ved nyfødtundersøkelsen og de fleste blir bra etter 3-4 måneders behandling med "hoftepute". Hos enkelte blir imidlertid tilstanden oppdaget senere, og behandlingen er da mer omfattende med gips og/eller operasjon. Man mener at hofteledds dysplasi kan disponere for hofteslitasje senere i livet.

I Norge er det ikke noe standardisert opplegg for diagnostikk av hofteledds dysplasi. Alle blir undersøkt klinisk, men bruken av ultralyd varierer. Ved Haukeland universitetssykehus undersøkes hoftene til alle nyfødte av pediater og de med øket risiko for dysplasi blir også undersøkt med ultralyd.

Det har aldri tidligere vært gjort studier som viser hvilken betydning anatomi i hoftene ved fødsel har for utvikling av det ferdige hofteleddet (18 år). Hensikten med vår studie er å klarlegge om et nyfødt barn med dysplastisk hofteledd har økt risiko for å ha begynnende hofteledds artrose som 18-åring. Videre vil vi undersøke om normale hofter ved fødsel, bedømt klinisk og med ultralyd, likevel kan utvikle hofteledds dysplasi i løpet av barneårene. Den pågående hoftestudien vil kunne gi oss mange svar og være rettleidende for hvilken diagnostikk og kontrollopplegg man skal ha hos nyfødte/spedbarn.

Vi har så langt undersøkt 1200 18-åringer. Hver konsultasjon består av utfylling av spørreskjema, røntgen bilde av hofteleddene, klinisk undersøkelse og genundersøkelse for hofteledds dysplasi (spyttestrøve). Studien er godkjent av REK, NSD og Datatilsynet. Alle undersøkelser utføres på Barneklubben, hvor et nytt digitalt røntgen laboratorium benyttes. Dette gir lavere stråledose, og hurtigere røntgenundersøkelse. Ungdommene er positive og takknemlige for undersøkelsen.

### Prosjektansvarlig:

- Lars B. Engesæter, Professor/Overlege, ortop.avd
- Karen Rosendahl, overlege røntgen BKB / Professor

### Medarbeidere:

- Trude Lehmann, ass.lege ortoped.avd./stipendiat
- Ingvild Øvstebø Engesæter, stud. med
- Lene Bjerke Laborie, cand. med.

### 4 forskningspublikasjoner i 2007

Lehmann TG, Engesæter IØ, Rosendahl K, Lie SA, Engesæter LB  
 Possible SCFE in healthy 18-years old teenagers.  
 European Pediatric orthopaedic Society, Wien, 1.-6. desember 2007

Haukom A-M, Lehmann TG, Engesæter IØ, Engesæter LB, Fevang JM  
 Tilheler crista iliaca apofysen etter kirurgisk splitting? Etterkontroll av barn operert for hofteledds dysplasi.  
 Høstmøtet i Ortopedisk forening, 24.-26.oktober 2007

Engesæter IØ, Lehmann TG, Lie SA, Rosendahl K, Engesæter LB  
 Røntgenmålinger ve dhofteledds dysplasi. Validering av et digitalt måleprogram.  
 Høstmøtet i Ortopedisk forening, 24.-26.oktober 2007

Lehmann TG, Engesæter IØ, Rosendahl K, Lie SA, Engesæter LB  
 Mulig gjennomgått epifysiolysis capitis femoris hos friske 18-åringer.  
 Høstmøtet i Ortopedisk forening, 24.-26.oktober 2007

## **Hjertets funksjon etter kardioplegisk hjertestans og koronarschemi, studier av regional og global venstre ventrikkelfunksjon med ekkokardiografisk Strain Rate Imaging og konduktans kateterteknikk.**

Prosjektansvarlig: **Tord Olav Fanneløp** (tord.fannelop@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Studier av hjertets funksjon etter hjertestans og koronarschemi**

**Gruppen arbeider med to avanserte dyreeksperimentelle modeller med griser på 40-50 kg. Den ene modellen simulerer en hjerteoperasjon med fokus på hjertets funksjon etter såkalt kardioplegisk hjertestans. Den andre modellen benytter en shunt for å måle og gradere blodforsyningen til hjertets forvegg som i sin tur muliggjør videreutvikling av nye ekko vevsdoppler teknikker.**

Prosjektgruppen har i 2007 bearbeidet materialet fra det foregående året og fått publisert resultatene fra to forsøksserier i internasjonale tidsskrifter. I den ene serien ble det gjennomført en metodologisk studie av regional funksjon i vegglag av myokard med ekkokardiografisk vevsdoppler (TVI) og tøying ("Strain"). Det ble benyttet 10 dyr i en modell med åpent hjerte og en koronarshunt for gradert struping av blodforsyningen til hjertets forvegg. Det ble funnet at multilags systolisk "strain-måling" gir mulighet for å evaluere grad av nedsatt blodforsyning i hjertets midtre og indre vegglag (subendokardiell ischemi). I den andre eksperimentelle modellen ble det simulert en hjerteoperasjon med 80 minutter hjertestans med 10 dyr i hver gruppe. Den ene gruppen fikk tilleggsbehandling med den korttidsvirkende  $\beta$ -adrenerge blokkeren esmolol (Brevibloc) som ble gitt 3 minutter før hjertestans. Studien viser at forbehandling med esmolol bedrer hjertets systoliske funksjon bedømt ved kontraktilitet i de 2-3 timene etter hjerte-/lungemaskinkjøring.

I 2007 ble det eksperimentelt gjennomført en studie med en sammenlikning av to forskjellige kardioplegiformer. Kardioplegi er den løsningen som tilføres kransårene for å stanse hjertets aktivitet og skal samtidig beskytte hjertet i en periode uten blodsirkulasjon (såkalt ischemi). Ved vår klinikk brukes det rutinemessig kald kalium- og oksygenrik "blodkardioplegi" som gis gjentatte ganger for å sikre god beskyttelse av hjertet under lengre perioder med ischemisk stans. Blodkardioplegi er den kardioplegiformen som er dokumentert til å gi den beste beskyttelsen av hjertet. Custodiol kardioplegiløsning (Bretschneider HTK) er i utbredt klinisk bruk i Europa. Løsningen er aminosyre bufret med lavt natriuminnhold og skal angivelig kunne tilby fullgod beskyttelse hjertet med en "engangsdosering", også ved lengre operasjoner. Løsningen brukes også til konservering av transplantasjonsorganer. Custodiol har blitt viet økende interesse i Norden på grunn av sin praktiske engangsdosering, men mangler nyere dyreeksperimentell dokumentasjon. Med dette som utgangspunkt har vi det siste året gjennomført en sammenlikning av de to forskjellige kardioplegiformene med 60 minutter hjertestans og funksjonsmålinger av hjertet 2-3 timer etter avgang fra hjerte-/lungemaskin. Resultatene fra disse forsøk er nå under bearbeidelse med tanke på publikasjon.

Sistnevnte studie vil inngå som den siste publikasjonen i doktorgradsavhandlingen til undertegnede som har vært prosjektansvarlig. For inneværende år planlegges det nye studier med videreføring av våre veletablerte dyreeksperimentelle modeller. To av medarbeidere som har deltatt i siste årets forskning vil søke opptak i doktorgradsprogrammer for videreføring av studiene. Målsetningen med de videre studier vil være å utvikle bedre metoder for beskyttelse av hjertet i forbindelse med hjertekirurgi og videreutvikling av nyere ekkokardiografiske vevsdoppler teknikker med "strain" og "speckle tracking" som i sin tur vil kunne overføres til klinisk evaluering av hjertets blodforsyning og funksjon.

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Matre K, Moen CA, Fanneløp T, Dahle GO, Grong K

Multilayer radial systolic strain can identify subendocardial ischemia: an experimental tissue Doppler imaging study of the porcine left ventricular wall.

Eur J Echocardiogr 2007 Dec;8(6):420-30. Epub 2007 jun 26

PMID: 17597008



Forskningsprosjekt 911006

## **Fosfoprotein-proteomikk for identifikasjon av nye behandlingsmål - Flt3 reseptor-tyrosinkinase som modell for feilregulert proteinfosforylering i akutt myelogen leukemi**

Prosjektansvarlig: **Kari Espolin Fladmark** (kari.fladmark@mbi.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

**Flt3 transmembran reseptortyrosinkinase benyttes som modell for feilregulert proteinfosforylering i blodkrefttypen akutt myelogen leukemi (AML). Hele 30 % av pasientene har mutasjoner i Flt3 som er forbundet med dårlig prognose.**

Prosjektet vil bli avsluttet våren 2008 med ferdigstillelse av følgende arbeider:

- 1) Oveland, Gjertsen, Wergeland, Selheim, Fladmark, Hovland "Ligand-induced Flt3-downregulation modulate chemosensitivity in THP-1 acute myeloid leukemia cells".
- 2) Oveland, Hovland, Wergeland, Gjertsen, Lorens, Fladmark "High-level expression of Flt3 induces cell death".
- 3) Wergeland, Oveland, Sjøholt, Bedringaas, Hovland, Bruserud and Gjertsen "Flt3 mutations proximate to its ubiquitin dependent endocytosis motif suspend Hdm2 modulation"
- 4) Differential phospho-protein pattern of proteins interacting with mutant Flt3 receptor tyrosine kinase. Hodneland, Oveland, Frøyset, Selheim, Gjertsen, Fladmark and Hovland.

Arbeid 1-3 vil inngå i Ovelands PhD grad som leveres 1. juli. Alt praktisk laboratoriearbeid er avsluttet mht disse og manuskripter skrives nå sammen.

Prosjektet skulle i utgangspunktet omhandle identifikasjon av Flt3-signaleringsveier i leukemicellelinjer stabilt transfektert med ulike mutanter av Flt3 som hyppig forekommer i leukemi. Det viste seg at det ikke var mulig å uttykke disse ulike mutantene i cellelinjer da ekspresjonen induserte apoptotisk celledød. Man ble tvunget til å endre problemstillingen. At overuttrykk av Flt3 gir celledød er i selv interessant og dette ble studert videre (arbeid #2). Kvantitativ proteomikk (SILAC) ble så etablert og tatt i bruk for å studere differensielt proteinuttrykk både i de apoptotiske cellene og i celler stimulert over lang tid med Flt3-ligand (arbeid #1 og #2). Noen av de tidlige konstruerte mutantene har blitt brukt i arbeid #3. Vi har også utviklet en metode for å studere forskjeller i bindingsinteraksjoner med Flt3 reseptoren og har ved hjelp av denne studert hvorvidt ulike mutasjoner vil påvirke interaksjonene med reseptoren (arbeid #4).

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Irish JM, Anensen N, Hovland R, Skavland J, Børresen-Dale AL, Bruserud O, Nolan GP, Gjertsen BT  
Flt3 Y591 duplication and Bcl-2 overexpression are detected in acute myeloid leukemia cells with high levels of phosphorylated wild-type p53.  
Blood 2007 Mar;109(6):2589-96. Epub 2006 nov 14  
PMID: 17105820

Wergeland L, Sjøholt G, Haaland I, Hovland R, Bruserud Ø, Gjertsen BT  
Pre-apoptotic response to therapeutic DNA damage involves protein modulation of Mcl-1, Hdm2 and Flt3 in acute myeloid leukemia cells.  
Mol Cancer 2007;6():33. Epub 2007 mai 11  
PMID: 17498302

### **4 forskningspublikasjoner i 2007**

Oveland E  
3. Use of SILAC to investigate signaling targets of Flt3 receptor tyrosine kinase  
The Norwegian Biochemical Society Contact Meeting. February 1th-3th 2007.

Oveland E

2. Quantitative proteomics on the THP1 AML cell line after long-time stimulation with Flt3 ligand  
BCCR, Solstrand, Bergen. May 4th-5th 2007

Oveland E

1. Quantitative proteomics on leukemia cells stimulated with Flt3 receptor tyrosine kinase ligand  
Nordic Proteomics Network, Saka Hotel, Tallinn, August 2007

Oveland E, Gjertsen BT, Fladmark KE, Hovland R.

1. Quantitative proteomics analysis of the THP1 acute myeloid leukemia cell line after long-time stimulation with Flt3 ligand  
Intracellular Transport and Signal Transduction in Cancer Biomedicine, Stalheim, The Nærøy Fjord. Norway. May 19th-23th  
2007.

Forskningsprosjekt 911307

## Regulation of p53 protein biosignatures in acute myeloid leukemia by signal transduction networks: impact of signal integration in chemoresistance and individualized therapy

Prosjektansvarlig: **Bjørn Tore Gjertsen** (bjorn.gjertsen@med.uib.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.  
 Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Standard allogene benmargstransplantasjon.  
 Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### Signalnettverk og p53 proteinsignaturer i leukemiceller

**Mange kreftsykdommer behandles med cellegifter, men kun for et fåtall krefttyper er denne behandlingen helbredende. Vi studerer akutt myelogen leukemi, en type blodkreft hvor intens cellegiftbehandling kan gi helbredelse. Vi har funnet at kunnskap om signalnettverk i kreftcellene kan gi mer målrettet behandling.**

Akutt myelogen leukemi rammer omtrent 120 personer i året i Norge, og er en kreftsykdom som utgår fra umodne beinmargsceller, celler som normalt skal danne røde blodceller, blodplater og hvite blodcellene.

Hos halvparten av pasientene har blodkreftcellene mutasjoner og kromosomforandringer som kan brukes for å forsøke å skreddersy behandlingen. Hos vel ti prosent får mutasjoner og kromosomforandringer stor betydning for å bestemme behandling. Vår forskning arbeider med å finne nye markører for skreddersøm av behandling hos de resterende pasientene.

Vi har funnet at leukemicellene svarer på ytre signal, f.eks. vekstfaktorer, annerledes enn normale celler. Analyse av signalsvar kan kanskje brukes til å identifisere pasienter med dårlig behandlingseffekt. Signalnettverkene er mål for en rekke nye kreftmedisiner. Fremtidige studier skal vise om analyse av signalsvar i leukemicellene kan hjelpe oss til effektiv bruk av nye medisiner.

Det er kjent at kreftceller som mangler eller har ødelagt p53 i liten grad påvirkes av cellegift. Vi har funnet at leukemiceller fra ulike pasienter har forskjellige former av p53 protein, og at p53 danner en unik signatur for hver pasient. Vår hypotese er at p53-signaturen forteller hvor effektiv cellegiften vil være, og kanskje hvordan behandlingen bør skreddersyes for å oppnå varig helbredelse.

Signalnettverkene stiller inn kreftcelles følsomhet for cellegift. Et nøkkelprotein i signalverkene spiller på p53. p53 styrer kreftcellenes følsomhet for de mest brukte cellegiftene. Vi har nylig vist at p53-proteinet aktiveres innen to timer etter start av cellegiftbehandling hos våre leukemipasienter.

Vi konsentrerer nå arbeidet rundt design av behandling som aktiverer p53 uten å gi unødvendig skade på normale celler og organer. Dette tror vi vil danne grunnlaget for ny behandling, trolig uten mange av bivirkningene til dagens cellegift.

#### **15 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Ersvaer E, Skavland J, Ulvestad E, Gjertsen BT, Bruserud Ø  
 Effects of interferon gamma on native human acute myelogenous leukaemia cells.  
 Cancer Immunol Immunother 2007 Jan;56(1):13-24. Epub 2006 apr 13  
 PMID: 16612597

Stapnes C, Rynningen A, Hatfield K, Øyan AM, Eide GE, Corbascio M, Kalland KH, Gjertsen BT, Bruserud Ø  
 Functional characteristics and gene expression profiles of primary acute myeloid leukaemia cells identify patient subgroups that differ in susceptibility to histone deacetylase inhibitors.  
 Int J Oncol 2007 Dec;31(6):1529-38.  
 PMID: 17982680

- Hatfield KJ, Hovland R, Oyan AM, Kalland KH, Rynningen A, Gjertsen BT, Bruserud O  
Release of angiopoietin-1 by primary human acute myelogenous leukemia cells is associated with mutations of nucleophosmin, increased by bone marrow stromal cells and possibly antagonized by high systemic angiopoietin-2 levels.  
*Leukemia* 2007 Oct. Epub 2007 okt 18  
PMID: 17943167
- Hagland H, Nikolaisen J, Hodneland LI, Gjertsen BT, Bruserud Ø, Tronstad KJ  
Targeting mitochondria in the treatment of human cancer: a coordinated attack against cancer cell energy metabolism and signalling.  
*Expert Opin Ther Targets* 2007 Aug;11(8):1055-69.  
PMID: 17665978
- Ersvaer E, Zhang JY, McCormack E, Olsnes A, Anensen N, Tan EM, Gjertsen BT, Bruserud O  
Cyclin B1 is commonly expressed in the cytoplasm of primary human acute myelogenous leukemia cells and serves as a leukemia-associated antigen associated with autoantibody response in a subset of patients.  
*Eur J Haematol* 2007 Sep;79(3):210-25. Epub 2007 jul 26  
PMID: 17655707
- Ersvaer E, Hampson P, Wendelbo Ø, Lord JM, Gjertsen BT, Bruserud Ø  
Circulating T cells in patients with untreated acute myelogenous leukemia are heterogeneous and can be activated through the CD3/TCR complex.  
*Hematology* 2007 Jun;12(3):199-207.  
PMID: 17558695
- McCormack E, Micklem DR, Pindard LE, Silden E, Gallant P, Belenkov A, Lorens JB, Gjertsen BT  
In vivo optical imaging of acute myeloid leukemia by green fluorescent protein: time-domain autofluorescence decoupling, fluorophore quantification, and localization.  
*Mol Imaging* 2007 May-Jun;6(3):193-204.  
PMID: 17532885
- Wergeland L, Sjøholt G, Haaland I, Hovland R, Bruserud Ø, Gjertsen BT  
Pre-apoptotic response to therapeutic DNA damage involves protein modulation of Mcl-1, Hdm2 and Flt3 in acute myeloid leukemia cells.  
*Mol Cancer* 2007;6():33. Epub 2007 mai 11  
PMID: 17498302
- Anensen N, Øyan AM, Huseby S, Kalland KH, Bruserud Ø, Gjertsen BT  
Early gene expression of acute myeloid leukemia in response to chemotherapy.  
*Expert Rev Anticancer Ther* 2007 May;7(5):741-51.  
PMID: 17492937
- Huang TS, Myklebust LM, Kjarland E, Gjertsen BT, Pendino F, Bruserud Ø, Døskeland SO, Lillehaug JR  
LEDGF/p75 has increased expression in blasts from chemotherapy-resistant human acute myelogenous leukemia patients and protects leukemia cells from apoptosis in vitro.  
*Mol Cancer* 2007;6():31. Epub 2007 apr 23  
PMID: 17451600
- Petersen K, Oyan AM, Rostad K, Olsen S, Bø TH, Salvesen HB, Gjertsen BT, Bruserud O, Halvorsen OJ, Akslen LA, Steen VM, Jonassen I, Kalland KH  
Comparison of nucleic acid targets prepared from total RNA or poly(A) RNA for DNA oligonucleotide microarray hybridization.  
*Anal Biochem* 2007 Jul;366(1):46-58. Epub 2007 mar 18  
PMID: 17449007
- Stapnes C, Døskeland AP, Hatfield K, Ersvaer E, Rynningen A, Lorens JB, Gjertsen BT, Bruserud O  
The proteasome inhibitors bortezomib and PR-171 have antiproliferative and proapoptotic effects on primary human acute myeloid leukaemia cells.  
*Br J Haematol* 2007 Mar;136(6):814-28.  
PMID: 17341267
- Bruserud Ø, Rynningen A, Olsnes AM, Stordrange L, Øyan AM, Kalland KH, Gjertsen BT  
Subclassification of patients with acute myelogenous leukemia based on chemokine responsiveness and constitutive chemokine release by their leukemic cells.  
*Haematologica* 2007 Mar;92(3):332-41.  
PMID: 17339182
- Ersvaer E, Hampson P, Hatfield K, Ulvestad E, Wendelbo Ø, Lord JM, Gjertsen BT, Bruserud Ø  
T cells remaining after intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia show a broad cytokine release profile including high levels of interferon-gamma that can be further increased by a novel protein kinase C agonist PEP005.  
*Cancer Immunol Immunother* 2007 Jun;56(6):913-25. Epub 2006 nov 8  
PMID: 17115221
- Irish JM, Anensen N, Hovland R, Skavland J, Børresen-Dale AL, Bruserud O, Nolan GP, Gjertsen BT  
Flt3 Y591 duplication and Bcl-2 overexpression are detected in acute myeloid leukemia cells with high levels of phosphorylated wild-type p53.  
*Blood* 2007 Mar;109(6):2589-96. Epub 2006 nov 14  
PMID: 17105820

**9 forskningspublikasjoner i 2007**

Gjertsen BT

Early Protein and Gene Modulation in Response to Induction Chemotherapy of Acute Myeloid Leukemia  
Lecture, Yale School of Medicine's Department of Laboratory Medicine 12/12-2007

Gjertsen BT

Early protein and gene modulation in response to induction chemotherapy of acute myeloid leukemia  
Oral presentation, 12th World Congress on Advances in Oncology, Hersonissos, Crete, Greece, 11-13/10-2007

Elisabeth Silden, Emmet McCormack, David Micklem, Bjørn Tore Gjertsen, James Lorens

Development of a near infrared reporter system for in vivo imaging  
Joint Molecular Imaging Conference, Providence, Rhode Island, USA, Sept 8-11 2007

Gurid Venaas, Emmet Mc Cormack \*, Ingvild Haaland, Nina Ånesen, Øystein Bruserud, Bjørn Tore Gjertsen

In vivo optical imaging of p53 specific targeted therapy in Acute Myeloid Leukaemia  
Joint Molecular Imaging Conference, Providence, Rhode Island, USA, Sept 8-11 2007

Maja Mujic, Emmet McCormack, Anita Rynningen, Alexandre Belankov, Øystein Bruserud, Bjørn Tore Gjertsen

Development and evaluation of labeled antibodies as optical contrast reagents in acute myeloid leukemia (AML)  
Joint Molecular Imaging Conference, Providence, Rhode Island, USA, Sept 8-11 2007

Parlati F, Aujay M, Bedringaas SL, Demo S, Gjertsen B, Goldstein E, Jiang J, Kirk C, Laidig G, Lorens J, Lu Y, Micklem D, Ruurs P, Shenk K, Sylvain C, Congcong Sun C, Woo T, Zhou H-J, Bennet M.

Anti-Tumor Activity of Immunoproteasome Selective Inhibitors.  
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2007.

Wergeland L, Oveland E, Sjøholt G, Bedringaas SL, Hovland R, Bruserud O, Gjertsen BT.

Flt3 Mutations in Proximity to an Ubiquitin Dependent Endocytosis Motif Suspend Its Hdm2 Modulation.  
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2007.

McCormack E, Belankov A, Mujic M, Couture P, Gjertsen BT

Discrimination and Quantification of Spectrally Similar Near-Infrared Probes by Time-Domain (TD) Optical Imaging in AML models

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2007.

Erikstein BS, Tronstad KJ, McCormack E, Schwede F, Berge R, Gjertsen BT.

Synergistic Anti-Leukemic Effect of Protein Kinase A Activator and PPAR Agonist Is Independent of Bcl-2 Status.  
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2007

**3 doktorgrader er avlagt i 2007**

Gro Gausdal

New lessons from an "old" drug: A proteomic study of anthracycline-induced apoptosis in AML

Disputert: Desember 2007

Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Line Wergeland

Flt3 receptor tyrosine kinase in AML and its modulation of the p53/Hdm2/Bcl-2 pathway

Disputert: September 2007

Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Elisabeth Ersvær

Immunological aspects of acute myelogenous leukemia

Disputert: Februar 2007

Hovedveileder: Øystein Bruserud

Forskningsprosjekt 911207

## Tuberculosis: Diagnosis, Host- Pathogen Interaction And Prediction Of Disease Outcome

Prosjektansvarlig: **Harleen Grewal** (Harleen.Grewal@cih.uib.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer.  
 Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### 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.**

I mange deler av verden ser vi en meget høy forekomst av "Multidrug-resistent" TB (MDR-TB). 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 eksploderende bomben som TB epidemien representerer. Vi har utviklet en ny metode for å påvise ethambutol- og streptomycin-resistens hos Mtb. Våre studier har som mål å bidra til å kartlegge forekomsten av infeksjoner med resistente Mtb, og 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 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 såkalte Beijing genotypen) som ser ut til å være spesielt sykdomsframkallende, og kan spre seg spesielt raskt og som oftere er resistente enn andre Mtb stammer. Vårt Helse Veststøttete prosjektet, der vi benytter helgenomhybridisering til Mtb mikromatriser, viser at disse stammene har mange variasjoner (polymorfismer) i sitt genom. Om disse endringene bidrar til disse stammenes spesielle evne til å framkalle sykdom og/eller til deres resistensmønster er enda ikke kjent.

Med delfinansiering fra Helse Vest er vi i gang med et randomisert placebokontrollert klinisk forsøk i Cape Town, Sør-Afrika, som vil måle effekten av mikronæringsstoffer gitt som tilleggsbehandling til standard antibiotikabehandling av HIV-positive og HIV-negative pasienter med lungetuberkulose. I den samme studien er vi i gang med mikrobiologiske og immunologiske studier for å forsøke å finne fram til laboratoriebaserte metoder som kan forutsi effekten av behandlingen. Støtten fra Helse Vest for studien i Sør-Afrika har bidratt til at en har oppnådd synergieffekt og at man har lyktes med å oppnå delfinansiering (fra NUFU og Norges forskningsråd) for to studier (i India og Nepal) som vil måle effekten av mikronæringsstoffer gitt som tilleggsbehandling til barn med lungetuberkulose. Funnene fra disse studiene vil kunne bidra til å kartlegge om tilskudd av mikronæringsstoffer bør inkorporeres i behandlingen av tuberkulose.

Foredrag/dissemiasjon: Preparing for tuberculosis vaccine efficacy trials. 2nd Conference on Global Health and Vaccination Research; Engaging in global health Research; Building capacity in Norway and in low-and-middle-income countries; Trondheim, 18.10.2007 - 19.10.2007.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Hembre BS, Briles DE, Grewal HM, Strand TA  
 Effect of high dose oral zinc in mice with severe infection with *Streptococcus pneumoniae*.  
 Scand J Infect Dis 2007 Oct. Epub 2007 okt 25  
 PMID: 17963160

**1 forskningspublikasjon i 2007**

Mphahlele, Matsie; Syre, Heidi; Valvatne, Håvard; Stavrum, Ruth M Støbbakk; Mannsåker, Turid; Muthivi, T; Weyer, Karin; Fourie, Bernard; Grewal, Harleen.

Testing pyrazinamide resistance among South African multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates.  
ISSN 10273719; Int J Tuberc Lung Dis: 2007; 11: S62.

Forskningsprosjekt 911221

## Role of stromal collagen receptors for tissue homeostasis and carcinoma growth

Prosjektansvarlig: **Donald Gullberg** (donald.gullberg@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft.  
 Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

**Vi har ett långtgående interesse av hur celler interagerer med sin nærmaste omgivning, mer specifikt hur samspelet sker mellom cellytan og det oløslige kollagenrike fibrillære nätverk som omger celler. I vår forskningsgruppe bedriver vi flere projekt som är relaterade till en specifik kollagenreceptor, a11b1 integrinen. För att i detalj kunna dissekera funktionen av denna receptor har vi utvecklade en rad verktyg såsom molekylärbiologiska reagens och transgena djur.**

I det Helse Vest stödda projektet är vi intresserade av en specifik aspekt av a11b1 integrin-funktionen, nämligen dess roll i tumörstromat. Tumörstromat innehåller en fibrillär matrix vilken produceras av bindvävsceller (fibroblaster) och omger olika typer av tumörer. Stromat utgör den "jord" i vilken blodkärl bildas och tillväxtfaktorer frisläpps. En växelverkan mellan stromat och själva tumören är en förutsättning för tumörväxt. Den fibrillära mikromiljön kan också utgöra en barriär mot tumörmetastasering.

1. Under 2007 har vi publicerat ett stort arbete som sammanfattar flera års arbete kring in vivo funktionen av a11 integrinen (Popova, Barrczyk et al. 2007).

2. I ett samarbete med Ming Tsao's grupp i Kanada har vi visat att experimentella lungcancertumörer växer bättre om de omges av fibroblaster som har a11b1 integrinen på sin yta. Delar av förklaringen till detta fenomen verkar stå att finna i att a11b1 integrinen påverkar syntesen av IGF-II. En parakrin mekanism föreslås där fibroblast-medierad integrin a11b1-reglerad IGF-II produktion och frisläpp positivt påverkar tumorigenitet (Zhu, Popova et al. 2007).

3. I ett samarbete med Øystein Bruserud har vi påbörjat motsvarande studier av akut myeloid leukemi (AML) celler och fibroblaster med olika integrinrepertoier. De två celltyperna sam-odlas i kollagengeler. Effekten av en gynnsam samverkan mellan tumörceller och fibroblaster kan utläsas som en ökad kollagengelskontraktion. Vidare studier syftar till att undersöka om dessa enkla försök kan vara ett komplement vid AML tumörcellskaraktärisering. I nästa steg avser vi undersöka den/de aktiva AML-deriverade komponenten/erna som påverkar fibroblasternas förmåga att kontrahera kollagengeler.

Betydelse: Vi är förhoppningsfulla att våra resultat skall leda till ny grundläggande kunskap kring betydelsen av cell-kollagen interaktioner i tumörstromat vid tumörtillväxt.

### Referanser:

Popova, S. N., M. Barrczyk, et al. (2007). "a11b1 integrin-dependent regulation of periodontal ligament function in the erupting mouse incisor." *Molecular and Cellular Biology* 27: 4306-4316.

Zhu, C.-Q., S. Popova, et al. (2007). "Integrin alpha11 regulates insulin-like growth factor(IGF)-2 expression in fibroblasts and tumorigenicity of human non-small cell lung cancer cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 11754-11759.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Popova SN, Lundgren-Akerlund E, Wiig H, Gullberg D  
 Physiology and pathology of collagen receptors.  
*Acta Physiol (Oxf)* 2007 Jul;190(3):179-87.  
 PMID: 17581134

Zhu CQ, Popova SN, Brown ER, Barsyte-Lovejoy D, Navab R, Shih W, Li M, Lu M, Jurisica I, Penn LZ, Gullberg D, Tsao MS  
 Integrin alpha 11 regulates IGF2 expression in fibroblasts to enhance tumorigenicity of human non-small-cell lung cancer cells.  
*Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 Jul;104(28):11754-9. Epub 2007 jun 28  
 PMID: 17600088



Popova SN, Barczyk M, Tiger CF, Beertsen W, Zigrino P, Aszodi A, Miosge N, Forsberg E, Gullberg D  
Alpha11 beta1 integrin-dependent regulation of periodontal ligament function in the erupting mouse incisor.  
Mol Cell Biol 2007 Jun;27(12):4306-16. Epub 2007 apr 9  
PMID: 17420280

Forskningsprosjekt 911349

## Regulation of AMPA receptors by hyperglycemia in the retina

Prosjektansvarlig: **Espen Hartveit** (espen.hartveit@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Regulering av AMPA-reseptorer ved hyperglykemi i retina

**Diabetes mellitus (sukkersyke) er en viktig årsak til alvorlig sykdom og død og kan affisere en rekke forskjellige organsystemer. En konsekvens av diabetes, diabetisk retinopati, affiserer øyets netthinne (retina) og er en av de viktigste årsaker til blindhet blant ellers arbeidsføre voksne i den vestlige verden.**

Følgetilstanden diabetisk retinopati har tradisjonelt vært oppfattet som en mikrovaskulær sykdom, dvs. en konsekvens av sykelige forandringer i netthinnens blodkar. Imidlertid er det i økende grad holdepunkter, både fra kliniske og eksperimentelle studier, for en dysfunksjon av nervecellene i netthinnen. Rent tidsmessig inntreffer dette forut for de sykelige forandringene i netthinnens blodkar som kan påvises i seinere stadier av sykdommen. Denne dysfunksjonen ser ut til å være forbundet med endringer i den glutamaterge nevrotransmisjonen i netthinnen, dvs. den signalformidlingen mellom nerveceller som bruker signalstoffet glutamat. Det meste av den raske synaptiske transmisjonen i netthinnen, som ellers i sentralnervesystemet, medieres av ionotrope glutamatreseptorer av AMPA-typen. I laboratorieforsøk med bruk av cellekulturer fra netthinnen, er det nylig blitt vist at forhøyet konsentrasjon av glukose (hyperglykemi) fører til forandringer i mønsteret av AMPA-reseptorer i nervecellene og endret permeabilitet for kalsium. Spesielt interessant er holdepunktene for en økt forekomst av en bestemt reseptortype, den såkalte GluR-B (GluR2) som har stor betydning for en serie viktige funksjonelle egenskaper ved AMPA-reseptorene, inkludert reseptorenes permeabilitet for kalsium. I dette prosjektet har vi to hovedmål. For det første vil vi anvende et in vitro skivepreparat fra netthinnen for elektrofysiologiske undersøkelser av mulige endringer i sammensetning av og funksjonelle egenskaper til nervecellers AMPA-reseptorer, utløst av hyperglykemi hos forsøksdyr med eksperimentelt påført diabetes mellitus. For det andre vil vi kartlegge og undersøke hvilke typer av nerveceller i netthinnen som uttrykker AMPA reseptorer med betydelig permeabilitet for kalsium og som dermed kan ha størst sannsynlighet for å bli affisert av hyperglykemi.

Prosjektet innebærer et samarbeid med forskningsgruppen til Dr. A. F. Ambrosio ved Center of Ophthalmology (IBILI) ved Universitetet i Coimbra (Portugal). Parallelt med våre elektrofysiologiske undersøkelser vil Ambrosios gruppe utføre molekylær- og cellebiologiske undersøkelser mhp. hvordan hyperglykemi regulerer AMPA-reseptorer i netthinnen. I 2008 vil en medarbeider fra Ambrosios gruppe bidra i forbindelse med etableringen av dyremodellen for eksperimentelt induisert diabetes mellitus i Bergen.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Hartveit E, Veruki ML

Studying properties of neurotransmitter receptors by non-stationary noise analysis of spontaneous postsynaptic currents and agonist-evoked responses in outside-out patches.

Nat Protoc 2007;2(2):434-48.

PMID: 17406605

Forskningsprosjekt 911350

## **Clinical investigations of giardiasis, and postgiardia-irritable bowel syndrome in Bergen during and following the extensive waterborne outbreak of giardiasis which occurred autumn/winter 2004/2005**

Prosjektansvarlig: Trygve Hausken (tryh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### **Giardia epidemien i Bergen 2004/2005**

**Fra 2005 er pasienter med fortsatt mageplager etter giardia utbruddet i 2004 undersøkt i et forskningssamarbeid mellom gastroenterologisk og infeksjons medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus. Pasienter med kronisk utmattelses syndrom undersøkes og behandles i samarbeid med nevrologisk og psykiatrisk avdeling.**

Høsten 2004 fikk Bergen et utbrudd av giardiasis hvor rundt 2500 tidligere friske og hovedsakelig unge mennesker, ble smittet. 1300 avla positive avføringsprøver. Dette er det første store Giardia utbrudd registrert i Norge og et av de største utbrudd i vestlige land i nyere tid. Ca 10-15 % av disse pasientene som ble vellykket behandlet for giardiasis fortsatte å ha mage mageplager som diaré, magesmerter, oppblåsthet og kvalme som en ikke fant forklaring på. Disse pasientene hadde ikke lenger giardia i avføringen. Disse pasientene fikk diagnosen Postinfeksiøs irritabel bowel syndrome (PI-IBS). Man har tidligere sett at irritabel tarm kan oppsto etter infeksjon med Salmonella og Campylobacter, men ikke etter infeksjon med Giardia parasitten. Det er usikkert hvorfor en får langvarige plager. I en follow-up med spørreskjema 2 år etter utbruddet rapporterer 400 personer fortsatt mageplager og ca 100 pasienter rapporter kronisk utmattelsessyndrom. Ca 30 pasienter med alvorlig utmattelsessyndrom kan ikke arbeide.

Vi har nå 2 fulltids stipendiater (fra 2008) og 3 deltids leger involvert i prosjektet. I løpet av 2007 er 3 artikler publisert, 1 artikkel akseptert og en rekke manuskripter er under bearbeiding.

Vi vil nå videre undersøke mekanismer og mulige behandlinger hos pasienter med postinfeksiøs giardia industert- IBS. Postinfesiøs – IBS er veldig "hot" innenfor det gastroenterologiske fagfelt og utbruddet i 2004 gav oss en unik mulighet for å studere behandlings respons, alternative behandlinger, den naturlige utvikling av sykdommen, komplikasjoner og mekanismer for å forstå mageplagene. Biopsier og blodprøver er lagret i biobank. Prosjektet vil bruke disse prøvene for å analysere immunologiske aspekter, celle morfologi, polymorfismer, neurokrine aspekter og gen-ekspressjon.

Studiene publisert i 2007:

1. 124 pasienter ble utredet pga av persisterende mageplager 2 - 18 mnd etter utbruddet av giardia. 1/3 av disse pasientene hadde metronidazole refraktær kronisk giardiasis. De fleste pasientene hadde altså postinfeksiøs – IBS.
2. Pasienter med Postinfeksiøs- IBS ble behandlet med metronidazole til tross for at de ikke hadde infeksjon. Dette hadde ingen effekt på symptomer.
3. Postinfeksiøs – IBS ble undersøkt med suppetest og 3D ultralyd. Sammenlignet med en kontrollgruppe hadde pasientene typiske funn som pasienter med funksjonelle mageplager. De hadde økt visceral sensitivitet med nedsatt drikkekapasitet og forsinket ventrikkeltømming, samt økt depresjon og angst. Behandling med 5-HT3 antagonist ondansetron bedret ikke drikkekapasiteten eller symptomene bortsett fra bedring av kvalme.
4. Pasienter med Postinfeksiøs – IBS ble undersøkt om bakteriell overvekst i tynntarm kunne være årsak til symptomene. De ble derfor undersøkt med lactulose pusteprobe. Man fant at

mageplagene ikke hadde sammenheng med lactulose pusteprobe. Post-giardiasis – IBS kunne derfor ikke tilskrives bakteriell overvekst undersøkt med denne metoden

Videre forskning de nærmeste årene vil se på:

1. Effekt av behandling med pentasa (Inflammatorisk tarmsykdom behandling) på postinfesksjøs IBS. Biopsier vil bli undersøkt på immunologi, alpha-defensiner, toll-like receptorer, EC celler, mastceller i colon og terminale ileum. 20 friske kontroller vil inngå som kontroller.
2. Undersøke serotonin metabolisme og CCK i plasma og i biopsier i pasienter og kontroller etter en serotonin challenge test.
3. Undersøke permeabilitet i mucosa ved å benytte et mini-Ussing kammer samt undersøke vanilloid receptor type 1 (TRPV1) og PAR2 i duodenal biopsier hos PI –IBS.
4. Behandling med CCK – antagonist hos PI-IBS
5. Follow-up studier av alle 1300 pasienter med positiv giardia avføringsprøve som ble syke i 2004, undersøke pasientene med tanke på PI-IBS etter Roma III kriteriene samt us forekomsten av kronisk utmattelses syndrom
6. Studere effekten av rifaximin på PI-IBS
7. Giardia genotyper og polymorfismer

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Morken MH, Nysaeter G, Strand EA, Hausken T, Berstad A

Lactulose breath test results in patients with persistent abdominal symptoms following Giardia lamblia infection.

Scand J Gastroenterol 2007 Oct. Epub 2007 okt 18

PMID: 17943632

Dizdar V, Gilja OH, Hausken T

Increased visceral sensitivity in Giardia-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT(3)-antagonist ondansetron.

Neurogastroenterol Motil 2007 Dec;19(12):977-82. Epub 2007 aug 17

PMID: 17973637

Hanevik K, Hausken T, Morken MH, Strand EA, Mørch K, Coll P, Helgeland L, Langeland N

Persisting symptoms and duodenal inflammation related to Giardia duodenalis infection.

J Infect 2007 Dec;55(6):524-30. Epub 2007 okt 26

PMID: 17964658

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Hanevik K, Mørk K, Langeland N, Hausken T

Effects of albendazole/metronidazole or tetracycline/folate treatments on persisting symptoms after Giardia infection: a randomi

Scand J Infectious diseases (accepted 2007)

Forskningsprosjekt 911101

## **Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MR imaging**

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Opptreppingsplanen for psykisk helse.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### **Hørselshallusinasjoner ved schizofreni har sitt opphav i hjernen**

**Resultater fra prosjektet "Auditory hallucinations in Schizophrenia: Functional and structural MR imaging" har vist at hørselshallusinasjoner oppstår gjennom en feilprogrammering av nervecellene i hjernen.**

Våre resultater tyder på at hørselshallusinasjoner hos pasienter med schizofreni kan ha sin opprinnelse i en feilprogrammering av nervecellene i venstre temporallapp i hjernen. Hørselshallusinasjoner oppleves av pasienten som "virkelige", dvs som persepsjon av reell tale. Tidligere forskning har vist at persepsjon av tale skjer i venstre bakre temporallapp. Gjennom å koble den fenomenologiske opplevelse av "virkelighet" hos et mentalt fenomen som ikke kan være "virkelig" stilte vi hypotesen om hørselshallusinasjoner kunne ha sin opprinnelse i de samme områder i hjernen som blir aktivert ved normal talepersepsjon. Undersøkelser med dikotisk lytting teknikk og med fMRI har vist at så er tilfelle, med redusert evne til å prosessere eksterne språkstimuli hos pasienter med frekvente hørselshallusinasjoner.

Vi benyttet en metode med dikotisk presentasjon av enkle språkllyder, som konsonant-vokal stavelser, hvilke ble presentert med to ulike lyder hver gang, en i hvert øre. Denne metoden genererer vanligvis en fordel for høyre øre stimulus, som blir hyppigere rapportert. Dette beror av at venstre hemisfære er dominant for persepsjon av talelyder. Pasienter med schizofreni som har hyppige opplevelser av "å høre stemmer" klarer ikke å samtidig prosessere en ekstern lydkilde som blir presentert til venstre hemisfære. Vi tror dette skyldes at nervecellene i området i venstre temporallapp er feilprogrammert til å fyre spontant som resulterer i en opplevelse av "å høre en ekstern stemme" til tross for fravær av ekstern lydstimulus. Dikotisk lytting resultatene følges opp med en fMRI undersøkelse der vi måler nevronal aktivering i deler av hjernen sammen med presentasjon av dikotiske stimuli. Pasienter med schizofreni mangler aktivering i de kritiske deler av hjernen når de får stavelseslydene presentert for seg. Det tyder på at vår hypotese om en feilprogrammering av nervecellene i disse områdene i hjernen ved hørselshallusinasjoner er riktig.

#### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Saetrevik B, Hugdahl K

Priming inhibits the right ear advantage in dichotic listening: implications for auditory laterality.

Neuropsychologia 2007 Jan;45(2):282-7. Epub 2006 sep 22

PMID: 16996091

Tallus J, Hugdahl K, Alho K, Medvedev S, Hämäläinen H

Interaural intensity difference and ear advantage in listening to dichotic consonant-vowel syllable pairs.

Brain Res 2007 Dec;1185():195-200. Epub 2007 sep 16

PMID: 17920571

Sandmann P, Eichele T, Specht K, Jäncke L, Rimol LM, Nordby H, Hugdahl K

Hemispheric asymmetries in the processing of temporal acoustic cues in consonant-vowel syllables.

Restor Neurol Neurosci 2007;25(3-4):227-40.

PMID: 17943001

#### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Hugdahl, K. & Wageningen, H.v.

"Å høre stemmer": Hørselshallusinasjoner og hemisfæresymmetri

Nevropsykologi, 1, 19-20, 2007

Forskningsprosjekt 911343

## The Hordaland Women's Cohort Study

Prosjektansvarlig: **Steinar Hunskår** (steinar.hunskar@isf.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### Stor Hordalandsstudie undersøker vanlege kvinneplager

**Ei gruppe på over 2000 Hordalandskvinner har i 10 år besvart spørjeskjema om vanlege kvinneplager. - Ei fantastisk oppslutning på rundt 90% i kvar av dei 5 innsamlingsrundane gjer undersøkinga til ei av dei leiande i verda på dette området, seier prosjektleiar og professor Steinar Hunskår ved Institutt for samfunnsmedisinske fag.**

Helseundersøkinga i Hordaland (HUSK) vart gjennomført i åra 1997-1999. Alle innbyggjarar mellom 40-45 år vart innkalla til kartlegging av risiko for hjarte-karsjukdom og ei rekke andre sjukdomstilstandar. I tillegg svara dei som møtte, på ei rekke spørjeskjema. Ei av fem kvinner som møtte vart trekt ut til å få tilbod om å vere med i Prosjekt om vanlege kvinneplager. Av dei 2300 kvinnene som vart spurte om å delta i ei oppfølgingsstudie i opptil 15 år, svara 96% ja, eit nærmast unikt resultat. Så no har meir enn 2000 kvinner frå heile Hordaland fått nye spørjeskjema om lag annankvart år sidan.

Studien er sett saman av tre delprosjekt. Mange kvinner opplever ufrivillig vannlating. Vi veit lite om korleis denne plaga utviklar seg gjennom den midtre delen av livet. For å kunne forstå utviklinga, kva som fører til større plager og legesøking og deretter rett behandling, ønskjer vi å få vite meir om den naturlege gangen. Dette delprosjektet følgjer kvinnene med tanke på både nyoppstått og tilfriskning av urinlekkasje.

Ein femdel av alle vaksne kvinner får blærekatarr minst ein gong i året. Mange får plagene ofte. Også på dette feltet veit vi altfor lite om årsakene til at kvinner har slike plager. Det andre delprosjektet har som mål å auke kunnskapen om årsaker til blærekatarr.

Det siste delprosjektet gjeld legemiddelbruk. Ei rekkje kvinner i sin beste alder bruker medisinar mot ulike sjukdomar og plager, og bruken aukar sterkt etter fylte 50 år. Det kan være behandling som er strengt nødvendig, men det er og mange som bruker kosttilskott, naturlegemiddel eller urter som førebyggjande eller for å lindre mindre plager og symptom. Men ein veit for lite om konsekvensane av slik medisinbruk, både på kort og lang sikt. For å klarlegge dette vil denne delen av studien kartlegge medisinbruken hos kvinnene.

- Vi har no samla data i ti av dei planlagde åra, og det er no tid for å starte analysane, samstundes som datainnsamlinga held fram vidare etter planen, fortel professor Steinar Hunskår.

- Gjennom løyvingar frå Helse Vest og Norges forskningsråd har vi i 2007 starta oppbygginga av den forskingsgruppa som skal stå for dette arbeidet i åra framover. Det er tilsett ein stipendiat og prosjektsekretær, og vi håpar på enda ein stipendiat i 2008. Det er inngått prosjektsamarbeid med ei tilsvarande undersøking i California, og det er nedsett ei vitskapleg rådgjevingsgruppe med leiande forskarar frå Norge og utlandet for å hjelpe til med best mogeleg utnytting av datamaterialet. Går det som vi håpar, vil undersøkinga gje ei rad med interessante funn i åra som kjem, og truleg vere grunnlag for fleire doktorgradar enn dei som allereie er planlagt.

Året 2007 er elles brukt til registrering, koding og sjekking av dei tidlegare spørjeskjemaene, og i 2008 er planen å få kopla alle filer saman til dei endelege analysefilene basert på dei første 10 åra. Det er såleis for tidleg å komme med konkrete resultat frå undersøkinga enno, men planen er at første vitskaplege artikkel skal sendast til eit tidsskrift tidleg på året 2008. - Deretter har eg håp og tru om jamn og god produksjon av nye og nyttige forskingsresultat i mange år framover, seier professor Hunskår.

## **Kuldeindusert mikrovaskulær lekkasje med organaffeksjon: Tiltak for minimalisering av organskade / dysfunksjon (hjerne/hjerte)**

Prosjektansvarlig: **Paul Husby** (paul.husby@kir.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Studier på kuldeindusert mikrovaskulær lekkasje med organaffeksjon**

**Aktuelle prosjekt studerer ulike aspekter av mikrovaskulær væskebalanse i relasjon til A: CPB ved hjertekirurgi; B: aksidentell hypotermi samt C: terapeutisk hypotermi. Aktuelle funn vil etterhvert bli gjenstand for klinisk utprøving og deretter implementert i kliniske væskebehandlingsregimer av aktuelle pasientgrupper.**

#### A: Studier på mikrovaskulær væskeekstravasering under hypoterm CPB.

Bruk av CPB ved hjertekirurgi er assosiert væskeekstravasering og generalisert ødem. Slikt vevsødem resulterer eventuelt i organdysfunksjon (hjerte, lunger, GI-trakten og hjerne). Ødemutviklingen er særlig uttalt ved samtidig bruk av hypotermi under CPB (Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47:397-406). Ulike anti-inflammatoriske intervensjoner har ingen effekt på væskeekstravasering (J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127:525-535).

Forskningsgruppen har i 2007 arbeidet videre med ulike intervensjoner for minimalisering av mikrovaskulær lekkasje under hypoterm CPB. Ulike CPB -"prime" alternativer er tidligere undersøkt (J Thorac Cardiovasc Surg 2005;49:949-955) og dette arbeidet er videreført i 2007 med bruk av hyperosmolare-kolloidale prime-additiver (Kvalheim et al., Scand Cardiovasc J 2007). Slike prime-tilskudd ser ut til å være effektive og bidrar vesentlig til reduksjon av væskeekstravasering under CPB. Resultatene fra vår dyreeksperimentelle virksomhet undersøkes per d.d. videre i en prospektiv randomisert, blindet studie på hjertekirurgiske pasienter (ACB). Studien vil bli ferdig ultimo 2008. Gruppen har i 2007 evaluert effekten på mikrovaskulær væskeekstravasering under CPB ved varierende blodtrykk og blodstøm under kjøring med hjertelungemaskin. Ulike trykk synes ikke å påvirke graden av væskelekkasje fra blodbanen under CPB (Haugen et al., Perfusion 2007;22: 273-8). Blodstrømmen under CPB synes imidlertid å være av betydning og øket CPB-flow gir øket lekkasje av væske fra blodbanen (Haugen et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2007;134:587-93). Sistnevnte arbeider har direkte betydning for klinisk håndtering av pasienter på CPB.

#### B: Studier på mikrovaskulær væskebalanse under normo- og hypo-term CPB med spesielt fokus på intrakranielle trykk og metabolisme.

Bruk av CPB er assosiert med økning i intrakranielt trykk. Dette påvirker cerebralt perfusjonstrykk. Ved lave arterielle middeltrykk rundt 45 mmHg (vanlig i klinisk praksis) kan således cerebral perfusjon under gitte forhold bli utilstrekkelig. Dette er utgangspunktet for et av våre delprosjekter. Vi har tidligere vist at MAP (middel-arteriestrykket) under 50 mmHg på CPB er assosiert med forandringer i cerebral metabolisme: fallende glukosenivå, økning i lactate/pyruvat ratio og glycerol. Funnene kan tolkes som anaerob metabolisme som følge av hypoperfusjon med resulterende membranskade (Scand-inavian Cardiovasc J 2006; 40: 54-61).

I en oppfølgende randomisert dyrestudie (Haugen et al., Scandinavian Cardiovasc J 2007; 41: 331-38) har en sammenlignet forsøksdyr behandlet med en a-blokker for trykkreduksjon til et middelarteriestrykk på 45 mmHg mot en kontroll uten trykkreduksjon. Igjen påviste vi i gruppen med lave trykk forandringer i retning av anaerob metabolisme med frigjøring av glycerol i mikrodialysat fra hjernen. I lavtrykkgruppen fant vi i tillegg elektronmikroskopiske forandringer i subcellulære strukturer forenlig med celledød / celledød (mitokondriell "swelling", oppklaring av matrix og cristolyse).

De aktuelle funn sammen med tidligere studier danner grunnlaget for doktoravhandlingen:

"Interventions on arterial pressure and perfusion flow rate during cardiopulmonary bypass: Effects on global fluid shifts, cerebral metabolic and structural markers in a porcine model" ved Helse Vest-stipendiat, cand.med. Oddbjørn Haugen, som forsvarte PhD-graden 18.01.2008.

**C: Studier på: mikrovaskulær væskebalanse under overflate- og endo-vaskulær kjøling: relasjon til vevsinflammasjon.**

Gruppen har gått videre med væskebalansestudier relatert til 1: overflatekjøling (modell for studier av aksidentell hypotermi) og 2: endovaskulær kjernekjøling (Coolgard 2000/ICY Intravascular Heat Exchange Catheter) som ved terapeutisk hypotermi. Begge kjølestrategier gir kapillær lekkasje av væske og proteiner/albumin som gir mistanke om en inflammasjonsmediert øket mikrovaskulær permeabilitet. Resultatene er under publisering.

Som ledd i videre studier av en mulig inflammasjonsprosess bak sistnevnte lekkasje, har gruppen evaluert ny vevsentrifugeringsmetode i gris for isolering av interstitiell væske til videre studier av vevsinflammasjon. Resultatene under publisering.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Bøe O, Husby P  
Elevated flow rate during cardiopulmonary bypass is associated with fluid accumulation.  
J Thorac Cardiovasc Surg 2007 Sep;134(3):587-93.  
PMID: 17723803

Haugen O, Farstad M, Myklebust R, Kvalheim V, Hammersborg S, Husby P  
Low perfusion pressure during CPB may induce cerebral metabolic and ultrastructural changes.  
Scand Cardiovasc J 2007 Oct;41(5):331-8.  
PMID: 17852788

Kvalheim VL, Rynning SE, Farstad M, Haugen O, Nygreen E, Mongstad A, Husby P  
Fluid overload during cardiopulmonary bypass is effectively reduced by a continuous infusion of hypertonic saline/dextran (HSD).  
Scand Cardiovasc J 2007 Sep. Epub 2007 sep 25  
PMID: 17896202

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Hammersborg S, Husby P  
Intraoperative fluid balance during cardiopulmonary bypass: effects of different mean arterial pressures  
Perfusion 2007; 22: 273-278



Forskningsprosjekt 911303

## Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 - model disease for autoimmunity

Prosjektansvarlig: Eystein S. Husebye (eyhu@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### Autoimmunt polyendokrint syndrom type I - autoimmun modell

**Autoimmunt polyendokrint syndrom type I (APS I) er en monogent arvelig sykdom som skyldes mutasjoner i autoimmun regulator (AIRE) genet. Resultatet er polyglandulær svikt, blant annet med binyresvikt og kronisk kandidose. Studier av APS I hos mus og mennesker har vist at central immunologisk toleranse er avgjørende for autoimmunitet.**

#### Nye diagnostiske markører ved APS I.

Sammen med en forskningsgruppe i England ledet av professor Nick Willcox i Oxford og Dr Anthony Meager beskrev vi i 2006 funnet av autoantistoffer mot klasse 1 interferoner, spesielt mot interferon omega, som svært spesifikke markører for APS I. Antistoffene oppstår tidlig før pasientene fyller de kliniske kriteriene for diagnosen, og holder seg stabile i flere tiår. Et manuskript som beskriver klinikk, AIRE-mutasjoner og autoantistoff-profiler (både mot tradisjonelle APS I-autoantigener og type I interferoner) til norske APS I-pasienter ble publisert i 2007 (Wolff et al, J Clin Endocrinol Metab. 2007 Feb;92(2):595-603). Vi har nå optimalisert en ny hurtig høykapasitetsmetode for analyse av antistoffer mot interferon omega ved vårt laboratorium som nå blir etablert som en rutineprøve. Resultatene er ventet publisert i 2008. Vi har videre som mål å identifisere diagnostiske markører for autoimmune skader i milt, hornhinne, neglerot og tenner hos APS I-pasienter. Foreløpig har vi identifisert to mulige autoantigener fra et humant miltbibliotek (laget av Post.Doc Anette Bøe Wolff) og et rotte hjernebibliotek (kommersielt). Vi vil fortsette karakteriseringen av disse proteinene i 2008.

#### AIRE som sykdomsogen ved vanlige autoimmune sykdommer.

Aire regulerer uttrykket av vevs-spesifikke proteiner i tymus og deltar på denne måten i negativ seleksjon av T-lymfocytter. Defekt Aire medfører at unormalt mange autoreaktive T-celler overlever, noe som fører til autoimmunitet senere i livet. Aire ser således ut til å være et risikogen for autoimmunitet og det kan tenkes at variasjoner i Aire kan disponere for autoimmunitet. Ved å analysere et stort Addison-materiale har vi imidlertid vist at variasjoner i Aire ikke er assosiert med autoimmun binyrebarksvikt. I samband med denne studien oppdaget vi 2 APS I pasienter med store delesjoner i Aire, noe som ikke er beskrevet tidligere. Resultatene er nå akseptert i "Genes and Immunity" (publisert online 17 jan 08). Videre er 33 slovakiske pasienter med et APS I-lignende sykdomsforløp blitt screenet for Aire-mutasjoner og autoantistoffer. Vi har identifisert 2 nye APS I-pasienter og 1 ny mutasjon. Funnene er sammenfattet i et manuskript innsendt til "European Journal of Endocrinology".

#### Aire sin funksjon i immunsystemet

I tillegg til å ha en rolle for sentral toleranseutvikling, har flere arbeider det seneste året vist at Aire også regulerer perifer toleranse. For å kartlegge immundefekten ved APS I nærmere har vi i 2006-2007 arbeidet med mikromatriseundersøkelser av pasienter og kontroller. Det har ikke vært mulig å finne klare forskjeller mellom og vi har derfor isolert de celletypene som uttrykker Aire i perifert blod, dvs monocyttderiverte celler. I samarbeid med professor Pärt Petersons gruppe i Estland har vi funnet at interferonregulerte gener er oppregulert ved APS I. Resultatene er ventet å bli publisert våren 2008.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Bensing S, Fetissov SO, Mulder J, Perheentupa J, Gustafsson J, Husebye ES, Oscarson M, Ekwall O, Crock PA, Hökfelt T, Hulting AL, Kämppe O  
Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1.  
Proc Natl Acad Sci U S A 2007 Jan;104(3):949-54. Epub 2007 jan 10  
PMID: 17215373

Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, Magitta NF, Myhre AG, Bollerslev J, Fougner KJ, Lima K, Knappskog PM, Husebye ES  
Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the  
autoimmune regulator gene.

J Clin Endocrinol Metab 2007 Feb;92(2):595-603. Epub 2006 nov 21

PMID: 17118990

Bratland E, Wolff AS, Haavik J, Kämpe O, Sköldberg F, Perheentupa J, Bredholt G, Knappskog PM, Husebye ES  
Epitope mapping of human aromatic L-amino acid decarboxylase.

Biochem Biophys Res Commun 2007 Feb;353(3):692-8. Epub 2006 des 22

PMID: 17194446

## Cytokiner ved vaskulær/interstitiel inflammasjon

Prosjektansvarlig: **Bjarne M. Iversen** (Bjarne.Iversen@med.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**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 betennesceller 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 fører til funksjonelle forandringer i de ulike organ selv om reaksjonsmønsteret er som regel 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 skap grunnlag for samarbeid og bruk av samme metoderepertoar.

I nyrene har vi således funnet at cytokiner som kontrollerer kardannelse er oppregulert i akutfasen av nyresykdom. I tillegg har vi vist at makrofager infiltrer vevet omkring tubuli sammen med T og B celler og det utvikles ødem som påvirker tubulus funksjonen. Et annet cytokin som benevnes PDGF-D, øker antall betennelses celler av typen makrofager, øker også trykket i underhudsvevet og fører til modning av blodkar i hud. I tann pulpa finner har gruppen funnet at antall celler som produserer immunglobuliner( proteiner som beskytter mot betennelse) er redusert etter at nerveforsyningen til tennene fjernes. Disse immunceller produserer cytokiner og er 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-lungemaskin og lav temperatur at det er en transport væske fra blodbane til utenomliggende vev med ødem dannelse som følge

### **18 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Correa F, Martins RA, Correa JC, Iversen VV, Joenson J, Bjordal JM

Low-level laser therapy (GaAs lambda = 904 nm) reduces inflammatory cell migration in mice with lipopolysaccharide-induced peritonitis.

Photomed Laser Surg 2007 Aug;25(4):245-9.

PMID: 17803379

Karlsen TV, Bletsa A, Gjerde EA, Reed RK

Lowering of interstitial fluid pressure after neurogenic inflammation in mouse skin is partly dependent on mast cells.

Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007 Apr;292(4):H1821-7. Epub 2006 des 8

PMID: 17158654

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Bøe O, Husby P

Elevated flow rate during cardiopulmonary bypass is associated with fluid accumulation.

J Thorac Cardiovasc Surg 2007 Sep;134(3):587-93.

PMID: 17723803

Haugen O, Farstad M, Myklebust R, Kvalheim V, Hammersborg S, Husby P

Low perfusion pressure during CPB may induce cerebral metabolic and ultrastructural changes.

Scand Cardiovasc J 2007 Oct;41(5):331-8.

PMID: 17852788

Kvalheim VL, Rynning SE, Farstad M, Haugen O, Nygreen E, Mongstad A, Husby P

Fluid overload during cardiopulmonary bypass is effectively reduced by a continuous infusion of hypertonic saline/dextran (HSD).

Scand Cardiovasc J 2007 Sep. Epub 2007 sep 25

PMID: 17896202

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Hammersborg S, Husby P

Intraoperative fluid balance during cardiopulmonary bypass: effects of different mean arterial pressures.

Perfusion 2007 Jul;22(4):273-8.  
PMID: 18181516

Jonassen AA, Bjørnerheim R, Edvardsen T, Veel T, Kirkebøen KA  
Effects of preload alterations on peak early diastolic mitral annulus velocities evaluated by tissue Doppler echocardiography.  
Eur J Anaesthesiol 2007 Feb;24(2):159-65.  
PMID: 17202014

Raa A, Stansberg C, Steen VM, Bjerkvig R, Reed RK, Stuhr LE  
Hyperoxia retards growth and induces apoptosis and loss of glands and blood vessels in DMBA-induced rat mammary tumors.  
BMC Cancer 2007;7():23. Epub 2007 jan 30  
PMID: 17263869

Stuhr LE, Raa A, Oyan AM, Kalland KH, Sakariassen PO, Petersen K, Bjerkvig R, Reed RK  
Hyperoxia retards growth and induces apoptosis, changes in vascular density and gene expression in transplanted gliomas in nude rats.  
J Neurooncol 2007 Nov;85(2):191-202. Epub 2007 jun 8  
PMID: 17557137

Oldberg A, Kalamajski S, Salnikov AV, Stuhr L, Mörgelin M, Reed RK, Heldin NE, Rubin K  
Collagen-binding proteoglycan fibromodulin can determine stroma matrix structure and fluid balance in experimental carcinoma.  
Proc Natl Acad Sci U S A 2007 Aug;104(35):13966-71. Epub 2007 aug 22  
PMID: 17715296

Raju B, Haug SR, Ibrahim SO, Heyeraas KJ  
Sympathectomy decreases size and invasiveness of tongue cancer in rats.  
Neuroscience 2007 Nov;149(3):715-25. Epub 2007 aug 16  
PMID: 17916410

Popova SN, Lundgren-Akerlund E, Wiig H, Gullberg D  
Physiology and pathology of collagen receptors.  
Acta Physiol (Oxf) 2007 Jul;190(3):179-87.  
PMID: 17581134

Vågnes ØB, Iversen BM, Arendshorst WJ  
Short-term ANG II produces renal vasoconstriction independent of TP receptor activation and TxA2/isoprostane production.  
Am J Physiol Renal Physiol 2007 Sep;293(3):F860-7. Epub 2007 jun 13  
PMID: 17567934

Bivol LM, Berge RK, Iversen BM  
Differential effect of tetradecylthioacetic acid on the renin-angiotensin system and blood pressure in SHR and 2-kidney, 1-clip hypertension.  
Am J Physiol Renal Physiol 2007 Sep;293(3):F839-45. Epub 2007 jun 27  
PMID: 17596529

Stormark TA, Strømme K, Iversen BM, Matre K  
Three-Dimensional Ultrasonography can Detect the Modulation of Kidney Volume in Two-Kidney, One-Clip Hypertensive Rats.  
Ultrasound Med Biol 2007 Dec;33(12):1882-8. Epub 2007 aug 6  
PMID: 17689181

Bjørneklett R, Vikse BE, Svarstad E, Aasarød K, Bostad L, Langmark F, Iversen BM  
Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients.  
Am J Kidney Dis 2007 Sep;50(3):396-403.  
PMID: 17720518

Hultström M, Leh S, Skogstrand T, Iversen BM  
Upregulation of Tissue Inhibitor of Metalloproteases-1 (TIMP-1) and Procollagen-N-Peptidase in Hypertension-Induced Renal Damage.  
Nephrol Dial Transplant 2007 Oct. Epub 2007 okt 31  
PMID: 17977875

Bivol LM, Berge RK, Iversen BM  
The tetradecylthioacetic acid (TTA) prevents the inflammatory response in two kidney, one clip hypertension.  
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007 Nov. Epub 2007 nov 21  
PMID: 18032469

#### **4 forskningspublikasjoner i 2007**

Vikse BM, Irgens LM, Hallan S, Iversen BM  
Low birth weight increases risk for end-stage renal disease  
JASN, Epub des.2007

Raju R, Haug SR, Ibrahim SO, Heyeraas KJ  
High interstitial fluid pressure in rat tongue cancer is related to increased lymph vessel area  
Jour.Oral Pathology and Medicine E-pub 10.1111/j.1600-0714.2007

Heyeraas KJ, Mjør IA  
Pulp-dentin and periodontal anatomy and physiology  
Essential Endodontology Chapter 2,9-41

Kim S, Haug SR, Heyeraas KJ  
Histology and physiology of the dental pulp  
Endodontics ,6th Edition Chapter 5,119-151

**1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Tine Veronika Karlsen

New knowledge on edema pathophysiology deriving from animal studies involving increased fluid filtration and reduced lymph drain

Disputert: Januar 2007

Hovedveileder: Helge Wiig

Forskningsprosjekt 911356

## Interstitial fibrosis - its role for organ damage

Prosjektansvarlig: **Bjarne M. Iversen** (Bjarne.Iversen@med.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Bindevevsdannelse og betydning for organ funksjon

**Den naturlige progress som følger en akutt betennelse har flere følger for organfunksjonen. Vanligvis fører dette til bindevevsdannelse og vi har studert mekanismer som bygger opp og som bryter ned bindevev i ulike organ som nyre, hjerte svulster, munnhule og underhudsvev.**

Målet ved disse studiene har vært å øke kunnskap om hvordan betennelsesprosesser og bindevevsdannelse endrer funksjonen til ulike organ. Dette er undersøkt i nyre som er skadet av høyt blodtrykk, i svulster, hjerte og i underhudsvev. Vi har funnet at bindevevsdannelse er under kontroll av enzymer som fremmer og som hemmer dannelse av bindevev i nyren og en ubalanse i dette systemet kan fremme fibrose og redusert nyrefunksjon. Medikamenter som kan hemme enzymer som øker bindevevsdannelse kan tenkes å bedre organfunksjonen. Ulike genteknikker og mikrodialysemetoder er brukt i disse studiene.

I underhudsvev har vi med immunohistokjemisk teknikk visualisert spesifikke reseptorer i lymfekar og trykket i vevet kan måles med tynne glassrør. Drenasje av lymfe ved ulike trykkforhold er studert og en har målt ulike strukturelle komponenter (kollagen, aminoglycaner og hyuronan). Moderne teknikker som microarray er tatt i bruk og har demonstrert nye komponenter vevsvæske.

I kreftsvulster på tungen har vi videre vist at vevetrykket er høyt og dette trykket er avhengig av lymfearealet. Det høye trykket hindrer trolig behandlingen av kreftsvulster. Ved å fjerne nervetråder til tungen reduseres svulststørrelsen og graden av lokal spredning av kreftceller.

I hjerte har vi studert proteiner på overflaten av cellene (intergriner) og deres betydning for vevstrykk og vekstfaktorproduksjon samt mekanismer for plateplugg dannelse og koaguleringsprosesser. Flere av disse proteinene spiller en sentral rolle i betennelsesprosessen samt at de spiller en rolle når hvite blodceller vandrer ut av blodårene og inn i vevet og dermed vedlikeholder betennelsesprosessen og den påfølgende bindevevsdannelse.

I disse studiene bruker vi mange teknikker som er felles uavhengig av hvilket organ som det forskes på. Metoderepertoaret har mange fellestrekk fordi sykdomsmekanismers er svært like i de forskjellige organ. Dette gir en forutsetning for et godt faglig samarbeid.

### **18 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Correa F, Martins RA, Correa JC, Iversen VV, Joenson J, Bjordal JM  
Low-level laser therapy (GaAs lambda = 904 nm) reduces inflammatory cell migration in mice with lipopolysaccharide-induced peritonitis.

Photomed Laser Surg 2007 Aug;25(4):245-9.

PMID: 17803379

Karlsen TV, Bløtsa A, Gjerde EA, Reed RK

Lowering of interstitial fluid pressure after neurogenic inflammation in mouse skin is partly dependent on mast cells.

Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007 Apr;292(4):H1821-7. Epub 2006 des 8

PMID: 17158654

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Bøe O, Husby P

Elevated flow rate during cardiopulmonary bypass is associated with fluid accumulation.

J Thorac Cardiovasc Surg 2007 Sep;134(3):587-93.

PMID: 17723803

Haugen O, Farstad M, Myklebust R, Kvalheim V, Hammersborg S, Husby P

Low perfusion pressure during CPB may induce cerebral metabolic and ultrastructural changes.

Scand Cardiovasc J 2007 Oct;41(5):331-8.

PMID: 17852788

Kvalheim VL, Rynning SE, Farstad M, Haugen O, Nygreen E, Mongstad A, Husby P  
Fluid overload during cardiopulmonary bypass is effectively reduced by a continuous infusion of hypertonic saline/dextran (HSD).

Scand Cardiovasc J 2007 Sep. Epub 2007 sep 25

PMID: 17896202

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Hammersborg S, Husby P

Intraoperative fluid balance during cardiopulmonary bypass: effects of different mean arterial pressures.

Perfusion 2007 Jul;22(4):273-8.

PMID: 18181516

Jonassen AA, Bjørnerheim R, Edvardsen T, Veel T, Kirkebøen KA

Effects of preload alterations on peak early diastolic mitral annulus velocities evaluated by tissue Doppler echocardiography.

Eur J Anaesthesiol 2007 Feb;24(2):159-65.

PMID: 17202014

Reed RK, Malaiapan Y, Meredith IT

Spontaneous coronary artery dissection in a female with antiphospholipid syndrome.

Heart Lung Circ 2007 Apr;16(2):120-2. Epub 2007 feb 26

PMID: 17324624

Stuhr LE, Raa A, Oyan AM, Kalland KH, Sakariassen PO, Petersen K, Bjerkvig R, Reed RK

Hyperoxia retards growth and induces apoptosis, changes in vascular density and gene expression in transplanted gliomas in nude rats.

J Neurooncol 2007 Nov;85(2):191-202. Epub 2007 jun 8

PMID: 17557137

Oldberg A, Kalamajski S, Salnikov AV, Stuhr L, Mörgelin M, Reed RK, Heldin NE, Rubin K

Collagen-binding proteoglycan fibromodulin can determine stroma matrix structure and fluid balance in experimental carcinoma.

Proc Natl Acad Sci U S A 2007 Aug;104(35):13966-71. Epub 2007 aug 22

PMID: 17715296

Raju B, Haug SR, Ibrahim SO, Heyeraas KJ

Sympathectomy decreases size and invasiveness of tongue cancer in rats.

Neuroscience 2007 Nov;149(3):715-25. Epub 2007 aug 16

PMID: 17916410

Popova SN, Lundgren-Akerlund E, Wiig H, Gullberg D

Physiology and pathology of collagen receptors.

Acta Physiol (Oxf) 2007 Jul;190(3):179-87.

PMID: 17581134

Vågnes ØB, Iversen BM, Arendshorst WJ

Short-term ANG II produces renal vasoconstriction independent of TP receptor activation and TxA<sub>2</sub>/isoprostane production.

Am J Physiol Renal Physiol 2007 Sep;293(3):F860-7. Epub 2007 jun 13

PMID: 17567934

Bivol LM, Berge RK, Iversen BM

Differential effect of tetradecylthioacetic acid on the renin-angiotensin system and blood pressure in SHR and 2-kidney, 1-clip hypertension.

Am J Physiol Renal Physiol 2007 Sep;293(3):F839-45. Epub 2007 jun 27

PMID: 17596529

Stormark TA, Strømme K, Iversen BM, Matre K

Three-Dimensional Ultrasonography can Detect the Modulation of Kidney Volume in Two-Kidney, One-Clip Hypertensive Rats.

Ultrasound Med Biol 2007 Dec;33(12):1882-8. Epub 2007 aug 6

PMID: 17689181

Bjørneklett R, Vikse BE, Svarstad E, Aasarød K, Bostad L, Langmark F, Iversen BM

Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients.

Am J Kidney Dis 2007 Sep;50(3):396-403.

PMID: 17720518

Hultström M, Leh S, Skogstrand T, Iversen BM

Upregulation of Tissue Inhibitor of Metalloproteases-1 (TIMP-1) and Procollagen-N-Peptidase in Hypertension-Induced Renal Damage.

Nephrol Dial Transplant 2007 Oct. Epub 2007 okt 31

PMID: 17977875

Bivol LM, Berge RK, Iversen BM

The tetradecylthioacetic acid (TTA) prevents the inflammatory response in two kidney, one clip hypertension.

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007 Nov. Epub 2007 nov 21

PMID: 18032469

**4 forskningspublikasjoner i 2007**

Heyeraas KJ, Mjør IA

Pulp-dentin and periodontal anatomy and physiology  
Essential Endodontology Chapter 2,9-41,2007.

Raju B, Haug S, Ibrahim SO, Heyeraas KJ

High interstitial fluid pressure in rat tongue cancer is related to increased lymph vessel area  
Journal of Oral Pathology and Medicine 10.1111/j.1600-0714.2007

Kim S, Haug SR, Heyeraas KJ.

Histology and Physiology of the dental pulp  
Ingle's Endodontics, Chapter 5, 119-151, 2007

Vikse BM, Irgens LM, Hallan S, Iversen BM

Low birth weight increases risk for end-stage renal disease  
JASN, Epub des.2007

**1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Tine Veronika Karlsen

New knowledge on edema pathophysiology derived from animals involving increased fluid drainage and reduced lymph drainage  
Disputert: Januar 2007

Hovedveileder: Helge Wiig



Forskningsprosjekt 911357

## **Translational studies in chronic inflammatory disorders - progression, immunobiology and pathophysiology**

Prosjektansvarlig: **Roland Jonsson** (roland.jonsson@gades.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

**This project continues the aims to develop cell technology and/or target molecules to broaden diagnostic and therapeutic strategies in common chronic diseases. The activities can be summarized as: 1) autoimmunity pathway analyses; from genetics/trigger to disease phenotype; 2) resolving mechanisms of chronic inflammation (incl. tissue repair); 3) develop tools/markers for improved diagnosis, progression of disease and treatment.**

The project progresses well with contributions from 6 PhD trainees (Carracedo-Huroz, Delaleu, Haldorsen, Nginamau, Szyszko, Vogelsang) and 3-4 postdoc/researchers. With regard to obtained results the following can be reported:

- Methodology of single-nucleotide polymorphism studies in Sjögren's syndrome (SS) is established for Fc-gamma-receptors RIIA, IIIA, and IIIB and analysis is underway of ~500 patients from Norway and Sweden;
- The distribution of myeloid (mDC) and plasmacytoid (pDC) dendritic cells in murine SS has been sequentially analyzed and determined;
- Phenotypical analyses of monocyte-derived DCs has been conducted until now from 36 primary SS patients and 22 controls; maturation and markers for apoptosis have been used; migration patterns of pDC and chemokine attraction is currently underway;
- Two modes of treatment were found to ameliorate experimental SS manifestations as well as reducing and delaying the onset of experimental diabetes; 50 and 30%, respectively, of the animals showed improvement by retaining normal exocrine functions; analysis by 87-plex biomarkers profile in serum and 75-plex biomarker profile in saliva has been finalized/manuscripts submitted;
- Studies of long-lived plasmacells and their contribution to autoantibody production in SS are well underway both in experimental SS (NOD.B10.H2b) and humans (salivary glands, peripheral blood, bone marrow);
- Membrane-associated and surface-associated proteins (MAP) were shown to be targets of IgG response produced by SS patients, when tested in Western Blot; these data have been confirmed with confocal microscopy on HeLa cells and immuno-precipitation; The MAP fraction was separated from whole-cell lysates according to isoelectric focusing and molecular weight in order to be analyzed by mass-spectrometry;
- Gene expression of congenic mice models has been studied by microarrays, and reveals interesting genes related to inflammation;
- Studies of generation and role of ectopic lymphoid tissues in SS continues with studies involving serological features, grading systems of lymphoid neogenesis as well as homing features of circulating cells.

We have carried out a range of experimental analysis (e.g. gene expression, serum antibodies) on our 141 patients with primary SS; analyses are underway. Overall the results have reached different levels of publicity (abstracts-manuscripts in preparation-papers in press).

### **14 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Fladeby C, Gupta SN, Barois N, Lorenzo PI, Simpson JC, Saatcioglu F, Bakke O  
Human PARM-1 is a novel mucin-like, androgen-regulated gene exhibiting proliferative effects in prostate cancer cells.  
Int J Cancer 2007 Nov. Epub 2007 nov 20  
PMID: 18027867

Szodoray P, Alex P, Chappell-Woodward CM, Madland TM, Knowlton N, Dozmorov I, Zeher M, Jarvis JN, Nakken B, Brun JG, Centola M  
Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system.  
Rheumatology (Oxford) 2007 Mar;46(3):417-25. Epub 2006 aug 27  
PMID: 16936328

Juhász B, Der P, Szodoray P, Gesztelyi R, Lekli I, Bak I, Antal M, Maulik N, Tosaki A, Vecsernyes M  
Adrenocorticotrope hormone fragment (4-10) attenuates the ischemia/reperfusion-induced cardiac injury in isolated rat hearts.  
Antioxid Redox Signal 2007 Nov;9(11):1851-61.  
PMID: 17715999

Jonsson R, Nginamau E, Szyszko E, Brokstad KA  
Role of B cells in Sjögren's syndrome--from benign lymphoproliferation to overt malignancy.  
Front Biosci 2007;12():2159-70. Epub 2007 jan 1  
PMID: 17127453

Thangarajah M, Masterman T, Hillert J, Moerk S, Jonsson R  
A proliferation-inducing ligand (APRIL) is expressed by astrocytes and is increased in multiple sclerosis.  
Scand J Immunol 2007 Jan;65(1):92-8.  
PMID: 17212772

von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, Wray D, Brennan MT, Carrozzo M, Gandera B, Fujibayashi T, Navazesh M, Rhodus NL, Schiødt M  
Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007 Mar;103 Suppl():S57.e1-15.  
PMID: 17379156

Jonsson R, Bolstad AI, Brokstad KA, Brun JG  
Sjögren's syndrome--a plethora of clinical and immunological phenotypes with a complex genetic background.  
Ann N Y Acad Sci 2007 Jun;1108():433-47.  
PMID: 17894008

Jonsson MV, Skarstein K, Jonsson R, Brun JG  
Serological implications of germinal center-like structures in Primary Sjögren's syndrome.  
J Rheumatol 2007 Oct;34(10):2044-9. Epub 2007 sep 1  
PMID: 17787040

Jonsson MV, Delaleu N, Jonsson R  
Animal Models of Sjögren's Syndrome.  
Clin Rev Allergy Immunol 2007 Jun;32(3):215-24.  
PMID: 17992588

James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, Jonsson MK, McClain MT, Arbuckle MR, Walker C, Dennis GJ, Merrill JT, Harley JB  
Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus.  
Lupus 2007;16(6):401-9.  
PMID: 17664230

Hjelmervik TO, Lindqvist AK, Petersen K, Johannesson M, Stavrum AK, Johansson A, Jonsson R, Holmdahl R, Bolstad AI  
The influence of the NOD Nss1/Idd5 loci on sialadenitis and gene expression in salivary glands of congenic mice.  
Arthritis Res Ther 2007 Sep;9(5):R99. Epub 2007 sep 27  
PMID: 17900348

Haldorsen K, Moen K, Jacobsen H, Jonsson R, Brun JG  
Exocrine function in primary Sjögren's syndrome. Natural course and prognostic factors.  
Ann Rheum Dis 2007 Oct. Epub 2007 okt 26  
PMID: 17962240

Appel S, Brossart P  
Development of novel compounds to treat autoimmune and inflammatory diseases and graft versus host reactions.  
Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2007 Jun;7(2):93-7.  
PMID: 17584149

Alex P, Szodoray P, Knowlton N, Dozmorov IM, Turner M, Frank MB, Arthur RE, Willis L, Flinn D, Hynd RF, Carson C, Kumar A, El-Gabalawy HS, Centola M  
Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis.  
Clin Exp Rheumatol 2007 Jul-Aug;25(4):584-92.  
PMID: 17888215

### **9 forskningspublikasjoner i 2007**

Szyszko EA, Brokstad KA, Jonsson R, Skarstein K.  
Plasma cells in the salivary glands of Sjögren's syndrome.  
3rd Inf Conf on Autoimm; Mechanisms and Novel Treatments. Abstract #73. 7-12 October 2007, Rhodes, Greece.

Nginamau E, Jonsson R.  
Identification of cell surface autoantigens in Sjögren's syndrome.

Inflammation Res 56 (suppl. 3) Abstract #P09.08; S457, 2007.

Nginamau E, Jonsson R.  
Cell surface antigens in Sjögren's syndrome.  
Abstract #P0441, 2007. International Congress of Immunology, Rio de Janeiro, Brazil.

Jonsson R.  
Current understanding of Sjögren's syndrome.  
Eur J Clin Invest, 37 (suppl. 1, 15-83) Abstract #96, p. 32, 2007.

Hjelmervik TO, Jonsson R, Bolstad AI.  
Identification of differentially expressed proteins in minor salivary glands from patients with Sjögren's syndrome and healthy c  
13th International Congress of Immunology. Rio de Janeiro, Brazil, 21-25th Aug 2007. Control No. 2007-A-3494-ICI.

Delaleu N, Immervoll H, Cornelius J, Jonsson R.  
Biomarker Profiles in Serum and Saliva of Non-Diabetic NOD Mice - identification of components associated with autoimmune manife  
Poster P1510 International Congress of Immunology Rio de Janeiro Brazil August 21-25; 2007

Carracedo Huroz S, Popova S, Lu N, Jonsson R, Gullberg D.  
Regulation of alpha11beta1 integrin levels in vitro; identification of mechanical strain as a positive regulator of alpha11 int  
Inflammation Res 56 (suppl. 3) Abstract#FC08.1; S391, 2007

Isaksen R, Jonsson R.  
Immunologisk forskning i Bergen - Broegelmans Forskningslaboratorium 1957-2007.  
Bergen 2007 - 184 pages; ISBN: 978-82-7128-434-3

Jonsson R, Ljunggren HG, Vicente Rizzo L.  
Editorial  
Scand J Immunol 66(2-3):105, 2007.

## **2 doktorgrader er avlagt i 2007**

Mathula Thangarajh  
B-cell-survival factors in multiple sclerosis and myasthenia gravis  
Disputert: April 2007  
Hovedveileder: Roland Jonsson (Bergen)

Tor Magne Madland  
Calprotectin (S100A8/A9) and S100A12 in inflammatory arthritis  
Disputert: Desember 2007  
Hovedveileder: Johan G. Brun

## **En prospektiv kohortstudie av pasienter innlagt i psykiatrisk akuttmottak (PAM) i Helse Bergen, med særlig vekt på problemer knyttet til selvmordsrisiko**

Prosjektansvarlig: **Hugo Arild Jørgensen** (Hugo.Jorgensen@psyk.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Suicidalitet og gjeninnleggelser i psykiatrisk akuttmottak**

**Personer som opplever akutte livskriser, vedvarende livsbelastninger, eller som har akutte eller kroniske psykiske lidelser, kan i gitte situasjoner ha behov for innleggelse i sykehus. I denne studien undersøker vi hva som kjennetegner de som innlegges i en psykiatrisk akuttavdeling, hvilken oppfølging de får og hvordan det går med dem.**

Psykiatrisk akuttmottak (PAM) i Helse Bergen tar imot så godt som alle som henvises til akutt innleggelse fra hele Helse Bergen sitt opptaksområde. Dette vil si rundt 1800 innleggelser i året. De som innlegges representerer alle aldersgrupper fra 18 til over 90 år, alle sosiale lag, alle utdanningsnivåer og et bredt spekter av psykiatriske og somatiske diagnoser. Felles for mange er at de har vært så fortvilet at de har tenkt på å ta sitt eget liv. Bakgrunnen for studien var at vi ønsket å få bedre oversikt over og kunnskap om problemer som gjør at folk blir akuttinnlagt. Med utgangspunkt i bred kartlegging av pasientene og deres problemer ved innleggelse, vil vi undersøke i hvilken grad den behandlingen og oppfølgingen som blir gitt er tilpasset deres behov.

Det store pasienttallet gjør at det ikke er mulig å oppsøke alle pasientene som har vært innlagt for å få svar på hvor fornøyde de er med oppfølgingen og hvordan det går med dem. Tegn på utilstrekkelig oppfølging kan være at pasienten blir gjeninnlagt i psykiatrisk avdeling, eller at de blir innlagt i somatisk avdeling fordi de har skadet seg selv.

I studien følger vi pasientene ved hjelp av sykehusregisteret for å kartlegge hvor de får behandling etter oppholdet i PAM. Vi registrerer gjeninnleggelser i PAM og etter hvert skal vi undersøke hvem som eventuelt har vært behandlet ved legevakten eller innlagt i somatisk sykehus på grunn av selvpåført skade. I tillegg til å følge pasientene på registernivå, spør vi om å få intervjuet et tilfeldig utvalg av de ikke-psykotiske pasientene som blir innlagt i PAM på grunn av mulig selvmordsrisiko. Denne utdypende intervjustudien er basert på skriftlig samtykke.

Registrering av alle innlagte og intervjuer til den utdypende studien har foregått fra mai 2005 og fortsetter i 2008. Ved utgangen av 2007 hadde vi registrert basisdata på ca 4700 innleggelser og vi hadde intervjuet oppunder 230 pasienter til den utdypende studien. Oppfølgingsintervjuer med disse pasientene foregår ca et halvt år etter at de ble intervjuet første gang.

Høsten 2007 ble det gjort analyser til den første publikasjonen som er under skriving. Over halvparten innleggelsene var suicidalitetsrelaterte og ca 13 % hadde gjort villet egenskade i forkant av innleggelsen. Det var litt flere menn enn kvinner innlagt, men det var ikke kjønnsforskjell ved de suicidalitetsrelaterte innleggelsene. Den første publikasjonen vil beskrive hvilke diagnoser og andre sentrale variabler som var assosiert med innleggelse på grunn av mulig selvmordsrisiko. Den vil også beskrive hvilken oppfølging pasientene ble henvist til etter akuttinnleggelsen og hvilke variabler som var assosiert med gjeninnleggelse generelt og gjeninnleggelse på grunn av selvmordsrisiko spesielt.

#### **1 forskningspublikasjon i 2007**

L. Mellesdal, L. Mehlum, T. Wentzel-Larsen, H. Jørgensen

Admissions and readmissions to Psychiatric acute wards-to what extent are they related to suicidality a 12 month prosp. study  
Book of abstracts. XXIV World Congress - International Association for Suicide Prevention. Irland 2007

## Subklassifikasjon og molekylær monitorering av behandling av pasienter med AML

Prosjektansvarlig: **Karl-Henning Kalland** (Kalland@gades.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### Genekspresjonsanalyser av akutt myelogen leukemi - AML

#### DNA mikromatriser er brukt for å oppnå samla oversikt over genuttrykket ved AML og større innsikt

Metodologi: Målet med etablering av globale genekspresjonsanalyser for akutt myelogen leukemi (AML) er oppnådd. Vi starta med eigenprodusert 40k cDNA microarray i samarbeid med Institute for Systems Biology i Seattle – og har dei siste år og framleis i bruk Agilent 44k oligonucleotide array. Validering av enkeltgener har foregått med sanntids kvantitativ PCR i 96-brønnsformat og Taqman Low Density array-format. Med det siste kan eit 100-tals gener bli validerte. Flowcytometri, western blot og ei lang rekke funksjonelle assays er i tillegg brukt til validering og eksperimentell oppfølging. Ein del av det metodologiske arbeidet er publisert i Petersen, 2007.

Klassifisere enkelte problematiske enkeltkasus som ALL eller AML: I enkelte unntakstilfelle kan tradisjonell diagnostikk ha problem med å skilje ALL frå AML. Mikromatriser skiljer klart mellom ALL og AML (Oyan, 2005, upubliserte resultat).

Klassifikasjon: Non-supervisert klyngeanalyse delte materialet i 3 hovudgrupper med karakteristisk genekspresjon. Differensieringsstadium korrelerte med desse gruppene. M.a. var eitt hovudcluster sterkt prega av overekspresjon av stamcellemarkøren CD34. Dette clusteret endra imidlertid ikkje sin identitet sjølv om CD34 vart ekskludert frå analysen – noko som understrekar at ein CD34-assosiert genprofil prega clusteret. Leave-one-out-analyser viste at genprofilane signifikant kunne predikere om ei pasientprøve etter tradisjonell klassifikasjon var M1 eller M2 (FAB-klassifikasjon) (Oyan 2007; Øyan 2005)

Genekspresjon assosiert med mutert nucleophosmin og chemokin-profil: Genekspresjonsanalysene har identifisert ekspresjonsmønster som korrelerer med nucleophosmin-mutasjon (assosiert med betre prognose) og med chemokin-profil i AML-blastar. (Hatfield, 2007; Bruserud 2007)

Genekspresjon assosiert med subgrupper av AML-pasientar med ulik respons på histone acetylase hemmarar: Desse genekspresjonsanalysene viser nytte av monitorering av eksperimentell behandling av leukemi. (Stapnes 2007) – oppfølging pågår for identifikasjon av molekylære mål for terapi – m.a. eksperimentelle oppsett i cellekultur med fleire hemmarar av spesifikke epigenetiske mekanismer (HDAC, aza-dC og histone lysinmethylering).

Genekspresjon assosiert med konvensjonell antracycline-behandling av AML: AML-blastar hausta under pågåande anthracycline-behandling viste karakteristiske mønster i genekspresjon, spesielt p53-assosiert genekspresjon. Denne metoden har potensiale til monitorering og evaluering av konvensjonell behandling i tidlege faser av behandlinga (4 – 6 timar etter start av infusjon) (Oyan, 2008).

Identifikasjon av enkeltgenekspresjon som prognostiske markørar: Spesielt i subgruppe av AML med normal karyotype er det identifisert enkeltgen som har potensiale som prognostisk markør, som FLT3, ERG og NPM1. Supplement av rutinediagnostikken med mikromatriser eller enkeltgener ved sanntids-PCR er under diskusjon, men er ikkje p.t. innført.

Oppfølgingsarbeid: Mikromatriseresultat blir følgd opp i gruppene til Professor Øystein Bruserud og Professor Bjørn Tore Gjertsen i translasjonelle forskningsprosjekt. Kalland har vinkla forskninga mot eksperimentelle system for å klarlegge overordna epigenetiske reguleringsprinsipp i kreftutvikling.

Målet er å manipulere epigenetiske mekanismer og transkripsjonfaktorer med nye småmolekyl og assayere effekten i funksjonelle assays for proliferasjon, apoptose, migrasjon, invasjon og adhesjon og finne transkripsjonsmønstre og effektorgener som blir endra. Dette arbeidet har potensiale til å identifisere mekanismer og medikament-kandidatar som kan bli utvikla vidare preklinisk og klinisk. AML er ein av dei aktuelle modellane for utprøving basert på det arbeidet som er gjort med basis i dette prosjektet.

### **8 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Rostad K, Mannelqvist M, Halvorsen OJ, Oyan AM, Bø TH, Stordrange L, Olsen S, Haukaas SA, Lin B, Hood L, Jonassen I, Akslen LA, Kalland KH  
 ERG upregulation and related ETS transcription factors in prostate cancer.  
 Int J Oncol 2007 Jan;30(1):19-32.  
 PMID: 17143509

Halvorsen OJ, Rostad K, Øyan AM, Puntervoll H, Bø TH, Stordrange L, Olsen S, Haukaas SA, Hood L, Jonassen I, Kalland KH, Akslen LA  
 Increased expression of SIM2-s protein is a novel marker of aggressive prostate cancer.  
 Clin Cancer Res 2007 Feb;13(3):892-7.  
 PMID: 17289882

Bruserud Ø, Ryningen A, Olsnes AM, Stordrange L, Øyan AM, Kalland KH, Gjertsen BT  
 Subclassification of patients with acute myelogenous leukemia based on chemokine responsiveness and constitutive chemokine release by their leukemic cells.  
 Haematologica 2007 Mar;92(3):332-41.  
 PMID: 17339182

Petersen K, Oyan AM, Rostad K, Olsen S, Bø TH, Salvesen HB, Gjertsen BT, Bruserud O, Halvorsen OJ, Akslen LA, Steen VM, Jonassen I, Kalland KH  
 Comparison of nucleic acid targets prepared from total RNA or poly(A) RNA for DNA oligonucleotide microarray hybridization.  
 Anal Biochem 2007 Jul;366(1):46-58. Epub 2007 mar 18  
 PMID: 17449007

Anensen N, Øyan AM, Huseby S, Kalland KH, Bruserud Ø, Gjertsen BT  
 Early gene expression of acute myeloid leukemia in response to chemotherapy.  
 Expert Rev Anticancer Ther 2007 May;7(5):741-51.  
 PMID: 17492937

Stuhr LE, Raa A, Oyan AM, Kalland KH, Sakariassen PO, Petersen K, Bjerkvig R, Reed RK  
 Hyperoxia retards growth and induces apoptosis, changes in vascular density and gene expression in transplanted gliomas in nude rats.  
 J Neurooncol 2007 Nov;85(2):191-202. Epub 2007 jun 8  
 PMID: 17557137

Hatfield KJ, Hovland R, Oyan AM, Kalland KH, Ryningen A, Gjertsen BT, Bruserud O  
 Release of angiopoietin-1 by primary human acute myelogenous leukemia cells is associated with mutations of nucleophosmin, increased by bone marrow stromal cells and possibly antagonized by high systemic angiopoietin-2 levels.  
 Leukemia 2007 Oct. Epub 2007 okt 18  
 PMID: 17943167

Stapnes C, Ryningen A, Hatfield K, Øyan AM, Eide GE, Corbascio M, Kalland KH, Gjertsen BT, Bruserud Ø  
 Functional characteristics and gene expression profiles of primary acute myeloid leukaemia cells identify patient subgroups that differ in susceptibility to histone deacetylase inhibitors.  
 Int J Oncol 2007 Dec;31(6):1529-38.  
 PMID: 17982680

### **5 forskningspublikasjoner i 2007**

2. Øyan AM, Bø TH, Jonassen I, Gjertsen BT, Bruserud Ø and Kalland KH.  
 Global gene expression in classification, pathogenetic understanding and identification of therapeutic targets in acute myeloid  
 Current Pharm. Biotechnol. 8: 344-354, 2007

Øyan, Anne Margrete; Anensen, Nina; Bø, Trond Hellem; Stordrange, Laila; Jonassen, Inge; Bruserud, Øystein; Kalland, Karl-Henning; Gjertsen, Bjørn Tore.  
 Early gene expression signature of chemotherapy treated acute myeloid leukemia in vivo  
 AACR Annual Meeting 2007; 14.04.2007 - 18.04.2007

Stapnes, Camilla I; Ryningen, Anita; Hatfield, Kimberley Joanne; Øyan, Anne Margrete; Kalland, Karl-Henning; Gjertsen, Bjørn Tore; Bruserud, Øystein.  
 Linking susceptibility to histone deacetylase inhibitors and basal gene expression profiles in acute myeloid leukaemia.  
 Experimental Hematology 2007;35(9):77-77

Stapnes, Camilla I; Rynningen, Anita; Hatfield, Kimberley Joanne; Øyan, Anne Margrete; Eide, Geir Egil; Kalland, Karl-Henning; Gjertsen, Bjørn Tore; Bruserud, Øystein.  
Functional characteristics and gene expression profiles of primary acute myeloid leukaemia cells identify patient subgroups that  
Haematologica 2007;92 Suppl 1:112-112

Hatfield, Kimberley Joanne; Hovland, Randi; Øyan, Anne Margrete; Kalland, Karl-Henning; Bruserud, Øystein.  
Release of angiopoietin-1 by acute myelogenous leukemia (AML) cells is increased by stromal cells and associated with  
mutations  
Experimental Hematology 2007;35(9) Suppl 2:72-72

## Helgenomisk SNP-analyse: Fra identifikasjon av nye sykdomsgener til funksjonell genomforskning

Prosjektansvarlig: Per M. Knappskog (pkna@haukeland.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**SNP-chiper er et viktig verktøy i jakten på nye sykdomsgener og vi har så langt benyttet denne teknologien til å undersøke 15 ulike arvelige lidelser. Vi har funnet kandidatområder i DNA (hvor sykdomsgenet må være) for 10 av disse og i tre tilfeller har vi også identifisert et nytt sykdoms-gen i familien.**

Av menneskets 25 000 gener er det bare ca 2000 som har en kjent assosiasjon til sykdom. Mange arvelige sykdommer kan ennå ikke knyttes til noe gen. En viktig oppgave er å finne det genetiske grunnlaget for slike ukjente arvelige sykdommer, og derigjennom stille en korrekt diagnose. Ved å identifisere nye sykdomsgener kan vi også få viktig kunnskap om genenes normalfunksjon og sykdomsmekanismer, noe som vil være essensielt for utviklingen av spesifikk behandling. En sentral metode i jakten på nye sykdomsgener er undersøkelser av hele menneskets arvestoff med genetiske markører. Slike genetiske koblings- og assosiasjonsstudier kan nå utføres mye mer effektivt enn før med opptil en million SNP-markører per prøve på en DNA-chip.

Forskningsgruppen ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin har nå med støtte av Helse Vest etablert et effektivt chip-basert verktøy (SNP-Chip'er) for helgenomiske analyser som kan benyttes i jakten på nye sykdomsgener. Vi har de siste årene identifisert flere nye sykdoms-assosierte gener med hittil ukjent eller mangelfullt kartlagt funksjon.

Så langt har vi utført helgenomisk analyse med SNP-Chip'er for 15 ulike arvelige tilstander. Vi har funnet kandidatområder i DNA (hvor sykdomsgenet må være) for 10 av disse og i tre tilfeller har vi også identifisert et nytt sykdoms-gen i familien. Vi er nå i ferd med å publisere første rapport om mutasjoner i en arvelig dødelig nyresykdom innen gruppen ciliopatier. Vi påviste også den genetiske årsaken til at en familie mistet 3 barn. Vi fant at dette var en kjent, men svært sjelden genfeil som ikke tidligere er sett i Norge. Oppdagelsen hadde stor betydning for familien. Bergens Tidende laget et oppslag over hele førstesiden og to sider inne i avisen 25.januar 2007.

Å identifisere ett nytt sykdoms-gen er ofte bare starten på ny interessant forskning. Vi har tidligere som første forskergruppe påvist den genetiske årsaken til en sjelden øyesykdom som rammer hornhinnen (corneadystrofi), og vi har nå ved hjelp av studier i cellekulturer påvist de molekylære mekanismene som er årsak til denne sykdommen. Etter at vi i 2003 fant den genetiske årsaken til en annen sjelden tilstand, kulde-indusert svettesyndrom, har vi i samarbeid med HiB etablert sebrafisk som modellsystem for denne sykdommen. Ved å slå av genespresjonen for CRLF-genet har vi vist at sebrafisk får noen av de samme misdannelsene som pasienter med mutasjoner i dette genet. Effekten kan oppheves ved å tilføre genet. Selv om vi dermed kan vise at genterapi teoretisk lar seg gjennomføre, kan det gå en tid før den generelle teknologien for slik behandling er anvendelig på mennesker. I mellomtiden må vi nøye oss med å finne frem til rasjonell symptomatisk behandling, slik vi publiserte i 2006 (Hahn et al).

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Johansson S, Halleland H, Halmøy A, Jacobsen KK, Landaas ET, Dramsdahl M, Fasmer OB, Bergsholm P, Lundervold AJ, Gillberg C, Hugdahl K, Knappskog PM, Haavik J  
Genetic analyses of dopamine related genes in adult ADHD patients suggest an association with the DRD5-microsatellite repeat, but not with DRD4 or SLC6A3 VNTRs.  
Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2007 Dec. Epub 2007 des 14  
PMID: 18081165



Forskningsprosjekt 911218

## **Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder. Motoriske og ikke-motoriske problemer hos pasienter med Parkinsons sykdom.**

Prosjektansvarlig: **Jan Petter Larsen** (jpl@sus.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

**ParkVest-studien er et samarbeidsprosjekt mellom de nevrologiske avdelingene i Helse Vest og Nevrologisk avdeling ved Sørlandet sykehus. Hensikten med prosjektet er å kartlegge funksjonsevne og forekomsten av en rekke motoriske og ikke-motoriske problemer hos en gruppe nydiagnostiserte parkinsonpasienter og følge de opp med undersøkelser i 10 år.**

Målsetningen for prosjektet var å inkludere 200 pasienter med nyoppdaget Parkinsons sykdom og 200 kontrollpersoner. Prosjektet startet opp november 2004 og i løpet av vinteren 2007 hadde alle inkluderte pasienter og kontrollpersoner vært til baseline undersøkelse. I alt inngår 269 pasienter i incidence-undersøkelsen og 212 av disse ga informert samtykke til å delta i selve ParkVest-studien som er en longitudinell kohort studie over 10 år. 179 kontrollpersoner er inkludert i studien. Etter at alle pasienter og kontrollpersoner var meldt inkludert, startet arbeidet med å kvalitetssikre baselinedatabasen. Denne er nå lukket og første artikkel med hovedbeskrivelse av studien vil bli innsendt til *Neurology* i løpet av januar 2008 (G. Alves, B. Mueller, K. Herlofsen, I. Hoegen-Esch W. Telstad, O.B. Tysnes, J.P. Larsen for the Norwegian ParkWest study group. Incidence of Parkinson disease in Norway and motor function in patients with early, untreated disease. The Norwegian ParkWest study). Det ble også presentert 2 postere på den internasjonale Movement Disorder kongressen i Istanbul, juni 2007; The Norwegian ParkWest Study - Study Design and Incidence Calculations and Non-motor symptoms in patients with incident, untreated Parkinson's disease - the Norwegian ParkWest study.

Gjennomføring av protokollen går etter planen. Vi har nå startet opp med 3-års kontroll for de første inkluderte pasientene. Alle opplysningene som hentes inn legges fortløpende inn i SPSS. Databasen i ParkVest - studien omfatter generelle og sykdomsspesifikke anamnesticke opplysninger, kliniske undersøkelser, billeddiagnostikk (MR), kognitive og nevropsykiatriske testresultater, søvn rapportering, registrering av mestring og informasjon om biologisk materiale og lab analyser. I tillegg kommer opplysninger fra pårørende.

Da prosjektet er svært omfattende og involverer mange samarbeidspartnere har vi funnet det nyttig å utarbeide en elektronisk, interaktiv prosjekthåndbok. Denne inneholder blant annet nyttig informasjon om databasen, prosedyrer for kvalitetssikring av data og syntaks for bestemte utregninger. Loggføring over framdrift i prosjektet og hvordan en løser ulike problemstillinger føres direkte inn i prosjekthåndboka. Håndboka legges ved når det etter søknad til prosjektledelsen gis tilgang til databaser i ParkVest - studien.

Prosjektet har så langt blitt fulgt opp av en stabil gruppe fagfolk ved alle de 5 involverte sykehusene. Det har vært gjennomført 2 prosjektmøter i året som gikk.

Det er planlagt 11 prosjekter med 14 artikler som forutsettes skrevet i løpet av 2008. I tillegg samarbeides det med Buffalo Neuroimaging Center (USA) om 5 artikler vedrørende MRI-arbeider som forutsettes skrevet i løpet av 2007/2008.

I 2005 mottok ParkVest – studien midler fra Samarbeidsorganet i Helse Vest for en periode over 3 år. Midlene fra Samarbeidsorganet har delfinansiert studien og fra 01.01.07 ble studien også støttet av Norges Forskningsråd med 500 000 NOK i 3 år gjennom NevroNor-satsningen. Til tross for dette må de deltakende helseforetakene og Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser (NKB) bidra betydelig til finansieringen av prosjektet.

## Effekt av biventrikkulær pacing på inflammasjon og perifer muskulatur hos hjertesviktpasienter

Prosjektansvarlig: **Alf Inge Larsen** (laai@sir.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Effekt av biventrikkulær pacing hos pasienter med alvorlig hjertesvikt

**Dette prosjektet evaluerer effekten av biventrikkulær pacing hos symptomatiske hjertesvikt pasienter med venstre grenblokk og redusert pumpekraft. Relasjonen mellom reduksjon av den generelle inflammasjon og normalisering av skjelett muskulatur undersøkes spesielt..**

Hos hjertesviktpasienter er forsyningen av oksygen til muskulaturen redusert p.g.a. redusert pumpekraft. Melkesyre nivåene stiger og arbeidskapasiteten reduseres betydelig. Betennelse med henfall av muskulatur er typisk for langt kommet hjertesvikt. Behandling med biventrikkulær pacemaker er meget lovende når det gjelder sentrale hemodynamiske verdier. Imidlertid vet man lite om hva som skjer i perifer sirkulasjon og skjelettmuskulatur.

Forhøyede verdier av cytokiner 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. 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.

Pasienter med hjertesvikt og venstresidig blokkering av den elektriske impuls i hjertet (venstre grenblokk mønster med forlenget QRS bredde på EKG) har ofte en dys-synkron sammentrekning. Dette betyr at de forskjellige deler av venstre hjertekammer trekker seg sammen på ulike tidspunkt. Man får en asynkron sammentrekning og en lite hensiktsmessig utnyttelse av pumpe kraften. I tillegg vil denne asynkrone sammentrekningen føre til større lekkasje tilbake i lungekretsløpet i stedet for at blodet pumpes videre ut i hovedpuls åren. Alt i alt fører altså dette til en ytterligere forverring av hjertekammerets funksjon med reduksjon av det volumet som pumpes ut i kroppen for hvert hjerteslag (slagvolumet). I tillegg reduseres fylningstiden av venstre hjertekammer slik at slagvolumet blir ytterligere redusert. Tilstedeværelsen av venstre grenblokk mønster er også en sterk prediktor for tidlig død uavhengig av grad av hjertesvikt eller utbredelse av kransåre sykdom. Tidligere studier har vist bedring av hemodynamiske data og funksjonsnivå etter biventrikkulær pacing. En signifikant bedring av livskvalitet og distanse ved 6 minutters gangtest samt redusert reinnleggelsesrate er også dokumentert etter denne behandlingen. Denne bedringen av kliniske parameter er vist å være assosiert med en reduksjon av QRS bredden. Selv om to kammer pacing med kort overledning fra forkammer til hjertekammer er blitt rapportert å være gunstig for pasienter med hjertesvikt, er den hemodynamiske gevinst ved biventrikkulær pacing mer relatert til en signifikant resynkronisering av det regionale bevegemønsteret i venstre hjertekammer.

#### Studiemål.

Man antar at økning i arbeidskapasitet etter biventrikkulær pacing vil være assosiert med endring i skjelettmuskel-karakteristika.. Da inflammatoriske mekanismer sannsynligvis er relatert til myopati ved hjertesvikt, vil man anta at det er en korrelasjon mellom endring i inflammatorisk respons og reversering av patologisk forandringer i muskulaturen etter 6 måneder med biventrikkulær pacing. Imidlertid er dette foreløpig ikke dokumentert. Det primære mål i denne studien er å evaluere effekten av biventrikkulær pacing på nevro-endokrin aktivering, inflammasjons respons og forandringer i skjelett muskel karakteristika hos pasienter med stabil hjertesvikt. I tillegg vil se på forholdene mellom disse parametrene og endring av funksjonsnivå og livskvalitet.

**Studie design.**

Dette er en åpen studie som evaluerer effekten av biventriklær pacing etter 6 måneder hos pasienter med stabil hjertesvikt, venstre grenblokk og ekkokardiografisk verifisert venstre hjertekammer dyssynkron kontraktilitet. Pasientene blir testet før pacemaker-implantasjonene og etter 6 måneder med biventrikkulær pacing. Funksjonsnivå evalueres med sykkeltest for måling av surstoffopptak. Blodprøver tas for måling av forskjellige hormoner og andre stoffer som utskilles i økede mengder hos pasienter med hjertesvikt, og en muskelbiopsi vil bli utført for å kartlegge grad av reversering av de patologiske forandringene på cellulært og organelle nivå. Vi har inkludert 20 pasienter, men tar sikte på å utvide til 30-40 pasienter for å øke den vitenskapelige styrken. Prosjektet ventes derfor ferdig innen 2008.

Forskningsprosjekt 911354

## Endocrine treatment of breast cancer - predictors of treatment outcome and tailored therapy

Prosjektansvarlig: Ernst Asbjørn Lien (ernst.lien@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.  
 Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

**Brystkreft utgjør ca 24 % av alle nye krefttilfeller i Norge. Antiøstroget tamoxifen har vært det mest benyttede legemiddel mot denne hyppig forekommende sykdommen. I kroppen konverteres tamoxifen til meget aktive metabolitter. Ved anvendelse av massespektrometri (MS) har vi utviklet en meget sensitiv metode for måling av tamoxifen og fem metabolitter i blod som vi benytter i klinisk relaterte prosjekt**

Tamoxifen har dessverre en del bivirkninger. Noen, som forekommer sjelden, er alvorlige, blant annet blodpropp og livmorkreft. Utrolig nok er det ikke utført gode studier som undersøker hva som er optimal dosering av tamoxifen. Vi har, ved anvendelse av vår MS-metode, kunnet påvise at en sannsynligvis kan redusere dosene betraktelig uten at effekten på kreftsvulstene fortaer seg. Samtidig har vi fått holdepunkt for at bivirkningene til dels forsvinner. Flere av disse studiene har vært utført i nært samarbeid med "European Institute of Oncology" i Milano. Resultatene følges nå opp i større pasientstudier som nå er igangsatt i Italia. Vi har deltatt i planleggingen av disse, og utfører måling av tamoxifen og en mengde andre forbindelser som er relatert til virkningsmekanisme og behandlingseffekt.

Vi har også kunnet påvise at noen pasienter konverterer tamoxifen raskt til høyaktive metabolitter, mens andre gjør det langsomt. Dette er til dels genetisk betinget (In press, Annals of Oncology).

Vi har tatt i bruk metoder for bestemmelse av polymorfismer av enzymer som 1) aktiverer tamoxifen til høyaktive metabolitter (CYP2D6 og CYP3A5) og 2) inaktiverer tamoxifen (sulfotransferaser og UDPglucuronosyltransferaser).

"Personalized medicine" er blitt aktuelt hos brystkreft pasienter. Det innebærer genetiske bestemmelser og individuelt tilpasset legemiddeldosering basert på målt legemiddel konsentrasjon i blodet. Det kan muligens gi bedre effekt og mindre bivirkninger under behandling. Dette gir også en mulighet til et bedre valg av terapi behandlings metode for hver enkelt pasient. Ved kartlegging av kreftsvulstenes egenskaper, pasientenes legemiddelomsettende egenskaper og konsentrasjonsmåling av tamoxifen og dets aktive legemidler i blod, vil en kunne skreddersy behandlingen til den enkelte pasient. Våre studier tar sikte på dette.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Decensi A, Gandini S, Serrano D, Cazzaniga M, Pizzamiglio M, Maffini F, Pelosi G, Daldoss C, Omodei U, Johansson H, Macis D, Lazzeroni M, Penotti M, Sironi L, Moroni S, Bianco V, Rondanina G, Gjerde J, Guerrieri-Gonzaga A, Bonanni B  
 Randomized dose-ranging trial of tamoxifen at low doses in hormone replacement therapy users.  
 J Clin Oncol 2007 Sep;25(27):4201-9. Epub 2007 aug 20  
 PMID: 17709798

### **3 forskningspublikasjoner i 2007**

Gjerde, J., Geisler, J., Lundgren, S., Ekse, D., Breilid, H., Hauglid, M., Varhaug, J.E., Mellgren, G., Steen, V.M., Lønning, P.E. and Lien, E.A.  
 A study of associations between estrogen and tamoxifen metabolism, cytochrome 2D6 and sulfotransferase 1A1 polymorphisms, and su  
 Breast Cancer Res. Treat. 106; S144, 2007

Gjerde, J., Hauglid, M., Breilid, H., Lundgren, S., Varhaug, J. E., Kisanga, E. R., Mellgren, G., Steen, V. M., Lien, E.A.  
 Effects of CYP2D6 and SULT1A1 genotypes including SULT1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism  
 Epub 2007

Gjerde, J., Hauglid, M., Breilid, H., Lundgren, S., Kisanga, E.R., Mellgren, G., Steen, V.M. and Lien, E.A..  
Effect of CYP2D6 and SULT1A1 Genotypes on the serum concentration of 4-OHtamoxifen and 4-OH-N-Demethyltamoxifen  
during steady st  
The Breast. 16; S15, 2007.

**1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Hoang, T.T.V.

Nuclear receptor coregulators – Role of protein-protein interactions and cAMK/PKA signaling.

Disputert: Februar 2007

Hovedveileder: Gunnar Mellgren

Forskningsprosjekt 911352

## Multiple Roles for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Tumor Formation and Metastasis

Prosjektansvarlig: **James Lorens** (jim.lorens@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### The Axl Receptor in Tumor Formation and Metastasis

**Å forstå hvordan kreftceller beveger seg er en viktig forutsetning for å kunne forhindre spredning. Cellereseptoren Axl er viktig for kreftcelles evne til å migrerer. Studerer er i gang for å vurderer om blokkering av Axl kan hindre kreftcelle spredning og danner et grunnlag for en ny type kreftmedikament.**

Et viktig kjennetegn ved kreft er ukontrollert celledeling. Dette gir en opphopning av kreftceller i organet hvor de befinner seg. Dagens kreftmedikamenter er utviklet for effektivt å drepe kreftceller med unormal rask celledeling. Men ondartet kreftceller tilegner seg også evnen til å spre seg i kroppen. Ved å løsrive seg fra primærsvulsten og bryter ned naturlig vevsstruktur, kan ondartet kreftceller entre blodstrømmen eller lymfesystemet som frakter de til friske organer (metastasing). Der invadere de metastaserende kreftceller det friske vevet. Å forstå hvordan kreftceller forflytter seg (migrerer) er en viktig forutsetning for å kunne forhindre denne spredningen. Vi oppdaget at cellereseptoren Axl er en viktig regulator for kreftcellemigrering. Vha nye genteknologier (RNA intereferens) har vi "slått ut" Axl genet i metastaserende brystkreftceller, som da får en sterkt redusert evne til cellemigrasjon. I samarbeid med amerikanske kreftforskere, undersøker vi hvordan Axl styrer ondartet brystkreft cellemigrering. Vi har utviklet nye dyremodeller for å kunne studere om Axl behøves for at brystkreftceller metastaser til beinmarg og andre organer. Kreftcellene blir merket med fluoreserende proteiner slik at spredningen kan monitoreres i det levende forsøksdyr. Ved å teste kreftceller der Axl genet er spesifikk avskrudd kan vi validere om Axl er viktig i metastase dannelse. I samarbeid med amerikansk farmasøytiskelskap tester vi også eksperimentelle medikamenter rettet mot Axl reseptoren. Slike behandlinger som blokkerer Axl kan være en potensielt viktig nytt kreftbehandlingsprinsipp.

#### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Blø M, Bogenberger JM, Swift SE, Micklem DR, Lorens JB  
Expanding the spectrum of genetic elements transferable by retroviral vectors.  
DNA Cell Biol 2007 Nov;26(11):773-9.  
PMID: 17824835

McCormack E, Micklem DR, Pindard LE, Silden E, Gallant P, Belenkov A, Lorens JB, Gjertsen BT  
In vivo optical imaging of acute myeloid leukemia by green fluorescent protein: time-domain autofluorescence decoupling, fluorophore quantification, and localization.  
Mol Imaging 2007 May-Jun;6(3):193-204.  
PMID: 17532885

#### **3 forskningspublikasjoner i 2007**

Micklem, D. and Lorens, J.B.  
RNAi screening for therapeutic targets in human malignancies.  
Current Pharmaceutical Biotechnology 8:337-343 (2007)

Blø, M., Micklem, D.R and Lorens, J.B.  
Target discovery using retroviruses  
Expert Opinion on Drug Discovery 2: 1285-1300 (2007)

Christine Gjerdrum, Sacha Holland, Sissel Vik Berge, Halvard Haugen, Bjørn Tore Gjertsen, Øystein Bruserud, Yasumichi Hitoshi and James B. Lorens  
The receptor tyrosine kinase Axl regulates breast carcinoma cell invasiveness  
AACR Special Conference on Advances in Breast Cancer Research

Forskningsprosjekt 911217

## **Cancer-stromale interaksjoner ved tidlig invasiv kreft i gastrointestinaltractus**

Prosjektansvarlig: **Ole Didrik Lærum** (ole.laerum@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### **Cancer og stroma ved tidlig invasiv kreft i GI-tractus**

**Kreft i magesekk og nedre del av spiserøyet sprer seg svært raskt i motsetning til same type kreft i tjukk- og endetarm. Vi har funne at dette truleg har samanheng med at dei førstnemnde kreftcellene stimulerar normale celler til høg utskilling av enzym som løyser opp vevet og gjer det lettare for dei å spreia seg til andre organ.**

Kreft i nedre delen av spiserøyet har auka i den vestlege verda, medan magekreft har vorte sjeldnare. Derimot har kreft i tjukk- og endetarmen vorte ei av dei vanlegaste kreftformene. Derimot har fleire andre land, og ikkje minst Costa Rica svært mykje magekreft og lite tjukkarmskreft.

I samarbeid med Finsenlaboratoriet ved Københavns universitet og Universidad de Costa Rica har vi funne at kreftcellene i magesekk og spiserøyr både utskiller sjølv og får normale celler til å utskilja enzym i høg mengde som løyser opp det normale vevet. Derved vert det lett for kreftcellene å vandra gjennom veggen og ut til naboorgan for så å spreia seg vidare. Dette gjeld i første rekke ei gruppe enzym som vert kalla urokinase-typen av plasminogen-aktivatorsystemet, men også andre enzym som t.d. metalloproteinasaqr (MMP9). Med hjelp av antistoff har vi klart å lokalisera desse faktorane direkte i vevet og kunne visa at dei har særleg høg konsentrasjon i frontlina framfor dei kreftcellene som vandrar ut. I tillegg til kreftcellene sjølve finn vi faktorane i bindevevsceller og i ete-celler (makrofagar) i nærleiken av kreftcellene som spreier seg. Truleg har kreftcellene "tvunge" dei normale cellene til å gjera dette. Dette mønsteret er mindre uttalt i kreft i tjukk- og endetarm, og som kan forklåra kvifor dei spreier seg langsamare.

Prosjektet går no vidare med å samanlikna kreftsvulstar frå høgrisiko-område med dei frå lågrisiko-område (Noreg og Costa Rica). I magekreft frå Costa Rica finn vi særleg mykje av den såkalla magesårsbakterien (*helicobacter pylori*) av ein type som også er kjend å kunne medverka til kreftutvikling. Genetiske subtypar av desse vert no undersøkt saman med kartlegging av enzym-mønsteret.

Eit vidare mål med undersøkingane er å framskaffa metodar til å undersøke slike enzymmønstre i parafin-innstøpt vev frå slike svulstar og også frå andre typar svulstar, t.d. blærekreft. Dermed kan det verta mogeleg å seia på førehand kor stor risiko ein svulst vil ha for å spreia seg vidare. Ein vil også ha høve til å seia noko om kva som er typisk for kreftsvulstar i høgrisikoområde i motsetning til lågrisikoområde.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Littlekalsøy J, Vatne V, Hostmark JG, Laerum OD

Immunohistochemical markers in urinary bladder carcinomas from paraffin-embedded archival tissue after storage for 5-70 years.

BJU Int 2007 May;99(5):1013-9.

PMID: 17437436

#### **2 doktorgrader er avlagt i 2007**

Oleg Tsinkalovsky

Clock gene variations in hematopoietic stem cells

Disputert: April 2007

Hovedveileder: Ole Didrik Lærum

Bjørn Bertelsen

Biological properties of cervical carcinomas

Disputert: Januar 2007

Hovedveileder: Ole Didrik Lærum

Forskningsprosjekt 911007

## **Molekylærbiologiske undersøkelser av brystkreftsvulster og maligne melanomer for identifikasjon av genforandringer som gir behandlingsresistens samt utvikling av metastaser**

Prosjektansvarlig: **Per Eystein Lønning** (per.lonning@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.  
Prosjektet er tilknyttet Senter for genterapi.  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### **Genforandringer som årsak til behandlingsresistens ved brystkreft**

**Vår gruppe arbeider med virkningsmekanismene for hormonterapi men spesielt mekanismene for behandlingsresistens mot cellegift ved brystkreft. Vi har nå identifisert 2 genkaskader som sammen synes å forårsake resistens mot anthracycliner, de mest brukte cellegift-former ved brystkreft.**

Gruppens arbeid dreier seg om årsak til kjemoresistens samt virkningsmekanismene for endokrin behandling ved brystkreft. Området endokrin behandling har vi spesielt vært opptatt av de såkalte aromatasehemmere, en ny type medikamenter som senker østrogennivåene i blod og vev hos kvinner etter overgangsalderen. Gruppen har arbeidet med disse medikamentene i mer enn 20 år og har vært en av pionergruppene som har vært med å utvikle denne behandlingsform som i dag anvendes av hundretusener av brystkreftpasienter over hele verden. De siste årene hovedsakelig konsentrert oss om effekter på østrogennivåer både i normalvev men spesielt i selve svulstvevet. Gjennom utvikling av sensitiv metodikk har vi sett på hvordan medikamentene direkte innvirker på østrogennivåene i kreftsvulster, og vi arbeider nå med bedre å kartlegge de basale mekanismer som regulerer østrogenproduksjonen lokalt i svulstvev med tanke på å kunne utvikle ytterligere forbedrede behandlingsformer i fremtiden.

Hovedaktiviteten i 2007 har ligget på karakterisering av genforandringer som årsak til svikt på kjemoterapi-behandling ved brystkreft. For mer enn ti år siden påviste vi at mutasjoner i det såkalte "vaktmester-genet" TP53 var assosiert med behandlingssvikt mot anthracycliner (den cytostatikatypen som hyppigst brukes ved brystkreft). Imidlertid fant vi at enkelte svulster var behandlingsresistente selv om de uttrykte normalt TP53, mens andre svulster som inneholdt TP53 mutasjoner likevel responderte på behandling. På dette grunnlag stilte vi for flere år siden opp to arbeidshypoteser: 1) At svulster som var resistent mot behandling tross normalt TP53 kunne ha mutasjoner i andre gener som påvirket TP53 funksjon og 2) At det i svulster der TP53 var mutert men de likevel responderte på behandling, fantes det andre genmekanismer som kompenserte. Ut fra dette satte vi sammen den generelle teori at resistens mot anthracycliner og lignende typer cellegift skyldtes inaktivering av TP53-veien men i tillegg minst en alternativ genkaskade i svulstveiene. Arbeidet i 2007 har i betydelig grad utvidet vår kunnskap på dette felt. For det første fant vi at mutasjoner i et gen kalt CHK2 som aktiverer TP53, også var assosiert med kjemoresistens i flere svulster med normalt TP53. I tillegg har vi nå data som tyder på at "alternative splice-varianter" av dette genet, som i prinsippet betyr proteinet i forkortet utgave, kan ha en direkte hemmende effekt på det normale proteinet og også gi kjemoresistens. Når det gjelder alternative genveier, har vi systematisk analysert på en rekke aktuelle gener i svulstvev og etter hvert kunnet stille opp en modell for hva vi mener er den "alternative genveien". I november 2007 hadde vi et betydelig gjennombrudd på dette felt idet vi fant overuttrykk av en spesiell chiquita ligase i flere resistente svulster. Disse data kvalitetssikres nå med supplerende analyse, og så vel disse, som data på CHK2 genet bearbeides med tanke på publikasjon i løpet av våren 2008. Vi mener disse funn vil ha stor betydning for forståelse av resistens ikke bare mot anthracycliner ved brystkreft men og mot en rekke andre cytostatika også ved andre kreftformer, idet det på mange måter angir en ny modell for å forstå mekanismene for kjemoresistens i kreftsvulster.



**13 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Nordgard SH, Ritchie MD, Jensrud SD, Motsinger AA, Alnaes GI, Lemmon G, Berg M, Geisler S, Moore JH, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Kristensen VN  
 ABCB1 and GST polymorphisms associated with TP53 status in breast cancer.  
 Pharmacogenet Genomics 2007 Feb;17(2):127-36.  
 PMID: 17301692

Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, Jassem J, Van de Velde CJ, Delozier T, Alvarez I, Del Mastro L, Ortmann O, Diedrich K, Coates AS, Bajetta E, Holmberg SB, Dodwell D, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Coconi G, Forbes J, Castiglione M, Stuart N, Stewart A, Fallowfield LJ, Bertelli G, Hall E, Bogle RG, Carpentieri M, Colajori E, Subar M, Ireland E, Bliss JM, Intergroup Exemestane Study  
 Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial.  
 Lancet 2007 Feb;369(9561):559-70.  
 PMID: 17307102

Chrisanthar R, Knappskog S, Staalesen V, Lillehaug JR, Lønning PE  
 P21/WAF1 mutation and drug resistance to paclitaxel in locally advanced breast cancer.  
 Int J Cancer 2007 Jun;120(12):2749.  
 PMID: 17315192

Lønning PE, Knappskog S, Staalesen V, Chrisanthar R, Lillehaug JR  
 Breast cancer prognostication and prediction in the postgenomic era.  
 Ann Oncol 2007 Aug;18(8):1293-306. Epub 2007 feb 21  
 PMID: 17317675

Geisler J, Haynes B, Ekse D, Dowsett M, Lønning PE  
 Total body aromatization in postmenopausal breast cancer patients is strongly correlated to plasma leptin levels.  
 J Steroid Biochem Mol Biol 2007 Apr;104(1-2):27-34. Epub 2007 mar 9  
 PMID: 17350249

Knappskog S, Chrisanthar R, Staalesen V, Børresen-Dale AL, Gram IT, Lillehaug JR, Lønning PE  
 Mutations and polymorphisms of the p21B transcript in breast cancer.  
 Int J Cancer 2007 Aug;121(4):908-10.  
 PMID: 17443496

Norum J, Olsen JA, Wist EA, Lønning PE  
 Trastuzumab in adjuvant breast cancer therapy. A model based cost-effectiveness analysis.  
 Acta Oncol 2007;46(2):153-64.  
 PMID: 17453363

Hagen AI, Bofin AM, Ytterhus B, Maehle LO, Kjellevoid KH, Myhre HO, Møller P, Lønning PE  
 Amplification of TOP2A and HER-2 genes in breast cancers occurring in patients harbouring BRCA1 germline mutations.  
 Acta Oncol 2007;46(2):199-203.  
 PMID: 17453369

Lønning PE  
 Adjuvant endocrine treatment of early breast cancer.  
 Hematol Oncol Clin North Am 2007 Apr;21(2):223-38.  
 PMID: 17512446

Lønning PE, Geisler J  
 Aromatase inhibitors--socioeconomical issues.  
 J Steroid Biochem Mol Biol 2007 Aug-Sep;106(1-5):55-61. Epub 2007 mai 24  
 PMID: 17604616

Grudic A, Jul-Larsen A, Haring SJ, Wold MS, Lønning PE, Bjerkvig R, Bøe SO  
 Replication protein A prevents accumulation of single-stranded telomeric DNA in cells that use alternative lengthening of telomeres.  
 Nucleic Acids Res 2007;35(21):7267-78. Epub 2007 okt 24  
 PMID: 17959650

Lønning PE, Geisler J  
 Aromatase inhibitors: Assessment of biochemical efficacy measured by total body aromatase inhibition and tissue estrogen suppression.  
 J Steroid Biochem Mol Biol 2007 Sep. Epub 2007 sep 14  
 PMID: 17996443

Lønning PE  
 Breast cancer prognostication and prediction: are we making progress?  
 Ann Oncol 2007 Sep;18 Suppl 8():viii3-7.  
 PMID: 17890212

**2 forskningspublikasjoner i 2007**

Lønning PE, Chrisanthar R, Staalesen V, Knappskog S, Lillehaug JR.  
Adjuvant treatment: the contribution of expression micro-arrays.  
Breast Cancer Res 9 (S2): s14;1-5, 2007

Geisler J, Lønning PE.

Hormonal therapies of metastatic breast cancer: the past and the present.

Cancer metastasis - Biology and Treatment 11: Metastasis of breast cancer. Eds. Mansel RE, Fodstad O, Jiang WG. Springer Publishers, Dordrecht, netherlands; 405-423, 2007

**2 doktorgrader er avlagt i 2007**

Stian Knappskog

Germline genetic alterations affecting CDKN2A, MDM2 and CDKN1A in melanoma and breast cancer patients

Disputert: Mars 2007

Hovedveileder: Per Eystein Lønning

Vidar Staalesen

Chemoresistance in breast cancer: Alterations in the p53 pathway and integrity of the DNA damage response

Disputert: Februar 2007

Hovedveileder: Per Eystein Lønning

Forskningsprosjekt 911298

## Therapeutic approaches for the correction of misfolding mutations

Prosjektansvarlig: **Aurora Martinez** (aurora.martinez@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Many inherited diseases are caused by the enhanced tendency of mutant proteins to misfold and to either undergo intracellular degradation or aggregation. For several of these diseases chemical or pharmacologic chaperones, which usually resemble natural ligands and rescue the misfolded proteins by stimulating their renaturation, result in successful therapeutic intervention.**

Since the previous rapport in January 2007, we can notify about very important achievements:

The high-throughput experimental approach with a ThermoFluor® in collaboration with Prof. Javier Sancho (Univ. of Zaragoza, Spain), provided four compounds that bound and stabilized wild type phenylalanine hydroxylase (PAH). Two of compounds (CD10835 and HTS12825) also effectively rescued PKU mutants in eukaryote cells (A293) by increasing their activity. They were in addition effective in increasing PAH activity and protein in experiments with mice performed in collaboration with Prof. Beat Thöny, Kinderspital, Zürich, proving the viability and functionality of these compounds. A patent application has been filed:

- Patent Application: Compositions for the treatment of hyperphenylalaninemia. No. 07012682.6-1216. To the European Patent Office (21.08.07).

The paper including the screening, binding characterization of positive hit compounds, and proof of principle experiments with cells and mice has been submitted to J. Clinical Investigation and we have been invited to resubmit a revision.

We have published other important papers in this period (see list included with this progress rapport, including results on various protein systems where we have integrated experimental and computational work). Notably, I would like to highlight a comment to Lancet accompanying the clinical trials for sapropterin (formulation of tetrahydrobiopterin):

- Pey AL & Martinez A (2007). Tetrahydrobiopterin for patients with phenylketoruria. The Lancet 370, 462-463,

and an important paper on the phenotype prediction of mutations based on the structural effect of the mutation. The phenotype of 318 PKU-associated missense mutations was predicted by calculating the energetic impact on native state stability using the design algorithm FoldX. We believe this work will be important in the way to a patient's-tailor based therapy:

- Pey AL, Stricher F, Serrano L & Martinez A (2007): Predicted effects of missense mutations on native-state stability account for phenotypic outcome in phenylketonuria, a paradigm for misfolding diseases, Am J Hum Genet. 81, 1006-24.

### **5 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Fedøy AE, Yang N, Martinez A, Leiros HK, Steen IH  
Structural and functional properties of isocitrate dehydrogenase from the psychrophilic bacterium *Desulfotalea psychrophila* reveal a cold-active enzyme with an unusual high thermal stability.  
J Mol Biol 2007 Sep;372(1):130-49. Epub 2007 jun 19  
PMID: 17632124

Leiros HK, Pey AL, Innselset M, Moe E, Leiros I, Steen IH, Martinez A

Structure of phenylalanine hydroxylase from *Colwellia psychrerythraea* 34H, a monomeric cold active enzyme with local flexibility around the active site and high overall stability.  
J Biol Chem 2007 Jul;282(30):21973-86. Epub 2007 mai 30  
PMID: 17537732

Pey AL, Martinez A  
Tetrahydrobiopterin for patients with phenylketonuria.  
Lancet 2007 Aug;370(9586):462-3.  
PMID: 17693159

Pey AL, Stricher F, Serrano L, Martinez A  
Predicted effects of missense mutations on native-state stability account for phenotypic outcome in phenylketonuria, a paradigm of misfolding diseases.  
Am J Hum Genet 2007 Nov;81(5):1006-24. Epub 2007 okt 2  
PMID: 17924342

Teigen K, McKinney JA, Haavik J, Martínez A  
Selectivity and affinity determinants for ligand binding to the aromatic amino acid hydroxylases.  
Curr Med Chem 2007;14(4):455-67.  
PMID: 17305546

## Funksjonelle aspekter og molekylære endringer ved arvelige øyesykdommer

Prosjektansvarlig: **Anne Elisabeth Christensen Mellgren** (anne.christensen@med.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

**Ved mange arvelige øyelidelser vet en ikke hva genfeilen er, og en kan dermed ikke si noe om årsaken til sykdommen. Vi ønsker å kartlegge genfeilen i noen arvelige øyelidelser der feilen ikke allerede er kjent. I tillegg til å gi en årsaksforklaring kan dette gjøre det mulig å utvikle nye behandlingsmetoder for disse sykdommene, og det kan gi oss verdifull viten om hvilke gener som er viktige for øyets utvikling.**

Prosjektet har tre hoveddeler. I det første delprosjektet studerer vi en sykdom som gir uklare hornhinner. Vi har funnet at årsaken til denne sykdommen skyldes en mutasjon i genet som koder for decorin (Bredrup et al., IOVS 2005; 46:420-426). Decorin er et protein som er lokalisert mellom kollagenfibrene i øyets hornhinne og som sørger for at kollagenorganiseringen er korrekt, slik at resultatet blir en klar og gjennomiktig hornhinne. Mutasjonen fører til en endret leseramme og dermed et kortere protein enn normalt. Resultatet er en uklar hornhinne, og pasientene med denne tilstanden må gjennomgå hornhinnetransplantasjon for å kunne se klart. Decorin, som er et leucine rikt proteoglykan, har vært assosiert med en rekke biologiske funksjoner som tyrosin kinase aktivitet, proliferasjon og vevsremodellering. Proteinet er viktig for kollagen fibrillogenese og binder til mange forskjellige kollagentyper. Vi ønsker nå å etablere et levende modellsystem for denne sykdommen. Hensikten med dette er dels å bekrefte at en mutasjon i decorin hos dyr kan gi tilsvarende forandringer i hornhinnen som hos mennesker, dels å se om tilstanden kan behandles medikamentelt. Ved hjelp av dataanalyser har vi funnet at menneske- og musegenet for decorin er så like at det er svært sannsynlig at vi klarer å reprodusere sykdommen hos mus. Vi har engasjert et fransk firma med stor erfaring i å fremstille transgene mus til å gjøre dette. Av stor interesse vil det da være å prøve ut lokal eksponering for siRNA mot decorin. Øyet er et ideelt organ for utprøvende behandling på grunn av muligheten for lokal applikasjon.

I det andre delprosjektet studerer vi en sykdom som heter pseudoexfoliasjon, også kalt fibrillopati. Tilstanden diagnostiseres ved at en ser et støvaktig nedslag først og fremst på linseoverflaten. Dette gir økt risiko for utvikling av høyt trykk i øyet, og det kan komplisere en kataraktoperasjon på grunn av at linseopphengenget blir svekket. Det er hittil ikke kjent hva dette pseudoexfoliasjonsmaterialet består av, men det er sannsynligvis en blanding av proteiner. Vi samler linsevev som likevel fjernes under operasjonen for grå stær. Dette vevet støpes inn, og snittes. Rent pseudoexfoliasjonsmateriale isoleres så ved hjelp av avansert laser mikrodiseksjonsutstyr. Dette er en møysommelig prosess, da det er relativt sparsomt med materiale på hvert preparat. Proteinsammensetningen av det innsamlede materialet analyseres ved å gjøre massespektroskopisk analyse ved PROBE. Preliminære analyser av materialet er allerede gjennomført, og en holder nå på med videre analyse. Målet er å finne ut årsaken til at dette proteinet avleires, og undersøke mulighetene for å hindre utviklingen av sykdommen.

I det tredje delprosjektet har en begynt genetisk utredning av en familie med "brittle cornea syndrom". Pasienter med denne tilstanden har en tynn og skjør hornhinne som det kan gå hull på etter helt bagatellmessige traumer. Det er vanskelig å reparere skaden som oppstår, og pasientene blir ofte blinde. Vi har foretatt en klinisk undersøkelse av alle medlemmene i familien, og i samarbeid med Professorene Helge Boman og Per Knappskog ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin har vi identifisert genområdet der sykdomsgenet sitter, og prøver nå å begrense dette området ytterligere for å finne selve sykdomsgenet. Kunnskap om dette kan gi verdifull viten om hvordan genene samspiller under utviklingen av øyet.

**2 forskningspublikasjoner i 2007**

Poppe H, Rybalkin S, Rehmann H, Hinds T, Tang X, Christensen A, Schwede F, Genieser H-G, Bos J, Døskeland SO, Beavo J and Butt E.

Cyclic nucleotide analogs as probes of signaling pathways  
Revised version submitted to "Nature Reviews".

Christensen A, Viste K, Døskeland SO

Cyclic Nucleotide Analogs as Tools to Investigate Cyclic Nucleotide Signaling  
In "Handbook of cell signalling", Academic Press, revised edition in press.

Forskningsprosjekt 911214

## **Perinatale faktorerers påvirkning på voksenlivet.**

Prosjektansvarlig: **Dag Moster** (Dag.Moster@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

**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 nyfødtdedisinen 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.

Særlig den vellykkete intensivbehandlingen av for tidlig fødte barn medførte en frykt for at økt overlevelse skulle frambringe et stort antall barn med cerebral parese. Dette medførte at det etter hvert ble satt i gang flere mindre oppfølgingsstudier, særlig av barn med lav fødselsvekt for å kartlegge hvilke nevrologiske funksjonsforstyrrelser disse barna får i barnealderen. Disse studiene er ressurskrevende og har kun mulighet for å følge opp mindre populasjoner av barn. De fleste oppfølgingsstudier avsluttes imidlertid i barnealder og det er få data på langtidskonsekvenser hos barn som ikke utvikler alvorlig nevrologiske funksjonsforstyrrelser. De lengste studier som foreligger, omhandler et fåtall barn og har sjeldent oppfølgingstid som strekker seg utover 20 års alder

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 Apgar score 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.

## **Tissue engineering in bone defects: Development of porous copolymer scaffolds stimulating stem cell growth and bone regeneration**

Prosjektansvarlig: **Kamal Mustafa** (kamal.mustafa@odont.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### **Development of a novel scaffold for bone repair**

**Bone defects due to ablative surgery, injuries and to pathological and physiological bone resorption still represent a major challenge. For mesenchymal stem cells-directed bone repair to be clinically successful, a scaffold must be identified and optimized. Our main goal is to synthesis a novel and a well-defined resorbable polymer scaffold.**

The main goals of this research then are to synthesize a novel and well-defined resorbable scaffold effective for vascular reconstruction and bone and cartilage regeneration and to investigate the potential of the developed materials (scaffold) to grow bone mesenchymal stem cells (MSC) according to the concept of tissue engineering and to set up an optimal protocol to isolate and differentiate MSC within the substrate. To develop the second generation of bioresorbable copolymers which is aimed to result from this project, scaffolds are prepared by copolymerization of the commonly used L-lactide (LLA) polymer and the completely amorphous polymer 1,5-dioxepan-2-one (DXO-CO-LLA) or with trimethylene carbonate (TMC-CO-LLA) or with caprolactone (CL-CO-LLA) as monomers. Our hypothesis was based on the molecular modifications of the resorbable polymer systems which might stimulate specific interactions with cell integrins and thereby direct cell adhesion, proliferation, differentiation and extracellular matrix production and organization, cellular phenotype and gene expression profile.

To achieve the goals, the research program has been divided into 3 sub-projects as:

Sub-project I: Synthesis of a novel and well-defined resorbable polymers: Incipient analyses of mesenchymal stem cells.

Sub-project II: Effect of copolymers scaffolds on gene and protein expression profile using combined mesenchymal stem cell culture and experimental animal studies.

Sub-project III: Expression, recognition and usage of extracellular matrix proteins immobilized on copolymer scaffolds by mesenchymal stem cells and osteoblasts.

Summary of preliminary results:

MSCs and endothelial cells are cultured on various copolymer scaffolds and a series of in vitro and in vivo studies are performed to characterize the material. The in vivo experiments are performed aiming to evaluate the degradation of the material, the adherence and osteogenic potential of the expanded MSCs on the copolymers and to investigate the potential of the newly developed copolymers to repair bone defects utilizing the principles of tissue engineering. After in vivo studies in animal models, prospective studies on humans must eventually be undertaken. Within the forthcoming 5 - 10 years this project will be in a limited well structured ethical approved clinical phase. The criteria for inclusion and exclusion and the treatment will follow a strict protocol.

The project initiated recently and the preliminary results have been presented in the Norwegian Stem Cell Networking Meeting, 18 – 19, October 2007, Oslo, in two international conferences and 10 manuscripts are under preparation. In this project, 6 PhD students are currently involved. The students



together, are working in close collaboration with each other within an established net work of closely integrated national partners at UIB, and international partners.

Our preliminary findings showed that the developed scaffolds retained good mechanical properties and high elasticity with controlled tensile properties and hydrophilicity during several weeks of degradation. Furthermore, the material can be optimized according to required application.

The promoted cell growth on the porous scaffolds synthesized by polymerization of various combinations of DXO, LLA, and CL indicated that the developed materials might be suitable as scaffolds for tissue engineering. So far better cell growth and differentiation have been observed on the scaffolds with the larger pore sizes.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Andersson M, Madgavkar A, Stjern Dahl M, Wu Y, Tan W, Duran R, Niehren S, Mustafa K, Arvidson K, Wennerberg A  
Using optical tweezers for measuring the interaction forces between human bone cells and implant surfaces: System design and force calibration.  
Rev Sci Instrum 2007 Jul;78(7):074302.  
PMID: 17672780

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Hellem E, Arvidson K, Tornes K, Wistrand A, Albertsson AC, Bolstad AI, Mustafa K  
Hellem E, Arvidson K, Tornes K, Wistrand A, Albertsson AC, Bolstad AI, Mustafa K  
J Dent Res 2007, Abstract 2186; IADR Meeting 2007, New Orleans, USA.

Schander KE, Bolstad AI, Wistrand A, Albertsson AC, Arvidson K, Mustafa K  
Development of Biodegradable Scaffolds Stimulating Fibroblast Attachment and Growth  
J Dent Res 2007, Abstract 2187; IADR Meeting 2007, New Orleans, USA.

## 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), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Omega-3 index ved akutt koronarsykdom

**Høydosetilskudd av n-3 fettsyrer har en gunstig effekt på flere biokjemiske markører for koronar hjertesykdom. Vi har nå også kunnet påvise flere gunstige effekter gjennom kvartilene for omega-3 indeksen i en befolkning med et lavt inntak av n-3 fettsyrer. Det gjenstår å vise om denne befolkningen er mer disponert for hjertekarsykdom.**

Omega-3 indeksen (Harris et al. Circ 2004; 110: 1645-1649) utgjør summen av eicosapentaensyre (EPA) og docosahexaensyre (DHA) i membraner fra røde blodceller (RBC). Vi anvender denne indeksen som prognosemarkør hos pasienter med et akutt koronart syndrom (ACS). Prof. William S. Harris, Sanford School of Medicine, University of South Dakota, USA, har hatt ansvaret for bestemmelse av fettsyrene. Omega-3 indeksen er målt i en prospektiv observasjonell studie av ACS pasienter i henholdsvis Rogaland (RACS) og i Argentina (ARRA-RACS). RACS er registrert i Clinicaltrials.gov og vi arbeider nå med å få registrert ARRA-RACS i denne databasen. Vår stipendiat Dr. Hildegunn Aarsetøy i Stavanger har presentert flere av våre resultater ved internasjonale kongresser i 2006 og 2007. I den argentinske prognosestudien er det nå meldt opp en kardiolog, Dr. Ricardo Leon de la Fuente, som PhD kandidat ved Universitetet i Bergen. Han har i løpet av høsten 2007 sendt inn flere abstrakter basert på våre resultater i Salta, Argentina. Dette er et distrikt med et minimalt inntak av fiskeprodukter. I den argentinske studien ønsker vi å teste ut den såkalte "terskelhypotesen" - gjennom denne hypotesen mener vi at den vesentlige effekten av n-3 fettsyrer kan relateres til verdier av omega-3 indeksen under en formodet terskelverdi.

Høsten 2006 ble det startet opp et nytt prosjekt "Diagnostics and RBC levels of n-3 fatty acids in patients with sudden cardiac arrest", NSD nummer 15259. Vi har hatt en vanskelig innkjøringsfase, men inklusjonsraten har nå tatt seg opp og vi håper å kunne slutføre denne studien om 1 år.

Dr. Hildegunn Aarsetøy er godt i gang med sitt doktorgradsarbeid med midler fra Det regionale samarbeidsorganet.

### 5 vitenskapelige artikler er publisert i 2007

Bleie Ø, Semb AG, Grundt H, Nordrehaug JE, Vollset SE, Ueland PM, Nilsen DW, Bakken AM, Refsum H, Nygård OK  
 Homocysteine-lowering therapy does not affect inflammatory markers of atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease.

J Intern Med 2007 Aug;262(2):244-53.

PMID: 17645592

Larsen AI, Melberg TH, Bonarjee V, Barvik S, Nilsen DW

Change to a primary PCI program increases number of patients offered reperfusion therapy and significantly reduces mortality A real life experience evaluating the initiation of a primary PCI service at a single center without on site heart surgery in Western Norway.

Int J Cardiol 2007 Aug. Epub 2007 aug 30

PMID: 17765338

Pönitz V, Pritchard D, Grundt H, Mehus MB, Nilsen DW

Changes of plasma activated Factor XII type A (XIIaA) concentrations following percutaneous coronary intervention (PCI).

J Thromb Thrombolysis 2007 Oct;24(2):131-5. Epub 2007 mai 11

PMID: 17492403

Aarsetøy H, Valente E, Reine A, Mansoor MA, Grundt H, Nilsen DW

Holotranscobalamin and methylmalonic acid as prognostic markers following an acute myocardial infarction.

Eur J Clin Nutr 2007 Mar. Epub 2007 mar 7  
PMID: 17342163

Brügger-Andersen T, Hetland Ø, Pönitz V, Grundt H, Nilsen DW  
The effect of primary percutaneous coronary intervention as compared to tenecteplase on myeloperoxidase, pregnancy-associated plasma protein A, soluble fibrin and D-dimer in acute myocardial infarction.  
Thromb Res 2007;119(4):415-21. Epub 2006 mai 2  
PMID: 16650886

### **10 forskningspublikasjoner i 2007**

Aarsetoy H, Pönitz V, Grundt H, Harris WS, Nilsen DW.

Omega-3 Index: A risk factor for ventricular fibrillation in the early post-myocardial infarction phase.

47th Annual Conference Cardiovascular disease Epidemiology and Prevention in association with the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, Orlando, Florida. Circulation 2007; 115; e214-e301: e-237, Abstract P69. Print ISSN: 0009-7322. Onli

Poenitz V, Brugger-Andersen T, Pritchard D, Grundt H, Nilsen DW.

Changes in activated factor XII type A from admission to Day 4 predict recurrent troponin T positive cardiac events following ad Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Annual Conference Chicago, Illinois, April 19-21, 2007. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2007; 27; e35-e137: e80, P243. Print ISSN: 1079-5642. Online ISSN: 1524-4636.

Poenitz V, Brugger-Andersen T, Pritchard D, Grundt H, Nilsen DW.

Activated factor XII type A is an independent predictor of all-cause mortality in patients admitted with chest pain.

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Annual Conference Chicago, Illinois, April 19-21, 2007. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2007; 27; e35-e137: e128, P519. Print ISSN: 1079-5642. Online ISSN: 1524-4636.

Ebbing M, Bleie Ø, Nordrehaug JE, Pedersen ER, Ueland PM, Vollset SE, Refsum H, Nilsen DW, Nygard O.

WENBIT – Western Norway B-vitamin Intervention. 6th Conference on Homocysteine Metabolism.

World Congress on Hyperhomocysteinemia. Saarbruecken, Germany, June 5-9, 2007, Abstract P96.

Brügger-Andersen T, Aarsetøy H, Grundt H, Mehus M-B, Nilsen DWT.

NT-proBNP, and not TF, FM; PAPP-A or CD40 Ligand, predicts recurrent troponin-T positive cardiac events following an acute myoc

Poster presentation at International Congress on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007. J Thromb Haemost 2007; Abstract ISTH 07A1\_P-M-585.

Pönitz V, Brugger-Andersen T, Pritchard D, Grundt H, Staines H, Nilsen DWT.

Activated factor XII type A independently predicts 12 month mortality in chest pain patients.

Poster presentation at International Congress on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007. J Thromb Haemost 2007; Abstract ISTH 07A1\_P-W-009.

Poenitz V, Brugger-Andersen T, Pritchard D, Grundt H, Staines H, Nilsen DW.

Activated Factor XII Type A predicts cardiovascular outcome in patients admitted with chest pain.

European Heart Journal 2007;Vol.28 (Abstract Supplement):113: Poster presentation, ESC Congress 2007, Vienna 1-5 Sept. 2007.

Brugger-Andersen T, Aarsetoy H, Grundt H, Nilsen DWT.

The prognostic value of NT-proBNP versus PAPP-A, MPO and CD40L following a myocardial infarction.

European Heart Journal 2007;Vol.28 (Abstract Supplement):265: Oral presentation, abstract 1699. , ESC Congress 2007, Vienna1-5 Sept 2007.

Ebbing M, Nordrehaug JE, Ueland PM, Vollset SM, Refsum H, Nilsen DW, Nygard O

WENBIT - Western Norway B-vitamin intervention trial.

Hotline III, Session number 3220, presentation by Marta Ebbing on Sept. 4, ESC Congress, Vienna 1-5 Sept 2007.

Aarsetoy H, Poenitz V, Grundt H, Staines H, Harris WS, Nilsen DWT.

Cardiac omega-3 content and risk of future cardiovascular events following an acute coronary syndrome.

European Heart Journal 2007;Vol.28 (Abstract Supplement):265: P3561, ESC Congress, Vienna 1-5 Sept 2007.

Forskningsprosjekt 911008

## Functional genomics and diabetes in Norway

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (pal.njolstad@uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### 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 diabetestype med redusert insulinutskillelse. Studier av MODY er viktige for presis diagnose, behandling og prognose, 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 har etablert samarbeid med leger ved regionale sykehus, NTNU i Trondheim, Ullevål-Aker Diabetesforskningssenter, FUGE-plattformene CIGENE, HUNT, PROBE og MIC 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 tre doktorgrader (Bjørkhaug 2003; Sagen 2005, Ræder 2006) og inkluderer publikasjoner i kvalitetstidsskrifter som JCEM, Human Molecular Genetics, Diabetes, JBC, 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 var i 2006 med på en oppfølgingsstudie med vel 50 slike tilfeller fra hele verden. Vi kunne slå fast at pasientene kan bruke sulfonylurea-tabletter i stedet for insulin og dette gir bedret metabolsk kontroll. Resultatene ble publisert i 2006 i NEJM med gruppens leder som delt 1. forfatter, og ble profilert bla på TV2.

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. Den nye diabetestypen har fått navnet MODY8 og resultatene publisert som en artikkel i Nature Genetics i 2006. Vi har funnet at fettinfiltrasjon i pankreas er en del av mekanismen (Diabetes, 2007). Videre har vi funnet at eksokrin pankreassvikt også finnes ved MODY3 (Diabetes Care, 2007). Vi undersøker nå hvordan diabetes kan oppstå ved MODY8 på grunn av genfeilen. Samarbeid om funksjonelle studier av normalt og mutert genprodukt er initiert med forskere ved Harvard Medical School i Boston, hvor Njølstad, Ræder og Vesterhus hadde forskningsopphold i 2004-2007. Vi har etablert to dyremodeller, og den ene er flyttet til Vivariet i Bergen der forsøk pågår. Studiene kan ha betydning for forståelsen av mekanismene bak utvikling av både type 1 og type 2 diabetes.

Et nytt gjennombrudd i gruppens diabetesforskning er at en ny faktor viser seg å kunne stimulere MODY2-genet glukokinase. Dette ble publisert i en omfattende artikkel i JBC i august 2007. Funnet kan ha betydning for behandling av pasienter med 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).

### **8 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Vesterhus M, Ræder H, Johansson S, Molven A, Njølstad PR  
Pancreatic Exocrine Dysfunction in MODY3.  
Diabetes Care 2007 Nov. Epub 2007 nov 5  
PMID: 17989309

Søvik O, Tansek MZ, Sagen JV, Njølstad PR  
Management of neonatal and infancy-onset diabetes mellitus.  
Endocr Dev 2007;11():94-105.  
PMID: 17986830

Johansson S, Raeder H, Eide SA, Midthjell K, Hveem K, Søvik O, Molven A, Njølstad PR  
Studies in 3,523 Norwegians and meta-analysis in 11,571 subjects indicate that variants in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha (HNF4A) P2 region are associated with type 2 diabetes in Scandinavians.  
Diabetes 2007 Dec;56(12):3112-7. Epub 2007 sep 7  
PMID: 17827402

Søvik O, Schubert S, Houge G, Steine SJ, Norgård G, Engelsen B, Njølstad PR, Shannon K, Molven A  
De novo HRAS and KRAS mutations in two siblings with short stature and neuro-cardio-facio-cutaneous features.  
J Med Genet 2007 Jul;44(7):e84.  
PMID: 17601930

Bjørkhaug L, Molnes J, Søvik O, Njølstad PR, Flatmark T  
Allosteric activation of human glucokinase by free polyubiquitin chains and its ubiquitin-dependent cotranslational proteasomal degradation.  
J Biol Chem 2007 Aug;282(31):22757-64. Epub 2007 jun 8  
PMID: 17561510

de Beaufort CE, Swift PG, Skinner CT, Aanstoot HJ, Aman J, Cameron F, Martul P, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Hoey H, Kaprio EA, Kaufman F, Kocova M, Mortensen HB, Njølstad PR, Phillip M, Robertson KJ, Schoenle EJ, Urakami T, Vanelli M, Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes 2005  
Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome? The Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes.  
Diabetes Care 2007 Sep;30(9):2245-50. Epub 2007 mai 31  
PMID: 17540955

Aamodt G, Stene LC, Njølstad PR, Søvik O, Jøner G, The Norwegian Childhood Diabetes Study Group  
Spatiotemporal trends and age-period-cohort modeling of the incidence of type 1 diabetes among children aged <15 years in Norway 1973-1982 and 1989-2003.  
Diabetes Care 2007 Apr;30(4):884-9.  
PMID: 17392550

Raeder H, Haldorsen IS, Erslund L, Grüner R, Taxt T, Søvik O, Molven A, Njølstad PR  
Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase.  
Diabetes 2007 Feb;56(2):444-9.  
PMID: 17259390

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Søvik O, Sagen J, Njølstad PR  
MODY5 due to mutations in TCF2 (HNF-1 $\beta$ ). The clinical spectrum with special reference to urogenital malformations.  
In: Inborn Errors of Development (Epstein, Erickson and Wynshaw-Boris, editors). Oxford University Press, New York 2007

Laborie LB, Søvik O, Njølstad PR  
Diagnose og behandling av monogene former for nyfødt- og spedbarnsdiabetes  
Ped Endokrin. 2007; 21: 23-28.

Forskningsprosjekt 911232

## **Hordaland prosjektet lav fødselsvekt, unge voksne: Mental og somatisk helse**

Prosjektansvarlig: **Morten Duus Odberg** (morten.odberg@med.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Prosjektet er en del av en longitudinell studie av en populasjon som hadde lav fødselsvekt som barn (174 ungdommer) født 1986-88, som tidligere er undersøkt ved 5 og 11 års alder. Prosjektet går ut fra institutt for klinisk medisin, seksjon for pediatri.**

Formålet med prosjektet er at de unge voksne(18 år), med lav fødselsvekt og uten alvorlige handikap, undersøkes mht. hvordan de klarer seg i livet sammenlignet med jevnaldrende med normal fødselsvekt (170 ungdommer), og videre sammenligne funn ved 18 års alder med tidligere funn fra 5 og 11 års alder.

Vi ønsker å belyse hvordan unge voksne med lav fødselsvekt klarer seg ved å se på 1) livskvalitet og helse, 2)skoleprestasjoner 3) utbredelse av alvorlig psykopatologi og sosial fungering, 4)cerebral morfologi og nevroimaging 5)lungefunksjon. Videre ønsker vi å undersøke nærmere hvor viktig lav fødselsvekt er i seg selv i forhold til foreldre- og sosioøkonomiske forhold når det gjelder lang tids utfall hos unge voksne uten alvorlig handikap.

Hovedutfordringen har vært å klare å nå en høy deltagelsesprosent. Kohorten består av ungdom som i stor grad er i skolegang/studier, og deler av dem befinner seg ved studiesteder utenfor Bergen, og mange er svært aktive med forskjellige interesser og aktiviteter. Det kan være vanskelig å avse tid til en slik undersøkelse. Vi har i løpet av 2007 oppnådd en deltakelse på 77 % i lav fødselsvektgruppen. Prosjektet vil belyse hvordan det går med unge voksne som hadde lav fødselsvekt, både mentalt og somatisk. Studiet vil være et bidrag til å evaluere behandlingen av de aller minste barna. For tiden avslutter vi redigeringen av manuset til vår første artikkel som omhandler generell helse, og har påbegynt den neste som omhandler MR funn blant ungdom med lav fødselsvekt.

Forskningsprosjekt 911344

## Genetic variability and prolonged sciatic pain

Prosjektansvarlig: **Lars Jørgen Rygh** (lars.joergen.rygh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Genetisk sårbarhet og utvikling av kronisk isjassmerter

**Langvarig smerte forekommer hos 20 % av befolkningen. Isjassmerter en hyppig årsak til ulike trygdeytelser og gir mye lidelse for den enkelte pasient. Derfor er det viktig å forstå hvorfor noen får langvarige smerter etter prolaps i ryggen. Denne studien undersøker bl.a. om det er genetiske årsaker til at noen er mer sårbare for slike smerter.**

Alle mennesker bærer det samme settet av ca. 40 000 ulike gener. Derimot finnes det ulike varianter av hvert enkelt gen som gjør at vi alle har forskjellig utseende, væremåte og ikke minst mulighet for utvikling av sykdom. Det er flere måter genene våre kan variere på. Den vanligste formen har vi når en enkelt byggestein (nukleotid) i arvematerialet byttes ut med en annen. Når en slik variant forekommer med en hyppighet på mer enn 1 % i befolkningen kalles det en polymorfisme. Hittil er det gjennom ulike store internasjonale genprosjekter kartlagt mer enn 10 millioner ulike enkeltnukleotidpolymorfier i det menneskelige arvematerialet. Mange genvarianter kan affisere funksjonen av kroppens smertesystemer. Vi tror at variasjon i genene som styrer spesielt viktige smertemolekyler, kan være med å forklare hvorfor noen pasienter utvikler langvarige smertepilager etter isjias mens andre blir friske. I denne studien vil vi studere varianter av flere antatt viktige smertegener og undersøke om det er overvekt eller undervekt av noen av disse hos pasienter som utvikler langvarige isjassmerter.

Vi ønsker å samle blodprøver fra 300 isjiaspasienter i Bergen via Haukeland universitetssykehus (Nevrologisk avd. og Nevrokirurgisk avd.) og Bergen Spine Center og Oslo via Ullevål Universitetssykehus. Disse sammenligner vi med 600 blodprøver fra smertefrie individer innsamlet av Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) i forbindelse med Helseundersøkelsen i Oslo 2000. STAMI er en viktig samarbeidspartner i prosjektet og det er her de genetiske analysene vil bli utført.

Hovedhensikten med prosjektet er å studere sammenhengen mellom medisinsk behandling, individuell genetisk sårbarhet og utvikling av langvarig isjassmerter. Videre har vi definert 5 spesifikke undermål for studien: 1) Beskrive graden av smerter, effekten av smertestillende og rollen av andre individuelle faktorer som kjønn, alder og arbeidsbelastning hos hver enkelt pasient. 2) Hos pasienter som opereres - undersøke effekt av operasjon relatert til tid fra symptomdebut til kirurgi, anestesiemetode og farmakologisk behandling i perioden etter operasjon. 3) Etablere en biobank av blodprøver fra 300 pasienter med kroniske isjassmerter. 4) Undersøke sammenhengen mellom de nevnte genvarianter og graden av isjassmerter. 5) Karakterisere den mulige interaksjonen mellom genetisk sårbarhet, type behandling (konservativ/kirurgi) og andre individuelle faktorer som alder, kjønn og arbeidsbelastning.

Vi mener studien vil kunne gi kunnskap som kan føre til 1) mer detaljerte retningslinjer for arbeidsbelastning basert på individuell sårbarhet 2) bedre kriterier for hvem som bør tilbys kirurgisk behandling 3) økt smerteforståelse hos helsepersonell og med det bedre kommunikasjon med pasientene og 4) mer raffinert og individualisert medikamentell behandlingen av pasienter som er predisponert for å utvikle langvarige smertetilstander.

Prosjektet startet 01.09.07 og rekrutteringen av pasienter er kommet godt i gang både i Bergen og Oslo. Vi har per medio januar 2008 inkludert 50 pasienter og håper å nå målet på 300 pasienter innen utgangen av 2009. De genetiske analysene vil bli utført umiddelbart etter at tilstrekkelig antall pasienter er inkludert i studien.

Forskningsprosjekt 911225

## **Stimulated differentiation of native human acute myelogenous leukemia (AML) blasts as a potential cancer-specific therapeutic target: clinical and experimental studies**

Prosjektansvarlig: **Anita Ryningen** (anita.ryningen@mbi.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Differensieringsinduserende terapi ved AML**

**Vi undersøker klinisk og eksperimentelt hvordan modning (differensiering) kan induseres i humane akutt myeloid leumemi (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 AML-pasientene er 60-65 år. Det er med andre ord et stort behov for nye og mer 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. Dette prosjektet har derfor to delprosjekter: (1) en klinisk studie der man gir differensierings-induserende behandling til pasienter med AML der man detaljkarakteriserer effekten av denne behandlingen både på leukemicellene og normale blodceller og (2) en eksperimentell studie der man ytterligere karakteriserer biologiske effekter av ulike former for differensieringsinduserende behandling.

Vi finner at pasientene som får denne behandlingen lever lengre enn dem som ikke får slik behandling, selv om vi så langt ikke har sett at noen har blitt helt friske. Fra cellene til disse pasientene har vi testet 17 ulike cellulære parametre og ser at terapien normaliserer cellenes differensiering ved å: (i) vise tegn til økt grad av modning ved at de mister typiske stamcellemarkører og i stedet viser markører for modne myeloide celler, (ii) cellesyklus stagnerer og cellene samles i større grad i hvilefase, (iii) noe økt grad av apoptose, (iv) samt at vi finner kjente cellulære endringer som respons på denne form for terapi, så som økt histon-acetylering, økt nivå av p21, noe økt NFkB aktivitet, lavere nivå av IκBa, og endringer i spesifikke transkripsjonsfaktorer involvert i modningsprosessen.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Bruserud Ø, Ryningen A, Olsnes AM, Stordrange L, Øyan AM, Kalland KH, Gjertsen BT  
Subclassification of patients with acute myelogenous leukemia based on chemokine responsiveness and constitutive chemokine release by their leukemic cells.  
Haematologica 2007 Mar;92(3):332-41.  
PMID: 17339182

Stapnes C, Ryningen A, Hatfield K, Øyan AM, Eide GE, Corbascio M, Kalland KH, Gjertsen BT, Bruserud Ø  
Functional characteristics and gene expression profiles of primary acute myeloid leukaemia cells identify patient subgroups that differ in susceptibility to histone deacetylase inhibitors.  
Int J Oncol 2007 Dec;31(6):1529-38.  
PMID: 17982680

Ryningen A, Stapnes C, Bruserud Ø  
Clonogenic acute myelogenous leukemia cells are heterogeneous with regard to regulation of differentiation and effect of epigenetic pharmacological targeting.  
Leuk Res 2007 Sep;31(9):1303-13. Epub 2007 apr 9



PMID: 17416413

### **3 forskningspublikasjoner i 2007**

Bruserud Ø, Stapnes C, Ersvær E, Gjertsen BT, Rynningen A

Histone deacetylase inhibitors in cancer treatment: a review of the clinical toxicity and the modulation of gene expression in c  
Current Pharmaceutical Biotechnology

Rynningen A, Bruserud Ø

Epigenetic targeting in acute myeloid leukemia: use of flow cytometry in monitoring therapeutic effects  
Current Pharmaceutical Biotechnology

Stapnes C, Rynningen A, Hatfield K, Eide GE, Corbascio M, Bruserud Ø

Effects of histone deacetylase inhibitors on native human acute myelogenous leukaemia cells  
Molecular Pharmacology

Forskningsprosjekt 911216

## **Synshemming hos barn og unge under 20 år i Norge**

Prosjektansvarlig: **Eyvind Rødahl** (eyvind.rodahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### **Synshemming hos barn og unge under 20 år i Norge**

**Synshemming hos barn og unge er et betydelig helseproblem med vidtrekkende konsekvenser for barnet og familien. Etterat Blindekartoteket ble lagt ned i 1995 foreligger det ingen landsomfattende oversikt over dette problemet.**

I dette prosjektet har synshemmede barn og unge blitt identifisert via synspedagogiske sentra i hvert fylke. Etter innhenting av aktivt samtykke blir oftalmologiske og generelle medisinske opplysninger fremskaffet fra de synspedagogiske sentraene. Disse dataene vil kobles mot ulike registre inklusive Medisinsk Fødselsregister og registre for tildeling av hjelpemidler og trygdeytelser. Dermed vil vi finne frem til mulige årsaker/risikofaktorer for synshemming hos barn, hvilke tilleggshandikap de har både av medisinsk og sosial karakter, og kunne vurdere om tilgang til hjelpemidler og habiliteringstiltak er adekvat. Studien vil være et viktig forprosjekt til en videreføring av Blindekartoteket. Dette er tenkt i form av et nasjonalt register over svaksynte barn og unge og er av en nasjonal faggruppe oppnevnt av Statens Helsetilsyn foreslått lagt til Bergen i samlokalisasjon med Medisinsk Fødselsregister. Identifisering og nærmere utredning av "diagnoseløse" pasienter er etterspurt av pasientorganisasjonene, og vil være en naturlig oppfølging av prosjektet. Databasen vil utgjøre et unikt utgangspunkt for videre arbeid med synshemming hos barn.

Datainnsamling har vært hovedaktiviteten i 2007. Innhenting av samtykker er ferdig og det har kommet inn i underkant av 1000 samtykker (etter en forespørsel og en puring). Det er innhentet opplysninger fra ca. 500 personer. Data fra gjenværende pasienter vil bli innhentet i 2008. Vi vil deretter bearbeide data og gjennomføre koblingen mot andre registre.

Forskningsprosjekt 911360

## Function and regulation of nectin-1 in retinal and nervous system morphogenesis

Prosjektansvarlig: **Eyvind Rødahl** (eyvind.rodahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Celleadhesjonsmolekylet nectin-1 og utvikling av øyet og sentralnervesystemet

**Celleadhesjonsmolekyler spiller en viktig rolle i utvikling og opprettholdelse av normalt vev. Vi arbeider med nectin-1, et molekyl som forekommer i cellemebranen i områder hvor celler er forankret til hverandre. Vi ønsker å kartlegge nectin-1 sin rolle i øyets utvikling og om endret uttrykkning av nectin-1 kan medføre defekter i øyet og sentralnervesystemet.**

Nectin-1 er et celleadhesjonsmolekyl som finnes i bestemte kontaktpunkter mellom celler, deriblant "adherens junctions" og "tight junctions". Nectin-1 har flere funksjoner. Studier hos mus har vist at nectin-1 har betydning for utvikling av øyet, først og fremst av corpus ciliare (strålelegemet). Videre har det en viktig rolle i binding og opptak av herpes simplex virus. Mutasjoner i nectin-1 hos mennesket er sjelden. Det er rapportert en form for ectodermal dysplasi med leppe-ganespalte hos pasienter med en slik defekt i arvestoffet.

Zebrafisk er mye benyttet som modellsystem innen utviklingsbiologi, og vi har tatt i bruk dette i forbindelse med studier av arvelige øyesykdommer hos mennesket. Som de første har vi identifisert to ulike nectin-1 gener hos zebrafisk (kalt nectin-1a og 1b). De to nectin-1 genene uttrykkes på forskjellig måte i ulike deler av øyet og i sentralnervesystemet i fosterutviklingen til zebrafisk. Zebrafisk atskiller seg således noe fra mennesket, men det vil være av interesse å se om separat analyse av de to nectin-1 genene hos zebrafisk kan gi et mer utfyllende bilde av nectin-1 sin funksjon hos mennesket. Vi har i 2007 brukt tid på å komplettere disse studiene og ferdigstille et manuskript til publisering. Videre har vi påbegynt arbeid for å se på hvilke konsekvenser redusert uttrykkning av nectin-1 vil ha. Fisk med ulike mutasjoner er kommersielt tilgjengelige og vi har dessuten planlagt eksperimenter med bruk av morpholinoer (en spesiell form for antisense-teknologi) for å hemme uttrykkning av både nectin-1a og nectin-1b. Disse forsøkene vil bli gjennomført i 2008.

Forskningsprosjekt 911211

## MR nyrer med funksjonell avbildning - en tverrfaglig satsning

Prosjektansvarlig: **Jarle Rørvik** (jarr@haukeland.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
 Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

**Målet er å etablere et digitalt analyseverktøy som på grunnlag av en MR prosedyre kan gi kvalitative og kvantitative mål for både morfologiske og funksjonelle parametre ved ulike sykdommer i nyrene. Det er etablert et tverrfaglig samarbeid mellom ulike enheter ved HUS, UiB, Christian Michelsens institutt samt flere utenlandske institusjoner.**

I 2007 har vi arbeidet videre med å utvikle bildeopptaket som i en prosedyre kan gi gode mål på:

1. Nyrenes morfologi
2. Flowmålinger i nyrearteriene
3. Kvalitative mål på perfusjonen
4. Kvalitative og kvantitative mål på filtrasjonen i nyrene.
5. Avløpsforholdene i nyrene.

Den største utfordringen har vært å utvikle algoritmer for registrering og segmentering av billedata i en dynamisk bildeserie av nyrene etter intravenøs kontrast. Dette er en nødvendig forutsetning som må være oppfylt før å få nøyaktige kvantitative mål.

Bildeanalytiker Frank Zoellner (100 % forskerstilling ved Institutt for kirurgiske fag) har i samarbeid med Prof. Arvid Lundervold (Institutt for biomedisin) har gjort et stort arbeid og resultatene er blitt presentert på flere internasjonale kongresser. Fra 2008 vil Frank Zoellner være ansatt i bildegruppen knyttet til radiologisk avdeling ved universitetet i Mannheim. Frank fortsetter i en 10 % stilling ved Institutt for kirurgiske fag/uib slik at kan utvikles videre i et samarbeid med nyregruppen til Prof. Schoenberg ved universitetet i Mannheim.

Fra 2008 er nyreprosjektet blitt en del av MedViz. Det er etablert et samarbeid mellom Institutt for kirurgiske fag/Radiologisk avdeling (Jarle Rørvik), Institutt for biomedisin (Prof. Arvid Lundervold), Institutt for matematikk (Prof. Antonella Munthe Kaas) og Christian Michelsen Institutt (Dag Magne Ulving) som innen sommeren 2008 skal ha utviklet en prototype av et dataprogram for måling av morfologiske og funksjonelle parametre som kan prøves ut i en klinisk studie.

### Referanser:

1. Prosjekt report 2007 - Frank Zoell.

#### Publications of the Project

During the two years 7 peer-reviewed conference publications were published/accepted and one journal article has been submitted and is under review.

1. Zöllner F.G et al.: Assessment of 3D DCE-MRI of the kidneys using non-rigid image registration and segmentation of voxel time-courses. Computerized Medical Imaging and Graphics (2007) submitted.
2. Rogelj, P., Zöllner et al.: Motion correction of contrast-enhanced mri time series of kidney. In: International Electrotechnical and Computer Science Conference, Portoro, Slovenia, IEEE (2007) .
3. Sance, R et al.: Motion correction in dynamic DCE-MRI studies for the evaluation of the renal function. Magn Reson Mater Phy 19 (2006) 106-107
4. Zöllner, F.G et al.: Assessment of Renal Function from Motion-Corrected 3D DCE-MRI using Clustering and Independent Component Analysis. In: Proceedings of the ISMRM. Volume 15., Berlin (2007) 3052
5. Zöllner, F.G. et al Assessment of Renal Function from 3D Dynamic Contrast Enhanced MR images using Independent Component Analysis. In Meinzer, H.P., Handels, H., Horsch, A., Deserno, T., Tolxdorff, T., eds.: Bildverarbeitung für die Medizin 2007 - Algorithmen, Systeme, Anwendungen. Informatik Aktuell, Springer (2007) 237-241
6. Zöllner, F.G et al.: Assessment of Kidney Function from Motion-Corrected DCE-MRI Voxel Time-Courses using Independent Component Analysis (2006) Workshop on Mining Brain Dynamics - Independent Component Analysis in Neuroimaging.

International collaborations researchers and groups in Europe:

---

- Dr. Steven Sourbron, Institute for Clinical Radiology, LMU München, Germany
- Dr. David Buckley, Imaging Science & Biomedical Engineering, University of Manchester , UK
- Dr. Micheal Pedersen, Aarhus, MR-Center, University of Aarhus, Denmark
- Prof. Santos, Biomedical Image Technology Group, Dept. of Electronic Engineering, Technical University of Madrid, Spain
- Prof. Materka, Medical Electronics Division, Technical University of Lodz, Poland
- Prof. Stanislav Kovacic, Machine Vision Group, University of Ljubljana, Slovenia

**1 forskningspublikasjon i 2007**

Zoellner Frank  
Project report  
12. januar 2008

Forskningsprosjekt 911351

## **Studies of pathogenesis, prognostic factors and treatment in gynecologic cancer.**

Prosjektansvarlig: **Helga B Salvesen** (helga.salvesen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### **Markører for individuell behandling ved gynekologisk kreft**

**Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. Målet for prosjektet er å finne frem til markører i utskrap fra livmoren som kan danne grunnlag for individuelt tilpasset behandling.**

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. En rekke risikofaktorer er identifisert, men årsaken er fortsatt ukjent. Sykdommen oppdages ofte i et gunstig stadium fordi blødning etter overgangsalder er et tidlig symptom som raskt leder kvinnen til lege. Hvis svulsten fortsatt er begrenset til selve livmoren fjerner man denne ved en enkel operasjon der man tar bort livmor og eggstokker. I tillegg fjernes lymfeknuder på de fleste pasientene for å finne frem til pasienter med aggressiv kreftsykdom. De fleste kvinnene kureres med kirurgisk behandling (80-90 %), men til tross for vellykket operasjon får om lag 20 % tilbakefall av sykdommen.

Ved denne sykdommen er kreftsvulstene lett tilgjengelig for undersøkelse før operasjon ved at man gjør en utskrapning fra livmorhulen. I studien undersøkes dette utskrapet med ulike biomarkører, blant andre for celle vekst og hormon reseptorer. Vi ønsker å kartlegge om disse markørene gir mulighet til å planlegge en individuelt tilpasset behandling der pasienter med aggressiv sykdom identifiseres, slik at disse kan tilbys mer omfattende, og ofte sentralisert, behandling samtidig som lav risiko pasientene unngår overbehandling.

På bakgrunn av dette har vi initiert en prospektiv internasjonal multisenter der vi studerer biomarkører i utskrap i relasjon til forekomst av lymfeknutespredning, andre tumorbiologiske forhold og sykdomsforløp. 10 ulike sentra inkluderer nå pasienter i denne studien, og om lag 400 pasienter er inkludert så langt.

Vi er også i gang med en mer omfattende kartlegging av genetiske forandringer i kreft svulster fra livmorslimhinnen og eggstokker i forhold til klinisk sykdomsbilde og forløp. Dette gjøres ved hjelp av ulike former for mikromatriser (for SNP, mRNA, protein) og gensekvensering. Det fokuseres særlig på forandringer i gener som inngår i reseptor thyrosin kinase signalveien, da det har vist seg mulig å rette ny behandling mot slike forandringer. Målet er at slik kunnskap om svulstenes molekylære signatur skal bidra til ny målrettet behandling. Videre vil slik kunnskap kunne danne grunnlag for utvikling av behandlingsprotokoller og valg av hvilke medikamenter som bør undersøkes for effekt i større kliniske studier av pasienter.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Petersen K, Oyan AM, Rostad K, Olsen S, Bø TH, Salvesen HB, Gjertsen BT, Bruserud O, Halvorsen OJ, Akshen LA, Steen VM, Jonassen I, Kalland KH

Comparison of nucleic acid targets prepared from total RNA or poly(A) RNA for DNA oligonucleotide microarray hybridization.

Anal Biochem 2007 Jul;366(1):46-58. Epub 2007 mar 18

PMID: 17449007

#### **3 forskningspublikasjoner i 2007**

Ingeborg B. Engelsen, Ingunn M. Stefansson, Rameen Beroukhim, Matthew L. Meyerson, William R. Sellers, Lars A. Akshen, Helga S. Salvesen. Department of Obstetrics and Gynecology, Haukeland University

HER-2/neu expression is associated with increased tumor cell proliferation, loss of hormone receptors and an aggressive phenotyp

AACR #5040

Monica Mannelqvist, Trond H. Bø, Geir Bredholt, Ingunn M. Stefansson, Anne M. Øyan, Inge Jonassen, Karl-Henning Kalland, Helga B. Salvesen, Lars A. Akslen  
Patterns of gene expression related to vascular invasion and aggressive features in endometrial cancer  
AACR #4703

Dutt Amit, Helga B. Salvesen, Lars A. Akslen, Heidi Greulich, Matthew L. Meyerson.  
Discovery of somatic mutations in endometrial cancer  
AACR 2007 #2946

Forskningsprosjekt 911347

## Cellular functions of a novel Golgi-bypass pathway: role in the transport of disease-related proteins

Prosjektansvarlig: **Jaakko Saraste** (jaakko.saraste@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### A novel intracellular transport route

**Defining pathways of intracellular trafficking of disease-related proteins helps to map new targets for therapy.**

Our studies have demonstrated the striking functional complexity of the intermediate compartment (IC) that functions in the early biosynthetic pathway between the rough endoplasmic reticulum (ER) and the Golgi apparatus. Examination of the dynamic organization of this membrane compartment using fluorescent IC markers showed that, in addition to operating in ER-Golgi trafficking, these membranes constitute a Golgi-bypass pathway that directly connects with the cell surface. Interestingly, the direct IC-cell surface route functions in biosynthetic transport of cholesterol and thus is important for cell growth. Moreover, there is increasing evidence that certain molecules, including a number of disease-related proteins, reach the cell surface via non-conventional pathways that remain poorly understood. Thus, the major goal of this project is to gain insight into the cellular functions of the novel Golgi-bypass route, with special emphasis on its role in the Golgi-independent trafficking of disease-related proteins, such as CFTR, the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. A major breakthrough during the past year was the demonstration that the IC membranes intimately associate with the centrosome. In addition, live cell imaging showed that the IC is a stable compartment that persists when the Golgi apparatus is disassembled using the drug brefeldin A (BFA), (Marie, M. et al., submitted). These results identify a subdomain of the IC that can function as way station in the Golgi bypass pathway to the PM. The IC communicates directly with endocytic structures that are also linked to the centrosome. These results help to clarify how cholesterol and CFTR can be transported from ER to the cell surface in a Golgi-independent manner.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Saraste J, Goud B  
 Functional symmetry of endomembranes.  
 Mol Biol Cell 2007 Apr;18(4):1430-6. Epub 2007 jan 31  
 PMID: 17267686

#### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Marie M, Sannerud R, Dale H, Saraste J  
 Take the A train: On fast tracks to the cell surface  
 Cell. Mol. Life Sci., in press

Sannerud R, Marie M, Berger Hansen B, Saraste J  
 Use of polarized PC12 cells to monitor protein localization in the early biosynthetic pathway  
 Meth. Mol. Biol, in press



## Susceptibility genes for schizophrenia and bipolar disorder: Translating functional genomics to clinical psychiatry

Prosjektansvarlig: **Vidar M Steen** (vidar.martin.steen@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Ny genforskning øker kunnskapen om schizofreni

**De psykiatriske sykdommene schizofreni og manisk-depressiv (bipolar) sinnslidelse utgjør et alvorlig helseproblem. Ved å gjennomføre storskala genundersøkelser i både modellsystemer og pasientprøver, såkalt translasjonsforskning, har vi funnet nye virkningsmekanismer for antipsykotiske legemidler og påvist potensielle sårbarhetsgener**

Schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse rammer hver for seg omkring en prosent av befolkningen. Medikamentell behandling vil hos et flertall av pasientene gi bedring av symptomene, med tilhørende økt funksjonsnivå og livskvalitet. De aktuelle antipsykotiske-, antidepressive- og stemningsstabiliserende medikamentene kan imidlertid gi alvorlige bivirkninger (bl.a. vektøkning), og mange pasienter opplever 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 Reseach Center (BMH-senteret), FUGE-plattformen Norsk Mikromatrisekonsortium (NMC) og andre samarbeidspartnere nasjonalt og internasjonalt har vi etablert translasjonsforskningsprosjekter for å bringe klinisk relevant kunnskap fra laboratoriet og ut til pasientene. Hovedmålet er å identifisere genetiske faktorer som er involvert i sykdomssårbarhet og terapirespons ved schizofreni og bipolar sinnslidelse, for å forbedre diagnostikk og behandling. Et av delmålene har vært å kartlegge mekanismene for hvorfor mange antipsykotiske- og antidepressive legemidler kan føre til uttalt vektøkning, høyt fettnivå i blodet og diabetes hos pasientene. Ved hjelp av microchip-baserte gen-aktivitetsstudier i dyrkede hjerne- og leverceller har vi funnet at en rekke av disse medikamenter helt unaturlig "skruer på" mange gener i kolesterol- og fettisyreproduksjonen. Denne feilstimuleringen, som styres av bestemte proteiner (SREBP-transkripsjonsfaktorer), fører til økt nivå av kolesterol og fettstoffer i cellene. Vi har også bekreftet at dette er tilfellet hos pasienter som bruker det antipsykotiske legemiddelet olanzapin, ettersom de får økt aktivitet av fettisyntesegener i blodcellene sine. Interessant nok har vi nylig vist at de medikamentene som i størst grad gir vektøkning også tilsynelatende er mest potente til å øke kolesterol- og fettproduksjonen. Det var derfor naturlig å undersøke om variasjon i de aktuelle SREBP-genene kunne forutsi risiko for slike metabolske bivirkninger. I samarbeid med en tysk forskningsgruppe har vi påvist at pasienter med schizofreni som har bestemte medfødte varianter av INSIG-2 genet i SREBP-systemet risikerer langt høyere vektøkning når de behandles med antipsykotika (resultatene ble publisert online i januar 2008 i det meget anerkjente tidsskriftet *Molecular Psychiatry*).

Et annet sentralt delmål har vært å selektene nye grupper av potensielle sårbarhetsgener for schizofreni og bipolar sykdom. Vi har da ønsket å finne hvilke gener som er spesifikke for utvalgte psykiatrivevante hjerneområder og hvordan visse gener "skrus på" når slike viktige hjerneområder aktiveres. Også i dette arbeidet har vi benyttet microchip-baserte gen-aktivitetsstudier, med rottehjerne som modellsystem. Prosjektet har så langt ledet frem til identifisering av typiske genmønstre for både hjernen generelt og for spesifikke hjerneområder inkl. hjernebarken og hukommelsessenteret hippocampus. Lovende oppfølgingsstudier tyder så langt på at minst ett av disse genene kan ha en viktig betydning for verbal hukommelsessfunksjon.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Raeder MB, Steen VM, Vollset SE, Bjelland I

Associations between cod liver oil use and symptoms of depression: the Hordaland Health Study.

J Affect Disord 2007 Aug;101(1-3):245-9. Epub 2006 des 19

PMID: 17184843

Stansberg C, Vik-Mo AO, Holdhus R, Breilid H, Srebro B, Petersen K, Jørgensen HA, Jonassen I, Steen VM

Gene expression profiles in rat brain disclose CNS signature genes and regional patterns of functional specialisation.

BMC Genomics 2007;8():94. Epub 2007 apr 4

PMID: 17408481

Håvik B, Røkke H, Dageyte G, Stavrum AK, Bramham CR, Steen VM

Synaptic activity-induced global gene expression patterns in the dentate gyrus of adult behaving rats: induction of immunity-linked genes.

Neuroscience 2007 Sep;148(4):925-36. Epub 2007 jul 21

PMID: 17764852

**1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Johan Fernø

Lipogenic effects of antipsychotic drugs in cultured cells and in rat

Disputert: Mai 2007

Hovedveileder: Vidar M. Steen

Forskningsprosjekt 911116

## Kvinnelige kjønnshormoner og astma/ allergi

Prosjektansvarlig: **Cecilie Svanes** (cecilie.svanes@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.

Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### Astma, allergi og hormonelle forhold hos kvinner

**Astma og allergi øker i forekomst og medfører betydelige plager, høyt medisinforbruk og høyt sykefravær. Årsaksforholdene er kun delvis forstått, og betydningen av kvinnelige kjønnshormoner har vært uklar. Våre undersøkelser tyder på at kvinnelige kjønnshormoner i samspill med metabolsk tilstand er av vesentlig betydning for kvinners lungehelse.**

#### 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 og Basel

Vi har i 2006 kontinuert vårt samarbeid med de anerkjente forskerne Josep Anto og Jordi Sunyer ved Municipal Institute of Medical Research (IMIM) i Barcelona, J Sunyer hadde et forskningsopphold i Bergen i mai 2007 for samarbeid vedr div artikler. Vi har også et godt samarbeid med en forskergruppe fra Basel. Dr Julia Dratva hadde et forskningsopphold hos oss i Bergen i oktober 2007 for å arbeide med Dr Real om analyser av kjønnshormoner, samt for samarbeid vedr div artikler.

#### Resultater fra 2007

Vi har i 2007 publisert en artikkel som viser hvordan kvinner med uregelmessig menstruasjon har lavere lungefunksjon i tillegg til at de har øket forekomst av astma. Av arbeidet fremgår at uregelmessig menstruasjon, overvekt og lav fysisk aktivitet alle er forbundet med mer astma og lavere lungefunksjon, uavhengig av hverandre. Disse tre risikofaktorene er alle tre knyttet til ugunstig metabolsk profil og høyere insulinresistans. Arbeidet er publisert i et amerikansk topptidsskrift med impact factor 9, og har vakt betydelig oppmerksomhet i internasjonal presse.

Vi har videre i januar 2008 publisert en artikkel som viser hvordan kvinner som kommer i overgangsalderen har lavere lungefunksjon og mer astma, dette gjelder særlig tynne kvinner som har fire ganger øket astmarisiko etter menopause. Arbeidet har vakt stor oppmerksomhet i internasjonale medier og var viet egen pressekonferanse på den europeiske lungekongressen i september; arbeidet er inkludert i Medscape, et amerikansk undervisningsverk i medisin.

En artikkel som viser hvordan p-pillebruk er forbundet med astmarisiko er innsendt for vurdering.

Arbeidet viser at virkningen av p-piller på luftveiene er avhengig av kroppsmasseindeks.

Bergensgruppen er videre deltagere i en rekke pågående arbeider som førsteforfatter bl.a. i Barcelona, London, Basel og Paris.

#### Konklusjon

Da vi startet med dette feltet, var litteraturen om kvinnelige kjønnshormoner og astma 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. Det arbeidet vi har gjort i 2007 bekrefter at kvinnelige kjønnshormoner i samspill med metabolsk tilstand er av vesentlig betydning for kvinners lungehelse. Arbeidet har vakt betydelig oppmerksomhet i internasjonale vitenskapelige og populærvitenskapelige media.

**12 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, Janson C, Sunyer J, Jarvis D, Chinn S, Vermeire P, Svanes C, Ackermann-Liebrich U, Gislason T, Heinrich J, Leynaert B, Neukirch F, Schouten JP, Wjst M, Burney P  
Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm.

Am J Respir Crit Care Med 2007 Jan;175(1):32-9. Epub 2006 sep 28  
PMID: 17008642

Chinn S, Janson C, Svanes C, Dharmage S, Jarvis D  
The relation of adult bronchial responsiveness to serious childhood respiratory illness in the ECRHS.  
Respir Med 2007 May;101(5):983-8. Epub 2006 okt 16  
PMID: 17049442

Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, Antó JM, Chinn S, de Marco R, Garcia-Aymerich J, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney PG, Neukirch F, Zureik M  
Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II.  
Thorax 2007 May;62(5):403-10. Epub 2006 nov 22  
PMID: 17121869

Jarvis D, Zock JP, Heinrich J, Svanes C, Verlato G, Olivieri M, Villani S, Ponzio M, Leynaert B, Sunyer J, Dahlman-Hoglund A, Chinn S, Luczynska C, Norbäck D, Burney P  
Cat and dust mite allergen levels, specific IgG and IgG4, and respiratory symptoms in adults.  
J Allergy Clin Immunol 2007 Mar;119(3):697-704. Epub 2007 jan 30  
PMID: 17270260

Sunyer J, Pekkanen J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Künzli N, Janson C, de Marco R, Antó JM, Burney P  
Asthma score: predictive ability and risk factors.  
Allergy 2007 Feb;62(2):142-8.  
PMID: 17298422

Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Torén K, Norrman E, Gislason T, Janson C, Omenaas E  
Young maternal age at delivery is associated with asthma in adult offspring.  
Respir Med 2007 Jul;101(7):1431-8. Epub 2007 mar 12  
PMID: 17350816

Holm M, Omenaas E, Gislason T, Svanes C, Jögi R, Norrman E, Janson C, Torén K, RHINE Study Group  
Remission of asthma: a prospective longitudinal study from northern Europe (RHINE study).  
Eur Respir J 2007 Jul;30(1):62-5. Epub 2007 mar 14  
PMID: 17360725

Harrop J, Chinn S, Verlato G, Olivieri M, Norbäck D, Wjst M, Janson C, Zock JP, Leynaert B, Gislason D, Ponzio M, Villani S, Carosso A, Svanes C, Heinrich J, Jarvis D  
Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study.  
Clin Exp Allergy 2007 Apr;37(4):526-35.  
PMID: 17430349

Chinn S, Heinrich J, Antó JM, Janson C, Norbäck D, Olivieri M, Svanes C, Sunyer J, Verlato G, Wjst M, Zock JP, Burney PG, Jarvis DL  
Bronchial responsiveness in atopic adults increases with exposure to cat allergen.  
Am J Respir Crit Care Med 2007 Jul;176(1):20-6. Epub 2007 apr 19  
PMID: 17446334

Real FG, Svanes C, Omenaas ER, Antó JM, Plana E, Janson C, Jarvis D, Zemp E, Wjst M, Leynaert B, Sunyer J  
Menstrual irregularity and asthma and lung function.  
J Allergy Clin Immunol 2007 Sep;120(3):557-64. Epub 2007 jul 2  
PMID: 17604090

Laerum BN, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Omenaas E, Gislason T, Janson C, Svanes C  
Relationship of fish and cod oil intake with adult asthma.  
Clin Exp Allergy 2007 Nov;37(11):1616-23. Epub 2007 sep 17  
PMID: 17877766

Real FG, Svanes C, Omenaas ER, Antó JM, Plana E, Jarvis D, Janson C, Neukirch F, Zemp E, Dratva J, Wjst M, Svanes K, Leynaert B, Sunyer J  
Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition.  
J Allergy Clin Immunol 2007 Oct. Epub 2007 okt 26  
PMID: 18028993

Forskningsprosjekt 911297

## **Voxel specific blind estimation of perfusion parameters in leaky capillaries**

Prosjektansvarlig: **Torfinn Taxt** (tmta@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Blind estimation of perfusion in leaky capillaries**

**Vi vil forbedre dagens bildediagnostikk med en høykvalitetsperfusjonsanalyse. Publiserte perfusjonsanalysemetoder for lekkе kapillærsenger er beheftet med store feil, som gjør resultatene usikre og upålitelige. Prosjektet tar sikte på å gjøre perfusjonsanalysen på en helt ny måte som eliminerer eller sterkt reduserer de store feilene.**

Diagnostikken av ondartede svulster, godartede svulster og betennelser ved bruk av bilder kan forbedres betydelig. I dag kan vi som ofte ikke skille disse sykdomsprosessene fra hverandre ved bildediagnostikk. Langt mindre kan vi skille de ulike typene ondartede svulster i et organ fra hverandre. For eksempel gjelder dette for folkesykdommene mamma og prostata.

Forbedringspotensialet i bildediagnostikk er særlig innenfor der vi kan kvantifisere patofysiologiske prosesser med kjente fysiologiske biokjemiske eller fysiske parametere. Dette er mulig i stor grad innenfor magnetisk resonansavbildning og positron emisjons tomografi.

Et stort sett av viktige patofysiologiske parametere kan fås ved å studere gjennomblødningen av normalt og patologisk vev i pasienten. Dette kan gjøres med god romlig oppløsning med såkalt perfusjonsanalyse. For lekkе kapillærsenger kan både blodflow, blodvolum, transittid, permeabilitets-overflateprodukt og ekstravasalt ekstracelluært rom måles på pixelnivå med perfusjonsanalyse.

Imidlertid er alle publiserte perfusjonsanalysemetoder for lekkе kapillærsenger beheftet med store feil, som gjør resultatene usikre og ofte upålitelige. Dette skyldes i stor grad at perfusjonsanalyse er et vanskelig inverst problem matematisk. Prosjektet tar sikte på å gjøre perfusjonsanalysen på en helt ny måte som eliminerer eller sterkt reduserer de store feilene.

Modellutviklingen for perfusjonsanalyse ved blind dekonvolusjon har vært vellykket. I 2007 har vi funnet matematiske argumenter som viser gyldigheten av den blinde dekonvolusjonen og testet perfusjonsanalysealgoritmen på en rekke organer, blant annet hjernen, hjerte og prostata.

Resultatene er gode med tanke på bildekvalitet. Imidlertid skiller perfusjonsverdiene seg i noen organer i betydelig grad fra andre perfusjonsanalyser med MR. Vi har derfor startet et samarbeid med flere grupper ved Institutt for Biomedisin for å verifisere modellen med en gullstandard i mus. Så langt er resultatene lovende. Gullstandarden er måling av det ekstravasale, ekstracellulære rom i muskel med ved hjelp av distribusjonen av radioaktivt krom i blod og ekstravasalt ekstracelluært rom i steady state.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Grüner R, Taxt T

Cepstral estimation of arterial input functions in brain perfusion imaging.

J Magn Reson Imaging 2007 Sep;26(3):773-9.

PMID: 17729355

Forskningsprosjekt 911210

## Studie av biologiske effekter etter Stråleknivsbehandling av maligne hjernesvulster

Prosjektansvarlig: **Frits Thorsen** (frits.thorsen@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Landsfunksjon: Strålekniv.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Effekter etter stråleknivsbehandling av hjernesvulster

**Studien har en eksperimentell del som er gjennomført. Her studerte vi effekten av høyere doser enn de som i dag anvendes klinisk i en dyremodell for hjernesvulster.**

Bakgrunn: Gammakniven brukes i dag i noen grad til behandling av maligne hjernesvulster, først og fremst glioblastom som ofte bestråles med 12 Gy til periferi av tumor. Dette kommer i tillegg til etablert behandling med konvensjonell stråling og gis oftest ved billedmessig og klinisk residiv. Det er få spesifikke kliniske studier som har sett på effekten av slik behandling, og det er enda mindre eksperimentelle data der den strålebiologiske effekten av stråleknivsbehandling er undersøkt. Haukeland Sykehus har landsfunksjon på stråleknivsbehandling, og vi har siden oppstarten i 1988 behandlet over 2000 pasienter, hvorav ca 60 med glioblastom.

Målsetting: 1) Etablere en dyremodell for gjennomføring av eksperimentelle studier der effekten av forskjellige doser ble undersøkt, og 2) Gjennomføre en klinisk studie der vi så på resultatene av stråleknivsbehandling hos våre pasienter behandlet ved Haukeland Sykehus.

Resultater/status:

Ekspertimentell del: Vi studerte her effekten av stråleknivsbehandling med 12 og 24 Gray (Gy) i nakne rotter graftet med prebestrålte biopsispheroider fra glioblastompasienter. Sferoidene var viable i cellekultur opp til 2 mnd etter stråling, men en så en doseavhengig hemming av vekst og migrasjon. I dyrene var median overlevelse i behandlingsgruppene 43 dager (12Gy) og 96 dager (24 Gy) sammenlignet med 25 dager (kontroller). Det var dog ingen forskjell i proliferasjons indeks eller kartetthet, bedømt vha immunfarging. Konklusjon: Våre data tyder på at høyere doser (24Gy) enn det som i dag gis (12 Gy) kan gi en ytterligere hemming av tumorvekst og muligens forlenget overlevelse. Klinisk del: Vi har etablert et register der vi har samlet pasientdata knyttet til dosering, overlevelse og morbiditet. Dette inneholder informasjon om alle pasienter med glioblastom behandlet med strålekniv i Bergen. Vi har sammenlignet dette med resultater for pasienter med glioblastom behandlet i nevrokirurgisk avdeling der stråleknivsbehandling ikke er gitt. Analysearbeidet pågår og er ikke sluttført. Preliminære data tyder på at pasienter behandlet med strålekniven på residivtidspunktet har lenger overlevelse enn de som ikke fikk stråleknivsbehandling, dvs ingen behandling eller reoperasjon.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Thorsen F, Enger PØ, Wang J, Bjerkvig R, Pedersen PH

Human glioblastoma biopsy spheroids xenografted into the nude rat brain show growth inhibition after stereotactic radiosurgery.

J Neurooncol 2007 Mar;82(1):1-10. Epub 2006 sep 6

PMID: 16955221

Forskningsprosjekt 911355

## Utvikling av proteomikk biomarkører for tidlig diagnose av multippel sklerose

Prosjektansvarlig: **Rune J. Ulvik** (rune.ulvik@med.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### Nye biomarkører for tidlig diagnose av degenerativ neurologisk sykdom

**Klinisk proteomikk er en moderne analysemetode hvor en bruker massespektrometri og avansert bioinformatikk til å påvise forandringer i proteinmønsteret i ryggmargsvæske ved neurologisk sykdom. Analyse av slike forandringer som kalles biomarkører, kan bidra til å forbedre tidlig diagnostikk av alvorlige sykdommer som multippel sklerose og demens.**

"Proteom" er betegnelsen på alle proteiner i en organisme, i et organ, i blod eller ryggmargsvæske. Forskning på hvordan et proteom forandres på grunn av sykdom og hvor tidlig slike forandringer oppstår, kalles klinisk proteomikk. Ryggmargsvæskeproteomet omfatter alle proteiner i ryggmargsvæsken. Ved å sammenligne proteomet i prøver fra ryggmargsvæsken fra pasienter med ulike neurologiske sykdommer og fra mennesker uten neurologisk sykdom, kan vi kartlegge hvilke forandringer som oppstår i proteinmønsteret ved den enkelte sykdom. Slike forandringer som kan skyldes forekomst av fremmede proteiner som vi ikke finner hos friske, eller kvantitative forandringer uttrykt som økning eller reduksjon av konsentrasjonen av ett eller flere proteiner, kalles biomarkører. Analyse av biomarkører kan utvikles til nye kvantitative tester for diagnose av sykdom. Det er særlig viktig å forbedre den tidlige diagnostikk av kroniske neurologiske sykdommer som multippel sklerose, demens og Parkinson sykdom. Slike sykdommer blir i dag ofte diagnostisert langt ut i forløpet. Tidlig diagnose kan i neste omgang føre til bedre behandling.

Klinisk proteomikk er en særdeles følsom metode som lett kan gi falske resultater hvis en ikke har standardiserte og godt utprøvde prosedyrer beskrevet i en metodeprotokoll. I vårt prosjekt har vi forbedret selve analysemetoden både når det gjelder prøvetaking, prøvebehandling, massespektrometrisk og bioinformatikk analyse (konf. publikasjonslisten). Dette har gitt oss en standardisert analyseprotokoll som nå anvendes ved undersøkelse av ryggmargsvæskeprøve fra pasienter med multippel sklerose. I neste fase vil vi anvende metoden også på pasienter med andre neurologiske sykdommer, og vi vil også etablere metoden for analyse av blodprøver ved enkelte sykdommer.

Klinisk proteomikk er blitt et stort satsningsområde i internasjonal klinisk forskning. Metoden ansees som meget lovende når det gjelder å forbedre diagnostikk ved store folkesykdommer som kronisk neurologisk sykdom, kreft og betennelsessykdommer. Klinisk proteomikk er ressurskrevende. Det kreves avansert analytisk utstyr og dyptpløyende tverrfaglig kompetanse innen medisin, bioinformatikk og analyseteknikk. Målet for vårt prosjekt er å bygge opp slik kompetanse og etablere klinisk proteomikk som diagnostisk metode ved Haukeland Universitetssykehus.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Arneberg R, Rajalahti T, Flikka K, Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Myhr KM, Vedeler CA, Ulvik RJ, Kvalheim OM  
Pretreatment of mass spectral profiles: application to proteomic data.  
Anal Chem 2007 Sep;79(18):7014-26. Epub 2007 aug 21  
PMID: 17711295

#### **4 forskningspublikasjoner i 2007**

Berven FS  
The influence of pre-analytical variables on the low MW CSF proteome.  
6th Dutch Endo-Neuro-Psycho Meeting, Doorwerth, the Netherlands, 2007

Berven FS  
Proteomics-based biomarker discovery in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients  
Norsk MS register og biobankmøte, Oslo, 2007

Ulvik RJ

Importance of pre-analytical standardization in diagnostic proteomics  
Vår møte Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi, Klækken 2007

Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Rajalahti T, Flikka K, Arneberg R, Myhr K-M, Vedeler C, Kvalheim OM, Ulvik RJ  
Pre-analytical influence on the low molecular weight cerebrospinal fluid proteome  
Proteomics Clin.Appl. 2007, 1:699-711

**1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Kristian Flikka

Computational methods in high-throughput proteomics research

Disputert: Oktober 2007

Hovedveileder: Ingvar Eidhammer



Forskningsprosjekt 911223

## Cancer thyreoideae - Molekylærbiologi og klinikk

Prosjektansvarlig: **Jan Erik Varhaug** (jan.erik.varhaug@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### I skjoldbruskkjertelkreft er det påvist et nytt proteinkompleks som ser ut til å ha betydning for celledød (apoptose) og cellenes følsomhet for cellegift

Dette er et samarbeidsprosjekt mellom klinikk og basalfag med utgangspunkt i skjoldbruskkjertelkreft. Vi har funnet gener og genprodukter som er ulikt aktive i svulstvev og i normalt vev utenfor svulsten og studerer nærmere den biologiske betydningen av noen av disse forskjellene. Vi korrelerer funn fra laboratoriet til svulsttype og sykdomsforløp hos pasienter. Målet er at slik ny kunnskap kan brukes til å bedre diagnostikk og behandling.

Vi har bl a funnet at vekstfaktorer og -reseptorer i PDGF familien er uttrykt ulikt i ulike typer av papillær thyreoideacancer og har sett nærmere på faktorer som medvirker til forskjellene. (Bruland et al., submitted)

Hovedinnsatsen i 2007 har vært konsentrert om oppfølgingsstudier av proteinkompleks som (ved N-terminal acetylering) kan forandre andre proteins aktivitet. Komponenter i dette systemet ble originalt påvist og funnet oppregulert i papillære kreftsvulster i vårt prosjekt (kfr tidligere årsrapporter). NATH-ARD kompleksene har betydning for cellevekst og celledød (Arnesen et al. Oncogene 2006.) For å studere den biologiske rollen av NAT enzymene for cellevekst og celledød har vi også brukt i en rekke cellelinjer fra ulike typer skjoldbruskkjertelkreft, bl a fra den meget aggressive anaplastiske type (som det i dag ikke finnes effektiv behandling for). Resultatene (Gromyko et al, under arbeid) tyder på at N-terminal acetylering kan ha en viktig biologisk betydning. Ved hemming av NATH-hARD1 komplekset (med siRNA) reduseres cellevekst, og apoptose (celledød) øker. Cellene blir også mer følsomme for cellegift Det betyr at NATH-hARD kompleks(ene) kan være et mulig mål for kjemoterapi.

Vi har i samarbeid med universitetet i Ghent analysert kreftcellene der hARD1 er nedregulert og har for første gang beskrevet cellulære substrater for NATH-hARD1 komplekset (Arnesen, van Damme et al submitted). For å finne ut mer om hvilke proteiner som ved NATH-hARD1 hemming (reduert acetylering) er ansvarlig for veksthemming og apoptose, har arbeidet for å identifisere et større antall substrater for NATH-hARD1 stått sentralt. Postdoc Arnesen var i 6 mnd. ved Univ. of Rochester, NY, for å benytte deres erfaring og teknikker til å kartlegge substrater som påvirkes av NATH-hARD1 (manus under arbeid).

I løpet av de siste par årene har interessen for humane NAT enzymer og N-terminal acetylering tiltatt betydelig. I mai 2007 arrangerte vår gruppe det første internasjonale symposiet på området. I 2007 har gruppen hatt økende internasjonalt forskningssamarbeid, bl a med Univ of S Carolina for å designe og syntetisere spesifikke hemmere av NATH-hARD1 med tanke på videreutvikling til kreftbehandling.

Det har vært stor aktivitet i prosjektet også i 2007, selv om publikasjoner ikke kan bokføres dette året. (I 2006: seks internasjonale publikasjoner + doktorgrad). Det er i 2007 generert materiale til flere nye publikasjoner, hvorav tre er innsendt. I tillegg til post doc og dr stipendiat er flere master grad studenter med i delprosjekt.

#### Arbeider innsendt 2007:

Arnesen T, Thompson P, Varhaug JE, Lillehaug JR. The protein acetyltransferase ARD1 - a novel cancer drug target? Current Cancer Drug Targets. Submitted.

Arnesen T, Van Damme P, et al. Protein N-terminal acetylation in human cells - In vivo identification of NATH-hARD1 (hNatA) substrates. Genome Biology. Submitted.

Bruland O et al. mRNA expression of PDGF ligands and receptors in classic and poorly differentiated human papillary thyroid carcinomas. Submitted

Forskningsprosjekt 911304

## Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer

Prosjektansvarlig: **Christian. A. Vedeler** (christian.vedeler@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### Paraneoplastiske nevrologiske syndromer opptrer som fjerneffekt av kreft. Paraneoplastiske antistoffer er viktige i diagnostikk av paraneoplastisk syndrom og underliggende kreft.

Vi har påvist sammenheng mellom 6 ulike paraneoplastiske antistoffer og ulike kreftformer. Dette er gjort ved å studere antistoffene i sera fra pasienter i 5 ulike kreftmaterialer. Videre har vi studert forekomst av de ulike paraneoplastiske antistoffene i en retrospektiv studie av pasienter med ulike kreftformer og nevrologisk syndrom. Vi har vist at en immunopresipiteringsteknikk er mer sensitiv enn andre immunologiske teknikker som immunhistokjemi og immunoblot. Videre har vi vist at antistoffene relateres oftest til ulike kreftformer og nevrologiske syndromer. Forekomst av slike antistoffer ser imidlertid ikke ut til å være korrelert til forekomst av mRNA/antigen nivå i kreftsvulsten. Videre har vi vist at de paraneoplastiske antistoffene har ulik bindingsevne (aviditet) til antigen. Dette kan delvis skyldes når i sykdomsforløpet antistoffene er studert. Vi har også påvist paraneoplastiske antistoffer i ryggmargsvæske og vist at isoelektrisk fokusering av ryggmargsvæske er mest sensitiv for å påvise intratekal syntese av autoantistoffer. Videre har vi påvist et nytt paraneoplastisk antistoff som er relatert til limbisk encefalitt og thymom. Videre karakteriserer vi enda et nytt autoantistoff som er påvist hos pasienter med eggstokkreft og nevrologisk syndrom. Vi har også vha mRNA mikromatrisestudier studert kreftceller i kultur som er blitt eksponert for paraneoplastisk antistoff for å studere antistoffenes funksjonelle egenskaper.

Karakterisering av paraneoplastiske antistoffer er viktig for å forstå deres funksjonelle egenskaper. Påvisning av nye paraneoplastiske antistoffer vil være av stor betydning for bedret kreftdiagnostikk. Videre vil slike studier kaste nytt lys over patogenesen ved andre autoimmune sykdommer.

### 5 vitenskapelige artikler er publisert i 2007

Mygland A, Trydal T, Vinje BU, Vedeler C  
 Isoelectric focusing is superior to immunofixation electrophoresis in diagnosing CNS inflammation.  
 Acta Neurol Scand 2007 Feb;115(2):122-5.  
 PMID: 17212616

Totland C, Aarseth J, Vedeler C  
 Hu and Yo antibodies have heterogeneous avidity.  
 J Neuroimmunol 2007 Apr;185(1-2):162-7. Epub 2007 mar 2  
 PMID: 17336396

Knudsen A, Bredholt G, Storstein A, Oltedal L, Davanger S, Krossnes B, Honnorat J, Vedeler CA  
 Antibodies to CRMP3-4 associated with limbic encephalitis and thymoma.  
 Clin Exp Immunol 2007 Jul;149(1):16-22. Epub 2007 apr 2  
 PMID: 17403058

Storstein A, Vedeler CA  
 Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects.  
 Adv Clin Chem 2007;44():143-85.  
 PMID: 17682342

Storstein A, Bru A, Vedeler CA  
 [Limbic encephalitis--a diagnostic challenge]  
 Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Nov;127(23):3077-80.  
 PMID: 18049499

### 3 forskningspublikasjoner i 2007

Vedeler C  
 Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer  
 Uro-gynekologisk forum, Oslo, 2007

Vedeler C, Storstein A  
Paraneoplastiske neurologiske sykdommer  
Neurologi og nevrokirurgi, Forlaget Vett og Viten, 2007

Grønning M, Vedeler C  
Spinalvæskeundersøkelser  
Neurologi og nevrokirurgi, Forlaget Vett og Viten, 2007

Forskningsprosjekt 911219

## Prevention and treatment of gastric cancer by bioactive fatty acids

Prosjektansvarlig: **Asgaut Viste** (asgaut.viste@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Vi har benyttet en modell hvor rotter utvikler svulster i magesekk etter at det er etablert jejunogastrisk refluks. Bioaktive fettsyrer og fiskeprotein har effekt på celledød. I denne studien forer vi rotter med dietter med varierende innhold av protein og fett for å undersøke forekomst av magekreft hos dyrene.**

Aim of the study:

- Use of gastric cancer cell cultures to investigate the growth-limiting potential of bioactive fatty acids and fish protein hydrolysates on gastric cancer
- Investigate the potential of bioactive fatty acids and fish protein hydrolysates against gastric cancer in a rat model
- Investigate how a high fat diet (saturated) influence on the risk of gastric cancer in a rat model
- Determine the molecular mechanism behind growth regulation by bioactive fatty acids and fish protein hydrolysates in in vitro as well as in vivo models
- Investigate how bioactive fatty acids and fish protein hydrolysates affect the mitochondrial function in gastric cancer cells
- Bio-prospection in order to find the active component in fish protein that might have beneficial effects on gastric cancer cell growth
- On the assumption that the results from in vitro and in vivo experiments is promising, we will evaluate if there might be a potential to use this compounds for prevention and/or treatment of gastric cancer in humans

The association between dietary factors and the risk of esophageal adenocarcinoma is not well understood, but a significant inverse association between the risk of this cancer type and several food diversity scores has been observed. It has also been suggested, based on epidemiologic studies, that a diet high in meat may increase the risk of distal stomach adenocarcinoma. We have included a diet rich in saturated fat (30%) in the animal model in order to determine if a high amount of saturated fat will increase the risk of gastric cancer. Also this diet will be combined with bioactive fatty acids and fish oil to investigate if these supplementations will potentially abolish a possible increased occurrence of gastric cancer after high fat feeding over a long time period.

Forskningsprosjekt 911215

## En etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger i Norge

Prosjektansvarlig: **Aina Basilier Vaage** (ainabvaage@broadpark.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### Etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger i Norge og deres barn

**Etterundersøkelsen er den tredje studien av den samme flyktninggruppen som kom til Norge i 1982. Studien omfatter denne gangen også flyktningenes ektefeller og barn født i Norge. Målet for studien er å finne mulige sammenhenger mellom traumer og tokulturell tilpasning i et togenerasjonsperspektiv.**

#### Bakgrunn

De vietnamesiske flyktningene 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. Flyktninggrupper fra andre land enn Vietnam er i dag i fokus. Hvilken historie kan skrives om de vietnamesiske flyktningene i Norge, nå etter over 20 års bosetting? Hvordan går det med flyktningenes 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 flyktningene og deres barn.

Det finnes få langtidsstudier som følger flyktninggrupper over tid. De studier som finnes er hovedsakelig foretatt når flyktningene har vært få år i det nye landet, og de viser litt motstridende resultater. Noen undersøkelser viser at det går gradvis bedre med flyktningene ettersom tiden går, mens andre studier viser at flyktningenes helse og tilpasning fortsetter å være dårlig. Vi har ikke funnet noen studier som ser på både flyktningene og deres ektefeller, samt barn født i eksil.

#### Problemstillinger

Problemstillingene er todelt, dels knyttet til de opprinnelige flyktningenes situasjon, dels til deres barns.

De opprinnelige flyktningene (første generasjon)

1. Hvordan er flyktningenes psykiske helse og sosiale tilpasning 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?
3. Finnes det faktorer ved ankomst som kan ha sammenheng med god psykisk helse, god sosial fungering og god livskvalitet etter 23 år?

Flyktningenes barn født i Norge (annen generasjon)

4. Hvordan er barnas psykiske helse, sosiale fungering og livskvalitet?
5. I hvilken grad finner man sammenheng mellom foreldrenes psykiske traumer, psykiske helse og tilpasning ved ankomst og barnas psykiske helse, sosiale fungering og livskvalitet nå?

#### Materiale og metode

Studien er en kombinasjon av spørreskjema- og intervjuundersøkelse. Den prosjektansvarlige har sammen med den vietnamesisk forskningsmedarbeider intervjuet 225 voksne og barn i over 80 vietnamesiske familier, 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 med den vietnamesisk følgegruppen til prosjektet.

#### Resultater og framdriftsplan

Datainnsamlingen ble avsluttet høsten 2006. Studiebesøk til Vietnam sommeren 2007 sammen med vietnamesiske deltakere i følgegruppen var viktig for forståelsen av problematikken studien

omhandler. Det er sendt inn en artikkel om hvordan det går med de voksne flyktingene og arbeidet med barneartiklene pågår.

Et delprosjekt har vært arbeid med en studie av flyktingbarn henvist Barnepsykiatrisk avdeling i Stavanger i perioden 1996-2000, sammenlignet med henviste norske barn. Studien som ble publisert i september 07 viste at flyktingbarn oftere enn norske barn får diagnoser knyttet til traumatiske opplevelser og at de sjeldnere enn norske barn får diagnoser som ADHD og autisme. Journalene var til dels svært dårlige mht å beskrive flyktingbarnas bakgrunn og liv i Norge. Resultatet av studien er en styrking av arbeidet med flyktingbarn i BUP.

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Vaage AB, Garløv I, Hauff E, Thomsen PH

Psychiatric symptoms and service utilization among refugee children referred to a child psychiatry department: a retrospective comparative case note study.

Transcult Psychiatry 2007 Sep;44(3):440-58.

PMID: 17938155

Forskningsprosjekt 911345

## Vevskarakterisering ved betennelse og kreft med nye ultralydmetoder

Prosjektansvarlig: **Svein Ødegaard** (svein.odegaard@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.  
 Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

**Prosjektet består av delprosjekter som omhandler vevskarakterisering med ultralyd ved kroniske betennelsessykdommer og svulster (både god- og ondartede) i fordøyelsessystemet. Målet er å redusere behovet for vevsprøver (biopsier).**

Diagnostikk av unormalt vev baserer seg i stor grad på ulike bildemodaliteter og vevsanalyse (biopsier). Ultralyd og endoskopi er viktige metoder til undersøkelse av fordøyelseskanalen. Biopsier er nødvendige for detaljert analyse av vevstype. Vevet kan være ondartet (kreft) eller godartet (betennelse, normalt), men dette er til nå ikke mulig å definere med noen bildemetoder. Vevsundersøkelse er derfor nødvendig for eksakt diagnostikk og derved riktig behandling. Utvendig og innvendig ultrasonografi (US/EUS) er nyttige bildemetoder til undersøkelse av organer og vev. Ved mistanke om små forandringer, og særlig dersom disse er vanskelig tilgjengelige for biopsi, kan endosonografi (ES) være nyttig. Selv om US-styrt biopsitaking er en veletablert metode, kan biopsitaking forårsake komplikasjoner og kan i noen tilfelle ikke gjennomføres (blødningsrisiko). Biopsitaking bør dog forsøkes utført dersom dette er klinisk mulig og nødvendig. Ved ES er det mulig å ta biopsier av meget små lesjoner (< 1 cm) som ofte er beliggende i vanskelig tilgjengelige områder. Noen ganger er det ikke mulig å få biopsimateriale fra vevet fordi vevet kan være sammensatt av ulike og harde komponenter. Det er derfor et mål for vårt prosjekt å utvikle ultrasonografiske metoder, både ved US og ES for å kunne skille ulike vevskomponenter fra hverandre. Sono-elastografi er en relativt ny metode som kan avbilde stivhet/hardhet i en svulst når man utøver trykk med US-transduceren. Derved kan man få nyttig informasjon om vevets beskaffenhet. Noen ganger kan det være til stor hjelp å bruke kontrastmidler for å bedre kunne fremstille unormalt vev. Elastografi og kontrastsonografi kan også brukes i kombinasjon og derved øke den diagnostiske presisjon. Vi arbeider derfor nå med flere ultralydmetoder og kombinerer også disse metodene med andre bilde-modaliteter (MR,PET,CT). To doktorgradsstipendiater (Nylund og Havre) arbeider nå med prosjektene og har levert inn (Havre) og fått akseptert (Nylund) sine første internasjonale artikler. Prosjektet er også en del av MedViz-programmet som er et tverrfaglig samarbeid (UiB, HUS, CMR) mellom fysikere, ingeniører, leger, matematikere og dataeksperter.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Gilja OH, Hatlebakk JG, Odegaard S, Berstad A, Viola I, Giertsen C, Hausken T, Gregersen H  
 Advanced imaging and visualization in gastrointestinal disorders.  
 World J Gastroenterol 2007 Mar;13(9):1408-21.  
 PMID: 17457973

Odegaard S  
 Searching a role for endoscopic ultrasonography in Barrett's esophageus and other acid-related or gastrointestinal motility disorders.  
 Minerva Med 2007 Aug;98(4):409-15.  
 PMID: 17921959

### **3 forskningspublikasjoner i 2007**

Havre RF et al.  
 EUS-sonoelastography-preliminary results  
 sevilla 2007, EuroEUS, abstract

Havre RF et al.  
 Assessment of sonoelastography in vitro  
 Sevilla 2007, Euro EUS, poster

Havre RF et al.  
 Endoscopic sonoelastography  
 Minerva Medica 2007,4.447-448

Forskningsprosjekt 911280

## Folkesykdommer i Danmark og Norge

Prosjektansvarlig: **Nina Øyen** (nina.oyen@isf.uib.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Utenlandsoppholdet har som mål å skape og videreutvikle forskningsnettverk mellom svært kompetente epidemiologiske miljø i Danmark og Norge, representert ved Statens Serum Institut i København og Universitetet i Bergen / Haukeland universitetssykehus.**

I et internasjonalt perspektiv er Danmark et pionerland, når det gjelder mulighetene for befolkningsbaserte studier av folkesykdommer, nasjonale helseregistre og bruk av biobanker. Dette skyldes en mangeårig tradisjon for å etablere en rekke verdifulle registre over det danske samfunn og dets befolkning, som også består av biologisk materiale. I Danmark sikres forskere muligheter til å bruke disse registrene for forskningsformål. Statens Serum Institut har en meget lang tradisjon innen epidemiologisk forskning, og det epidemiologiske forskningsmiljøet er blant de største og mest velansette i Europa.

De pågående prosjektene tar utgangspunkt i folkesykdommene innenfor hjerte- og karssykdommer, nevrologiske sykdommer og kreft, samt medfødte misdannelser, hvorav to av prosjektene presenteres:

#### Epilepsi hos mor og voksne sønners intelligens

Unge menn hvor mor hadde rapportert epilepsi i svangerskapet, har en gjennomsnittlig lavere evneskår (IQ test score) ved sesjon, sammenlignet med de andre sesjonerte. Vi hadde ikke opplysninger om hvilket medikament de gravide mødrene hadde fått i svangerskapet, men i artikkelen diskuterer vi om epilepsimedikamentene fenytoin og fenobarbital (Fenemal) som var vanlig brukte medikamenter i 1970-årene, kan ha påvirket utviklingen av guttefosterets hjerne allerede i mors liv.

I dag har vi ingen systematisk langstidsoppfølging av norske barn og unge voksne som har vært utsatt for ulike epilepsimedikamenter i svangerskapet, selv om det råder uvisshet hvorvidt nyere epilepsimedikamenter kan være skadelige for fosteret utover spedbarntiden.

Studien er basert på informasjon om nesten 400 000 fødte guttebarn registrert i Medisinsk fødselsregister 1967-79 koblet til medisinske og psykologiske opplysninger fra Sesjonsdatabanken 1984-99. Studien har vært finansiert av Norges Forskningsråd.

#### Sykehusinnleggelser for hjerte- og karsykdom i helse vest i perioden 1992 - 2001

Basert på data fra Hjerte-, kar- og slagregisteret (HKS-registeret) i Helse Vest fant vi en svak økning i innleggesrate for sykdommer i sirkulasjonsorganene i perioden 1992 til 2001, samtidig med en redusert mortalitet av de samme sykdommene. For førstegangs akutt hjerteinfarkt var innleggesratene stabile frem til 2000 for så å øke i 2001. Letaliteten ved akutt hjerteinfarkt viste en betydelig reduksjon gjennom tiårs perioden mest markert for aldersgruppen 65 år og eldre. Hele 78 % av de som døde av akutt hjerteinfarkt første døgn, døde utenfor sykehus.

HKS-registeret ble opprettet fordi vi inntil nylig manglet et nasjonalt pasientregister med personidentifikasjon, og dermed også muligheter for nasjonal registerbasert årsaksforskning. Pr 1.juli 2002 inneholdt HKS-registeret data på 231 857 pasienter som har vært innlagt en eller flere ganger på sykehus i Helse Vest med diagnose- eller prosedyrekode relatert til hjerte-, kar- og slagsykdom eller diabetes mellitus fra 1972. Sykehusdataene er supplert med informasjon om dødsårsaker fra Statistisk sentralbyrå.

HKS-registeret synliggjør mulighetene for årsaksforskning innenfor sykdommer i sirkulasjonsorganene i den norske befolkningen. Et nasjonalt register for hjerte- og kar sykdommer med



personidentifiserbare data, slik Danmark har etablert fra Landspatientregisteret, er helt nødvendig for å fremskaffe opplysninger om dødelighet og sykkelighet av sykdom, inkludert hjerte- og karsykdom. Denne informasjonen skal kunne brukes aktivt i den daglige, kliniske virksomhet, for styring av helsetjenesten og for forebygging og forskning. Dessuten har befolkningen og pasientene en klar rett til å kjenne kvaliteten på helsetjenestene som tilbys (se leder Tidsskr Nor Lægeforen 2008;128:15).

Øyen N, Nygård O, Igland J, Tell GS, Nordrehaug JE, Irgens LM, Cooper JG, Langørgen J, Vollset SE. [Hospital admission rates and case-fatality for cardiovascular diseases in Western Norway, 1992 - 2001.] Tidsskr Nor Lægeforen 2008;128:17-23.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Oyen N, Vollset SE, Eide MG, Bjerkedal T, Skjaerven R  
Maternal epilepsy and offspring's adult intelligence: a population-based study from Norway.  
Epilepsia 2007 Sep;48(9):1731-8. Epub 2007 mai 23  
PMID: 17521348

Eide MG, Oyen N, Skjaerven R, Bjerkedal T  
Associations of birth size, gestational age, and adult size with intellectual performance: evidence from a cohort of Norwegian men.  
Pediatr Res 2007 Nov;62(5):636-42.  
PMID: 17805203

Bjorvatn C, Eide GE, Hanestad BR, Øyen N, Havik OE, Carlsson A, Berglund G  
Risk perception, worry and satisfaction related to genetic counseling for hereditary cancer.  
J Genet Couns 2007 Apr;16(2):211-22.  
PMID: 17279329

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Øyen N  
Spedbarn skal sove på rygg - en epidemiologisk suksesshistorie  
Norsk Epidemiologi 2007;17(2):121-25

Forskningsprosjekt 911346

## **A double-blind, placebo-controlled multicentre trial of memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies**

Prosjektansvarlig: **Dag Årsland** (daa@sus.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### **Effekten av memantin ved Parkinsons sykdom og demens med Lewylegemer**

**Dette er en den første randomiserte placebokontrollerte studien for å vurdere effekt og sikkerhet av memantin hos pasienter med Demens ved Parkinsons sykdom (PDD) og demens med Lewylegemer (DLB).**

PDD og DLB er hyppig forekommende sykdommer som kjennetegnes av sammensatte og kompliserte kliniske symptomer, slik som mental svikt, synshallusinasjoner, søvnforstyrrelser, bevissthetsendringer, og parkinsonisme. De har også like patofysiologiske forandringer i hjernen. Pasientene er svært følsomme for medikamentell behandling, og har en alvorlig prognose med høy dødelighet og rask progresjon. Det foreligger ingen godkjent behandling. Med grunnlag i dette ble studien opprettet gjennom et samarbeid mellom forskere ved Stavanger Universitetssjukehus (Nevrologisk og alderpsykiatrisk poliklinikk), som er initiativtager til studien, King's College i London og Universitetssjukhuset MAS (Nevropsykiatriska kliniken) i Malmö.

Memantin er en partiell glutamatantagonist godkjent til behandling av moderat og alvorlig Alzheimers sykdom. Virkningsmekanismen og spredte anekdotiske rapporter tyder på effekt også hos pasienter med PDD og DLB, men det foreligger ingen systematiske undersøkelser.

Rekrutteringen har gått langsommere en forutsatt, men tok seg opp på slutten av året da vi inngikk samarbeid med et nytt senter i England (Essex). Basert på styrkeberegninger, er det estimerte behovet totalt 74 pasienter og vi har nå rekruttert 37 pasienter til studien. Vi mener det er sannsynlig at vi har rekruttert det nødvendige antall pasienter i løpet av 2008. Deretter vil databasen bli oppdatert, rensert og lukket.

Legemiddelfirmaet H. Lundbeck bidrar til finansieringen basert på antall rekrutterte pasienter. Studien er initiert og planlagt av uavhengige forskere som vil gjennomføre studien og behandle data fritt og uten innblanding av Lundbeck.

Forskningsprosjekt 911208

## DEMVEST- Demensstudien på Vestlandet

Prosjektansvarlig: **Dag Årsland** (daa@sus.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Prosjektet DemVest er en prospektiv klinisk-patologisk kohort undersøkelse av demens i tidlig fase på Vestlandet med hovedvekt på demens med lewylegemer. Målet med prosjektet er å kartlegge forekomst, klinisk profil og forløp, diagnostisk fordeling og diagnostisk treffsikkerhet samt biologiske forhold knyttet til de viktigste demenssykdommer.**

I mars 2007 var målet for inklusjon av nye pasienter nådd med over 200 inkluderte pasienter. Vi fortsatte med inkludering av pasienter med mulig Demens med Lewy legemer (DLB) for å oppnå tilstrekkelig styrket statistikk. Den kliniske undersøkelsen vil bli gjennomført årlig i 5 år, og eventuelt lengre.

Studien er tverrfaglig ved at både geriatrisk, nevrologisk, psykiatrisk, patologisk, radiologisk og nevropsykologisk ekspertise er involvert. Prosjektet er planlagt slik at det vil kunne gi betydelige synergieffekter spesielt i forhold til Parkinson-prosjektet på Vestlandet og i Aust-Agder, ParkVest. Kliniske og biologiske mål i DemVest er valgt for å kunne sammenlignes med data fra ParkVest. Dette vil gi unike muligheter til å studere sammenhengen mellom kliniske og biologiske forhold ved PS, AD og DLB. Sammen med ParkVest-studien danner DemVest grunnlaget for den nye studien 'Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinsons sykdom' som fikk støtte av Helse Vest for 2008. Dette prosjektet er basert på analyse av spinalvæske. Det rekrutteres fremdeles pasienter til denne delen av prosjektet. Første artikkel vil bli sendt inn i januar 2008.

Årlige kontrollundersøkelser er i full gang, og i løpet av 2007 ble det gjennomført både 1- og 2-års kontroller i henhold til tidspunkt for inklusjon.

Første artikkel fra studien er innsendt til vurdering (Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry), et Gruppe 2 tidsskrift i BMJ gruppen. Psykiater Arvid Rongve, Helse Fonna, fikk i 2007 tildelt et 3-års doktorgradsstipend fra Helse Vest for å bearbeide data fra DemVest. Sabine P. Nore, Haraldsplass Diagonale Sykehus, har fått tildelt doktorgradsstipend fra Helse Vest fra 2008 og vil også benytte data fra DemVest til sin planlagte PhD-grad.

Dessverre fikk ikke prosjektet tildelt driftsmidler for 2008. Dette har medført betydelige problemer for grunnleggende drift, og prosjektet avhengig av en positiv innstilling og ressurstilgang av de forskjellige helseforetakene for å føre prosjektet videre.

Det ble i 2007 avholdt 2 prosjektmøter. Disse møtene virker koordinerende og avklarende på eventuelle metodeproblemer. De formidler kunnskap som er nødvendig for gjennomføringen av prosjektet samtidig som det skal være et inspirerende møte for prosjektmedarbeiderne.

Korttidsprosjekt 911333

## **Gir en ortogeriatrisk behandlingslinje bedre effekt for eldre mennesker med lårhalsbrudd enn tradisjonell oppfølging?**

Prosjektansvarlig: **Bård Bogen** (babo@haraldsplass.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Aktiviteter i prosjektet om ortogeriatrisk behandlingslinje ved Haraldsplass Diakonale Sykehus i 2007.**

Datainnsamling startet etter REK-godkjenning høsten 2007. Målet for inkluderingen var å registrere 150 deltakere til kontrollgruppen og 150 deltakere til intervensjonsgruppen. Det opereres 200-250 mennesker med hoftebrudd på Haraldsplass hvert år, og vi vurderte at datainnsamlingen kunne gjennomføres på noe over 1 år. Imidlertid viser det seg at bortimot 50 % ikke lar seg inkludere grunnet fremskreden kognitiv svikt, de reiser hurtig tilbake til sykehjem (1-2 dager) eller har behov for intensivbehandling. Inkluderingsfrekvensen har dermed ligget på ca 10 i måneden, og vi er derfor ikke ferdige med inkluderingen, og ser for oss at vi må bruke 2009 på å bli ferdige. Dette gjør vi for egen regning, og er veldig faste på å ferdigstille prosjektet.

De data som er innsamlet til nå beskriver et utvalg på ca 100 personer som har gjennomgått kirurgi for hoftebrudd. De har fått "vanlig" oppfølging. Kartleggingsvariabler er kjønn, alder, fallhistorie, bruddtype, kirurgi, sykdom, bolig- og omsorgsstatus, mobilitet og medikamentbruk. Effektvariabler er funksjon (mod Barthel-20), mobilitet (Timed "Up & Go"), utreisedestinasjon, omsorgsnivå etter utreise, endringer i medikamentbruk, medisinske komplikasjoner, liggetid, livskvalitet, smerte og forventninger. Deltagere kalles inn til 6-måneders oppfølging med røntgen. Det er en fremmøteprosent på ca 70 %, men vi har en del opplysninger også om dem som ikke møter, hovedsaklig gjennom informasjon fra pårørende.

Dataregistrering har blitt utført av fysioterapeut og prosjektmedarbeider Synnøve Misje, som har vært delvis lønnet av midlene som ble tildelt prosjektet fra Helse Vest. Avlønning for datainnsamling i 2008/2009 vil bli gjort av interne midler. Vi vil gjerne gi ny rapport når vårt materiale er ferdig. Vi planlegger 1-2 artikler basert på vår allerede innsamlete materiale i løpet av 2008.

Korttidsprosjekt 911335

## Identification of cervical HSILs that regress

Prosjektansvarlig: **Johannes Baak** (jpabaak@yahoo.com), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.  
 Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### **Many women get HSIL=Cervical Intraepithelial Neoplasia=CIN caused by Human Papilloma Virus (HPV). Operation can have side effects and overtreats the CINs disappearing spontaneously. To prevent overtreatment, we study if biomarker proteins identify regressive CINs.**

The first study investigated whether a correlation exists between spontaneous regression if the CIN2/3, resection margin status and length of the biopsy-cone excision interval. This was done as some doctors believe that "regression" does not exist, and disappearance of the CIN lesion in the follow-up is due to the fact that the punch biopsy has completely removed the CIN. If this is true, the presence of abnormal CIN cells in the resection margins of the biopsies would be associated with more frequent "persistent" of CIN. If, however, regression is an active process caused by the immune system of the patient, regression would increase with increasing biopsy-cone interval. Our results favour the hypothesis that CIN3 can regress spontaneously, possibly due to an immune response, and the results do not support the "curative punch biopsy" theory.

The second study analysed whether biomarkers expression in CIN3 can predict whether the disease is much more advanced than it looks like, and has already settled high up in the endocervical canal. If this is the case, and it is not removed, the effects for the patients can be disastrous as the (hidden) pre-cancer cells then can grow secretly and be even much more advanced when they are finally detected. This is of course very bad for the patient. Indeed, the biomarker proteins identified patients with endocervical neoplasia. This study has been accepted for publication in an international high-ranking journal (Kruse AJ, Skaland I, Munk AC, Janssen EAM, Gudlaugsson E and Baak JPA. Low p53 and retinoblastoma protein expression in cervical intraepithelial neoplasia grade 3 lesions is associated with coexistent adenocarcinoma in situ. Hum Pathol, Accepted for Publication, September 3 2007) (expected to be published in May 2008).

In the third subproject of the study we study whether immune-reactive cells in CIN lesions collaborate with the epithelial protein biomarkers to induce regression. This study is the most difficult, as very many patients must be analyzed to get good material, for the following reasons. In most operation materials, the tissue is good enough for a diagnosis, but not for a detailed analysis of many other cell characteristics. Moreover, the orientation of the tissues is not usually standardized in pathology laboratories in Norway, which is a serious disadvantage. Finally, many tissue blocks have been totally used to make microscopic sections. We solved this as follows. First, we searched the database from the Pathology department of the Stavanger University Hospital between 1987 and 2001 for the histological diagnosis CIN3. From the 2773 records, the following patients were excluded: double patients, patients with unknown follow-up, original histology diagnosis differed from CIN3 (coding errors), patients with a sampling method different from small biopsy, no follow-up. This left 399 patients. Of these, 308 had samples which were of adequate size in the original H&E section. Many patients had a punch-cone biopsy interval of less than 100 days (for follow-up studies, this is too short). These patients were excluded as well, leaving 184 patients. From the paraffin blocks, for immunohistochemistry 4µm sections were cut in series, and for HPV detection we used 5x 5µm sections. For the statistical analyses we included patients with adequate quality of the immunohistochemical stainings (n=150), and at the moment have analyzed 50 patients. From these cases the punch and cone slides were carefully revised and patients were classified as regression (CIN-1 or less in the cone biopsy) or no-regression (all others). Twelve patients (23%) regressed.

The preliminary results point to a synergistic effect between epithelial protein biomarkers and certain subpopulations of immune-reactive cells in predicting patients which regress. These findings must be confirmed in the other 100 patients, which should be ready by the summer 2008. However, in

agreement with a previous study, HPV-genotype had no prognostic significance in this small retrospective study.

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Munk AC, Kruse AJ, van Diermen B, Janssen EA, Skaland I, Gudlaugsson E, Nilsen ST, Baak JP  
Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 lesions can regress.  
APMIS 2007 Dec;115(12):1409-14.  
PMID: 18184413

Korttidsprosjekt 911332

## Bergen psykoseprosjekt

Prosjektansvarlig: **Hugo A. Jørgensen** (hugo.jorgensen@psyk.uib.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Opptreppingsplanen for psykisk helse.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**En bredt anlagt studie som undersøker psykotiske pasienters effekt, bivirkninger og tilfredshet med behandling. Det innsamles også data som bidrar til psykiatrisk grunnforskning innen genetik og hjernefunksjon relatert til psykose.**

Studier av farmakologisk behandling av psykose er nesten utelukkende styrt og finansiert av legemiddelindustrien med sikte på å tilfredsstille myndighetenes krav til dokumentasjon av legemidler. Disse undersøkelser inkluderer i reglen kun mindre deler av en vanlig klinisk populasjon under relativt snevre betingelser. Det er et således et stort behov for å undersøke medikamentenes effekt og bivirkninger under vanlige kliniske forhold. Mennesker med psykosesymptomer har i reglen også endrede nevropsykologiske funksjoner i en grad hvor det har konsekvenser for deres funksjon i samfunnet. Dette prosjektet tar også sikte på å kartlegge pasientenes nevropsykologisk funksjon under behandlingsforløpet. Endelig samles inn genetikdata fra de pasienter som samtykker til dette.

Siden 2003 har Bergen psykoseprosjekt arbeidet med å inkludere pasienter som innlegges i Helse Bergen med psykose. Pasientenes tilstand er blitt registrert ved innkommst og under behandling. Dataregistrering omfatter somatisk helse- herunder nevropsykologisk status, psykiske symptomer, medikamentbruken samt medikamentenes effekt og bivirkninger. Ved sykehusoppholdets slutt er tilfredshet med den totale behandling registrert og pasientene er blitt tilbudt å delta i oppfølgende undersøkelser de neste 2 år. Under oppfølgingen gjentas mange av de tidligere undersøkelser og det suppleres med ytterligere nevropsykologiske undersøkelser og noen pasienter undersøkes også med fMRI. I tillegg er det innsamlet data som inngår i analyser av genetiske forhold som kan spille en rolle blant annet for utvikling av medikamentelle bivirkninger.

I løpet av 2007 er det innsendt 4 manuskripter til vurdering for publikasjon og ytterligere analyser med henblikk på publikasjoner er godt i gang. Manuskriptene omhandler en vurdering av nye antipsykotiske medikamenter når de brukes under naturalistiske forhold; Sammenhengen mellom hørselshallusinasjoner og nevropsykologiske funksjoner samt prolaktinstigning som bivirkning ved antipsykotisk medikasjon.

Korttidsprosjekt 911334

## **Psoriasis og somatostatin - Karakterisering av somatostatin-holdige dendritiske celler og deres relasjon til apoptotiske mononucleære celler**

Prosjektansvarlig: **Jan A Marcusson** (jan.anders.marcusson@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Somatostatin ær ettintressant horman som finns både i perifervævnad och i centrala nervsystemet. I en nyligen publicerad artikel har vi visat att somatostatin nivåerna vid psoriasis ær förhöjd. Undersökningarna går nu vidare genom att undersöka biopsimaterial.**

Under høsten och våren 2006 och 2007 samlades hudbiopsimaterialet in. Denna del tar tid eftersom vi ställer höga krav på att få patienter som uppfyller våra inklusionskriterier. Thomas Helvig som ær student på medfak måste dessutom kunna planera in den tid som han kan vara på laboratoriet med den tid han skall gå kurser. Under høsten 2007 har han varit 100% sysselsatt med att arbeta med biopsierna. Preliminært kan vi säga att han har funnit att somatostatin positiva nervtrådar förekommer rikligt i dermis i sjuk hud jämfört med frisk hud. Sannolikt ligger dessa nervtrådar inbakade mellan Tceller och dendritiska celler. Detta öppnar dörren till en specialaspekt på psoriasis nämligen sambandet mellan immunsystemet och nervsystemet. Redan nu vet vi att psykiska faktorer kan ha en betydelse som trigger av sjukdomen, vidare vet vi att medikamenter som på olika sätt påverkar nervsystemet också påverkar hudsjukdomen (litium, beta-blockerare). Vi planerar att Thomas Helvig skall kunna presentera sina preliminæra resultat på dermatologisk årskongress i Tromsø samt på studentkongressen i Bergen høsten 2008.

Det kommer att bli minst ett arbete kanske två på det material som nu insamlats. Før att Thomas skall kunna fullfölja arbetet føreslår jag att det resterande beloppet æven får disponerar under 2008.

Det resterande beloppet kommer att brukas før att færdigställa projektet enligt ovan. Utvecklingen av de ovan preliminæra resultaten kommer att innebæra dubbelfærgningar med mer bruk av reagenser, till vilket pengarna kommer att brukas till.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Geisner B, Skavland J, Marcusson JA, Johansson O, Elsayed S  
Psoriasis and somatostatin in serum.  
Acta Derm Venereol 2007;87(6):538-9.  
PMID: 17989895



Korttidsprosjekt 911291

## **Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn**

Prosjektansvarlig: **Bjørn Egil Vikse** (bjorn.vikse@med.uib.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Svangerskapsforgiftning kan gi nyresvikt senere i livet**

**Vi har i 2007 påvist at kvinner som får svangerskapsforgiftning har økt risiko for å få terminal nyresvikt senere i livet. Barn som er født med lav fødselsvekt har også økt risiko for å utvikle nyresvikt i løpet av de første 40 leveår. Studiene utgår fra Medisinsk Fødselsregister, Norsk Nyrebiopsiregister og Norsk Nyresviktregister.**

#### Studie 1:

En tidligere studie fra Medisinsk Fødselsregister har tidligere funnet en sterk sammenheng mellom svangerskapsforgiftning og senere hjerte- og kardød hos kvinner. Vi har tidligere påvist at kvinner som har svangerskapsforgiftning i sitt første svangerskap virker å ha betydelig økt risiko for å senere utvikle nyresykdom men ingen studier har undersøkt om svangerskapsforgiftning er en risikofaktor for å utvikle terminal nyresvikt (dvs nyresvikt som nødvendiggjør kronisk dialysebehandling eller nyretransplantasjon).

Vi har i Norge en unik mulighet til å studere dette da vi har svært gode medisinske registre og i våre studier har vi kombinert data fra Medisinsk fødselsregister, Det Norske Nyrebiopsiregister, Norsk Nyresviktregister og Dødsårsaksregisteret. Norsk Nyresviktregister har registrert alle personer i Norge med terminal nyresvikt siden 1980.

I vårt siste arbeid, som er under vurdering for publikasjon i et av verdens ledende medisinske tidsskrifter, har vi fulgt opp alle kvinner som fødte sitt førstefødte barn i Norge mellom 1967 og 1991 og dermed ble registrert i Medisinsk Fødselsregister. Vi koblet data for disse kvinnene med data fra Nyresviktregisteret med tanke på å undersøke om svangerskapsforgiftning og antall svangerskap var risikofaktorer for å utvikle terminal nyresvikt. Data fra Dødsårsaksregisteret ble brukt for å fortløpende kunne ekskludere kvinner som døde. Vi fant at svangerskapsforgiftning var assosiert med 5-7 ganger økt risiko for terminal nyresvikt i løpet av oppfølgingsperioden på opptil 38 år. Risikoen var enda høyere om kvinnene samtidig fødte barn med lav fødselsvekt eller hadde kort svangerskapsvarighet. Kvinner som kun hadde et svangerskap i løpet av oppfølgingsperioden hadde høyere risiko for nyresvikt enn kvinner som hadde to eller tre svangerskap.

**Konklusjon:** Svangerskapsforgiftning er en svært viktig risikofaktor for utvikling av nyresvikt. Studien bekrefter vår tidligere studie om svangerskapsforgiftning som viktig risikofaktor for nyresykdom. Studiene er svært interessante internasjonalt og vi har nå fått innvilget postdoktormidler til Bjørn Egil Vikse fra Samarbeidsorganet Helse Vest\UiB\UiS for å arbeide videre med kartlegging av disse sammenhengene.

#### Studie 2:

En rekke studier har vist at det kan være en sammenheng mellom lav fødselsvekt og hjerte-kar sykdom i voksen alder. En rekke studier har også vist at det kan være en viktig sammenheng mellom lav fødselsvekt og nyresykdom i voksen alder. Ingen tidligere oppfølgingsstudier har undersøkt dette.

Vi har fulgt opp alle barn født i Norge fra 1967 og undersøkt om de utviklet nyresvikt. Dette var mulig ved å koble data fra Medisinsk Fødselsregister og Norsk Nyresviktregister. Vi har funnet at barn med lav fødselsvekt har 60 % økt risiko for å utvikle nyresvikt i løpet av de første 40 leveår. Det er også interessant at svangerskapsforgiftning ikke er forbundet med økt risiko for at barnet utvikler nyresvikt.

Konklusjon: Lav fødselsvekt er forbundet med økt risiko for å utvikle nyresvikt. Vår studie er den første oppfølgingsundersøkelsen som har undersøkt denne sammenhengen og studien er publisert i det internasjonalt ledende nyretidsskriftet (Journal of the American Society of Nephrology) i januar 2008.

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2007**

Bjørneklett R, Vikse BE, Svarstad E, Aasarød K, Bostad L, Langmark F, Iversen BM  
Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients.  
Am J Kidney Dis 2007 Sep;50(3):396-403.  
PMID: 17720518

**1 forskningspublikasjon i 2007**

Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM  
Increased incidence of end stage renal disease after preeclampsia  
J Am Soc Nephrol, Abstract issue 2007

Utenlandsstipend 911342

## PPARs and their effects on wound healing and insulin resistance

Prosjektansvarlig: **Rolf Kristian Berge** (rolf.berge@med.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

**Forskningsprosjektet er i gang både ved Galveston, USA, UiB og Nice. Fremdriften er i tråd med planene for prosjektet; dette gjelder utførelse av kliniske forsøk på pasienter og dyr. Mye analysearbeid må dog gjøres i 2008.**

Det er rapportert at brannskade induser insulinresistans og akkumulerer triglyserider (TG) i lever og muskel. Nedsatt Mitokondriell funksjon kan være en årsak for denne TG akkumuleringen. Malonyl-CoA er en hemmer av CPT-I, det regulerende trinnet i den mitokondrielle fettsyreforbrenningen. Denne er nødvendig i transporten av aktiverte fettsyrer til den mitokondrielle forbreningen. Det viser seg at Malonyl-CoA ble økt i brannskadde pasienter.

Sammen med forskere i Ved Universitetet i Oslo (Professor Arild Rustan) og Centre de Biochimie, Nice (Professor Paul Grimaldi) har vi funnet at den mitokondrielle fettsyreforbrenningen er lavere i muskel fra diabetes pasienter sammenlignet med friske pasienter, Control gruppe. Således kan stoffer som øker de mitokondrielle funksjonene og som regulerer transkripsjonsfaktorer som PPARa, PPAR $\gamma$  og PPAR $\delta$  (som igjen regulerer gener assosiert til mitokondrier) tenkes å stimulere fettsyreoksidasjonen i muskelceller.

Lipidgruppen ved UiB har forsket mye på pan-PPAR lignaden, TTA og PPARa liganden fenofibrate. Ved Metabolims Lab in Galveston, USA, har vi sammen med Asle Aarsland gjennomført et klinisk forsøk med fenofibrate og brannskadepasienter. Vi er nå i ferd med å gjennomføre analyser på plasma og vev der vi måler fettinnhold, cytokiner og nøkkelvev. Data indikerer at vi øker insulin sensitiviteten i disse pasientene. In vitro studier i muskelceller fra diabetes pasienter viser klart stimulert mitokondriell fettsyreoksidasjon etter TTA-behandling.

Ved UiB har lipidgruppen det siste halve året gjennomført et forsøk med Wistar rotter (hanner) med den hensikt å studere bioaktive proteiner/peptider i forhold til kolesterol. Vi har funnet at proteiner/peptider som består av aminosyrer har en kolesterol senkende effekt i dyr. Mekanismer for denne blodlipid senkende effekt er altså studert i dyr, men vårt ønske er å undersøke om disse bioaktive peptider også virker i mennesker. Det kliniske eksperimentet i Galveston pågår. Plasma, vev og urin blir samlet og skal etter planen analyseres både ved UiB og Galveston.

Jeg har i Lipidgruppen tidligere beskrevet at TTA hemmer proliferasjonen av celler, men øker differensieringen av TTA, noe som betyr at sårhelingen øker. Forsøket som viser dette er blitt utført på ørene til kaniner. Vi har i denne forbindelse funnet en sammenheng som viser at TTA hemmer DNA syntesen.

Sammen med professor Grimaldi har vi funnet at TTA aktiverer PPAR $\delta$ . Likeså øker TTA mitokondrielle PPAR $\delta$  målgener i overuttykket muskelceller. Eksperimentet i PPAR $\delta$  transgene dyr foregår.

Mitt sabbatsår er skjøvet ca. 6 mnd. frem, til 01. august 2008. Store deler av 2008 vil bli brukt til opphold i USA/Frankrike.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Cree MG, Aarsland A, Herndon DN, Wolfe RR  
Role of fat metabolism in burn trauma-induced skeletal muscle insulin resistance.  
Crit Care Med 2007 Sep;35(9 Suppl):S476-83.  
PMID: 17713396

Cree MG, Newcomer BR, Herndon DN, Qian T, Sun D, Morio B, Zwetsloot JJ, Dohm GL, Fram RY, Mlcak RP, Aarsland A, Wolfe RR

PPAR-alpha agonism improves whole body and muscle mitochondrial fat oxidation, but does not alter intracellular fat concentrations in burn trauma children in a randomized controlled trial.

Nutr Metab (Lond) 2007;4():9. Epub 2007 apr 23

PMID: 17451602

Cree MG, Newcomer BR, Read LK, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Chinkes D, Aarsland A, Wolfe RR

Plasma triglycerides are not related to tissue lipids and insulin sensitivity in elderly following PPAR-alpha agonist treatment.

Mech Ageing Dev 2007 Oct;128(10):558-65. Epub 2007 aug 15

PMID: 17904198

## **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Gudbrandsen OA, Wergedahl H, Mørk S, Liaset B, Espe M, Berge RK

Dietary soya protein concentrate enriched with isoflavones reduced fatty liver, increased hepatic fatty acid oxidation and decre Aug 2006

Aasum E, Khalid AM, Gudbrandsen AO, How OJ, Berge RK, Larsen TS

Fenofibrate modulates cardiac and hepatic metabolism and increases ischemic tolerance in diet-induced obese mice.

Epub sep 2007

Utenlandsstipend 911340

## Studier av genetikk og miljøfaktorer for leppe- og ganespalte

Prosjektansvarlig: **Rolv T. Lie** (rolv.lie@smis.uib.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

**En nasjonal studie av leppe- og ganespalte har vist at inntak a folat reduserer risikoen og at røking øker risikoen for at barnet får leppespalte. Vi har ikke så langt påvist ved hjelp av genetikk at disse effektene virker gjennom spesielle biologiske mekanismer.**

SAM-prosjektet omfatter over 500 pasienter og deres foreldre og over 700 kontrollfamilier. Dataene ble samlet inn fra hele Norge i perioden 1996 til 2001. Vi har gjennomført en studie av familær gjentagelsesrisiko i Norge som viser at gjentagelsesrisiko er svært høy både for leppespalte og for ganespalte. Gjentagelsesrisiko er like høy etter en mild som en omfattende spalte. Studien bekrefter at genetikk spiller en betydelig rolle for risiko for spalter. Men studien vår har også vist at inntak av folat i første trimester reduserer risikoen for leppespalte og at røking i samme periode øker risikoen. Vi har analysert et stort antall gener som spiller en rolle i kroppens omsetting av folat og i nedbryting av giftige komponenter av sigaretttrøk, men har ikke funnet at disse genene er relatert til risiko. I det videre arbeidet vil vi prøve å identifisere andre gener som kan være relatert til risiko. Slike gener kan også fungere som sårbarhetsgener knyttet til risiko fra miljøfaktorer. Et gen av denne typen som viser klar assosiasjon til risiko er IRF6. Dette genet er assosiert til risiko både i våre data og i data fra Danmark, USA og Asia. Vi vil også arbeide med gener som kan benyttes som såkalte instrumentvariabler for studier av miljøeffekter. Vi har analysert tre gener for nikotinavhengighet (DDC, CHNA4, GABABR2) som er kandidater for å kunne brukes som instrumentvariabelgener, men disse analysene var negative ved at genene ikke var assosiert med røking i våre data. Våre genetiske analyser omfatter analyser av over 300 kandidatgen og et såkalt fullgeomscan som har fått finansiering gjennom NIH. I samarbeid mellom forskere ved NIEHS (Allen Wilcox, Claire Weinber og Min Shi), University of Iowa (Jeff Murray og George Wheby) og Nasjonalt Folkehelseinstitutt (Håkon Gjessing) vil vi arbeide videre med metodologiske problemer.

### **8 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Sivertsen A, Lie RT, Wilcox AJ, Abyholm F, Vindenes H, Haukanes BI, Houge G

Prevalence of duplications and deletions of the 22q11 DiGeorge syndrome region in a population-based sample of infants with cleft palate.

Am J Med Genet A 2007 Jan;143(2):129-34.

PMID: 17163526

Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConnaughey DR, Abyholm F, Vindenes H, Vollset SE, Drevon CA

Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study.

BMJ 2007 Mar;334(7591):464. Epub 2007 jan 26

PMID: 17259187

Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Abyholm F, Vindenes H

Epidemiology of cleft palate alone and cleft palate with accompanying defects.

Eur J Epidemiol 2007;22(6):389-95. Epub 2007 mai 5

PMID: 17484027

Lie RT

Intergenerational exchange and perinatal risks: a note on interpretation of generational recurrence risks.

Paediatr Perinat Epidemiol 2007 Jul;21 Suppl 1():13-8.

PMID: 17593192

Nguyen RH, Wilcox AJ, Moen BE, McConnaughey DR, Lie RT

Parent's occupation and isolated orofacial clefts in Norway: a population-based case-control study.

Ann Epidemiol 2007 Oct;17(10):763-71. Epub 2007 jul 30

PMID: 17664071

Kubon C, Sivertsen A, Vindenes HA, Abyholm F, Wilcox A, Lie RT  
Completeness of registration of oral clefts in a medical birth registry: a population-based study.  
Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(12):1453-7. Epub 2007 sep 11  
PMID: 17851803

Gjessing HK, Lie RT  
Biometrical modelling in genetics: are complex traits too complex?  
Stat Methods Med Res 2007 Sep. Epub 2007 sep 13  
PMID: 17855744

Wilcox AJ, Skjærven R, Lie RT  
Familial Patterns of Preterm Delivery: Maternal and Fetal Contributions.  
Am J Epidemiol 2007 Nov. Epub 2007 nov 28  
PMID: 18048376

### **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Ase Sivertsen  
Characteristics of oral cleft phenotypes: epidemiological and genetic studies in Norway  
Disputert: Oktober 2007  
Hovedveileder: Rolv T. Lie

Utenlandsstipend 911341

## Human tumor dormancy and the angiogenic switch

Prosjektansvarlig: **Oddbjørn Straume** (oddbjorn.straume@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### A model of human tumor dormancy

**Forskningsoppholdet til Dr med Oddbjørn Straume ved Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, er støttet av Helse Vest med et utenlandsstipend til dekke av bo og reiseutgifter.**

Dette er et pågående prosjekt ved Children's Hospital and Harvard Medical School i Boston i USA under ledelse av Dr Judah Folkman. Folkman er regnet som grunnleggeren av forskning på angiogenese, et forskningsfelt som har hatt en voldsom vekst siste 10-20 år. Onkolog, Dr med. Oddbjørn Straume ble invitert til å komme dit og jobbe der som postdoktorstipendiat i ett år mellom august 2007 til juli 2008. Kort om prosjektet:

Angiogenese (karyndannelse) er en av flere hendelser i utvikling av maligne svulster. Skal en svulst vokse utover 1-2 med mer i størrelse er den avhengig av angiogenese. Nye medikamenter sikter på å hemme angiogenese og derved vekst av kreftsvulster. En høy forekomst av mikroskopiske cancere finnes i autopsimaterialer og blir ikke diagnostisert. Dette indikerer at slike små svulster er i dvale "dormant", og man anslår at < 0,5 % av disse utvikler seg til kliniske cancere. Vår hypotese er at det forekommer et "angiogenic switch" der mikroskopiske svulster evner å danne (eller lokke til seg) ny blodforsyning og at dette er avgjørende for vekst og klinisk kreftsykdom. Dette vil trolig også gjelde hvilende metastaser etter at primærsvulsten er behandlet, for eksempel brystkreft der metastaser plutselig kan manifestere seg flere år etter operasjonen. I en fersk publikasjon i JNCI, der vår gruppe var involvert, beskrives en modell som er egnet til å studere hvilke mekanismer som ligger bak dette "angiogenic switch". Prosjektet har denne modellen som utgangspunkt for å identifisere hvilke faktorer som forårsaker "angiogenic switch".

SCID(severe combined immunodeficient) mus ble inokulert med humane cancere, der de fleste forble små. Celler fra tumores som vokste og dannet nye kar ble isolert, slik at man har en parental cellelinje, en nonangiogen og en angiogen. Modellen er dermed egnet som et reproducerbart in vivo modell system til å studere hvilke mekanismer som ligger bak "the angiogenic switch". Flere interessante vekstfaktorer og cellereguleringsmekanismer har blitt identifisert fra denne modellen og later til å spille en sentral rolle i "the angiogenic switch". Straume har under sitt opphold i Boston særlig fokusert på spesielle proteiner i cellen som beskytter mot stress, såkalte "Heat Shock Proteins" og disses rolle under "angiogenic switch". I tillegg til at vi har observert en øket produksjon av disse proteinene i svulster med rask vekst og mye blodkar, har vi utført funksjonelle eksperimenter som støtter at slike proteiner er med på å oppheve dvalen enkelte svulster befinner seg i. Fra før vet vi også at disse proteinene er sentrale i kreftcellers resistens mot cellegift, og de er dermed et godt mål for ny kreftbehandling. To originale forskningsartikler samt en oversiktsartikkel tilknyttet prosjektet er for tiden under bearbeidelse.

Prosjektleder Judah Folkman ved Children's Hospital i Boston døde i januar 08. Samarbeidet med hans laboratorium vil imidlertid likevel fortsette som før under ledelse av Dr George Naumov fra Folkman's laboratorium i samarbeid med Dr Lars Akslen ved Gades Institutt, Avdeling for Patologi og Oddbjørn Straume.

Utenlandsstipend 911339

## **Novel mechanism based therapy to prevent cognitive decline in Parkinson's disease**

Prosjektansvarlig: **Dag Årsland** (daa@sus.no), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.  
 Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

**Målsettingen med studieoppholdet for professor Dag Årsland ved Wolfson Centre for Age-Related Diseases er å styrke og utvide samarbeidet med vårt eget miljø, spesielt om CSF biomarkører ved neurodegenerative sykdommer, der miljøet ved King's College er verdensledende.**

Prosjektet er et resultat av et flerårig samarbeid med King's College London, Wolfson Centre for Age-Related Diseases ved Professor Clive Ballard. Dette utenlandsstipendet muliggjorde en periode på 12 måneder som gjesteforsker ved King's College.

I løpet av de første 6 månedene har jeg fått anledning til å oppdatere kunnskapen om metoder for å måle ulike aktuelle biomarkører ved Parkinsons sykdom og demenssykdommer både i blod og spinalvæske, men også i hjernevev, dyremodeller og cellekulturer. Flere nye prosjekter er planlagt og sendt til etisk komité eller aktuelle institusjoner som finansierer forskningsprosjekter, både norske og engelske. Andre prosjekter er under planlegging.

Den pågående forskningen fokuserer på måling av beta-amyloid, tau og fosforylisert tau, og alpha-synuclein i spinalvæsken til pasienter med ulike demenssykdommer og Parkinsons sykdom, og er basert på de to store kliniske forskningsprosjektene DemVest og ParkVest. Disse analyser vil danne grunnlag for å undersøke om disse proteinene er assosiert med nevropsykiatriske symptomer, og i hvilken grad de kan predikere utvikling av kognitiv svikt og demens ved Parkinsons sykdom. Undersøkelse av alpha-synuclein er nybrottsarbeid, og i samarbeid med forskere ved King's College og David Allsop, Lancaster, vil vi utvikle ny metodikk for dette.

I neste runde vil neurotransmittere og deres metabolitter bli undersøkt, og i tredje fase vil vi gjennomføre undersøkelser med proteomics metode, som muliggjør simultan sammenligning av endringer i mange proteiner i ulike pasientgrupper.

Så langt har oppholdet vært vellykket, og vil være et viktig bidrag i vår videre forskning om demens og andre hjernesykdommer hos eldre.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D

A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Mar;78(3):254-9. Epub 2006 okt 6

PMID: 17028119

Ziabreva I, Ballard C, Johnson M, Larsen JP, McKeith I, Perry R, Aarsland D, Perry E

Loss of Musashi1 in Lewy body dementia associated with cholinergic deficit.

Neuropathol Appl Neurobiol 2007 Oct;33(5):586-90. Epub 2007 jun 15

PMID: 17573814

Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D

Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies.

Neurology 2007 Aug;69(8):747-54.

PMID: 17709706



Strategiske midler - forprosjekt 911312

## Forskningsprogram kirurgi

Prosjektansvarlig: **Christian Beisland** (cbei@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Kirurgisk forskningsprogram

Mål for arbeidet er å stimulere til og øke forskningsaktiviteten innen kirurgi i Helse Vest, både kvantitativt og kvalitativt. Det er nedsatt en prosjektgruppe med professor Helge E. Myrvold, NTNU ([helge.myrvold@ntnu.no](mailto:helge.myrvold@ntnu.no)) som leder. Gruppen er sammensatt av representanter utnevnt av helseforetakene og Universitetet i Bergen. Sekretær for arbeidet er Christian Beisland, som også er Helse Bergens representant i gruppen.

#### Premisser for arbeidet:

1. Omfatter hovedområdene kirurgi, nevrokirurgi, ortopedi, plastikkirurgi, thoraxkirurgi og øre-nese-hals sykdommer, men også øyesykdommer og gynekologi.
2. Samarbeid mellom foretakene i regionen, og mellom klinikk og forskning.
3. Fokus på kultur, struktur og organisasjon

#### Prosjektgruppen skal:

1. Kartlegge status for regionens forskningsaktivitet og samarbeidsrelasjoner innen kirurgi, 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.
3. På kort sikt er det viktig å mobilisere miljøene til gode søknader som kan konkurrere om Helse Vests utlyste forskningsmidler de nærmeste årene
4. 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.
5. Konkretisere virkemidler som kan nyttes for å få størst mulig effekt av satsingen.
6. Gi råd om hvordan forskning, undervisning og klinikk kan integreres på en god måte.

Prosjektgruppen skal holde seg orientert om aktuelle prosjekter og planer i regionen, og skal ved behov samarbeide med disse.

Prosjektet vedrørende kirurgisk forskning i regionen er ikke ferdig, men forventes ferdigstilt ila 2008

## Helseøkonomi - Fritt sykehusvalg

Prosjektansvarlig: **Afsaneh Bjorvatn** (afsaneh.bjorvatn@econ.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### Fritt sykehusvalg: Konsekvenser for pasienter og helseforetak

**Problemstillingen er knyttet til fritt sykehusvalg med vekt på hvordan ordningene har påvirket pasientstrømmer og helseprodusentenes atferd.**

Prosjektet retter fokuset mot problemstillingen knyttet til fritt sykehusvalg og sykehusreformen med vekt på hvordan ordningene har påvirket pasientstrømmer og helseprodusentenes atferd. Avhandlingen vil være empirisk, og metodisk gjøre bruk av regresjonsanalyser i studien. Spørsmål som ønskes besvart er:

1. 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 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?
2. 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.
3. Har ordningen ført til redusert ventetid for pasientene? Et viktig empirisk spørsmål er i hvilken grad fritt sykehusvalg og innsatsstyrtefinansiering 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?
4. Har ordningen ført til bedre kvalitet på behandlingen? Det rettes søkelys på konkurranse mellom sykehus og effekten på behandlingskvalitet. Spørsmål som ønskes besvart er om kvaliteten på sykehustjenester har økt som følge av konkurranse etter innføringen av fritt sykehusvalg.

Strategiske midler - belønning NFR 911146

## Onkologi og hematologi

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl og Øystein Bruserud** (odah@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

### Kreftforskning og translasjonsstudier innen onkologi og hematologi

**De fire samarbeidende gruppene ledet av prof. PE lønning, Ø Bruserud, O Dahl og BT Gjertsen har i 2007 fortsatt studier hvor det brukes molekylarbiologiske metoder for å påvise tumorspesifikke genendringer i prøver fra kreftpasienter som har betydning for det kliniske forløpet og respons på behandling.**

Hematologisk seksjons forskning konsentreres om studier av akutt myelogen leukemi (AML), både kliniske og eksperimentelle studier:

- Eksperimentelle studier av primære AML celler fra pasienter med fokus spesielt på regulering av leukemicellenes vekst, og hvordan veksten kan hemmes både med å bruke naturlige signalmolekyler og nye medikamenter som blir introdusert i leukemibehandling.
- En klinisk studie av sykdomsstabiliserende behandling ved AML hvor vi med en kombinasjon av tre tidligere kjente medikamenter oppnår en stabilisering av sykdommen og dermed en forlenget levetid opp til 1-2 år hos vel en tredjedel av pasientene. Disse studiene er nå innsendt for publisering.

I eksperimentelle studier har vi prøvd å kartlegge virkningsmekanismen bak denne behandlingseffekten.

- Studier av transfusjonsbehandling og stamcelletransplantasjon brukt i behandling av kreftsykdom, spesielt akutt leukemi.

Øystein Bruserud var gjesteredaktør for et temanummer av Current Pharmaceutical Biotechnology: RNA and the treatment of human cancer, desember 2007. I tillegg til originalpublikasjoner legger vi vekt på å formidle våre strategier og synspunkter spesielt når det gjelder mulig framtidig leukemibehandling gjennom inviterte oversiktsartikler.

I forskningsarbeidet undersøker vi både hvordan naturlige signalsystemer og normale celler kan stimuleres til å hemme leukemivekst (i dette inkludert immunreaksjoner mot leukemicellene), hvordan leukemicellenes egen regulering av cellevekst kan påvirkes gjennom bruk av medikamenter, hvordan immunsystemet påvirkes under cellegiftbehandling mot leukemi, og hvordan stamcelletransplantasjoner kan brukes i behandling av kreftsykdommer.

Prognosen for ca. testis er meget god (5 års relativ overlevelse i Norge 95,3 %, i Helse Vest 98,3 % i følge Kreftregisteret). Bivirkninger blir derfor svært viktig. I en innsendt artikkel om cancer testis påviser Marianne Brydøy at de fleste bevarer fertiliteten etter 2-4 cytostaticakurer. Der er videre en sammenheng mellom testosteron og andre hormonverdier samt sædkvalitet og fertilitet etter behandling. Hun har også skrevet et manuskript om sene nerveskader i form av hørselstap og nevrologiske bivirkninger relatert til behandling.

Dahl har i samarbeid med Swenoteca samlet inn de norske data for vel 200 pasienter behandlet for metastatisk cancer testis. Materialet analyseres nå sammen med ca. 500 tilsvarende svenske pasienter. For de tidligste stadier har vi samlet data om primærbehandlingen for 874 pasienter som ble presentert på ECCO 2007 (Tandstad T, Dahl O et al).

Vi har videreført studert av genekspresjon ved analcancer og påvist to distinkte grupper hvor særlig nivået av det regulerende proteinet E2F er videre analysert. Funn er kontrollert med immunhistokjemi i en klinisk serie med tidligere behandlede pasienter. Vi har her også fokusert på overflatemarkører som har betydning for tumors vekstmønster og dermed kliniske prognose.

For prostatakreft er det bedre prognose i dag, delvis på grunn av tidligere diagnose. For Norge er 5års relativ overlevelse i dag 76 %, i Helse Vest 79 % (Kr.reg.) Primærbehandling er kirurgi eller stråling i tidlige stadier. Vi har nå langt bedre resultater etter stråling med høyere doser og med akseptable bivirkninger (Karlsdottirs doktorgradsprosjekt).

Midlene er brukt til finansiering av teknisk hjelp og løpende driftsutgifter.

### **35 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Nordgard SH, Ritchie MD, Jensrud SD, Motsinger AA, Alnaes GI, Lemmon G, Berg M, Geisler S, Moore JH, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Kristensen VN  
 ABCB1 and GST polymorphisms associated with TP53 status in breast cancer.  
 Pharmacogenet Genomics 2007 Feb;17(2):127-36.  
 PMID: 17301692

Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, Jassem J, Van de Velde CJ, Delozier T, Alvarez I, Del Mastro L, Ortmann O, Diedrich K, Coates AS, Bajetta E, Holmberg SB, Dodwell D, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Forbes J, Castiglione M, Stuart N, Stewart A, Fallowfield LJ, Bertelli G, Hall E, Bogle RG, Carpentieri M, Colajori E, Subar M, Ireland E, Bliss JM, Intergroup Exemestane Study  
 Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial.  
 Lancet 2007 Feb;369(9561):559-70.  
 PMID: 17307102

Chrisanthar R, Knappskog S, Staalesen V, Lillehaug JR, Lønning PE  
 P21/WAF1 mutation and drug resistance to paclitaxel in locally advanced breast cancer.  
 Int J Cancer 2007 Jun;120(12):2749.  
 PMID: 17315192

Lønning PE, Knappskog S, Staalesen V, Chrisanthar R, Lillehaug JR  
 Breast cancer prognostication and prediction in the postgenomic era.  
 Ann Oncol 2007 Aug;18(8):1293-306. Epub 2007 feb 21  
 PMID: 17317675

Geisler J, Haynes B, Ekse D, Dowsett M, Lønning PE  
 Total body aromatization in postmenopausal breast cancer patients is strongly correlated to plasma leptin levels.  
 J Steroid Biochem Mol Biol 2007 Apr;104(1-2):27-34. Epub 2007 mar 9  
 PMID: 17350249

Knappskog S, Chrisanthar R, Staalesen V, Børresen-Dale AL, Gram IT, Lillehaug JR, Lønning PE  
 Mutations and polymorphisms of the p21B transcript in breast cancer.  
 Int J Cancer 2007 Aug;121(4):908-10.  
 PMID: 17443496

Norum J, Olsen JA, Wist EA, Lønning PE  
 Trastuzumab in adjuvant breast cancer therapy. A model based cost-effectiveness analysis.  
 Acta Oncol 2007;46(2):153-64.  
 PMID: 17453363

Hagen AI, Bofin AM, Ytterhus B, Maehle LO, Kjellevoid KH, Myhre HO, Møller P, Lønning PE  
 Amplification of TOP2A and HER-2 genes in breast cancers occurring in patients harbouring BRCA1 germline mutations.  
 Acta Oncol 2007;46(2):199-203.  
 PMID: 17453369

Lønning PE  
 Adjuvant endocrine treatment of early breast cancer.  
 Hematol Oncol Clin North Am 2007 Apr;21(2):223-38.  
 PMID: 17512446

Lønning PE, Geisler J  
 Aromatase inhibitors--socioeconomical issues.  
 J Steroid Biochem Mol Biol 2007 Aug-Sep;106(1-5):55-61. Epub 2007 mai 24  
 PMID: 17604616

Grudic A, Jul-Larsen A, Haring SJ, Wold MS, Lønning PE, Bjerkvig R, Bøe SO  
 Replication protein A prevents accumulation of single-stranded telomeric DNA in cells that use alternative lengthening of telomeres.

Nucleic Acids Res 2007;35(21):7267-78. Epub 2007 okt 24  
PMID: 17959650

Lønning PE, Geisler J

Aromatase inhibitors: Assessment of biochemical efficacy measured by total body aromatase inhibition and tissue estrogen suppression.

J Steroid Biochem Mol Biol 2007 Sep. Epub 2007 sep 14  
PMID: 17996443

Lønning PE

Breast cancer prognostication and prediction: are we making progress?

Ann Oncol 2007 Sep;18 Suppl 8():viii3-7.  
PMID: 17890212

Dahl O

[Adjuvant chemotherapy for colon cancer]

Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Nov;127(23):3094-6.  
PMID: 18049502

Balteskard L, Vonen B, Frykholm G, Dahl O, Tveit KM

[Radiotherapy of rectal cancer.]

Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Nov;127(23):3090-3.  
PMID: 18049501

Sørbye H, Berglund A, Tveit KM, Ogreid D, Wanderås EH, Wentzel-Larsen T, Dahl O, Glimelius B

Secondary treatment and predictive factors for second-line chemotherapy after first-line oxaliplatin-based therapy in metastatic colorectal cancer.

Acta Oncol 2007;46(7):982-8.  
PMID: 17917829

Larsen A, Bjørge B, Klementsens B, Helgeland L, Wentzel-Larsen T, Fagerhol MK, Hovdenak N, Dahl O

Time patterns of changes in biomarkers, symptoms and histopathology during pelvic radiotherapy.

Acta Oncol 2007;46(5):639-50.  
PMID: 17562440

Brydøy M, Fosså SD, Dahl O, Bjørø T

Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors.

Acta Oncol 2007;46(4):480-9.  
PMID: 17497315

Dahl AA, Bremnes R, Dahl O, Klepp O, Wist E, Fosså SD

Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors?

Eur Urol 2007 Nov;52(5):1438-47. Epub 2007 mar 1  
PMID: 17350159

Larsen A, Bronstein IB, Dahl O, Wentzel-Larsen T, Kristoffersen EK, Fagerhol MK

Quantification of S100A12 (EN-RAGE) in blood varies with sampling method, calcium and heparin.

Scand J Immunol 2007 Feb;65(2):192-201.  
PMID: 17257225

Sigurdsson HK, Körner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide JA, The Norwegian Rectal Cancer Group

Clinical characteristics and outcomes in patients with advanced rectal cancer: a national prospective cohort study.

Dis Colon Rectum 2007 Mar;50(3):285-91.  
PMID: 17235720

Brydøy M, Storstein A, Dahl O

Transient neurological adverse effects following low dose radiation therapy for early stage testicular seminoma.

Radiother Oncol 2007 Feb;82(2):137-44. Epub 2006 des 26  
PMID: 17189656

Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, Svartberg J, Wilsgaard T, Bremnes RM

Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer.

Ann Oncol 2007 Feb;18(2):241-8. Epub 2006 okt 23  
PMID: 17060482

Stapnes C, Ryningen A, Hatfield K, Øyan AM, Eide GE, Corbascio M, Kalland KH, Gjertsen BT, Bruserud Ø

Functional characteristics and gene expression profiles of primary acute myeloid leukaemia cells identify patient subgroups that differ in susceptibility to histone deacetylase inhibitors.

Int J Oncol 2007 Dec;31(6):1529-38.  
PMID: 17982680

Ersvaer E, Zhang JY, McCormack E, Olsnes A, Anensen N, Tan EM, Gjertsen BT, Bruserud O

Cyclin B1 is commonly expressed in the cytoplasm of primary human acute myelogenous leukemia cells and serves as a leukemia-associated antigen associated with autoantibody response in a subset of patients.

Eur J Haematol 2007 Sep;79(3):210-25. Epub 2007 jul 26  
PMID: 17655707

Ersvaer E, Hampson P, Wendelbo Ø, Lord JM, Gjertsen BT, Bruserud Ø  
Circulating T cells in patients with untreated acute myelogenous leukemia are heterogeneous and can be activated through the CD3/TCR complex.  
Hematology 2007 Jun;12(3):199-207.  
PMID: 17558695

Petersen K, Oyan AM, Rostad K, Olsen S, Bø TH, Salvesen HB, Gjertsen BT, Bruserud O, Halvorsen OJ, Akslen LA, Steen VM, Jonassen I, Kalland KH  
Comparison of nucleic acid targets prepared from total RNA or poly(A) RNA for DNA oligonucleotide microarray hybridization.  
Anal Biochem 2007 Jul;366(1):46-58. Epub 2007 mar 18  
PMID: 17449007

Apelseth TØ, Bruserud Ø, Wentzel-Larsen T, Bakken AM, Bjørsvik S, Hervig T  
In vitro evaluation of metabolic changes and residual platelet responsiveness in photochemical treated and gamma-irradiated single-donor platelet concentrates during long-term storage.  
Transfusion 2007 Apr;47(4):653-65.  
PMID: 17381624

Ryningen A, Stapnes C, Bruserud Ø  
Clonogenic acute myelogenous leukemia cells are heterogeneous with regard to regulation of differentiation and effect of epigenetic pharmacological targeting.  
Leuk Res 2007 Sep;31(9):1303-13. Epub 2007 apr 9  
PMID: 17416413

Stapnes C, Døskeland AP, Hatfield K, Ersvaer E, Ryningen A, Lorens JB, Gjertsen BT, Bruserud O  
The proteasome inhibitors bortezomib and PR-171 have antiproliferative and proapoptotic effects on primary human acute myeloid leukaemia cells.  
Br J Haematol 2007 Mar;136(6):814-28.  
PMID: 17341267

Bruserud Ø, Ryningen A, Olsnes AM, Stordrange L, Øyan AM, Kalland KH, Gjertsen BT  
Subclassification of patients with acute myelogenous leukemia based on chemokine responsiveness and constitutive chemokine release by their leukemic cells.  
Haematologica 2007 Mar;92(3):332-41.  
PMID: 17339182

Ersvaer E, Hampson P, Hatfield K, Ulvestad E, Wendelbo Ø, Lord JM, Gjertsen BT, Bruserud Ø  
T cells remaining after intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia show a broad cytokine release profile including high levels of interferon-gamma that can be further increased by a novel protein kinase C agonist PEP005.  
Cancer Immunol Immunother 2007 Jun;56(6):913-25. Epub 2006 nov 8  
PMID: 17115221

Irish JM, Anensen N, Hovland R, Skavland J, Børresen-Dale AL, Bruserud O, Nolan GP, Gjertsen BT  
Flt3 Y591 duplication and Bcl-2 overexpression are detected in acute myeloid leukemia cells with high levels of phosphorylated wild-type p53.  
Blood 2007 Mar;109(6):2589-96. Epub 2006 nov 14  
PMID: 17105820

Hagland H, Nikolaisen J, Hodneland LI, Gjertsen BT, Bruserud Ø, Tronstad KJ  
Targeting mitochondria in the treatment of human cancer: a coordinated attack against cancer cell energy metabolism and signalling.  
Expert Opin Ther Targets 2007 Aug;11(8):1055-69.  
PMID: 17665978

Anensen N, Øyan AM, Huseby S, Kalland KH, Bruserud Ø, Gjertsen BT  
Early gene expression of acute myeloid leukemia in response to chemotherapy.  
Expert Rev Anticancer Ther 2007 May;7(5):741-51.  
PMID: 17492937

### **9 forskningspublikasjoner i 2007**

Olav Dahl, Thoralf Kristoffersen  
Kreftsykdommer  
Legemiddelhåndboken, Ed. A Vilberg. pp.93-112, Oslo 2007

Thoralf Christoffersen, Olav Dahl  
Legemidler i behandlingen av kreftsykdommer  
Legemiddelhåndboken, Ed. A Vilberg. pp.703-740, Oslo 2007

Lønning PE, Chrisanthar R, Staalesen V, Knappskog S, Lillehaug JR  
Adjuvant treatment: the contribution of expression micro-arrays  
Breast Cancer Res 9(S2):s14;1-5, 2007

Geisler J, Lønning PE

Hormonal therapies of metastatic breast cancer: the past and the present

Cancer metastasis-Biology and Treatment 11: Metastasis of breast cancer. Eds. Mansel RE, Foc Springer Publishers, Dordrecht, Netherlands; 405-423, 2007

Ersvær E, Olsnes AM, Bruserud Ø

The immunological dilemma: Cellular innate and adaptive immune response versus human acute myeloid leukemia  
Open Hematol Rev 2007,7,1-14

Bruserud Ø, C Stapnes, Ersvær E, Gjertsen BT, Rynningen A.

Histone deacetylase inhibitors in cancer treatment: a review of the clinical toxicity and the modulation of gene expression in c  
Curr Pharmaceutical Biotechnol 2007, 8, 388-400

Bruserud Ø

Introduction: RNA and the treatment of human cancer  
Curr Pharmaceutical Biotechnol 2007, 8, 318-9

Øyan AM, Hellem Bø T, Jonassen I, Ulvestad E, Gjertsen BT, Bruserud Ø, Kalland KH

Global gene expression in classification, pathogenetic understanding and identification of therapeutic targets in acute myeloid  
Curr Pharmaceutical Biotechnol 2007, 8, 344-54

Rynningen A, Bruserud Ø

Epigenetic targetting in acute myeloid leukemia: use of flow cytometry in monitoring therapeutic effects  
Curr Pharmaceutical Biotechnol 2007, 8, 404-11

### **5 doktorgrader er avlagt i 2007**

Annette Larsen

Inflammatory biomarkers with focus on Calprotectin (S100A8/S100A9) and S100A12 (en rage). Method development and application in

Disputert: Februar 2007

Hovedveileder: Olav Dahl

Line Wergeland

Flt3 receptor tyrosine kinase in AML and its modulation of the p53/Hdm2/Bcl-2 pathway

Disputert: August 2007

Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

Elisabeth Ersvær

Immunological aspects of acute myelogenous leukemia

Disputert: Februar 2007

Hovedveileder: Øystein Bruserud

Stian Knappskog

Germline genetic alterations affecting CDKN2A, MDM2 and CDKN1A in melanoma and breast cancer

Disputert: Mars 2007

Hovedveileder: Per Eystein Lønning

Vidar Staalesen

Chemoresistance in breast cancer: Alterations in the p53 pathway and integrity of the DNA damage.

Disputert: Februar 2007

Hovedveileder: Per Eystein Lønning

## **Autolog transfusjon av beinmarg til infarkt-relatert koronararterie for å forbedre myokard funksjon etter akutt infarkt med vellykket revaskularisering**

Prosjektansvarlig: **Kenneth Dickstein** (dike@sir.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Autologe stamceller ved akutt hjerteinfarkt (BOOST-2)**

**Evaluering av autolog transfusjon av beinmarg til en infarkt-relatert koronararterie for å forbedre myokard funksjon etter akutt infarkt med vellykket revaskularisering. En internasjonal studie initiert og ledet av Universitetet i Hannover.**

Denne legeinitierte studien er basert på tidligere studier som viser gunstige effekter av autologe stamceller tilført den infarktrelaterte koronararterien 5-10 dager etter vellykket akutt revaskularisering. Flere studier har demonstrert en viss effekt på utviklingen av postinfarkt hjertesvikt. Disse studiene var ikke designet til å forklare virkningsmekanismene som måtte være involvert. BOOST-2 skal teste ut dobbeltblindet randomisert behandling med autologe stamceller i 4 aktive armer; høy og lav dose, med bestrålte eller ubestrålte stamceller i hver av disse doseringene. Det inngår også en placebo-arm der deltakerne får tilført et produkt fra veneblod. Totalt 210 deltakere med første gangs akutt infarkt og en enkelt okkludert koronararterie skal inkluderes internasjonalt, hvorav ca 15-20 i Norge. Studien skal forsøke å kartlegge om effekten av behandlingen skyldes parakrin aktivitet i stamcellene, eller hvorvidt stamcellene faktisk også slår seg ned i myokard og på den måten bidrar til nydanning av vev. Studien skulle startet rekrutteringen av deltakere i Norge i 2006, men oppstarten måtte utsettes som følge av at EU-direktivet om celle- og vevsbehandling ble implementert på meget kort varsel i april 2006. Etter tidkrevende korrespondanse med godkjenninginstansene endte man opp med å utvikle prosedyrene for produksjon av stamcellene i samarbeid med ExVivo-laboratoriet ved Rikshospitalet, mens pasientene rekrutteres og behandles ved Stavanger Universitetssjkehus.

Studien rekrutterer hjertepasienter i akutfasen med utbredt infarkt. Beinmarg hentes ut fra deltakerens hoftekam 5-7 dager postinfarkt, fraktes fra Stavanger til Oslo for prosessering, og deretter tilbake til Stavanger for bruk i studiebehandlingen innen 24 timer. Deltakerne følges opp i 18 måneder med blodprøver, ultralyd og kardial MR-undersøkelse umiddelbart før behandlingen og ved 6 og 18 måneder etter behandlingen. Studien mottok omsider den siste formelle godkjenningen fra SHDir datert 26. okt. 2007 og første pasient ble rekruttert 22. november.

Tildelingen av strategiske forskningsmidler til den foreliggende studien finansierte den ganske omfattende saksbehandlingen overfor norske myndigheter. Videre har tildelingen vært helt avgjørende for å kunne utvikle nye og spesialiserte metoder for produksjon av stamcelleproduktet, med validering mot det sentrale laboratoriet i Tyskland. Tildelingen har også dekket nødvendige reiseutgifter for personalet under denne viktige prosessen. Studien har dermed fått de beste forutsetninger for en vellykket gjennomføring.



## Neurofeedback i behandling av ADHD

Prosjektansvarlig: **Nezla Duric** (nezla.duric@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

Prosjektet er tilknyttet Opptreppingsplanen for psykisk helse.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.

Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

**ADHD er en av de største diagnosegruppene innen helsevern for barn og ungdom psykisk helse i Norge. Diagnostisering og behandling for denne gruppen er derfor svært vesentlig i et samfunnsperspektiv og i livsspenn perspektiv for dem det gjelder. Tidlig diagnostisering, god tilrettelegging og behandling får positiv innvirkning på selvbildet, utvikling, fungering og har sannsynligvis positive samfunnsøkonomiske konsekvenser.**

Vårt prosjekt er kontrollert utprøving av en "ny" behandlingsmetode neurofeedback for barn og ungdom med ADHD. Dette er en studie med kontrollgruppe og et ½ års oppfølging. Forskningen anses originalt å handle om bruk av ny teknologi og statistisk metode og prosjektet er lett gjennomførbart i lokalitetene vi hører til og i forhold til tidsramme og ressurser.

Selv om medikamentell behandling er virksom for mange barn og unge har det negative sider. En leter etter en alternativ metode. Vårt prosjekt undersøker neurofeedback som et alternativ, om den kan gi barna en følelse av mestring som de ellers ikke har mye av. For foreldrene og barna/ungdommene kan dette være en lettelse å ikke være avhengig av medisiner i kroppen av og til.

For ADHD pasienter generelt er det beskrevet problemer med aktivitet i hjernen som vises igjennom elektroencefalograf (EEG). Hos mange barn og unge med ADHD skjer det ikke en vanlig utvikling i retning av mindre andel svært langsomme bølger og økende andel raskere bølger på samme måte og i samme takt. Barn og unge med ADHD har ofte økt theta-aktivitet og nedsatt betha-aktivitet.

Neurofeedback hos barn og unge med ADHD har som mål å regulere den elektriske aktiviteten i hjernen i form av å redusere theta-aktivitet og øke betha-aktivitet. Det er ved økt betha-aktivitet en ofte er mest konsentrert og lærer best.

Hovedmålsetting med prosjektet er å se hvilken effekt neurofeedback har på symptomnivå, på hjernens fungering målt med EEG og ytelse på en del tester hos barn og unge med ADHD.

Vi konsentrerer oss om barn og unge mellom 7 og 16 år som henvises med hyperaktivitet /oppmerksomhetsproblematikk og som får tilbud om å delta i prosjektet. Når diagnostisering har bekreftet ADHD diagnose deles barna tilfeldig/randomiseres i 3 grupper: 1) En gruppe som tilbys tradisjonell behandling i form av medikamentell behandling og aktivitetstilbud uten behandlingssinnhold (kontrollgruppe), 2) En gruppe som tilbys medikamentell behandling og neurofeedbackbehandling (gruppe 1), og 3) En gruppe som tilbys neurofeedbackbehandling (gruppe 2).

Vi ønsker å ha to eksperimentgrupper fordi vi er interessert i effekten av neurofeedback både i seg selv og sammen med anbefalt medikamentell behandling. Utvalget er beregnet på 120 pasienter og beregning har gått fra tidligere studies effekt, poweranalyse og med høyde for mulig ekskludering av deltakere.

Hensikten med prosjektet er å finne ut om neurofeedback kan være et alternativ til medikamentell behandling, eller å finne ut kunnskap om hvilken effekt det kan forventes i en oppfølging etter et ½ års oppfølging.

Selve studien omfatter en fast protokoll med pasientintervju utfyllt av flere spørreskjema, diverse tester, blodprøvekontroll og EEG. Alle pasienter får 40 behandlinger. Protokollen tas i forkant av behandling (T1), rett etter behandling (T2) og i oppfølging 6 mnd. senere (T3).

I 2007 ble det gitt informasjon om prosjektet til alle leger i området i rekrutteringshensikt. Det ble sendt tilbud til BUPs allerede diagnostiserte ADHD pasienter og familie.

Fast protokoll ble laget for hver tid i prosjektets forløp. Totalt ble det i 2007 rekruttert og randomisert 1/3 del av pasientene. Både behandlingen/datainnsamling, T1 og T2 protokoll ble gjennomført på dem. Det er startet med data analyse på utvalgte variabler slik at første resultatene i form av artikkelen kan forventes i løpet av 2008.

Prosjektet blir fra 2008 formalisert som doktorgradsarbeid i regi av RBUP og Helse Fonna.

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Nezla Duric  
Psykisk helse og ADHD  
Arbeidet i prosessen

## Norsk intensivregister

Prosjektansvarlig: **Hans Flaatten** (hkfl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **NIR rapporterer fra sitt tredje driftsår som et Helse Vest finansiert nasjonalt kvalitetsregister. I alt 31 intensivenheter rapporterte om ca 11.000 intensivopphold til NIR i 2006.**

NIR er et landsdekkende nasjonalt kvalitetsregister. Fra 2006 har vi oppnådd å få alle rapporterende enheter til å sende data fra individuelle pasientopphold (tidligere ble kun aggregerte data fra hver intensiv enhet sendt NIR). Med dette er en viktig milepæl i NIR nådd!

For 2006 rapporterte enhetene i alt 10 959 intensivopphold, lokalsykehus (18,4 %), sentralsykehus (53,9 %) og regionsykehus (27,7 %). Median alder var 63,7 år. Reinnleggelser er hyppigere på regionsykehus (10,1 %) sammenliknet med sentralsykehus (6,9 %). I andre henseende skiller også regionsykehusene seg ut ved at pasientene er yngre (flere barn behandles der): medianalder 54,8 år, er sykere (målt ved SAPS II sykdomsskår), og ligger lenger på intensiv (mean 5,4 og median 2,6 døgn). Det er også en høyere andel av pasientene som blir respiratorbehandlet: 71 % (mot 49 % på sentralsykehus og 35 % på lokalsykehus). I alt døde 14,2 % av pasientene på intensivseksjonen, mens ytterligere 5 % døde på sykehuset (sengeposten).

NIR har i 2007 jobbet med å få anledning til å registrere personidentifiserbare data, først og fremst mtp å få sikre data for overlevelse, noe som er helt sentralt for NIR, og som kan være en viktig kvalitetsindikator sammen med alvorlighet av sykdom. Dessverre har Sosial og Helsedirektoratet ikke godtatt fritak fra taushetsplikten når vi søkte høsten 2007, noe vi finner underlig tatt i betraktning at det samme direktoratet også ønsker at vi utvikler gode kvalitetsindikatorer. Av åpenbare grunner er det ikke mulig for oss å innhente informert samtykke for slik registrering fra intensivpasienter, så vi er helt avhengige av å få innvilget fritak fra taushetsplikten. NIR vil derfor fortsette arbeidet med å få til en bedre registrering av våre pasienter, og ser på samarbeide med det Finske Intensivregister (Intensium) mtp en webbasert registrering.

NIR har også inngått et samarbeid med transplantasjonsmiljøet i Norge for å skaffe mer pålitelige data med tanke på potensielle organdonatorer ved norske intensivenheter. Slike data vil først bli tilgjengelig i 2008.

### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Kvåle, R

Årsrapport NIR 2006

<http://www.intensivregister.no/Annet/%C3%85rsrapportar/tabid/55/Default.aspx>

Strategiske midler - spesielle satsinger 911153

## **Autonomy, Transparency and Management, three reform programs in health care: a comparative project**

Prosjektansvarlig: **Kari Gulbrandsøy** (Kari.Gulbrandsøy@rokk.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Ledelse og endringer i helseforetak**

**Stipendiat Kari Gulbrandsøy setter i sitt pågående doktorgradsarbeid fokus på endringer som har funnet sted i Helse Vest siden sykehusreformen ble iverksatt i 2002. Hensikten er å bidra til teoriutvikling omkring ledelse og organisering i helsevesenet.**

Norske sykehus har vært gjennom store endringer de siste årene for å sikre høy kvalitet på tjenestene og bedre kontroll med ressursbruken. Sykehusreformen i 2002 innebar ikke bare ny eierstruktur, men også økt fokus på etablerte organisasjonsstrukturer og ledelse.

Gjennom analyser av utvalgte case i Helse Vest er målet med avhandlingen å bidra til den teoretiske kunnskapen om ledelse og organisasjon i helseforetak.

En av intensjonene med sykehusreformen var at styringskjeden fra sentrale politikere, via departementet til de regionale og lokale foretakene skulle bli tydeligere. Politikerne skulle ha mer fokus på overordnet helsepolitikk, mens helseforetakene skulle få større autonomi og mer ansvar for drift og prioriteringer. I den ene av artiklene i avhandlingen analyseres styringsdialogen mellom departement, Helse Vest og de lokale foretakene. Funn indikerer at tradisjonelle styringsformer fortsatt står sterkt. Artikkelen prøver å forklare hvorfor.

En annen intensjon med reformen var at den skulle føre til bedre arbeids- og funksjonsfordeling mellom sykehusene. I avhandlingen ser Kari Gulbrandsøy nærmere på to endringsprosesser som fikk mye oppmerksomhet fra pasienter, befolkning, politikere, ansatte og media. I den ene artikkelen analyseres prosessen vedrørende funksjonsfordeling av fødetilbudet i Helse Vest, mens den andre analyserer fordeling av nevrokirurgiske oppgaver mellom Helse Bergen og Helse Stavanger. I artiklene er det viktig å ta utgangspunkt i spenningsforholdet mellom fag, politikk og administrasjon for å forstå hva som er drivkraften i endringsprosessene og forklare utfallet av dem.

Gulbrandsøy er tilknyttet Rokkansenteret og Institutt for Administrasjon og organisasjonsvitenskap, UiB. Veiledere er professor Ivar Bleiklie og dr.polit Haldor Byrkjeflot. Doktorgradsprosjektet er en del av ATM-prosjektet (Autonomy, Transparency and Management), som ledes av Haldor Byrkjeflot, og tar for seg ledelse og organisering av helsevesenet (for mer informasjon, se nettsiden [www.polis.no](http://www.polis.no)).

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Gulbrandsøy K

"Ledelse og endringer i helseforetak. Kunnskap og politikk i Helse Vest 2002-2006"

Abstrakt. Seminar/workshop "Kunnskap og politikk i helsetjenester", Rokkansenteret v/UiB, oktober 2007

Gulbrandsøy K

"Case-studier og generalisering" (2007)

Paper til dr grad kurs Handelshøyskolen BI Oslo

Strategiske midler - belønning NFR 911145

## Lungemedisin

Prosjektansvarlig: **Amund Gulsvik** (Amund.Gulsvik@med.uib.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling.

Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### Lungemedisinisk forskning i 2007

**Den lungemedisinske forskningsgruppen har i 2007 publisert banebrytende ny viten. Vi har påpekt i Lancet at KOLS ikke bare skyldes tobakksrøyking men en rekke andre faktorer som faller sammen med alder. En 30 års oppfølging viste at luftveissymptomer er assosiert med redusert levetid på grunn av hjerte- og lungesykdommer**

2007 har vi i samarbeid med Folkehelseinstituttet og Statistisk Sentralbyrå, Kongssvinger og Gades institutt, Universitetet i Bergen etablert Dødelighetsregisteret for luftveissymptomer og lungefunksjon i Norge. Det innbefatter et register med 178 000 personer fra Vestlandet og Oslo som har gjennomgått en standardisert lungefokusert undersøkelse fra 1965 til 2000 med dødelighetsoppfølging fram til 31.12.2005. Registeret omfatter et meget stort antall risikofaktorer, kliniske variabler og lungefunksjonsregistreringer samt patologisk-anatomiske funn. Registeret gir en enestående mulighet til å beskrive det naturlige forløp av en rekke lungesykdommer i Norge.

I 2007 har vi videreført en longitudinell studie over forverringer hos 600 KOLS pasienter. Vi er nå midtveis i dette studiet og frafallet utenom død har vært minimalt. Dataene fra det store helsekostnadsstudiet ved KOLS er punsjet og vi analyserer repeterbarhet ved registrering av kostnadsvariabler. Et samarbeid vedrørende genetisk disposisjon for lungekreft er startet med Statens Arbeids og Miljøinstitutt (STAMI), Oslo.

Forskningsgruppen i lungemedisin har i 2007 vært vitenskapelig meget produktiv med 36 vitenskapelige publikasjoner i Pubmed og en rekke ikke fagfellevurderte publikasjoner. To doktorgradskandidater (A. Johannessen, P. Quist Paulsen) har forsvart sine avhandlinger. Internasjonalt samarbeid med USA (BOLD), Europa (ECRHS) og Nord-Europa (RHINE) har gitt oss medforfatterskap på et stort antall publikasjoner innenfor lungemedisin. I det europeiske samarbeid har vi informert om den generelle astmakontrollen i Europa, luftveissykdom i barnealder og bronkial respons hos voksne, etterlevelse av astmabehandling i Europa, katteallergenets påvirkning av den bronkiale respons og insidensen av KOLS hos unge voksne i Europa.

Forskningsgruppen i Bergen har vist at kvinnelige kjønnshormoner har stor betydning for lungehelsen. Menopausen er assosiert med lavere lungefunksjon og mer luftveissymptomer. Hormonsubstitusjon gir økt risiko for astma og pip i brystet, mens kvinner med uregelmessig menstruasjon i fertil alder har hyppigere allergisk astma og redusert lungefunksjon.

Symptomscore fra 11 spørsmål om luftveissymptomer er en meget god prediktor for tidlig død, død pga obstruktiv lungesykdom, koronar hjertesykdom og innsidens av lungekreft. En symptomscore med 8 spørsmål vedrørende astma har vist seg å ha en god prediktiv evne for å stille diagnosen astma og ved assosiasjon med kjente risikofaktorer.

I det nordeuropeiske samarbeid har vi vist at ung alder hos mor er en risikofaktor for at etterkommerne vil få astma i voksen alder. Videre har vi vist at ingen inntak av fisk i barnealderen er assosiert med astma i voksen alder. Samarbeidet har også gitt oss ny viten remisjonshyppigheten av astma i den generelle befolkning og risiko for søvnforstyrrelser ved astma.

Hos pasienter med lungekreft har vi kartlagt tidstapet ved diagnose av lungekreft hos 479 pasienter i Agder fylkene, prevalensen og prediktorer av symptomer i den terminale fasen av lungekreft på Haugalandet, Vestlandet. Vider har vi vist i arbeid med den Norske Lungekreftgruppen at

vinorelbin/carboplatin har samme effekt som gemcitabin/carboplatin men noe forskjellig toksisitetmønster ved langtkommen lungekreft.

I befolkningen på Vestlandet har vi videre vist hvordan livskvalitet er bedre assosiert med luftveissymptomer enn med lungefunksjon og videre hvordan endringer av luftveissymptomer påvirker livskvaliteten. Hos tidligere Nordsjødykkere er livskvaliteten er livskvaliteten betydelig redusert hos de som har opplevd dykkersykdom.

Forskningsgruppen har foreslått anvendelige og enkle eksklusjonskriterier for å definere en normativ befolkning med henblikk på lungefunksjon. Symptomer fra luftveiene predikerer i liten grad utfallet av den spirometriske bronkodilatasjonstesten. I et stort pasientkontrollstudium (2000 deltagere) har vi vist at Serepen2 genet på kromosom 2 er assosiert med forekomsten av KOLS på Vestlandet.

### **34 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS  
Exposure to environmental tobacco smoke in a general population.  
Respir Med 2007 Feb;101(2):277-85. Epub 2006 jun 30  
PMID: 16814538

de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, Janson C, Sunyer J, Jarvis D, Chinn S, Vermeire P, Svanes C, Ackermann-Liebrich U, Gislason T, Heinrich J, Leynaert B, Neukirch F, Schouten JP, Wjst M, Burney P  
Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm.  
Am J Respir Crit Care Med 2007 Jan;175(1):32-9. Epub 2006 sep 28  
PMID: 17008642

Hellgren J, Omenaas E, Gislason T, Jögi R, Franklin KA, Lindberg E, Janson C, Torén K, RHINE Study Group, North Europe  
Perennial non-infectious rhinitis--an independent risk factor for sleep disturbances in Asthma.  
Respir Med 2007 May;101(5):1015-20. Epub 2006 okt 16  
PMID: 17049441

Chinn S, Janson C, Svanes C, Dharmage S, Jarvis D  
The relation of adult bronchial responsiveness to serious childhood respiratory illness in the ECRHS.  
Respir Med 2007 May;101(5):983-8. Epub 2006 okt 16  
PMID: 17049442

Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, Antó JM, Chinn S, de Marco R, Garcia-Aymerich J, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney PG, Neukirch F, Zureik M  
Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II.  
Thorax 2007 May;62(5):403-10. Epub 2006 nov 22  
PMID: 17121869

Rolke HB, Bakke PS, Gallefoss F  
Delays in the diagnostic pathways for primary pulmonary carcinoma in Southern Norway.  
Respir Med 2007 Jun;101(6):1251-7. Epub 2006 des 5  
PMID: 17150346

Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Gulsvik A  
Bronchodilator response to adrenergic beta2-agonists: relationship to symptoms in an adult community.  
Respir Med 2007 Jun;101(6):1183-90. Epub 2006 des 22  
PMID: 17188486

Corsico AG, Cazzoletti L, de Marco R, Janson C, Jarvis D, Zoia MC, Bugiani M, Accordini S, Villani S, Marinoni A, Gislason D, Gulsvik A, Pin I, Vermeire P, Cerveri I  
Factors affecting adherence to asthma treatment in an international cohort of young and middle-aged adults.  
Respir Med 2007 Jun;101(6):1363-7. Epub 2006 des 26  
PMID: 17188854

Omenaas E  
[Diagnosis and treatment of chronic pulmonary disease--something new?]  
Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Jan;127(2):196.  
PMID: 17252645

de Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Bugiani M, Cazzoletti L, Cerveri I, Corsico A, Gislason D, Gulsvik A, Jögi R, Martínez-Moratalla J, Pin I, Janson C, ECRHS Therapy Group  
Inhaled steroids are associated with reduced lung function decline in subjects with asthma with elevated total IgE.  
J Allergy Clin Immunol 2007 Mar;119(3):611-7. Epub 2007 jan 25  
PMID: 17258304

Jarvis D, Zock JP, Heinrich J, Svanes C, Verlato G, Olivieri M, Villani S, Ponzio M, Leynaert B, Sunyer J, Dahlman-Hoglund A, Chinn S, Luczynska C, Norbäck D, Burney P  
 Cat and dust mite allergen levels, specific IgG and IgG4, and respiratory symptoms in adults.  
*J Allergy Clin Immunol* 2007 Mar;119(3):697-704. Epub 2007 jan 30  
 PMID: 17270260

Skaug K, Eide GE, Gulsvik A  
 Prevalence and predictors of symptoms in the terminal stage of lung cancer: A community study.  
*Chest* 2007 Feb;131(2):389-94.  
 PMID: 17296638

Sunyer J, Pekkanen J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Künzli N, Janson C, de Marco R, Antó JM, Burney P  
 Asthma score: predictive ability and risk factors.  
*Allergy* 2007 Feb;62(2):142-8.  
 PMID: 17298422

Bisgaard H, Pedersen S, Anhøj J, Agertoft L, Hedlin G, Gulsvik A, Bjermer L, Carlsen KH, Nordvall L, Lundbäck B, Wennergren G, Werner S, Bønnelykke K, Weiss ST  
 Determinants of lung function and airway hyperresponsiveness in asthmatic children.  
*Respir Med* 2007 Jul;101(7):1477-82. Epub 2007 mar 2  
 PMID: 17336509

Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Torén K, Norrman E, Gíslason T, Janson C, Omenaas E  
 Young maternal age at delivery is associated with asthma in adult offspring.  
*Respir Med* 2007 Jul;101(7):1431-8. Epub 2007 mar 12  
 PMID: 17350816

Holm M, Omenaas E, Gíslason T, Svanes C, Jögi R, Norrman E, Janson C, Torén K, RHINE Study Group  
 Remission of asthma: a prospective longitudinal study from northern Europe (RHINE study).  
*Eur Respir J* 2007 Jul;30(1):62-5. Epub 2007 mar 14  
 PMID: 17360725

Johannessen A, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A  
 Feasible and simple exclusion criteria for pulmonary reference populations.  
*Thorax* 2007 Sep;62(9):792-8. Epub 2007 mar 27  
 PMID: 17389756

Harrop J, Chinn S, Verlato G, Olivieri M, Norbäck D, Wjst M, Janson C, Zock JP, Leynaert B, Gíslason D, Ponzio M, Villani S, Carosso A, Svanes C, Heinrich J, Jarvis D  
 Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study.  
*Clin Exp Allergy* 2007 Apr;37(4):526-35.  
 PMID: 17430349

Chinn S, Heinrich J, Antó JM, Janson C, Norbäck D, Olivieri M, Svanes C, Sunyer J, Verlato G, Wjst M, Zock JP, Burney PG, Jarvis DL  
 Bronchial responsiveness in atopic adults increases with exposure to cat allergen.  
*Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jul;176(1):20-6. Epub 2007 apr 19  
 PMID: 17446334

Zhu G, Warren L, Aponte J, Gulsvik A, Bakke P, Anderson WH, Lomas DA, Silverman EK, Pillai SG, International COPD Genetics Network (ICGN) Investigators  
 The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease in two large populations.  
*Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jul;176(2):167-73. Epub 2007 apr 19  
 PMID: 17446335

Voll-Aanerud M, Eagan TM, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS  
 Changes in respiratory symptoms and health-related quality of life.  
*Chest* 2007 Jun;131(6):1890-7. Epub 2007 mai 15  
 PMID: 17505046

Irgens A, Grønning M, Troland K, Sundal E, Nyland H, Thorsen E  
 Reduced health-related quality of life in former North Sea divers is associated with decompression sickness.  
*Occup Med (Lond)* 2007 Aug;57(5):349-54. Epub 2007 jun 4  
 PMID: 17548867

Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Aasebø U, Brunsvig PF, von Plessen C, Hjelde HH, Garpestad OK, Bailey A, Bremnes RM, Norwegian Lung Cancer Study Group  
 Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity.  
*Br J Cancer* 2007 Aug;97(3):283-9. Epub 2007 jun 26  
 PMID: 17595658

Real FG, Svanes C, Omenaas ER, Antó JM, Plana E, Janson C, Jarvis D, Zemp E, Wjst M, Leynaert B, Sunyer J  
 Menstrual irregularity and asthma and lung function.  
*J Allergy Clin Immunol* 2007 Sep;120(3):557-64. Epub 2007 jul 2  
 PMID: 17604090

Frostad A, Soyseth V, Haldorsen T, Andersen A, Gulsvik A  
Respiratory symptoms and long-term cardiovascular mortality.  
Respir Med 2007 Nov;101(11):2289-96. Epub 2007 aug 6  
PMID: 17681463

Gulsvik A, Aasland OG  
[Higher salary as an incentive for scientific activity?]  
Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Aug;127(16):2113-6.  
PMID: 17717578

Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E, BOLD Collaborative Research Group  
International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study.  
Lancet 2007 Sep;370(9589):741-50.  
PMID: 17765523

Laerum BN, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Omenaas E, Gíslason T, Janson C, Svanes C  
Relationship of fish and cod oil intake with adult asthma.  
Clin Exp Allergy 2007 Nov;37(11):1616-23. Epub 2007 sep 17  
PMID: 17877766

Frostad A, Søyseth V, Haldorsen T, Andersen A, Gulsvik A  
Impact of respiratory symptoms on lung cancer: 30-year follow-up of an urban population.  
Lung Cancer 2007 Oct. Epub 2007 okt 22  
PMID: 17959269

Grassi M, Nucera A, Zanolin E, Omenaas E, Anto JM, Leynaert B, European Community Respiratory Health Study Quality of Life Work  
Performance comparison of Likert and binary formats of SF-36 version 1.6 across ECRHS II adults populations.  
Value Health 2007 Nov-Dec;10(6):478-88.  
PMID: 17970930

Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, Accordini S, Almar E, Bugiani M, Carolei A, Cerveri I, Duran-Tauleria E, Gíslason D, Gulsvik A, Jögi R, Marinoni A, Martínez-Moratalla J, Vermeire P, de Marco R, Therapy and Health Economics Group of the European Community Res  
Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study.  
J Allergy Clin Immunol 2007 Dec;120(6):1360-7. Epub 2007 nov 5  
PMID: 17981317

Taraldsøy T, Bolann BJ, Thorsen E  
Reduced nitric oxide concentration in exhaled gas after exposure to hyperbaric hyperoxia.  
Undersea Hyperb Med 2007 Sep-Oct;34(5):321-7.  
PMID: 18019082

Real FG, Svanes C, Omenaas ER, Antò JM, Plana E, Jarvis D, Janson C, Neukirch F, Zemp E, Dratva J, Wjst M, Svanes K, Leynaert B, Sunyer J  
Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition.  
J Allergy Clin Immunol 2007 Oct. Epub 2007 okt 26  
PMID: 18028993

Voll-Aanerud M, Eagan TM, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS  
Respiratory symptoms, COPD severity, and health related quality of life in a general population sample.  
Respir Med 2007 Nov. Epub 2007 nov 29  
PMID: 18061422

## **2 doktorgrader er avlagt i 2007**

Ane Johannessen  
Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) i Vest-Norge  
Disputert: November 2007  
Hovedveileder: Amund Gulsvik

Petter Quist-Paulsen  
The effects of smoking cessation intervention in patients with coronary heart disease, - a randomised controlled trial  
Disputert: April 2007  
Hovedveileder: Frode Gallefoss



Strategiske midler - forskningsprogram 911138

## Ernæring

Prosjektansvarlig: **Alfred Halstensen** (alfred.halstensen@med.uib.no), Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
 Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### Ernæringsforskning i Bergen

**Samfunnets behov for rett kunnskap om og rett bruk av ernæring har auka sterkt dei siste åra. Universitetet i Bergen (UiB), Helse Vest/ Helse Bergen og samarbeidande institusjonar og næringsliv vil stimulera forskning og samarbeid innan ernæring. Programstyret for ernæring, UiB koordinerer mykje av denne satsinga.**

Dei strategiske prosjektmidlane skal stimulere til fleirfagleg og tverrinstitusjonelt forskingssamarbeid og gjerne til etablering av eit eller to elitemiljø innan ernæringsforskning.

I 2007 er det 4 merkesaker som må nemnast, og som viser at det overordna målet med dei strategiske forskingsmidlane, alt er nådd:

1. Nordic Centre of Excellence in Food, Nutrition and Health ("MitoHealth"), leia av professor Rolf Berge, Institutt for indremedisin. "MitoHealth" - Centre for Bioactive Food Compounds and Prevention of Life Style Diseases er senterets namn.
2. Utvida felles forskingsfinansiering, totalt NOK 4,2 mill +: Samarbeidsorganet 1,5 mill, UiB 1,5 mill, NIFES 0,5 mill, Fiskeriforskning 0,5 mill, Havforskningsinstituttet 0,5 mill.
3. Frå Hav til Helse programmet: Mange ernæringsforskarane i Bergen er samla i dette programmet.
4. Bergen Marine Forskingsklynge (BMF): Bl.a. basert på "Frå Hav til Helse" programmet, tok Rektor, UiB i 2007 initiativet til eit endå breiare institusjonelt samarbeid innan marin forskning i Bergen: BMF vart offisielt opna 8. januar 2008.

Programstyret for ernæring stimulerer aktuelle ernæringsforskarar kontinuerleg for å få samla søknadane i færre og større samarbeidsprosjekt. Det ser ut til å gje resultat på fleire måtar, konferer også over. Programstyret mottok i 2007 10 søknader, og 8 fekk støtte i form av såkornmidlar, forprosjektstøtte, prosjektmidlar, eller miljøstøtte. Dei fleste prosjekta var innafor programmet "Frå Hav til Helse":

- Berge, Rolf Kristian, Institutt for indremedisin: Marine Bioactive Food Components for prevention of metabolic disease.
- Nordtvedt, Ragnar, Institutt for biologi: Chemical and multivariate characterizing and quantification of antioxidants from herring.
- Mellgren, Gunnar, Institutt for indremedisin: Marine macronutrients, metabolic homeostasis and obesity (Mamob).
- Rønnestad, Ivar, Institutt for biologi: NettMettBAC; Network for Integrated Metabolic Studies – Bioactive Marine Compounds.
- Nygård, Ottar, Institutt for indremedisin: Clinical effects of a marine based diet in patients with inflammation related diseases.
- Malde, Marian K., Regionsenteret for barn og unges helse: Sjømat og mental helse.
- Svoldal, Asbjørn, Institutt for indremedisin: Inflammatoriske prostaglandiner i tarm fra laks føret med partiell vegetabilsk føde.
- Berstad, Arnold, Institutt for indremedisin: Helseeffekter av marin kost og reaksjoner på mat.

Prosjekta blir bl.a. presentert på ein årlege fagdag i ernæring - ernæringskonferansen 200X.

Programstyret har motteke faglege og økonomiske rapportar i januar 2008 frå alle som fekk midlar i 2006 og 2007. Det er god progresjon i prosjekta og mange resultat blir no presentert som foredrag og posters på møter lokalt, nasjonalt og internasjonalt. Midlane har vore utdelt i vel 2 år, og rapportane melder at resultatata vil inngå i ei rekkje internasjonale publikasjonar og doktoravhandlingar.

Kommentarar til rapporterings skjema (eRapport) frå Helse Vest RHF:

Forskinga dekkjer mange forskingskategoriar inkludert grunnforskning, translasjonsforskning, klinisk forskning, epidemiologisk forskning og helsetenesteforskning. ISI-klassifiserte fagfelt inkluderer metabolisme, gastroenterologi, psykiatri med meir.

Programstyret arbeider med ei midtveisevaluering av bruk av dei strategiske midlane, kva meirverdi dei har gitt og kva publikasjonar og doktorgradar som midlane har medverka til.

Strategiske midler - forskningsprogram 911253 og 911366

## Regionalt forskningsnettverk - angst

Prosjektansvarlig: **Odd Havik** (Odd.Havik@psykp.uib.no) og **Einar Heiervang**, Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Opptappingsplanen for psykisk helse.  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### Nettverksprosjekt for behandling av angst hos barn og voksne

**Studier fra universitetsmiljøer har vist at kognitiv atferdsterapi har god effekt mot angst. Men virker det like bra på pasientene i våre klinikker? spør forsker dr. med. Einar Heiervang og professor Odd Havik ved Universitetet i Bergen. De leder ett av de regionale nettverksprosjektene innen psykisk helsevern, som finansieres av Helse Vest RHF.**

Angst er en folkesykdom, som ofte starter i oppveksten. Dessverre går ikke problemene over av seg selv, slik man trodde tidligere. De kan føre til sosial isolasjon, rusproblemer, og er en svært hyppig årsak til yrkesmessig uførhet. Prognosen uten behandling viser seg å være like alvorlig for angstlidelser som for andre psykiske vansker som for eksempel depresjon.

De to prosjektlederne mener det mangler kunnskap om angstproblemer både i befolkningen og hos fagpersoner. Ofte blir disse pasientene ikke henvist videre fra allmennlegene, og heller ikke prioritert av spesialisthelsetjenesten.

Angst kan vise seg på mange måter. Det kan være en lammende bekymring for fremtiden, egen helse eller for nye situasjoner. Det kan også være frykt for andre mennesker, for kritikk, eller for å omgås andre sosialt. Andre har mer dramatiske symptomer med anfall hvor de føler de ikke får puste, og at de holder på å dø.

Poliklinikker fra alle helseforetakene i regionen deltar nå i prosjektet som startet i 2006 og skal pågå over 5 år. Nærmere 50 behandlere har gjennomgått opplæring i diagnostikk og behandling av angstlidelser.

I voksendelen av prosjektet skal et selvhjelpsprogram som går over 9/10 uker på internett sammenlignes med individualterapi på poliklinikken. Kanskje kan slik selvhjelp være nok for mange, sier professor Havik. De trenger da ikke defineres i en tradisjonell pasientrolle, men får hjelp og oppmuntring til å trene på egen hånd.

I barnedelen av prosjektet sammenlignes grupper med individuell behandling, for barn fra 8 til 15 år. Foreldrene er aktivt med i hver time, som foregår ukentlig over 10 uker. Programmet som kalles FRIENDS, er utviklet i Australia, og er tilpasset barn og unge. De må øve hjemme mellom timene på situasjoner de er redde for. Men det skal samtidig være morsomt, sier Heiervang, både for barna og behandlerne.

Pilotfasen for studien er gjennomført i 2007 og fra 2008 starter hovedfasen. Flere hundre pasienter planlegges inkludert i studien. For å få dette til står det en stor forskergruppe bak prosjektet, med deltakere både fra klinikkene og fra universiteter i Norge og utlandet. Det er knyttet fire doktorgrads stipendiater til studien.

Strategiske midler - sterke miljøer 911141

## Integrated neuroscience and psychiatric disorders

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (kenneth.hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Opptappingsplanen for psykisk helse.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### Hørselshallusinasjoner ved schizofreni

**Forskningsprosjektet har vist at "hørestemmer" hos pasienter med schizofreni er resultat av feilprogrammering av nerveceller**

Våre resultater tyder på at hørselshallusinasjoner hos pasienter med schizofreni kan ha sin opprinnelse i en feilprogrammering av nervecellene i venstre temporallapp i hjernen.

Hørselshallusinasjoner oppleves av pasienten som "virkelige", dvs som persepsjon av reell tale.

Tidligere forskning har vist at persepsjon av tale skjer i venstre bakre temporallapp. Gjennom å koble den fenomenologiske opplevelse av "virkelighet" hos et mentalt fenomen som ikke kan være "virkelig" stilte vi hypotesen om hørselshallusinasjoner kunne ha sin opprinnelse i de samme områder i hjernen som blir aktivert ved normal talepersepsjon. Undersøkelser med dikotisk lytting teknikk og med fMRI har vist at så er tilfelle, med redusert evne til å prosessere eksterne språkstimuli hos pasienter med frekvente hørselshallusinasjoner.

Vi benyttet en metode med dikotisk presentasjon av enkle språklyder, som konsonant-vokal stavelser, hvilke ble presentert med to ulike lyder hver gang, en i hvert øre. Denne metoden genererer vanligvis en fordel for høyre øre stimulus, som blir hyppigere rapportert. Dette beror av at venstre hemisfære er dominant for persepsjon av talelyder. Pasienter med schizofreni som har hyppige opplevelser av "å høre stemmer" klarer ikke å samtidig prosessere en ekstern lydkilde som blir presentert til venstre hemisfære. Vi tror dette skyldes at nervecellene i området i venstre temporallapp er feilprogrammert til å fyre spontant som resulterer i en opplevelse av "å høre en ekstern stemme" til tross for fravær av ekstern lydstimulus.

#### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Sandmann P, Eichele T, Specht K, Jäncke L, Rimol LM, Nordby H, Hugdahl K  
Hemispheric asymmetries in the processing of temporal acoustic cues in consonant-vowel syllables.  
Restor Neurol Neurosci 2007;25(3-4):227-40.  
PMID: 17943001

Xu D, Hao X, Bansal R, Plessen KJ, Geng W, Hugdahl K, Peterson BS  
Unifying the analyses of anatomical and diffusion tensor images using volume-preserved warping.  
J Magn Reson Imaging 2007 Mar;25(3):612-24.  
PMID: 17326076

Sætrevik B, Hugdahl K  
Priming inhibits the right ear advantage in dichotic listening: implications for auditory laterality.  
Neuropsychologia 2007 Jan;45(2):282-7. Epub 2006 sep 22  
PMID: 16996091

#### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Hugdahl, K. & Wageningen, H.v.  
Å høre stemmer": Hørselshallusinasjoner og hemisfæresymmetri.  
Nevropsykologi, 1, 19-20, 2007

Strategiske midler - belønning NFR 911148

## Endokrinologi

Prosjektansvarlig: **Eystein Husebye** (eyhu@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### Europeisk forskningsnettverk på binyrebarksvikt

**Ved hjelp av internasjonalt samarbeid er det mulig å utføre store studier på en sjelden pasientgruppe. Resultatene kan få betydning for hvordan vi behandler flere av våre folkesykdommer.**

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. Addisons sykdom er en modellsykdom for mange av våre autoimmune folkesykdommer.

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. Likevel er livskvaliteten nedsatt hos mange av pasientene, og et viktig forskningsområde er å forbedre behandling og oppfølging. Binyrebarksvikt er heller ikke så ufarlig som vi før har trodd. Dødeligheten er doblet hos menn som får diagnosen i ung alder. En nasjonal studie av beinskjørhet viser at bentettheten er nedsatt hos Addisonpasienter, men graden av beinskjørhet er avhengig av genetiske variasjoner i enzymer som omsetter steroider i kroppen.

Fra 2008 vil vi lede et Europeisk forskningsnettverk for studier av Addisons sykdom der studier av pasienter, en hundemodell og en transgen musemodell for sykdommen er integrert i et translasjonelt forskningsprosjekt over 4 år. Ved å samle et Europeisk pasientmateriale med over 2000 pasienter, håper vi å kunne finne sykdomsgener og årsakene til at autoimmunitet mot binyrene oppstår.

### **9 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Bollerslev J, Jansson S, Møllerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Tørring O, Varhaug JE, Baranowski M, Aanderud S, Franco C, Freyschuss B, Isaksen GA, Ueland T, Rosen T

Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial.

J Clin Endocrinol Metab 2007 May;92(5):1687-92. Epub 2007 feb 6  
PMID: 17284629

Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rødahl E, Thorsen F, Schreiner T, Aanderud S, Lund-Johansen M  
Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly.

Eur J Endocrinol 2007 Sep;157(3):255-63.  
PMID: 17766706

Bensing S, Fetissov SO, Mulder J, Perheentupa J, Gustafsson J, Husebye ES, Oscarson M, Ekwall O, Crock PA, Hökfelt T, Hulting AL, Kämppe O

Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1.  
Proc Natl Acad Sci U S A 2007 Jan;104(3):949-54. Epub 2007 jan 10

PMID: 17215373

Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, Magitta NF, Myhre AG, Bollerslev J, Fougner KJ, Lima K, Knappskog PM, Husebye ES  
Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the  
autoimmune regulator gene.  
J Clin Endocrinol Metab 2007 Feb;92(2):595-603. Epub 2006 nov 21  
PMID: 17118990

Bratland E, Wolff AS, Haavik J, Kämpe O, Sköldberg F, Perheentupa J, Bredholt G, Knappskog PM, Husebye ES  
Epitope mapping of human aromatic L-amino acid decarboxylase.  
Biochem Biophys Res Commun 2007 Feb;353(3):692-8. Epub 2006 des 22  
PMID: 17194446

Løvås K, Husebye ES  
[Salivary cortisol in adrenal diseases]  
Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Mar;127(6):730-2.  
PMID: 17363984

Sanaker PS, Husebye ES, Fondenes O, Bindoff LA  
Clinical evolution of Kearns-Sayre syndrome with polyendocrinopathy and respiratory failure.  
Acta Neurol Scand Suppl 2007;187():64-7.  
PMID: 17419832

Wolff AS, Myhr KM, Vedeler CA, Husebye ES  
Fc-gamma receptor polymorphisms are not associated with autoimmune Addison's disease.  
Scand J Immunol 2007 Jun;65(6):555-8.  
PMID: 17523948

Løvås K, Husebye ES  
Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease.  
Eur J Endocrinol 2007 Jul;157(1):109-12.  
PMID: 17609409

Strategiske midler - forskningsprogram 911313

## Regionalt forskningsnettverk - psykose

Prosjektansvarlig: **Jan Olav Johannessen** (jojo@sus.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Regionalt forskningsnettverk for klinisk psykoseforskning, Helse Vest RHF

**Med utgangspunkt i "Forskningsprogram for psykiatri og psykisk helse" (15.12.04) har det regionale samarbeidsorganet i sak 24/2006 besluttet å bevilge 1,5 mill kroner årlig av strategiske forskningsmidler til regionale nettverk for forskning innen psykose. Dette forankres i Helse Stavanger.**

Funksjon.

Det regionale forskningsnettverket for klinisk psykoseforskning skal stimulere til kompetanseheving, kvalitetssikring og utvikling av klinisk forskning i Helse Vest omkring psykoselidelsene. Nettverket er åpent for behandlere og forskere innen psykisk helse i regionen, både fra foretakene og fra universitet og høgskoler m.m.

Midlene er i 2007 anvendt til en post-doc, administrativt koordinator for nettverket, professor i 20 % stilling som faglig leder og nettverksmidler til regionale møter og prosjekter.

Nettverksstruktur:

- Ledere: Inge Joa, administrativt koordinator, Helse Stavanger HF, og Professor dr. med. Tor Ketil Larsen, faglig ansvarlig Helse Stavanger HF.
- Ekspertgruppe: Med rådgivende funksjon. Gruppen består av: Prof. Thomas H. McGlashan, Yale, USA. Prof. Patrick D. McGorry, Univ. Melbourne. Au. Prof. Per W. Vaglum, UiO. Prof. Bjørn Rishovd Rund, UiO. Prof. Ingrid Melle, UiO. Prof. Ole Andreassen, UiO. Dr. Jo Smith, England. Dr. Med Jan Ivar Røsberg, UiO.

Nettverksgruppen består pr 31.12.07 av forskere, klinikere fra de 4 HF, brukerrepresentant, samt Høgskolen Stord/ Haugesund, UiB, UiS. Medlemmer i nettverket møtes for utforming av prosjektsøknader, og deltar i drøfting av faglige spørsmål. De behandlingenheter som deltar i forløpstudiene inngår i en prosjektgruppe som møtes regelmessig.

Eksterne ressurser/ nettverk det er samarbeidet med i 2007: Prof. Pat McGorry Univ. of Melbourne, Australia. TIPS- Øst; leder Tove Mathisen, og overlege dr. med. Ingrid Melle, Ullevål Universitetssykehus. TIPS nettverket (Ullevål, Roskilde, Yale), Tematisk Område Psykose TOP gruppen (Helse Sør-Øst) v. Professor dr. med. Ole Andreassen.

Høsten 2007 ble det etablert formell samarbeidsavtale med psykosennettverket ved Helse Fonna HF og Helse Stavanger HF for deling av data, og samarbeid.

Gjennomførte aktiviteter 2006/2007:

- Det gjennomført 3 nettverksmøter.
- Gjennomført opplæring i SCID (strukturert klinisk intervju etter DSM-IV) intervju 21.03.07 .
- Mars 2007: Søkt om prosjektmidler fra Helse Vests forskningsmidler 2007 – strategiske midler. Nettverket fikk kr 235 000 i 2007 støtte til TIPS III – Rusindisert psykose studien. Videre fikk en fordelt kr. 200 000 for 2007. Midlene er øremerket oppgaver rundt søknads- og protokollskrivning og nettverksbygging knyttet til dette. Prof. Thomas H. McGlashan, Yale, USA er engasjert i utarbeiding av ny søknad knyttet til tidlig oppdagelse av personer med høy risiko for utvikling av psykose i Helse Vest. Arbeidet er påbegynt høsten 2007 og vil fortsette våren 2008.

- Informasjon om nettverket er gjort tilgjengelig på nettstedet [www.TIPS-info.com](http://www.TIPS-info.com)
- 31.05.07: forskningskonferanse for nettverksmedlemmene i forbindelse med opphold til gjesteprofessor Patrick McGorry.
- Søkt midler 2008 Helse Vest 15.09.07. Tildelt støtte til prosjektet "10 års oppfølging av førstegangs psykosepasienter i TIPS-prosjektet", 3-årig postdoktorstipendiat.
- Nettverket hadde 04.12.07 møte med regionalt forskingsnettverk innen angst og regionalt forskingsnettverk innen stemningslidelser, for utarbeiding av felles strategiplan rettet mot foretakstruktur og ledelsesnivå innen psykisk helse i regionen, og universitetene. Planlagt møter våren 2008 for presentasjon av nettverkene og gjensidig ideutveksling.

#### Faglig formidling av resultat:

Nettverket skal produsere artikler i fagfelleverderte, vitenskapelige tidsskrift, både internasjonalt og nasjonalt, samt bidra med populærvitenskapelige artikler/innlegg. Videre, bidra til å presentere ulike fora i regionen for forskningsresultat fra nettverkets prosjekter.

Nettverket var medarrangør Nasjonal Tidlig Intervensjonskonferanse (Kristiansand 26. og 27. september 2007)

Ansatte og medlemmer i nettverket har i 2007 vært førsteforfattere på 3 fagfelle vurderte artikler. Videre vært medforfattere på 4 øvrige artikler.

#### **4 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Simonsen E, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, Larsen TK, Melle I, Opjordsmoen S, Rund BR, Vaglum P, McGlashan T  
Clinical epidemiologic first-episode psychosis: 1-year outcome and predictors.  
Acta Psychiatr Scand 2007 Jul;116(1):54-61.  
PMID: 17559601

Rund BR, Melle I, Friis S, Johannessen JO, Larsen TK, Midbøe LJ, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T  
The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse.  
Schizophr Res 2007 Mar;91(1-3):132-40. Epub 2007 jan 29  
PMID: 17258891

Fjell A, Bloch Thorsen GR, Friis S, Johannessen JO, Larsen TK, Lie K, Lyse HG, Melle I, Simonsen E, Smeby NA, Øxnevad AL, McFarlane WR, Vaglum P, McGlashan T  
Multifamily group treatment in a program for patients with first-episode psychosis: experiences from the TIPS project.  
Psychiatr Serv 2007 Feb;58(2):171-3.  
PMID: 17287370

Joa I, Johannessen JO, Auestad B, Friis S, McGlashan T, Melle I, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, Larsen TK  
The Key to Reducing Duration of Untreated First Psychosis: Information Campaigns.  
Schizophr Bull 2007 Sep. Epub 2007 sep 28  
PMID: 17905788

#### **4 forskningspublikasjoner i 2007**

T. McGlashan,\* I. Joa, T. K. Larsen, S. Friis, U. Haahr, I. Melle, S. Opjordsmoen, B. R. Rund, E. Simonsen, J. O. Johannessen, P. Vaglum.  
Educational information Campaigns are critical to reducing duration of untreated psychosis.  
Abstracts of the XX International Congress on Schizophrenia Research, Schizophr Bull 2007 33: 203-631;  
doi:10.1093/schbul/sbm004

Jan O. Johannessen, Svein Friis, Inge Joa, Ulrik Haahr, Tor K. Larsen, Ingrid Melle, Stein Opjordsmoen, Bjørn R. Rund, Erik Simonsen, Per Vaglum, Thomas McGlashan  
First-episode psychosis patients recruited into treatment via early detection teams versus ordinary pathways: course, outcome and  
Early Intervention in Psychiatry 2007, 1 (1), 40–48

TOR K. LARSEN, INGRID MELLE, SVEIN FRIIS, INGE JOA, JAN OLAV JOHANNESSEN, STEIN OPJORDSMOEN, ERIK SIMONSEN, PER VAGLUM, and THOMAS H. McGLASHAN  
5. One-year effect of changing duration of untreated psychosis in a single catchment area  
Br J Psychiatry 2007 191(Suppl 51): s128-s132

Inge Joa, Jan Olav Johannessen, Bjørn Auestad, Svein Friis, Stein Opjordsmoen, Erik Simonsen, Per Vaglum, Thomas McGlashan, Tor K. Larsen  
2) Effects on referral patterns of reducing intensive informational campaigns about first-episode psychosis.  
Early Intervention in Psychiatry 2007; 1:340 – 345



## Depresjonsnettverket - Treatment resistant depression in bipolar disorder

Prosjektansvarlig: **Ute Kessler** (ute.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### ECT vs medikamenter ved terapiresistent bipolar depresjon

**Bipolar lidelse er forbundet med betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Medikamentell behandling har god effekt ved manier, men er mindre effektivt ved depressive episoder. Vi planlegger en randomisert kontrollert multisenter studie av elektrokonvulsiv versus farmakologisk behandling ved terapiresistent bipolar depresjon.**

Hensikten med denne studien er å undersøke effekt og bivirkninger av behandling med ECT sammenlignet med medikamentell terapi ved behandlingsresistent bipolar depresjon. Depressive episoder utgjør tidsmessig den største belastningen for pasienter med en bipolar lidelse. Medikamentell behandling er ofte mindre effektiv i depressive enn i maniske faser. Samtidig er det den depressive fasen som er dårligst undersøkt mht effekt av behandlingen. På bakgrunn av klinisk erfaring blir elektrokonvulsiv terapi (ECT) ansett som den mest effektive behandlingsmetoden ved bipolar depresjon som responderer dårlig på medikamenter. Men det foreligger ikke randomiserte kontrollerte sammenligninger av ECT og medikamentell behandling ved bipolar depresjon.

Sikkerheten ved ECT er godt dokumentert. Kognitive bivirkninger er hyppig like etter ECT behandling, mens det er uavklart i hvilken grad ECT gir langvarige kognitive bivirkninger.

Det er gjennom flere studier vist at det er holdepunkter for at inflammasjon kan knyttes til depresjon gjennom cytokinsystemet. Få studier har til nå undersøkt disse forholdene ved bipolar depresjon. I studien skal det inkluderes 132 pasienter med alvorlig terapiresistent (dvs. 2 medikamentelle behandlingsalternativer er prøvd) bipolar depresjon. Pasientene randomiseres til ECT eller til medikamentell behandling bestemt ut fra hva behandlende lege anser som mest effektiv for den konkrete pasienten, innenfor rammene til en internasjonal anerkjent medikament-algoritme.

Studien omfatter 3 delprosjekter:

1. Effekten på stemningsleie og funksjonsnivå vil bli kartlagt for begge behandlingsmodaliteter.
2. Bivirkninger med vekt på kognitive forandringer vil bli kartlagt, og langtidseffekten målt. Vi vil bruke nevropsykologiske tester som er designet for repeterte målinger og som er egnet for en symptombelastet pasientgruppe.
3. Ulike studier har vist en aktivering av Cytokinsystemet både hos pasienter med vanlig tilbakevendende depresjon og ved bipolar depresjon. I denne studien av deprimerte bipolare pasienter undersøkes inflammasjonsprosesser ved inklusjon i studien og etter gjennomført behandling. Studien er en nasjonal multisenterstudie som utgår fra BRAIN (Bipolar Research And Innovation Network) og Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet). Alle pasienter inkluderes også i den pågående deskriptive BRAIN-studien.

I 2007 har vi jobbet med å integrere studien i nasjonale satsinger som BRAIN- og TOP-prosjektet, hvor det også inngår genetiske undersøkelser. Vi har begynt å bygge infrastrukturen for studien og startet opplæringen av medarbeidere. Studien er godkjent av REK. Planlagt inklusjon fra 1.4.08 etter godkjenning fra SLV og melding til NSD.

## Psykosenetverket - TIPS 3, rusindusert psykoseprosjekt

Prosjektansvarlig: **Tor Ketil Larsen** (tklarsen@online.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**Pasienter med første gangs psykose har betydelig komorbiditet med rusmisbruk. I TIPS (301 pasienter) hadde 23 % misbruk av narkotiske midler og 16 % misbruk av alkohol. Denne studien vil inkludere pasienter med rusindusert psykose og se i hvor stor grad de over tid, utvikler seg til primær psykose. Hovedmål; å studere forløpet til pasienter med rusindusert psykose Delmål; forbedre klinisk praksis**

Lite er kjent vedrørende diagnostisk stabilitet, kliniske implikasjoner og prognostiske faktorer ved substansbetinget psykose (DSM 292.11; 292.12), selv om det for cannabis er kjent at det foreligger en nær sammenheng med utvikling av senere schizofrenispektrum lidelse. I en nyere dansk studie ble pasienter med cannabisbetinget psykose fulgt opp i 3 år (n= 535). 44,5 % (238 pasienter) utviklet i løpet av follow-up-perioden en psykoselidelse i det schizofrene spektrum. I TIPS-prosjektet (tidlig oppdagelse av psykose), som er et av de største gjennomførte studier på første gangs psykoser i Europa (N=301), fant en hos ca. 23 % narkotikamisbruk, hos 16 % alkoholmisbruk og 13 % såkalt "bruk uten funksjonsnedsettelse" av illegale midler. Rundt halvparten av pasientene med alkohol- eller narkotikamisbruk sluttet å ruse seg under studien. Blant de som ikke sluttet å ruse seg fant en dem med dårligst forløp både symptomatologisk og funksjonsmessig. En gruppe pasienter som ble ekskludert fra det opprinnelige TIPS fordi de hadde en substansbetinget psykosetilstand ble fulgt opp i en studie ved Psykiatrisk Klinikk i Stavanger. Blant dem fikk 22 % senere diagnose en primær (ikke rusutløst) psykose.

I dette prosjektet vil vi undersøke betydningen av rusmisbruk for etiologi og forløp av lidelser i det schizofrene spektrum, samt undersøke stabiliteten av den diagnostiske kategorien rusindusert psykose. Det betyr at en vil inkludere pasienter i TIPS-prosjektet også med betydelig rusmisbruk og med initialdiagnose rusindusert psykose, slik at vi kan foreta en sammenlikning mellom de inkluderte pasienter med og uten rusmisbruk.

Design: Prosjektet vil være en prospektiv studie på førstegangs substansbetingede psykoser i Helse Vest-regionen (pr 31.12.2007 deltar Helse Fonna HF og Helse Stavanger HF). Vi vil inkludere pasienter i alder 15-65 år, i en periode på 4 år, og følge dem opp etter 1,2 og 5 år.

Studien startet med opp med inklusjon 01.08.07, og er enda i en oppstartfase der inklusjon og identifisering av aktuelle kandidater pågår. En venter å kunne rapportere de første preliminære data, høsten 2008.

Strategiske midler - sterke miljøer 911142

## Fuge - Senter for translasjonell forskning

Prosjektansvarlig: **James Lorens** (Jim.Lorens@ibmb.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Satsning innen translasjonell forskning

**Målet for store deler av den biomedisinske grunnforskningen er å skape nye muligheter for forbedring av diagnostikk og behandling innen humanmedisin. 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 og 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 allerede eksisterende alternativ. Å utnytte disse ulike nye mulighetene er den translasjonelle forskningens 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 ved UiB og Helse Bergen skisserte en plan for satsning innen translasjonell forskning i Bergen. Dette arbeidet resulterte i opprettelsen av Bergen Translational Medical Research Consortium (TMRC) og utlysning av forskningsmidler til translasjonelle forskningsprosjekter for første gang høsten 2005. Et hovedkrav til søknadene var at det måtte stå minst to personer bak prosjektet og at dette måtte være minimum en basalforsker og en kliniker. Et internasjonalt vitenskapelig råd med medlemmer fra Sverige, Sveits og USA ble opprettet og dette rådet behandlet søknadene. Etter en første siling ble de beste søknadene invitert til å diskutere prosjektene sine med det vitenskapelige rådet. Denne muligheten til møte og diskusjon med rådet ble veldig godt mottatt av søkerne. Etter endt søknadsbehandling ble det besluttet å finansiere 4 prosjekter innen hhv. diabetesforskning, psykiatri, brystkreftforskning og kreft-vaksinasjon. Alle de 4 prosjektene ble fulgt opp og rapporterte til det vitenskapelige rådet.

Høsten 2006 lyste TRMC for andre gang ut forskningsmidler til translasjonelle forskningsprosjekter. På ny behandlet det internasjonale vitenskapelige rådet de innkomne søknadene og det ble besluttet å støtte 3 ulike prosjekter innen kreftforskning. I tillegg ble det i etterkant bestemt også å gi støtte til et prosjekt innen hjerteforskning.

### 9 vitenskapelige artikler er publisert i 2007

Stansberg C, Vik-Mo AO, Holdhus R, Breilid H, Srebro B, Petersen K, Jørgensen HA, Jonassen I, Steen VM  
Gene expression profiles in rat brain disclose CNS signature genes and regional patterns of functional specialisation.  
BMC Genomics 2007;8():94. Epub 2007 apr 4  
PMID: 17408481

Petersen K, Oyan AM, Rostad K, Olsen S, Bø TH, Salvesen HB, Gjertsen BT, Bruserud O, Halvorsen OJ, Akslen LA, Steen VM, Jonassen I, Kalland KH  
Comparison of nucleic acid targets prepared from total RNA or poly(A) RNA for DNA oligonucleotide microarray hybridization.  
Anal Biochem 2007 Jul;366(1):46-58. Epub 2007 mar 18  
PMID: 17449007

Xu D, Hao X, Bansal R, Plessen KJ, Geng W, Hugdahl K, Peterson BS  
Unifying the analyses of anatomical and diffusion tensor images using volume-preserved warping.  
J Magn Reson Imaging 2007 Mar;25(3):612-24.  
PMID: 17326076

Eichele T, Calhoun VD, Moosmann M, Specht K, Jongsma ML, Quiroga RQ, Nordby H, Hugdahl K  
Unmixing concurrent EEG-fMRI with parallel independent component analysis.  
Int J Psychophysiol 2007 Aug. Epub 2007 aug 2  
PMID: 17688963

Moosmann M, Eichele T, Nordby H, Hugdahl K, Calhoun VD  
 Joint independent component analysis for simultaneous EEG-fMRI: Principle and simulation.  
*Int J Psychophysiol* 2007 Jul. Epub 2007 jul 12  
 PMID: 17688965

Messaoudi E, Kanhema T, Soulé J, Tiron A, Dageyte G, da Silva B, Bramham CR  
 Sustained Arc/Arg3.1 synthesis controls long-term potentiation consolidation through regulation of local actin polymerization in the dentate gyrus in vivo.  
*J Neurosci* 2007 Sep;27(39):10445-55.  
 PMID: 17898216

Bramham CR, Wells DG  
 Dendritic mRNA: transport, translation and function.  
*Nat Rev Neurosci* 2007 Oct;8(10):776-89.  
 PMID: 17848965

Håvik B, Røkke H, Dageyte G, Stavrum AK, Bramham CR, Steen VM  
 Synaptic activity-induced global gene expression patterns in the dentate gyrus of adult behaving rats: induction of immunity-linked genes.  
*Neuroscience* 2007 Sep;148(4):925-36. Epub 2007 jul 21  
 PMID: 17764852

Bramham CR  
 Control of synaptic consolidation in the dentate gyrus: mechanisms, functions, and therapeutic implications.  
*Prog Brain Res* 2007;163():453-71.  
 PMID: 17765733

## **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Alme, M., Wibrand, K. Dagestad, G., and Bramham, C.R.  
 Chronic fluoxetine induces brain-region specific upregulation of genes associated with BDNF-induced long-term potentiation.  
*Neural Plasticity*, Epub. doi:10.1155/2007/26496 (2007)

Netland IA, Enger PØ and Chekenya M  
 Expression of the progenitor marker NG2 is dynamically regulated in glioma cell lines and correlates with chemoresistance  
 Scandanavian NeuroOncology Group (SNOG) in Copenhagen, October 2007

## Regionalt forskningsnettverk – stemningslidelser (MoodNet)

Prosjektansvarlig: **Anders Lund** (anders.lund@psyk.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Opptreppingsplanen for psykisk helse.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

**Stemningslidelser, som alvorlig depresjon og bipolar lidelse, er hyppige og alvorlige sykdommer. MoodNet, Helse Vest, skal bidra til mer og bedre forskning på pasienter med slike sykdommer.**

Helse Vest RHF, Det regionale samarbeidsorganet, har ønsket å styrke klinisk forskning innen psykisk helse med fokus på depresjon, angst og psykose. Det er på bakgrunn av dette blitt opprettet tre regionale forskningsnettverk. MoodNet er forankret i Helse Bergen HF og er ledet av Prof. Anders Lund og dr. med. Kirsten Irene Stordal, Psykiatrisk divisjon. - Det er svært gledelig at Helse Vest RHF øker mulighetene for god forskning innen stemningslidelser, sier faglig leder Anders Lund.

MoodNet startet opp i februar 2007. Forskningsnettverket består av behandlere/forskere og brukere med interesse for stemningslidelser. Samtlige helseforetak i regionen er representert, samt Universitetet i Bergen og International Research Institute of Stavanger (IRIS). MoodNets hovedoppgave er å få til nye og varige samarbeidsrelasjoner på tvers i regionen, og å styrke forskningskompetansen til behandlerne innen psykisk helse i helseforetakene. - Blant behandlere og forskere i regionen finnes det mye kunnskap og engasjement. Vår oppgave blir derfor å stimulere miljøene til å tenke nytt, både i forhold til forskningsspørsmål og samarbeidmuligheter, sier Lund. Forskningen skal etter hvert resultere i doktorgrader og internasjonale publikasjoner.

I etableringsåret 2007 har MoodNet primært drevet med nettverksbygging. MoodNets styringsgruppe består i dag av representanter fra Helse Fonna, Helse Stavanger og Helse Bergen, samt brukerrepresentant fra Regionalt brukerutvalg, Helse Vest RHF. For intern sikring av den vitenskapelige kvaliteten på prosjekter og søknader, har MoodNet etablert en ekstern ekspertgruppe med nordisk representasjon.

- Vi har laget et mål og strategidokument for 2007-2010 som i løpet av januar vil være tilgjengelig på Samarbeidsorganets hjemmeside, sier administrativ leder Stordal. Det er så langt blitt arrangert 4 nettverksmøter med godt framme. Våren 2007 fikk MoodNet økonomisk støtte fra Helse Vest RHF til en stor randomisert og kontrollert studie på elektrokonvulsiv (ECT) behandling for mennesker med bipolar lidelse. - Det er svært viktig med gode behandlingsstudier som ikke er finansiert av legemiddelindustrien, sier Lund. Studien er i samarbeid med Bipolar Research and Innovation Network (BRAIN) ledet av Prof. Ulrik Fredrik Malt, Helse Sør-Øst RHF.

Høsten 2007 arrangerte MoodNet et seminar for behandlere, forskere og brukere i samarbeid med Psykiatrisk divisjon, Helse Bergen. Gjesteforeleser var Dr. Larry Davidson, Yale University. Tema var: "Utvikling av psykisk helsevern i tråd med brukerperspektivet". MoodNet har nå etablert et samarbeid med Davidson for å utvikle brukerinvolvert forskning innen stemningslidelser. MoodNets ressursperson på dette området er 1. amanuensis Marit Borg, Høgskolen i Buskerud. Hun er tilknyttet MoodNet i 20 % bistilling.

Fra november til januar har 12 brukere fra hele regionen og forskere møttes 3 ganger for sammen å utvikle et PhD-prosjekt med relevans for brukerne. Prosjektet er i samarbeid med Psykologisk fakultet, UiB.

MoodNet planla mot slutten av 2007, i samarbeid med Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser og Regionalt forskningsnettverk for psykose, en strategi for samarbeidsmøter med helseforetakene og universitetene i regionen. - Det blir viktig å lederforankre nettverkene og sammen med dem utvikle MoodNet videre.

Strategiske midler - belønning NFR 911143

## Pediatri

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (Pal.Njolstad@pedi.uib.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### Årsaker til og behandling av spedbarnsdiabetes

**Ved Barneklivnikken 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. Det viser en stor internasjonal behandlingsstudie.**

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 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. 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 var med å lede en stor internasjonal behandlingsstudie som i 2006 publiserte resultatene i NEJM. Artikkelen viser at de fleste barn med mutasjon i Kir6.2 kan bytte sprøytene med sulfonylurea-tabletter. Like viktig er det at den metabolske kontrollen viste seg å bli bedre med tablettbehandling. Det var nærmest ingen bivirkninger av behandlingen. Siste året er det funnet flere pasienter i Norge med mutasjoner i Kir6.2, også voksne. Forsøk pågår nå for å se om også disse kan endre behandlingen fra insulin til sulfonylurea-tabletter og om den metabolske kontrollen bedres.

#### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Søvik O, Tansek MZ, Sagen JV, Njølstad PR  
Management of neonatal and infancy-onset diabetes mellitus.  
Endocr Dev 2007;11():94-105.  
PMID: 17986830

de Beaufort CE, Swift PG, Skinner CT, Aanstoot HJ, Aman J, Cameron F, Martul P, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Hoey H, Kaprio EA, Kaufman F, Kocova M, Mortensen HB, Njølstad PR, Phillip M, Robertson KJ, Schoenle EJ, Urakami T, Vanelli M, Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes 2005

Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome? The Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes.

Diabetes Care 2007 Sep;30(9):2245-50. Epub 2007 mai 31  
PMID: 17540955

Aamodt G, Stene LC, Njølstad PR, Søvik O, Jøner G, The Norwegian Childhood Diabetes Study Group  
Spatiotemporal trends and age-period-cohort modeling of the incidence of type 1 diabetes among children aged <15 years in Norway 1973-1982 and 1989-2003.

Diabetes Care 2007 Apr;30(4):884-9.  
PMID: 17392550

## **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Søvik O, Sagen J, Njølstad PR

MODY5 due to mutations in TCF2 (HNF-1 $\beta$ ). The clinical spectrum with special reference to urogenital malformations.

In: Inborn Errors of Development (Epstein, Erickson and Wynshaw-Boris, editors). Oxford University Press, New York 2007

Laborie LB, Søvik O, Njølstad PR

Diagnose og behandling av monogene former for nyfødt- og spedbarnsdiabetes  
Ped Endokrin. 2007; 21: 23-28.

Strategiske midler - sterke miljøer 911140

## Registerforskning

Prosjektansvarlig: **Ottar Nygård** (onyg@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Færre som får hjerte-karsykdommer eller flere som overlever?

**Hjerte- Kar- og Slagregisteret henter inn data fra sykehusene i Helseregion Vest og har tall på forekomst, behandling og dødelighet for regionen. Det eksisterer ikke noe nasjonalt register med tilsvarende data.**

Hjerte- og karsykdommer er en av de viktigste folkesykdommene i Norge, men vi har hittil som det eneste landet i Norden manglet et nasjonalt register over forekomsten av disse sykdommene. Mellom 1992 og 2001 falt dødeligheten av hjerte- og karsykdom på Vestlandet og i landet forøvrig. Forekomsten, dvs. antall tilfeller med eller uten dødelig utfall, har imidlertid ikke tidligere vært mulig å studere i Norge. HKS - registeret, som omfatter alle somatiske sykehus innen Helse Vest, fant at sykehusinnleggelser for disse sykdommene var uforandret i samme tidsperiode. Dette kan skyldes endringer i diagnosen av akutt hjerteinfarkt, men også lavere terskel for innleggelse, samt at flere overlever hjertekarsykdom fordi behandlingen er blitt bedre.

Sykehusdataene fra Helse Vest er supplert med informasjon om dødsårsaker fra Statistisk sentralbyrå. Studien viser at dødeligheten ved akutt hjerteinfarkt er gått ned betydelig i perioden 1992-2001 – mest markert for aldersgruppen 65 år og eldre. I tillegg fant studien at blant alle som døde av akutt hjerteinfarkt første døgn, døde 78,3 % utenfor sykehus.

HKS – registeret viser mulighetene for forskning på årsaker til sykdommer i sirkulasjonsorganene i Norge og for kvalitetskontroll og planlegging av behandlingsskapasitet ved sykehusene. Modellen fra Vestlandet kan utvides til å omfatte hele Norge, slik at vi ikke lenger er det eneste landet i Norden uten et nasjonalt register over hjerte- og karsykdommer.

#### **44 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Ulvik A, Ueland PM, Fredriksen A, Meyer K, Vollset SE, Hoff G, Schneede J  
Functional inference of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C > T and 1298A > C polymorphisms from a large-scale epidemiological study.  
Hum Genet 2007 Mar;121(1):57-64. Epub 2006 nov 18  
PMID: 17115185

Raeder MB, Steen VM, Vollset SE, Bjelland I  
Associations between cod liver oil use and symptoms of depression: the Hordaland Health Study.  
J Affect Disord 2007 Aug;101(1-3):245-9. Epub 2006 des 19  
PMID: 17184843

Holm PI, Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, Grotmol T, Schneede J  
Modulation of the homocysteine-betaine relationship by methylenetetrahydrofolate reductase 677 C->t genotypes and B-vitamin status in a large-scale epidemiological study.  
J Clin Endocrinol Metab 2007 Apr;92(4):1535-41. Epub 2007 feb 6  
PMID: 17284634

Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, Fyfe V, Melby KK, Aase S, Jellum E, McColl KE  
Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and Helicobacter pylori status.  
Gut 2007 Jul;56(7):918-25. Epub 2007 feb 22  
PMID: 17317788

Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI  
Failure mechanisms after unicompartmental and tricompartmental primary knee replacement with cement.  
J Bone Joint Surg Am 2007 Mar;89(3):519-25.  
PMID: 17332100

Hustad S, Midttun Ø, Schneede J, Vollset SE, Grotmol T, Ueland PM



The methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T polymorphism as a modulator of a B vitamin network with major effects on homocysteine metabolism.

Am J Hum Genet 2007 May;80(5):846-55. Epub 2007 mar 13  
PMID: 17436239

Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Vollset SE, Grotmol T, Schneede J

Large-scale population-based metabolic phenotyping of thirteen genetic polymorphisms related to one-carbon metabolism.  
Hum Mutat 2007 Sep;28(9):856-65.

PMID: 17436311

Oyen N, Vollset SE, Eide MG, Bjerkedal T, Skjaerven R

Maternal epilepsy and offspring's adult intelligence: a population-based study from Norway.

Epilepsia 2007 Sep;48(9):1731-8. Epub 2007 mai 23

PMID: 17521348

Middtun Ø, Hustad S, Schneede J, Vollset SE, Ueland PM

Plasma vitamin B-6 forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large, population-based study.

Am J Clin Nutr 2007 Jul;86(1):131-8.

PMID: 17616772

Vollset SE, Igland J, Jenab M, Fredriksen A, Meyer K, Eussen S, Gjessing HK, Ueland PM, Pera G, Sala N, Agudo A, Capella G, Del Giudice G, Palli D, Boeing H, Weikert C, Bueno-de-Mesquita HB, Carneiro F, Pala V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Manjer J, Stenling R, Hallmans G, Martínez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quirós JR, Allen N, Key TJ, Bingham S, Linseisen J, Kaaks R, Overvad K, Tjønneland A, Büchner FL, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Lund E, Slimani N, Ferrari P, Riboli E, González CA

The association of gastric cancer risk with plasma folate, cobalamin, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007 Nov;16(11):2416-24.

PMID: 18006931

Hallan G, Lie SA, Furnes O, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI

Medium- and long-term performance of 11 516 uncemented primary femoral stems from the Norwegian arthroplasty register.

J Bone Joint Surg Br 2007 Dec;89(12):1574-80.

PMID: 18057355

Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Meyer HE, Tell GS

Plasma homocysteine, folate, and vitamin B 12 and the risk of hip fracture: the hordaland homocysteine study.

J Bone Miner Res 2007 May;22(5):747-56.

PMID: 17295607

Søgaard AJ, Gustad TK, Bjertness E, Tell GS, Schei B, Emaus N, Meyer HE, Norwegian Epidemiological Osteoporosis Studies (NOREPOS) Research

Urban-rural differences in distal forearm fractures: Cohort Norway.

Osteoporos Int 2007 Aug;18(8):1063-72. Epub 2007 mar 1

PMID: 17333447

Konstantinova SV, Vollset SE, Berstad P, Ueland PM, Drevon CA, Refsum H, Tell GS

Dietary predictors of plasma total homocysteine in the Hordaland Homocysteine Study.

Br J Nutr 2007 Jul;98(1):201-10. Epub 2007 mar 29

PMID: 17391553

Berstad P, Konstantinova SV, Refsum H, Nurk E, Vollset SE, Tell GS, Ueland PM, Drevon CA, Ursin G

Dietary fat and plasma total homocysteine concentrations in 2 adult age groups: the Hordaland Homocysteine Study.

Am J Clin Nutr 2007 Jun;85(6):1598-605.

PMID: 17556699

Halsted CH, Wong DH, Peerson JM, Warden CH, Refsum H, Smith AD, Nygård OK, Ueland PM, Vollset SE, Tell GS

Relations of glutamate carboxypeptidase II (GCPII) polymorphisms to folate and homocysteine concentrations and to scores of cognition, anxiety, and depression in a homogeneous Norwegian population: the Hordaland Homocysteine Study.

Am J Clin Nutr 2007 Aug;86(2):514-21.

PMID: 17684227

Elsorbagy AK, Oulhaj A, Konstantinova S, Nurk E, Ueland PM, Tell GS, Nygård O, Vollset SE, Refsum H

Plasma creatinine as a determinant of plasma total homocysteine concentrations in the Hordaland Homocysteine Study: use of statistical modeling to determine reference limits.

Clin Biochem 2007 Nov;40(16-17):1209-18. Epub 2007 aug 11

PMID: 17904540

Næss O, Søgaard AJ, Arnesen E, Beckstrøm AC, Bjertness E, Engeland A, Hjort PF, Holmen J, Magnus P, Njølstad I, Tell GS, Vatten L, Vollset SE, Aamodt G

Cohort Profile: Cohort of Norway (CONOR).

Int J Epidemiol 2007 Nov. Epub 2007 nov 4

PMID: 17984119

Nurk E, Drevon CA, Refsum H, Solvoll K, Vollset SE, Nygård O, Nygaard HA, Engedal K, Tell GS, Smith AD

Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: the Hordaland Health Study.

Am J Clin Nutr 2007 Nov;86(5):1470-8.  
PMID: 17991661

Omsland TK, Emaus N, Gjesdal CG, Falch JA, Tell GS, Forsen L, Berntsen GK, Meyer HE  
In Vivo and In Vitro Comparison of Densitometers in the NOREPOS Study.  
J Clin Densitom 2007 Dec. Epub 2007 des 22  
PMID: 18158262

Kuiper KK, Salem M, Rotevatn S, Mills J, Nordrehaug JE  
Implementing a best-treatment strategy with intracoronary brachytherapy for in-stent restenosis in patients at high risk for recurrence.  
Cardiovasc Revasc Med 2007 Jan-Mar;8(1):9-14.  
PMID: 17293263

Kuiper KK, Salem M, Gudbrandsen OA, Muna ZA, Berge RK, Nordrehaug JE  
Dose-dependent coronary artery intimal thickening after local delivery of the anti-oxidant tetradecylthioacetic acid from stents.  
Atherosclerosis 2007 Nov;195(1):e39-47. Epub 2007 mar 30  
PMID: 17399716

Nordrehaug JE  
[More elderly--more heart diseases]  
Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Jun;127(12):1627.  
PMID: 17571097

Bleie Ø, Semb AG, Grundt H, Nordrehaug JE, Vollset SE, Ueland PM, Nilsen DW, Bakken AM, Refsum H, Nygård OK  
Homocysteine-lowering therapy does not affect inflammatory markers of atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease.  
J Intern Med 2007 Aug;262(2):244-53.  
PMID: 17645592

Norekvål TM, Wahl AK, Fridlund B, Nordrehaug JE, Wentzel-Larsen T, Hanestad BR  
Quality of life in female myocardial infarction survivors: a comparative study with a randomly selected general female population cohort.  
Health Qual Life Outcomes 2007;5():58. Epub 2007 okt 30  
PMID: 17971206

Sivertsen A, Lie RT, Wilcox AJ, Abyholm F, Vindenes H, Haukanes BI, Houge G  
Prevalence of duplications and deletions of the 22q11 DiGeorge syndrome region in a population-based sample of infants with cleft palate.  
Am J Med Genet A 2007 Jan;143(2):129-34.  
PMID: 17163526

Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConnaughey DR, Abyholm F, Vindenes H, Vollset SE, Drevon CA  
Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study.  
BMJ 2007 Mar;334(7591):464. Epub 2007 jan 26  
PMID: 17259187

Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Abyholm F, Vindenes H  
Epidemiology of cleft palate alone and cleft palate with accompanying defects.  
Eur J Epidemiol 2007;22(6):389-95. Epub 2007 mai 5  
PMID: 17484027

Lie RT  
Intergenerational exchange and perinatal risks: a note on interpretation of generational recurrence risks.  
Paediatr Perinat Epidemiol 2007 Jul;21 Suppl 1():13-8.  
PMID: 17593192

Nguyen RH, Wilcox AJ, Moen BE, McConnaughey DR, Lie RT  
Parent's occupation and isolated orofacial clefts in Norway: a population-based case-control study.  
Ann Epidemiol 2007 Oct;17(10):763-71. Epub 2007 jul 30  
PMID: 17664071

Kubon C, Sivertsen A, Vindenes HA, Abyholm F, Wilcox A, Lie RT  
Completeness of registration of oral clefts in a medical birth registry: a population-based study.  
Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(12):1453-7. Epub 2007 sep 11  
PMID: 17851803

Gjessing HK, Lie RT  
Biometrical modelling in genetics: are complex traits too complex?  
Stat Methods Med Res 2007 Sep. Epub 2007 sep 13  
PMID: 17855744

Bergsjø P, Mlay J, Lie RT, Lie-Nielsen E, Shao JF  
A medical birth registry at Kilimanjaro Christian Medical Centre.  
East Afr J Public Health 2007 Apr;4(1):1-4.  
PMID: 17907753

Wilcox AJ, Skjærven R, Lie RT  
 Familial Patterns of Preterm Delivery: Maternal and Fetal Contributions.  
 Am J Epidemiol 2007 Nov;166(11):811-8. Epub 2007 nov 28  
 PMID: 18048376

Kristensen P, Bjerkedal T, Irgens LM  
 Early life determinants of musculoskeletal sickness absence in a cohort of Norwegians born in 1967-1976.  
 Soc Sci Med 2007 Feb;64(3):646-55. Epub 2006 nov 7  
 PMID: 17088015

Rasmussen S, Irgens LM  
 Pregnancy-induced hypertension in women who were born small.  
 Hypertension 2007 Apr;49(4):806-12. Epub 2007 feb 19  
 PMID: 17309942

Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R, Irgens LM  
 Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data.  
 Am J Epidemiol 2007 Apr;165(7):734-41. Epub 2007 feb 20  
 PMID: 17311798

Høgberg V, Rasmussen S, Irgens LM  
 The effect of smoking and hypertensive disorders on abruptio placentae in Norway 1999-2002.  
 Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(3):304-9.  
 PMID: 17364304

Irgens LM  
 Commentary: on the clinical prediction of pre-eclampsia and its enigmatic aetiology.  
 Int J Epidemiol 2007 Apr;36(2):420-1. Epub 2007 apr 30  
 PMID: 17470486

Thompson JM, Irgens LM, Skjaerven R, Rasmussen S  
 Placenta weight percentile curves for singleton deliveries.  
 BJOG 2007 Jun;114(6):715-20.  
 PMID: 17516963

Gravseth HM, Bjerkedal T, Irgens LM, Aalen OO, Selmer R, Kristensen P  
 Life course determinants for early disability pension: a follow-up of Norwegian men and women born 1967-1976.  
 Eur J Epidemiol 2007;22(8):533-43. Epub 2007 mai 25  
 PMID: 17530421

Tollånes MC, Thompson JM, Daltveit AK, Irgens LM  
 Cesarean section and maternal education; secular trends in Norway, 1967-2004.  
 Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(7):840-8.  
 PMID: 17611830

Lehmann S, Børdahl PE, Rasmussen SA, Irgens LM  
 Norwegian midwives and doctors have increased cesarean section rates.  
 Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(9):1087-9.  
 PMID: 17712649

Tollånes MC, Melve KK, Irgens LM, Skjaerven R  
 Reduced fertility after cesarean delivery: a maternal choice.  
 Obstet Gynecol 2007 Dec;110(6):1256-63.  
 PMID: 18055718

## **2 doktorgrader er avlagt i 2007**

Åse Sivertsen  
 Barn født med leppe- ganespalte  
 Disputert: November 2007  
 Hovedveileder: Rolv Terje Lie

Clara Gram Gjesdal  
 Beinskjørhet – betydning av kroppssammensetning og B-vitaminer  
 Disputert: November 2007  
 Hovedveileder: Grethe S. Tell

Strategiske midler - prosessmidler 970006

## **Behandlingseffekt av erythrocytferese sammenlignet med fullblodstapping hos pasienter med hemakromatose**

Prosjektansvarlig: **Tatjana Sundic** (tatjana.sundic@helse-fonna.no), Helse Fonna HF  
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest.

---

### **Aferesetapping versus fullblodtapping**

**Hemokromatose er den hyppigst forekommende arvelige tilstanden i Norge som kan gi alvorlige organskader. Vi har startet en prospektiv studie der vi randomiserer egnede pasienter til aferesetapping eller fullblodtapping. Formålet er å sammenligne de to tappemetodene for å finne frem hvilken metode som bør foretrekkes ved behandling av pasientene.**

Primær hemokromatose er den hyppigst forekommende arvelige tilstanden i Norge. Tilstanden kan gi alvorlige organskader. Disse kan forebygges ved behandling, men bare et fåtall pasienter utvikler slike organskader. Det er derfor usikkerhet om hvordan tilstanden skal behandles. Forebygging av organskade skjer ved blodtapping. Dette utføres tradisjonelt ved fullblodstapping (veneseccio), og må gjentas mange ganger i startfasen og deretter fortsette på ubestemt tid som vedlikeholdsbehandling.

Det er mulig å oppnå 2-3 ganger høyere jerntap per tappeprosedyre om man bruker maskinteknikk (aferesetapping). De mulige ulempene ved slik tappeteknikk kan være høyere kostnad, lengre tappetid og visse krav til pasientene. De potensielle fordelene er redusert antall tappeprosedyrer og mindre belastning for pasientene. Det har ikke vært publisert større, randomiserte studier for å avgjøre hvilken teknikk som er best.

Vi har startet en prospektiv multisenterstudie der egnede pasienter randomiseres til fullblodstapping eller aferesetapping. Primær endepunkter er fall i ferritinverdi og jernmetning. Sekundær endepunkter er hemoglobin fall og ubehag. Vi skal også undersøke visse andre laboratorieverdier og kostnader. Hovedinklusionskriteriet vil være ny diagnostisert hemokromatose. Studien utføres ved Haugesund sjukehus, Haukeland Universitetssjukehus, Akershus Universitetssykehus.

Studien er i god gang, men inklusjonen av pasienter har gått seinere enn forutsett. Vi har per dags dato 42 pasienter inkludert. Det arbeides med å få inkludert pasienter fra Førde sentralsjukehus og Stavanger universitetssjukehus.

Prosjektet vil bli presentert på vårmøtet for Norsk Selskap for Hematologi i 2008, og vi vil der oppfordre til deltakelse også fra andre sykehus.

Det har kommet en pilotstudie (Rombout-Sestrienkova et al, TransfusApheresSci 2007;36:261-267) som antyder god effekt av erythrocytferese hos pasienter med hemokromatose, men behovet for større studier understrekes.

Strategiske midler - prosessmidler 970010

## **Insidens, mortalitet, diagnostikk og behandling av gallestenssykdom**

Prosjektansvarlig: **Karl Søndena** (kasoende@online.no), Haraldsplass Diagonale Sykehus  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.  
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest.

---

### **Forekomst, konsekvens og behandling av gallesteinsykdommen**

**Det er til dels usikkerhet om hvilke pasienter som har symptomer kun relatert til forekomst av gallesten og hva konsekvensen for disse blir om man fjerner galleblæren eventuelt lar være. Dette undersøkes både i kort og langt, flerårig perspektiv.**

Pasientmaterialet er inndelt i fire grupper.

En tilfeldig befolkningsgruppe i Bergen fra 1983 som fikk påvist gallesten ved ultralydundersøkelse, ble innkalt til etterundersøkelse og kartlegging av symptomer samt ny ultralydundersøkelse i løpet av 2007. Man ønsket å finne ut om gallesteinene hadde ført til øket behov for behandling som konsekvens av forekomst av gallesteiner. Videre ønsket vi å belyse om gallesteinene kunne ha ført til øket forekomst av andre sykdommer og i verste fall øket dødelighet.  
En kontrollgruppe skriver seg også fra folkeundersøkelsen i 1983 da 2500 personer ble innkalt.

En tilsvarende gruppe som fikk fjernet galleblæren ved kirurgisk avdeling, Haukeland Universitets Sykehus i årene 1981-3 utgjør en annen kontrollgruppe. Forekomst av ny sykdom forbundet med gallesten, annen sykdom eller øket dødelighet, er funn vi leter etter i disse populasjonene.

I perioden 1992-94 ble 500 pasienter med sykdom forårsaket av gallesten, forespurt om å være med i en studie hvor kun observasjon og symptomatisk behandling ble sammenliknet med kirurgi og fjernelse av galleblæren. Denne studien har tidligere gitt grunnlag for en doktorgrad, men nå ville vi langtidsoppfølge disse pasientene for å få en enda grundigere forståelse av denne sykdommen.

En årgang med galleopererte pasienter ved kirurgisk avdeling, Haraldsplass Diagonale Sykehus er undersøkt prospektivt for å finne mulige indikasjoner på symptomer etter fjernelse av galleblæren, som kan være en plagsom tilstand. Ved å sammenholde symptomene før operasjonen med eventuelle plager etterpå, kan man kanskje forbedre operasjonsindikasjonene i denne gruppen or redusere postoperative plager.

Arbeidet til nå har bestått i etterundersøkelse, prospektiv registrering og innhenting av kontrolldata fra Folkeregisteret og SSB. Et par foreløpige rapporter (abstrakter) er antatt, men full bearbeiding antas å begynne i første halvår 2008. Legestudent Schmidt er for tiden opptatt ved Forskerlinjen, UiB/HDS i arbeid med prosjektet.

### **2 forskningspublikasjoner i 2007**

Schmidt M, Vetrhus M, Søndena K

A 14-YEAR FOLLOW-UP OF PATIENTS OBSERVED IN TWO RCTs OF GALLSTONE DISEASE: PAIN ATTACKS OR ACUTE CHOLECYSTITIS

Abstrakt poster AHPBA, Ft. Lauderdale, 2008

Schmidt M, Schleer C, Hausken T, Glambek I, Søndena K

A 24-YEAR FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH SILENT GALLSTONES SHOWED A SIMILAR LONG-TERM RISK OF CHOLECYSTECTOMY AS IN THE GENERAL PUBI

NKF høstmøte katalog 2007 og antatt som foredrag NGF Hafjell 2008 samt IHPBA, Mumbai 2008

Strategiske midler - forskningsprogram 911250

## **Pasientsikkerhet: Pasientsimulering og interaktiv læring.**

Prosjektansvarlig: **Eldar Søreide** (soed@sir.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Risikoanalyser og simuleringbasert trening i akuttmedisin**

**Risikoanalyse og -styring er dukket opp som et nytt fagfelt innen satsningsområdet pasientsikkerhet. Ny kunnskap vil influere på morgendagens behandling.**

Prosjektmidlene brukes til 50 % stipendiatlønn for PhD kandidat Stephen Sollid tilknyttet risikostyringsmiljøet rundt professor Terje Aven og Pasientsikkerhetsforskningsprosjektet tilknyttet Universitetet i Stavanger og Stavanger Acute medicine Foundation for Research and Education (SAFER). Alle nødvendige kurs for PhD programmet er ferdige. Alle data (pasientdatabaser og surveys) relatert til de to høyriskoscenariene som analyseres - perkutan trakeotomi (luftveistilgang via halsen) på intensivavdelingen og intubasjon (luftveistilgang med tube ned i pusterøret via munnen) av kritisk skadde pasienter utenfor sykehus - er innsamlet og under bearbeidelse. Disse dataene danner sammen med annen bakgrunnsinformasjon fra klinikk og litteratur det empiriske grunnlag for de vitenskapelige risikoanalysene som nå gjennomføres ved hjelp av såkalt prediktiv Baysiansk analyse. Arbeidet har så langt medført en metode artikkel som er publisert, og to manuskripter som enten er under fagfelle vurdering (peer-review) eller under omarbeidelse etter fagfelle vurdering. Tre andre manuskripter er under utarbeidelse.

Vi mener prosjektet vil fremskaffe ny spesifikk kunnskap om bruk av risikoanalyse som et pasientsikkerhetsverktøy i forbindelse med høyrisiko situasjoner innen akutt- og intensivmedisin, med særlig fokus på hvilken rolle simuleringbasert trening kan ha for å bedre pasientsikkerheten. Prosjektet vil også fremskaffe mer generisk kunnskap om moderne risikoanalyse og -styring som en viktig del av pasientsikkerhetsarbeidet i helsevesenet. Denne type systematiserte kunnskap er mangelfullt utviklet per dags dato, selv om risikovurderinger er et sentralt emne i all medisinsk behandling.

#### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Sollid S, Eidesen K, Aven T, Søreide E

Risk assessment in critical care medicine - a tool to assess patient safety

In: Risk, reliability and social safety: Proceedings of the European Safety and Reliability Conference 2007 (ESREL 2007), Stavanger, Norway 25-27 June 2007. Aven T, Vinnem JE (eds). Taylor & Francis 2007. ISBN 0415447860

Strategiske midler - spesielle satsinger 911242

## Akuttmedisinsk forskning

Prosjektansvarlig: **Eldar Søreide** (soed@sir.no), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS).  
 Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Stimulering av akuttmedisinsk forskning i Helse Vest

**Midler gitt til å styrke den akuttmedisinske forskningen ved Stavanger Universitetssjukehus kommer hele regionen til gode.**

Prosjektmidler ble stilt til disposisjon for å sikre infrastruktur og videre utvikling av den akuttmedisinske forskning i regionen. Deler av midlene har således gått til å støtte forskning med utgangspunkt i kvalitetssikringsdatabasen for traumer (alvorlige skader) ved Stavanger Universitetssjukehus ledet av førsteamanuensis dr.med Hans Morten Lossius, Universitetet i Stavanger. Det akuttmedisinske forskningsnettverket har allerede fått flere publikasjoner antatt (se vedlegg) og flere er under ferdigstilling. Arbeidene tar primært for seg hvordan bedre scoring av skadens omfang kan bedre bruk av ressurser inne på sykehus og brukes prognostisk. Man har også sett på skadepasienter som ikke har overlevd mtp funn som kan vise vei mot tiltak for å øke overlevelsen. Ikke overraskende fant man at alvorlig hodeskade, store blødninger og høy alder medførte lavere sjanse for overlevelse, noe som bekrefter betydningen av å forebyggende tiltak og indikerer at mer aggressiv behandling vil ha begrenset effekt på overlevelsen. På den annen side peker funnene på mange mulige forebedringer i traumebehandlingen.

Videre har det vært fokusert på en annen hyppig dødsårsak i moderne samfunn; plutselig og uventet hjertestans utenfor sykehus. Etter en innvilget utsettelse på ett år har de resterende delene av forskningsstøtten gått til frikjøp av dr. Thomas Lindner i 2007 for at han har kunnet planlegge og igangsette en større epidemiologisk hjertestansstudie i regionen. Studien vil se på både pasientfaktorer (inkl kjønn, alder og genetikk) og system (behandlings) faktorer relatert til prognose (outcome). Studien er godkjent av REK og NSD og samarbeid opprettet med det akuttmedisinske miljøet i Bergen. Stipendiaten fortsetter arbeidet i 2008 som 50% stipendiat tilknyttet det Regional Kompetansesenter for Akuttmedisin (RAKOS). Mye av datamaterialet er allerede samlet inn.

Begge disse prosjektene er knyttet til forskjellige kvalitetsregister og er meget klinisk orientert. Begge prosjektene vil kunne bidra til forebygging av skader og hjertesykdom, samt bedre vår behandling av kritisk syke og skadde pasienter.

#### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Søreide K, Krüger AJ, Vårdal AL, Ellingsen CL, Søreide E, Lossius HM  
 Epidemiology and contemporary patterns of trauma deaths: changing place, similar pace, older face.  
 World J Surg 2007 Nov;31(11):2092-103.  
 PMID: 17899256

Søreide E  
 [Therapeutic hypothermia]  
 Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Jan;127(2):201.  
 PMID: 17237870

Søreide K, Søiland H, Lossius HM, Vetrhus M, Søreide JA, Søreide E  
 Resuscitative emergency thoracotomy in a Scandinavian trauma hospital--is it justified?  
 Injury 2007 Jan;38(1):34-42. Epub 2006 nov 2  
 PMID: 17083941

Strategiske midler - belønning NFR 911144

## Nevrologi

Prosjektansvarlig: **Christian Vedeler** (cved@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multipel sklerose.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

### Inflammatoriske og genetiske nevrologiske sykdommer

**Det er et nært samarbeid mellom Nevrologisk Forskningslaboratorium og klinisk nevrologisk forskning. Forskingen er spesielt konsentrert omkring inflammatoriske og genetiske nevrologiske sykdommer. Det drives også utstrakt klinisk forskning innen bl.a. multipel sklerose, hjerneinfarkt og nevrorehabilitering.**

Forskning ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus er spesielt fokusert på immunologi og genetikk. Innen disse områdene er de største forskningsfeltene konsentrert om: 1) Inflammatorisk hjernesykdom, dvs multipel sklerose og paraneoplastisk nevrologisk sykdom, og 2) Nevromuskulære sykdommer, dvs nevropati, myasthenia gravis og myopati (mitokondriesykdommer).

Videre foregår det utstrakt klinisk forskning ved avdelingen, spesielt innen Multipel sklerose, hjerneinfarkt og nevrorehabilitering.

Den immunologiske og genetiske forskning er lokalisert til Nevrologisk Forskningslaboratorium. Den immunologiske forskning er konsentrert om humorale immunologiske reaksjoner, dvs i hovedsak karakterisering av autoantistoffer, spesielt ved multipel sklerose, paraneoplastiske nevrologiske sykdommer og myasthenia gravis. Den genetiske forskning involverer bl.a. karakterisering HLA og andre kandidatgener ved multipel sklerose, mikromatrise studier av kreftceller behandlet med paraneoplastiske antistoffer og mitokondrie funksjoner. Det er påvist mutasjoner i POLG genot som årsak til mitokondriesykdommer. Dette feltet har nå fått midler fra Forskningsrådet. Screening av ulike autoantistoffer er innført som rutine ved Nevro-Revmalaboratoriet, LKB, og screening for POLG mutasjoner er innført som rutine ved Avd. for Medisinsk Genetikk. Ved Nevrologisk avdeling drives det også utstrakt klinisk forskning. Dette gjelder bl.a. multipel sklerose og nevrorehabilitering. Innen feltet "hjerneinfarkt" ble det fullført doktorgrad.

#### **43 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Søvik O, Schubbert S, Houge G, Steine SJ, Norgård G, Engelsen B, Njølstad PR, Shannon K, Molven A  
 De novo HRAS and KRAS mutations in two siblings with short stature and neuro-cardio-facio-cutaneous features.  
 J Med Genet 2007 Jul;44(7):e84.  
 PMID: 17601930

Thomassen L, Bakke SJ  
 Endovascular reperfusion therapy in acute ischaemic stroke.  
 Acta Neurol Scand Suppl 2007;187():22-9.  
 PMID: 17419824

Thomassen L  
 [Treatment of acute ischemic stroke]  
 Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Apr;127(8):1060-3.  
 PMID: 17457393

Tandberg Askevold E, Naess H, Thomassen L  
 Predictors for recanalization after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke.  
 J Stroke Cerebrovasc Dis 2007 Jan-Feb;16(1):21-4.  
 PMID: 17689387

Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L  
 Occipital lobe infarctions are different.  
 Vasc Health Risk Manag 2007;3(4):413-5.  
 PMID: 17969371

Naess H  
 [Cerebral infarction in young adults]



Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Mar;127(6):751-3.  
PMID: 17363989

Goplen FK, Grønning M, Irgens A, Sundal E, Nordahl SH  
Vestibular symptoms and otoneurological findings in retired offshore divers.  
Aviat Space Environ Med 2007 Apr;78(4):414-9.  
PMID: 17484345

Irgens A, Grønning M, Troland K, Sundal E, Nyland H, Thorsen E  
Reduced health-related quality of life in former North Sea divers is associated with decompression sickness.  
Occup Med (Lond) 2007 Aug;57(5):349-54. Epub 2007 jun 4  
PMID: 17548867

Busse M, Feta A, Presto J, Wilén M, Grønning M, Kjellén L, Kusche-Gullberg M  
Contribution of EXT1, EXT2, and EXTL3 to heparan sulfate chain elongation.  
J Biol Chem 2007 Nov;282(45):32802-10. Epub 2007 aug 29  
PMID: 17761672

Hildegunn L, Jones K, Grenstad T, Dreyer V, Farbu E, Rekand T  
Perceived disability, fatigue, pain and measured isometric muscle strength in patients with post-polio symptoms.  
Physiother Res Int 2007 Mar;12(1):39-49.  
PMID: 17432393

Rekand T  
[Vladimir Bechterew--the professor stopped by Stalin]  
Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Dec;127(24):3264-6.  
PMID: 18084385

Farbu E, Tysnes OB, Mørk S, Krossnes BK, Bindoff LA  
Two Norwegian sisters with late onset Creutzfeldt-Jakob disease caused by the E200K mutation.  
J Neurol 2007 Feb;254(2):262-3.  
PMID: 17334659

Sanaker PS, Husebye ES, Fondenes O, Bindoff LA  
Clinical evolution of Kearns-Sayre syndrome with polyendocrinopathy and respiratory failure.  
Acta Neurol Scand Suppl 2007;187():64-7.  
PMID: 17419832

Hakonen AH, Davidzon G, Salemi R, Bindoff LA, Van Goethem G, DiMauro S, Thorburn DR, Suomalainen A  
Abundance of the POLG disease mutations in Europe, Australia, New Zealand, and the United States explained by single ancient European founders.  
Eur J Hum Genet 2007 Jul;15(7):779-83. Epub 2007 apr 11  
PMID: 17426723

Morten KJ, Ashley N, Wijburg F, Hadzic N, Parr J, Jayawant S, Adams S, Bindoff L, Bakker HD, Mieli-Vergani G, Zeviani M, Poulton J  
Liver mtDNA content increases during development: A comparison of methods and the importance of age- and tissue-specific controls for the diagnosis of mtDNA depletion.  
Mitochondrion 2007 Dec;7(6):386-95. Epub 2007 sep 21  
PMID: 17981517

Skeie GO, Eldøen G, Skeie BS, Midgard R, Kristoffersen EK, Bindoff LA  
Opsoclonus myoclonus syndrome in two cases with neuroborreliosis.  
Eur J Neurol 2007 Dec;14(12):e1-2.  
PMID: 18028183

Sanaker PS, Lindland S, Rekeland F, Bindoff LA  
[A man with progressive spastic paraparesis]  
Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Nov;127(23):3085-7.  
PMID: 18098376

Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE  
Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care.  
Eur J Neurol 2007 Jan;14(1):38-43.  
PMID: 17222111

Farbu E, Rekand T, Vik-Mo E, Lygren H, Gilhus NE, Aarli JA  
Post-polio syndrome patients treated with intravenous immunoglobulin: a double-blinded randomized controlled pilot study.  
Eur J Neurol 2007 Jan;14(1):60-5.  
PMID: 17222115

Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE  
Pregnancy, delivery and perinatal outcome in female survivors of polio.  
J Neurol Sci 2007 Jul;258(1-2):27-32. Epub 2007 mar 29  
PMID: 17395208

Aurlien H, Aarseth JH, Gjerde IO, Karlsten B, Skeidsvoll H, Gilhus NE  
Focal epileptiform activity described by a large computerised EEG database.  
Clin Neurophysiol 2007 Jun;118(6):1369-76. Epub 2007 apr 23  
PMID: 17452009

Romi F, Aarli JA, Gilhus NE  
Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features.  
Eur J Neurol 2007 Jun;14(6):617-20.  
PMID: 17539937

Gilhus NE  
[A diagnosis for specialists]  
Tidsskr Nor Laegeforen 2007 May;127(11):1530-1.  
PMID: 17566230

Amdahl C, Alseth EH, Gilhus NE, Nakkestad HL, Skeie GO  
Polygenic disease associations in thymomatous myasthenia gravis.  
Arch Neurol 2007 Dec;64(12):1729-33.  
PMID: 18071035

Figved N, Myhr KM, Larsen JP, Aarsland D  
Caregiver burden in multiple sclerosis: the impact of neuropsychiatric symptoms.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Oct;78(10):1097-102. Epub 2007 jan 19  
PMID: 17237144

Hensiek AE, Seaman SR, Barcellos LF, Oturai A, Eraksoi M, Cocco E, Vecsei L, Stewart G, Dubois B, Bellman-Strobl J, Leone M, Andersen O, Bencsik K, Booth D, Celius EG, Harbo HF, Hauser SL, Heard R, Hillert J, Myhr KM, Marrosu MG, Oksenberg JR, Rajda C, Sawcer SJ, Sørensen PS, Zipp F, Compston DA  
Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis.  
Neurology 2007 Jan;68(5):376-83.  
PMID: 17261686

Nortvedt MW, Riise T, Frugård J, Mohn J, Bakke A, Skår AB, Nyland H, Glad SB, Myhr KM  
Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis.  
Mult Scler 2007 Jan;13(1):106-12.  
PMID: 17294618

Harbo HF, Utsi E, Lorentzen AR, Kampman MT, Celius EG, Myhr KM, Lie BA, Mellgren SI, Thorsby E  
Low frequency of the disease-associated DRB1\*15-DQB1\*06 haplotype may contribute to the low prevalence of multiple sclerosis in Sami.  
Tissue Antigens 2007 Apr;69(4):299-304.  
PMID: 17389012

Torkildsen Ø, Grytten N, Myhr KM  
Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in Norway.  
Acta Neurol Scand Suppl 2007;187():46-50.  
PMID: 17419828

Beiske AG, Naess H, Aarseth JH, Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, Hansen HJ, Mellgren SI, Sandberg-Wollheim M, Sørensen PS, Myhr KM, Nordic SPMS study group  
Health-related quality of life in secondary progressive multiple sclerosis.  
Mult Scler 2007 Apr;13(3):386-92.  
PMID: 17439908

Datta P, Harbo HF, Ryder LP, Akesson E, Benedikz J, Celius EG, Andersen O, Myhr KM, Sandberg-Wollheim M, Hillert J, Svejgaard A, Sørensen PS, Spurkland A, Oturai A  
A follow-up study of Nordic multiple sclerosis candidate gene regions.  
Mult Scler 2007 Jun;13(5):584-9. Epub 2007 feb 9  
PMID: 17548436

Lode K, Larsen JP, Bru E, Klevan G, Myhr KM, Nyland H  
Patient information and coping styles in multiple sclerosis.  
Mult Scler 2007 Jul;13(6):792-9. Epub 2007 feb 16  
PMID: 17613608

Naess H, Beiske AG, Myhr KM  
Quality of life among young patients with ischaemic stroke compared with patients with multiple sclerosis.  
Acta Neurol Scand 2007 Sep. Epub 2007 sep 11  
PMID: 17850406

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Skjaerven R, Gilhus NE  
Is smoking an extra hazard in pregnant MS women? Findings from a population-based registry in Norway.  
Eur J Neurol 2007 Oct;14(10):1113-7.  
PMID: 17880567

Mygland A, Trydal T, Vinje BU, Vedeler C

Isoelectric focusing is superior to immunofixation electrophoresis in diagnosing CNS inflammation.  
Acta Neurol Scand 2007 Feb;115(2):122-5.  
PMID: 17212616

Totland C, Aarseth J, Vedeler C  
Hu and Yo antibodies have heterogeneous avidity.  
J Neuroimmunol 2007 Apr;185(1-2):162-7. Epub 2007 mar 2  
PMID: 17336396

Knudsen A, Bredholt G, Storstein A, Oltedal L, Davanger S, Krossnes B, Honnorat J, Vedeler CA  
Antibodies to CRMP3-4 associated with limbic encephalitis and thymoma.  
Clin Exp Immunol 2007 Jul;149(1):16-22. Epub 2007 apr 2  
PMID: 17403058

Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide GE, Vedeler CA  
Arterial events after ischemic stroke at a young age: a cross-sectional long-term follow-up of patients and controls in western Norway.  
Cerebrovasc Dis 2007;24(2-3):277-82. Epub 2007 jul 17  
PMID: 17646692

Storstein A, Vedeler CA  
Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects.  
Adv Clin Chem 2007;44():143-85.  
PMID: 17682342

Arneberg R, Rajalahti T, Flikka K, Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Myhr KM, Vedeler CA, Ulvik RJ, Kvalheim OM  
Pretreatment of mass spectral profiles: application to proteomic data.  
Anal Chem 2007 Sep;79(18):7014-26. Epub 2007 aug 21  
PMID: 17711295

Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide GE, Vedeler CA  
Long-term mortality among young ischemic stroke patients in western Norway.  
Acta Neurol Scand 2007 Sep;116(3):150-6.  
PMID: 17714327

Harbo HF, Mørk S, Vedeler C, Myhr KM  
[Multiple sclerosis biobank established]  
Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Sep;127(17):2276.  
PMID: 17828328

Storstein A, Bru A, Vedeler CA  
[Limbic encephalitis--a diagnostic challenge]  
Tidsskr Nor Lægeforen 2007 Nov;127(23):3077-80.  
PMID: 18049499

## **6 forskningspublikasjoner i 2007**

Myhr KM, Nyland H  
Multippel sklerose  
Neurologi og nevrokirurgi, Forlaget Vett og Viten, 2007

Gilhus NE, Aarli JA  
Nevromuskulære transmisjonssykdommer  
Neurologi og nevrokirurgi, Forlaget Vett og Viten, 2007

Gilhus NE, Rasmussen M, Bindoff L  
Muskelsykdommer  
Neurologi og nevrokirurgi, Forlaget Vett og Viten, 2007

Vedeler C, Storstein A  
Paraneoplastiske neurologiske sykdommer  
Neurologi og nevrokirurgi, Forlaget Vett og Viten, 2007

Mellgren SI, Vedeler C  
Perifere nevropatier  
Neurologi og nevrokirurgi, Forlaget Vett og Viten, 2007

Vedeler C, Grønning M  
Spinalvæskeundersøkelser  
Neurologi og nevrokirurgi, Forlaget Vett og Viten, 2007

## **1 doktorgrad er avlagt i 2007**

Ulrike Waje-Andreassen  
Cerebral infarction and inflammation  
Disputert: Desember 2007  
Hovedveileder: Christian Vedeler

Strategiske midler - prosessmidler 970003

## **Helserelatert livskvalitet, angst og depresjonsplager hos pasienter med sykkelig overvekt før og etter behandling i treningscenter**

Prosjektansvarlig: **Villy Våge** (villy.vage@helse-forde.no), Helse Førde HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Helserelatert livskvalitet før og etter livsstilsbehandling for sykkelig overvekt**

**Helserelatert livskvalitet, angst og depresjonsplager hos pasienter med sykkelig overvekt før og etter behandling i treningscenter.**

Overvekt er en stor risikofaktor for en rekke sykdommer og plager. Sykelig overvektige har høyere dødelighet sammenliknet med personer med normal vekt. Pasienter med sykkelig overvekt har i tillegg til alvorlige fysiske helseplager også svært lav helserelatert livskvalitet. Mange av pasientene sliter med problemer som angst, depresjon og sosial isolasjon. I de vesteuropeiske landene er forekomsten av sykkelig overvekt i sterk økning og behovet for forskning på fagfeltet er stort.

Helse Vest inngikk i 2004 en avtale med Ebeltoft Kurcenter i Danmark om treningscenterbehandling av et utvalg pasienter med sykkelig overvekt. Gjennomføringen av denne behandlingen ble tillagt Helse-Førde og Røde Kors Haugland Rehabiliteringssenter i Fjaler i Sogn- og Fjordane. To behandlingsgrupper à 24 personer har gjennomgått et 40 ukers program basert på den såkalte Ebeltoft-Haugland modellen. Denne modellen bygger på endringer i kosthold og fysisk aktivitet. I studien ser en på endringer i vekt, fedmerelaterte tilleggsykdommer, medisinbruk, arbeidsstatus og helserelatert livskvalitet. Enkle blodprøver inngår på kontrollene.

For å studere helserelatert livskvalitet benytter vi det internasjonalt anerkjente og validerte spørreskjemaet SF-36. For å få kunnskap om forekomsten av angst og depresjon benytter vi oss av et annet anerkjent spørreskjema, Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD).

Det er planlagt oppfølging ett, to og fem år etter avsluttet 40 ukers program.

Grunna uforutsette omstendigheter har prosjektet ikke kommet med presentasjoner eller publikasjoner i 2007, og midler til prosjektet er søkt overført til 2008.

Strategiske midler - prosessmidler 970004

## **Eating habits, physical and metabolic parameters relevant for obesity**

Prosjektansvarlig: **Villy Våge** (villy.vage@helse-forde.no), Helse Førde HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### **Changes in physical and biochemical markers with weight loss**

**Eating habits, weight, waist circumference and levels of hormones, metabolites and inflammatory markers relevant to obesity-related diseases in individuals treated for morbid obesity through surgical or lifestyle change intervention: a long term descriptive study.**

Mål med studien er å sjå korleis endring i matvanar, vekt tap og/eller reduksjon i bukfedme påverkar markørar for metabolsk sjukdom. Studien er planlagt utført på to grupper av pasientar:

- Gruppe A: 24 sjukleg overvektige personar behandla med livsstilsintervensjon i institusjon. Behandlinga består i to 16-vekers program med fokus på fysisk aktivitet og eit lågkalorikosthald, rikt på fiber og med lågt feittinnhald.
- Gruppe B: 24 sjukleg overvektige personar behandla med overvektsoperasjon (BPDDS).

Oppfølging vart planlagt til 1, 2 og 5 år etter intervensjon.

Matvanar vart kartlagt med sjudagars kostanamnese der pasienten kvar dag over sju dagar skriv ned det han / ho et. Endring i vekt og bukfedme vart målt på oppfyljande kontrollar. Biokjemiske markørar som vart målt er CRP, insulin, insulin C peptid og adiponectin.

I gruppe A (livsstilsintervensjon) avbraut fire personar behandlinga og ein person trekte seg frå forskingsprosjektet; 19 personar stod såleis att som deltakarar. Under behandlinga gjekk inntaket av feitt inklusive metta feitt ned, og inntaket av protein, karbohydrat og fiber auka. Vekttapet i gruppa 40 veker etter oppstart var i gjennomsnitt 42 kg, med reduksjon i kroppsmasseindeks frå 52 til 38 kg/m<sup>2</sup>. Livvidda vart i gjennomsnitt redusert med 30 cm (21 %). Der var statistisk signifikant reduksjon i hs-CRP både 24 og 40 veker etter start, og signifikant auke i adiponectin 40 veker etter start. (Mastergrad i ernæringsfysiologi v/UiB 22.06.07)

I gruppe B var svarprosenten så låg at vi valte å avbryte innsamling av grunndata i 2007. Det er planlagt ny oppstart med litt anna tilnærming for innsamling av grunndata i 2008.

#### **1 forskningspublikasjon i 2007**

Robertson L, Liaset B, Våge V.  
Lifestyle change intervention in a group of morbidly obese persons  
Medisinsk fakultet, UiB, 2007

Strategiske midler - forskningsprogram 911249

## Pasientsikkerhet: Prinsipper og modeller for risikostyring

Prosjektansvarlig: **Tore Wiig** (tore.wiig@uis.no), Universitetet i Stavanger  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

**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.**

I prosjektet er det i denne perioden spesielt arbeidet med grunnlaget for risikoanalyser med basis i Bayesiansk tankegang. Videre er det sett på bruken av risikoanalyser i et pasientsikkerhetsperspektiv. Ethiske aspekter er belyst ifm risikoakseptkriterier. Følgende abstrakter oppsummerer to av arbeidene publisert i 2007:

### A predictive Bayesian approach to risk analysis in health care (Aven T, Eidesen K.):

**Background:** The Bayesian approach is now widely recognised as a proper framework for analysing risk in health care. However, the traditional text-book Bayesian approach is in many cases difficult to implement, as it is based on abstract concepts and modelling.

**Methods:** The essential points of the riskanalyses conducted according to the predictive Bayesian approach are identification of observable quantities, prediction and uncertainty assessments of these quantities, using all the relevant information. The riskanalysis summarizes the knowledge and lack of knowledge concerning critical operations and other activities, and give in this way a basis for making rational decisions.

**Results:** It is shown that Bayesian risk analysis can be significantly simplified and made more accessible compared to the traditional text-book Bayesian approach by focusing on predictions of observable quantities and performing uncertainty assessments of these quantities using subjective probabilities.

**Conclusion:** The predictive Bayesian approach provides a framework for ensuring quality of risk analysis. The approach acknowledges that risk cannot be adequately described and evaluated simply by reference to summarising probabilities. Risk is defined by the combination of possible consequences and associated uncertainties.

### Risk assessment in critical care medicine - a tool to assess patient safety (S. J. M Sollid, K. Eidesen, T. Aven and E. Søreide):

Training of health professionals is an important activity to reduce errors in medicine. In this paper we specifically look at the use of simulation in the training of physicians performing advanced airway procedures for critically ill patients. The purpose of the paper is to discuss how risk assessment can be performed in such a context. We adopt a broad risk perspective where risk is defined as the combination of possible consequences and associated uncertainties. The discussion is based on a case performed at Stavanger University Hospital, including data for the last 12 years. These data are based on a qualitative survey among Intensive Care Units (ICUs) in Norwegian hospitals and follow-up qualitative surveys among practicing physicians in two ICUs.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2007**

Aven T

On the ethical justification for the use of risk acceptance criteria.

Risk Anal 2007 Apr;27(2):303-12.

PMID: 17511699

Aven T, Eidesen K

A predictive Bayesian approach to risk analysis in health care.

BMC Med Res Methodol 2007;7():38. Epub 2007 aug 23

PMID: 17714597

**2 forskningspublikasjoner i 2007**

Sollid, S., Eidesen, K., Aven, T. and Søreide, E.

Risk assessment in critical care medicine - a tool to assess patient safety.  
Proceedings ESREL 2007. Stavanger 25-27 June.

Eidesen, K. and Aven, T.

An evaluation of risk assessment as a tool to improve patient safety and prioritise the resources.  
Proceedings ESREL 2007. Stavanger 25-27 June.

Strategiske midler - spesielle satsinger 911252

## DEMVEST

Prosjektansvarlig: **Dag Årslund** (daa@sir.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest.

---

### Demensstudien på Vestlandet – DEMVEST

**Prosjektet DemVest er en prospektiv klinisk-patologisk kohort undersøkelse av demens i tidlig fase på Vestlandet med hovedvekt på demens med Lewy legemer. Målet med prosjektet er å kartlegge forekomst, klinisk profil og forløp, diagnostisk fordeling og diagnostisk treffsikkerhet samt biologiske forhold knyttet til de viktigste demenssykdommer.**

I mars 2007 var målet for inklusjon av nye pasienter nådd med over 200 inkluderte pasienter. Vi fortsatte med inkludering av pasienter med mulig Demens med Lewy legemer (DLB) for å oppnå tilstrekkelig styrket statistikk. Den kliniske undersøkelsen vil bli gjennomført årlig i 5 år, og eventuelt lengre.

Studien er tverrfaglig ved at både geriatrisk, nevrologisk, psykiatrisk, patologisk, radiologisk og nevropsykologisk ekspertise er involvert. Prosjektet er planlagt slik at det vil kunne gi betydelige synergieffekter spesielt i forhold til Parkinson-prosjektet på Vestlandet og i Aust-Agder, ParkVest. Kliniske og biologiske mål i DemVest er valgt for å kunne sammenlignes med data fra ParkVest. Dette vil gi unike muligheter til å studere sammenhengen mellom kliniske og biologiske forhold ved PS, AD og DLB. Sammen med ParkVest-studien danner DemVest grunnlaget for den nye studien 'Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinsons sykdom' som fikk støtte av Helse Vest for 2008. Dette prosjektet er basert på analyse av spinalvæske. Det rekrutteres fremdeles pasienter til denne delen av prosjektet. Første artikkel vil bli sendt inn i januar 2008.

Årlige kontrollundersøkelser er i full gang, og i løpet av 2007 ble det gjennomført både 1- og 2-års kontroller i henhold til tidspunkt for inklusjon.

Første artikkel fra studien er innsendt til vurdering (Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry), et Gruppe 2 tidsskrift i BMJ gruppen. Psykiater Arvid Rongve, Helse Fonna, fikk i 2007 tildelt et 3-års doktorgradsstipend fra Helse Vest for å bearbeide data fra DemVest. Sabine P. Nore, Haraldsplass Diakonale Sykehus, har fått tildelt doktorgradsstipend fra Helse Vest fra 2008 og vil også benytte data fra DemVest til sin planlagte PhD-grad.

Dessverre fikk ikke prosjektet tildelt driftsmidler for 2008. Dette har medført betydelige problemer for grunnleggende drift, og prosjektet avhengig av en positiv innstilling og ressurstilgang av de forskjellige helseforetakene for å føre prosjektet videre.

Det ble i 2007 avholdt 2 prosjektmøter. Disse møtene virker koordinerende og avklarende på eventuelle metodeproblemer. De formidler kunnskap som er nødvendig for gjennomføringen av prosjektet samtidig som det skal være et inspirerende møte for prosjektmedarbeiderne.



## **Del 4: Lister og registre**

- **Tematisk oversikt over forskningsprosjektene**
- **Medisinske kvalitetsregistre**
- **Forskningsbiobanker knyttet til høyspesialiserte funksjoner**
- **Avlagte doktorgrader 2007**
- **Manglende rapportering**

## Tematisk oversikt over forskningsprosjektene

Anesthesia & Intensive Care	Side
<b>Flaatten, Hans:</b> Norsk intensivregister (Strategiske midler - kvalitetsregister)	418
<b>Harboe, Torkel:</b> Anafylaktiske reaksjoner under anestesi (Forskerutdanning - dr.grad)	182
<b>Rygh, Lars:</b> Genetic variability and prolonged sciatic pain (Forskningsprosjekt)	366
<b>Semaeva, Elvira:</b> Inflammasjonsmarkører i vevsvæske fra trachea (Forskerutdanning - dr.grad)	229
<b>Svendsen, Øyvind Sverre:</b> Mekanismer for ødemdannelse ved akutt inflammasjon - rollen til den ekstracellulære matrix (Forskerutdanning - dr.grad)	234
<b>Søreide, Eldar:</b> Pasientsikkerhet: Pasientsimulering og interaktiv læring. (Strategiske midler - forskningsprogram)	445
<b>Søreide, Eldar:</b> Akuttmedisinsk forskning (Strategiske midler - spesielle satsinger)	446
<b>Ulvik, Atle:</b> Langtidsoppfølging av pasienter med alvorlige skader behandlet ved Haukeland Universitetssykehus (Forskerutdanning - dr.grad)	239
Cardiac & Cardiovascular Systems	Side
<b>Bivol, Liliana:</b> Intrarenale enzym systemer ved renal hypertensjon og effekt av PPAR aktivering på disse systemene (Forskerutdanning - dr.grad)	151
<b>Brügger-Andersen, Trygve:</b> Risk Markers in coronary heart disease (Forskerutdanning - dr.grad)	154
<b>Carlsson, Anniken Hamang:</b> Plutselig død - genetisk risiko (Forskerutdanning - dr.grad)	155
<b>Dickstein, Kenneth:</b> Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration - 2 (BOOST-2) (Forskningsprosjekt)	306
<b>Dickstein, Kenneth:</b> Autolog transfusjon av beinmarg til infarkt-relatert koronararterie for å forbedre myokard funksjon etter akutt infarkt med vellykket revaskularisering. (Strategiske midler - spesielle satsinger)	415
<b>Fanneløp, Tord O.:</b> Hjertets funksjon etter kardioplegisk hjertestans og koronarischemi, studier av regional og global venstre ventrikkelfunksjon med ekkokardiografisk Strain Rate Imaging og konduktans kateterteknikk. (Forskningsprosjekt)	310
<b>Haugen, Oddbjørn:</b> Vevsødem og hjernefunksjon. Studier på normoterm og hypoterm væskelekkasje og cerebral ischemi ved bruk av hjertelunge maskin og forskjellige trykk og flow strategier (Forskerutdanning - dr.grad)	184
<b>Helle, Frank:</b> Calcium signalling in renal microvessels (Forskerutdanning - postdoc)	263
<b>Hirth, Asle:</b> Kardiopulmonal funksjon hos barn og unge voksne med hypertrofisk kardiomyopati (Forskerutdanning - dr.grad)	187
<b>Husby, Paul:</b> Kuldeindusert mikrovaskulær lekkasje med organaffeksjon: Tiltak for minimalisering av organskade / dysfunksjon (hjerne/hjerte) (Forskningsprosjekt)	326
<b>Iversen, Bjarne M.:</b> Cytokiner i vaskulær/interstitiel inflammasjon (Forskningsprosjekt)	330
<b>Iversen, Bjarne:</b> Interstitial fibrosis-its role for organ damage (Forskningsprosjekt)	333

<b>Konstantinova, Svetlana:</b> Ernæring, livsstil, homocystein, betain og genetisk variasjon (Forskerutdanning - dr.grad)	200
<b>Larsen, Alf Inge:</b> Effekt av biventriskulær pacing på inflammasjon og perifer muskulatur hos hjertesviktpasienter (Forskningsprosjekt)	345
<b>Manhenke, Cord:</b> Magnetic resonance imaging, myocardial infarction and development of heart failure (Forskerutdanning - dr.grad)	211
<b>Nilsen, Dennis W. T. :</b> Relation of EPA and DHA content in cellular membranes of red blood cells to clinical outcome in patients hospitalized with chest pain (Forskningsprosjekt)	361
<b>Norekvål, Tone Merete:</b> Livskvalitet hjå eldre kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt (Forskerutdanning - dr.grad)	215
<b>Nygård, Ottar:</b> Registerforskning (Strategiske midler - sterke miljøer)	439
<b>Pönitz, Volker:</b> Risk markers in Acute Coronary Syndromes-evaluation of factor XII as a prognostic marker (Forskerutdanning - dr.grad)	224
<b>Staal, Eva Marianne:</b> Hypertensjon og koronar aterosklerose (Forskerutdanning - postdoc)	279
<b>Aarsetøy, Hildegunn:</b> Forekomst av n-3 fettsyrer i cellemembraner og risiko for plutselig hjertedød (Forskerutdanning - dr.grad)	247
<b>Aase, Margrethe:</b> Livets grunnvilkår i medisinsk praksis (Forskerutdanning - dr.grad)	248

## **Dermatology & Veneral Diseases** **Side**

<b>Marcusson, Jan:</b> Psoriasis og somatostatin - Karakterisering av somatostatinholdige dendritiske celler og deres relasjon til apoptotiske mononucleære celler (Kortidsprosjekt)	399
--	-----

## **Endocrinology & Metabolism** **Side**

<b>Bakke, Marit:</b> Use of transgenic animal models to explore gene regulatory mechanisms in vivo (Forskningsprosjekt)	287
<b>Berge, Rolf:</b> PPARs and their effects on wound healing and insulin resistance. (Utenlandsstipend)	402
<b>Erichsen, Martina:</b> Nasjonal studie av Addisons sykdom med vekt på epidemiologi, dødsårsaker, assosiert sykdom og subjektiv helse (Forskerutdanning - dr.grad)	168
<b>Gjerde, Jennifer:</b> Optimalisering av kreftbehandling med tamoxifen (Forskerutdanning - dr.grad)	171
<b>Halstensen, Alfred:</b> Ernæring - forskningssatsing (Strategiske midler - forskningsprogram)	424
<b>Husebye, Eystein S.:</b> Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 - model disease for autoimmunity (Forskningsprosjekt)	328
<b>Husebye, Eystein S.:</b> Endokrinologi (Strategiske midler - belønning NFR)	428
<b>Molnes, Janne:</b> Glucokinase - the glucose sensor (Forskerutdanning - dr.grad)	212
<b>Njølstad, Pål Rasmus:</b> Functional genomics and diabetes in Norway (Forskningsprosjekt)	363
<b>Njølstad, Pål Rasmus:</b> Pediatri (NFR-evaluering) (Strategiske midler - belønning NFR)	437

<b>Røst, Therese:</b> Mekanistiske studier av mitokondriets rolle i vekstregulering av brystkreft (Korttidsstipend)	256
<b>Sandal, Tone:</b> Mechanistic studies of SCHAD deficiency - a novel link between fatty acid oxidation and insulin secretion (Forskerutdanning - postdoc)	274
<b>Vesterhus, Mette:</b> Kliniske og molekylærbiologiske studier av et nytt diabetessyndrom (Forskerutdanning - dr.grad)	241
<b>Våge, Villy:</b> Eating habits, physical and metabolic parameters relevant for obesity (Strategiske midler - prosessmidler)	452
<b>Våge, Villy:</b> Helserelatert livskvalitet, angst og depresjonsplager hos pasienter med sykkelig overvekt før og etter behandling i treningssenter (Strategiske midler - prosessmidler)	451

### Gastroenterology & Hepatology

Side

<b>Berstad, Arnold:</b> Vaksinasjon mot IBD: En spennende, ny behandling (Forskningsprosjekt)	292
<b>Berstad, Arnold:</b> Tverrfaglig forskning på kost, fordøyelse og helse, med fokus på betydning av stress, marin kost og tarmøkologi (Forskningsprosjekt)	294
<b>Hausken, Trygve:</b> Clinical investigations of giardiasis, and postgiardia-irritable bowel syndrome in Bergen during and following the extensive waterborne outbreak of giardiasis which occurred autumn/winter 2004/2005 (Forskningsprosjekt)	322
<b>Hoff, Dag Arne L.:</b> Biomechanics of the Oesophagus in Patients with Functional Chest Pain studied by a multi-modal device (Forskerutdanning - dr.grad)	188
<b>Lillestøl, Kristine:</b> Matoverfølsomhet - perifer og sentral sensitivisering (Forskerutdanning - dr.grad)	204
<b>Ødegaard, Svein:</b> Vevskaraktisering ved betennelse og kreft med nye ultralydmetoder (Forskningsprosjekt)	390

### Geriatrics & Gerontology

Side

<b>Bogen, Bård:</b> Gir en ortogeriatrisk behandlingslinje bedre effekt for eldre mennesker med lårhalsbrudd enn tradisjonell oppfølging? (Korttidsprosjekt)	395
<b>Årslund, Dag:</b> Novel mechanism based therapy to prevent cognitive decline in Parkinson's disease (Utenlandsstipend)	407

### Health Care Science & Services

Side

<b>Bjorvatn, Afsaneh:</b> Helseøkonomi - Fritt sykehusvalg. (Strategiske midler - spesielle satsinger)	409
<b>Guldbrandsøy, Kari:</b> Autonomy, Transparency and Management, three reform programs in health care: a comparative project (Strategiske midler - spesielle satsinger)	419
<b>Guribye, Eugene:</b> Flyktninger og mentale helsetjenester - en casestudie i Bergen (Forskerutdanning - dr.grad)	175
<b>Wiig, Tore:</b> Pasientsikkerhet: Prinsipper og modeller for risikostyring (Strategiske midler - forskningsprogram)	453

### Hematology

Side

<b>Apelseth, Torunn Oveland:</b> Produktkvalitet og komplikasjoner ved blodpladettransfusjoner (Forskerutdanning - dr.grad)	147
---	-----

<b>Berentsen, Sigbjørn:</b> Kronisk kuldeagglutininsykdom - videre studier (Forskerutdanning - postdoc)	261
<b>Døskeland, Stein:</b> Identification and testing of novel apoptosis inducers in AML cells in vitro and in vivo (Forskningsprosjekt)	307
<b>Kalland, Karl-Henning:</b> Subklassifikasjon og molekylær monitorering av behandling av pasienter med AML (Forskningsprosjekt)	340
<b>McCormack, Emmet:</b> In vivo modeller for utvikling av ny leukemibehandling (Forskerutdanning - postdoc)	271
<b>Olsnes, Astrid M.:</b> Cellulærimmunologiske og cellebiologiske studiar ved Akutt myelogen leukemi (AML). Delprosjekt: Kjemikinetikk ved AML. (Forskerutdanning - dr.grad)	220
<b>Ryningen, Anita:</b> Stimulated differentiation of native human acute myelogenous leukemia (AML) blasts as a potential cancer-specific therapeutic target: clinical and experimental studies (Forskningsprosjekt)	367
<b>Sundic, Tatjana:</b> Behandlingseffekt av erythrocytferese sammenlignet med fullblodstopping hos pasienter med hemakromatose (Strategiske midler - prosessmidler)	443

<b>Immunology</b>	<b>Side</b>
<b>Bratland, Eirik:</b> Cellular immunity in autoimmune Addison`s disease (Forskerutdanning - dr.grad)	152
<b>Gøransson, Lasse:</b> Tynnfibernevropati ved immunologisk sykdom (Forskerutdanning - dr.grad)	177
<b>Jonsson, Roland:</b> Translational studies in chronic inflammatory disorders - progression, immunobiology and pathophysiology (Forskningsprosjekt)	336
<b>Luckman, Steven:</b> Cytotoxic effects of myasthenia gravis patient sera (Forskerutdanning - postdoc)	270

<b>Infectious Diseases</b>	<b>Side</b>
<b>Grewal, Harleen:</b> Tuberculosis: Diagnosis, host-pathogen interaction and prediction of disease outcome (Forskningsprosjekt)	317
<b>Malen, Hiwa:</b> Overflatemarkører på tuberkelbasiller (Forskerutdanning - dr.grad)	209
<b>Pathak, Sharad:</b> Effekterna av HIV-infeksjon på mykobakteriers tillvåxt i monocytoida celler (Forskerutdanning - dr.grad)	223
<b>Stavrum, Ruth:</b> Functional genomics and molecular typing of Mycobacterium tuberculosis (Forskerutdanning - dr.grad)	232

<b>Neurology</b>	<b>Side</b>
<b>Aurlien, Harald:</b> A new way of building a database of EEG findings: The development and use of a large database of systemised and structured EEG data. (Korttidsstipend)	249
<b>Bø, Lars:</b> Multiple Sclerosis. Gene Expression Profiling of Histopathological and Clinical heterogeneity (Forskningsprosjekt)	302
<b>Dahl, Julie:</b> Multipel sklerose og svangerskap (Forskerutdanning - dr.grad)	159
<b>Gjerstad, Michaela-A.:</b> Søvnforstyrrelser ved Parkinsons sykdom (Korttidsstipend)	252

<b>Hagen, Ellen:</b> Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie (Forskerutdanning - dr.grad)	178
<b>Larsen, Jan:</b> Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder. Motoriske og ikke-motoriske problemer hos pasienter med Parkinsons sykdom. (Forskningsprosjekt)	344
<b>Lorens, James:</b> Fuge - Senter for translasjonell forskning (Strategiske midler - sterke miljøer)	434
<b>Owe, Jone Furlund:</b> Hjertereffeksjon ved myasthenia gravis (Forskerutdanning - dr.grad)	222
<b>Storstein, Anette:</b> Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer (Forskerutdanning - postdoc)	277
<b>Totland, Cecilie:</b> Autoantistoffer ved paraneoplastisk neurologisk sykdom (Forskerutdanning - dr.grad)	238
<b>Ulvik, Rune:</b> Utvikling av proteomikk biomarkører for tidlig diagnose av multippel sklerose (Forskningsprosjekt)	382
<b>Vedeler, Christian:</b> Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer (Forskningsprosjekt)	385
<b>Vedeler, Christian:</b> Nevrologi (NFR-evaluering) (Strategiske midler - belønning NFR)	447
<b>Waje-Andreassen, Ulrike:</b> Hjerneslag og inflammasjon (Korttidsstipend)	259

<b>Nursing</b>	<b>Side</b>
<b>Giske, Tove:</b> Å vente på å få ein diagnose (Forskerutdanning - dr.grad)	170

<b>Obstetrics &amp; Gynecology</b>	<b>Side</b>
<b>Ebbing, Cathrine:</b> Arteriell blodforsyning til lever og tarm i fosterlivet. Utvikling av ny diagnostisk ultralydmetode ved vekstforstyrrelser (Forskerutdanning - dr.grad)	163
<b>Eggebø, Torbjørn:</b> Bruk av ultralyddiagnostikk ved fødselen (Forskerutdanning - dr.grad)	164
<b>Engelsen, Ingeborg:</b> Tumor markers Predicting Lymph Node Metastases in Endometrial Carcinoma (Forskerutdanning - dr.grad)	166
<b>Hunskår, Steinar:</b> The Hordaland Women's Cohort Study (Forskningsprosjekt)	325
<b>Johnsen, Synnøve Lian:</b> Fetal size and growth (Forskerutdanning - postdoc)	267
<b>Wesnes, Stian:</b> Urininkontinens under svangerskap og etter fødsel (Forskerutdanning - dr.grad)	245

<b>Oncogenesis &amp; Cancer Research</b>	<b>Side</b>
<b>Akslen, Lars:</b> Genmarkører og nye behandlingsstrategier ved urogenital kreft (GATES) (Forskningsprosjekt)	282
<b>Arnesen, Thomas:</b> Cancer thyroideae - molekylærbiologi og klinikk (Forskerutdanning - postdoc)	260
<b>Bachmann, Ingeborg:</b> Tumorbiologiske markører ved aggressive melanomer (Forskningsprosjekt)	285
<b>Bjerkvig, Rolf:</b> Eksperimentell terapi og biologiske prinsipper relatert til hjernesvulsters invasjon (Forskningsprosjekt)	296

<b>Brydøy, Marianne:</b> Seneffekter etter behandling for testikkelkreft med vekt på fertilitet, nevrologiske bivirkninger og hørsel (Korttidsstipend)	250
<b>Chrisanthar, Ranjan:</b> Identifisering av genforandringer, epigenetiske forandringer og gene slicing i relasjon til kjemoresistens ved primær-, samt metastatisk brystkreft. (Forskerutdanning - dr.grad)	157
<b>Dahl, Olav:</b> Klinisk kreftforskning med translasjonsstudier av molekylære markører for terapierespons. (Forskningsprosjekt)	304
<b>Dahl, Olav:</b> Onkologi og hematologi (NFR-evaluering) (Strategiske midler - belønning NFR)	410
<b>Dybvik, Eva:</b> Risikoen for total hoftedepprotese hos kreftpasienter (Forskerutdanning - dr.grad)	162
<b>Fladmark, Kari:</b> Fosfoprotein-proteomikk for identifikasjon av nye behandlingsmål. Flt3 reseptor-tyrosinkinase som modell for feilregulert proteinfosforylering i akutt myelogen leukemi (Forskningsprosjekt)	312
<b>Gjertsen, Bjørn:</b> Regulation of p53 protein biosignatures in acute myeloid leukemia by signal transduction networks: impact of signal integration in chemoresistance and individualized therapy (Forskningsprosjekt)	314
<b>Gravdal, Karsten:</b> Angiogenese og molekylærbiologiske markører ved aggressiv prostatakreft (Forskerutdanning - dr.grad)	172
<b>Gullberg, Donald:</b> Role of stromal collagen receptors for tissue homeostasis and carcinoma growth (Forskningsprosjekt)	319
<b>Haldorsen, Ingfrid:</b> Primære lymfomer i sentralnervesystemet i Norge (Forskerutdanning - dr.grad)	180
<b>Hurmuzlu, Meysan:</b> Flermodal behandling av spiserørskreft ved Haukeland Universitetssykehus 1996-2005. (Forskerutdanning - dr.grad)	195
<b>Huszthy, Peter:</b> Development of viral vector technology to study the molecular mechanisms involved in malignant transformation (Forskerutdanning - postdoc)	264
<b>Hysing, Liv:</b> Optimering av strålebehandling med tarm som risikoorgan (Forskerutdanning - dr.grad)	196
<b>Karlsen, Tine:</b> The Mechanisms Behind Lymphedema As Studied In Genetically Engineered Mice As Basis For Translation Into Therapy (Forskerutdanning - postdoc)	268
<b>Larsen, Annette:</b> Akutt stråleskade i tarm: Ny diagnostikk og forebygging av bivirkninger i tarm. (Korttidsstipend)	253
<b>Lien, Ernst:</b> Endocrine treatment of breast cancer. Predictors of treatment outcome and tailored therapy (Forskningsprosjekt)	347
<b>Lorens, James:</b> Multiple Roles for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Tumor Formation and Metastasis (Forskningsprosjekt)	349
<b>Lønning, Per:</b> Molekylærbiologiske undersøkelser av brystkreftsvulster og maligne melanomer for identifikasjon av genforandringer som gir behandlingsresistens samt utvikling av metastaser. (Forskningsprosjekt)	351
<b>Salvesen, Helga:</b> Studies of pathogenesis, prognostic factors and treatment in gynecologic cancer. (Forskningsprosjekt)	373
<b>Saraste, Jaakko:</b> Cellular functions of a novel Golgi-bypass pathway: role in the transport of disease-related proteins (Forskningsprosjekt)	375
<b>Steinbakk, Anita:</b> Prevention of over- and undertreatment of endometrial hyperplasia (Forskerutdanning - dr.grad)	233
<b>Straume, Oddbjørn:</b> Human tumor dormancy and the angiogenic switch (Utenlandsstipend)	406

<b>Thorsen, Frits:</b> Studie av biologiske effekter etter Stråleknivbehandling av maligne hjernesvulster (Forskningsprosjekt)	381
<b>Varhaug, Jan:</b> Cancer thyreoideae - Molekylærbiologi og klinikk (Forskningsprosjekt)	384
<b>Viste, Asgaut:</b> Prevention and treatment of gastric cancer by bioactive fatty acids (Forskningsprosjekt)	387
<b>Aarhus, Mads:</b> Molecular profiling of human benign intracranial tumors (Forskerutdanning - dr.grad)	246

## Ophthalmology Side

<b>Hartveit, Espen:</b> Regulation of AMPA receptors by hyperglycemia in the retina (Forskningsprosjekt)	321
<b>Mellgren, Anne:</b> Funksjonelle aspekter og molekylære endringer ved arvelige øyesykdommer (Forskningsprosjekt)	356
<b>Rødahl, Eyvind:</b> Function and regulation of nectin-1 in retinal and nervous system morphogenesis (Forskningsprosjekt)	370
<b>Rødahl, Eyvind:</b> Synshemning hos barn og unge under 20 år i Norge (Forskningsprosjekt)	369

## Ortopedics Side

<b>Engesæter, Lars:</b> Medfødt hofteladdsdysplasi og risiko for tidlig coxartrose (Forskningsprosjekt)	309
<b>Høl, Paul: Biomaterials:</b> Clinical consequences of implant degradation (Forskerutdanning - postdoc)	265
<b>Mustafa, Kamal:</b> Tissue engineering in bone defects: Development of porous copolymer scaffolds stimulating stem cell growth and bone regeneration (Forskningsprosjekt)	359

## Otorhinolaryngology Side

<b>Maat, Robert:</b> Anstrengelsesutløst pustebesvær på grunn av larynxdysfunksjon, utredning og behandling (Forskerutdanning - dr.grad)	214
--	-----

## Pathology Side

<b>Baak, Johannes:</b> Identification of cervical HSILs that regress (Kortidsprosjekt)	396
<b>Immervoll, Heike:</b> Molekylære mekanismer og stamcellemarkører ved kreft i bukspyttkjertelen (Forskerutdanning - dr.grad)	198
<b>Knappskog, Per:</b> Helgenomisk SNP-analyse: Fra identifikasjon av nye sykdomsgener til funksjonell genomforskning (Forskningsprosjekt)	343
<b>Lærum, Ole:</b> Cancer-stromale interaksjoner ved tidlig invasiv kreft i gastrointestinaltractus (Forskningsprosjekt)	350
<b>Stefansson, Ingunn:</b> Angiogenese og tumor-vaskulære interaksjoner ved endometriecancer (Forskerutdanning - postdoc)	275

## Pediatrics Side

<b>Andreassen, Andreas:</b> Venepunksjon versus hæl-lansett ved blodprøvetaking hos nyfødte (Forskningsprosjekt)	284
<b>Berg, Ansgar:</b> Rasjonale for væsketerapi og inotropisk støtte hos nyfødte	290



premature barn med hypotensjon (Forskningsprosjekt)

**Júlíusson, Pétur:** Vekststudien i Bergen - Anthropometrisk studie av friske norske barn (Forskerutdanning - dr.grad) 199

**Leveresen, Katrine:** Prosjekt ekstrem prematuritet - oppfølging ved 5 års alder (Forskerutdanning - dr.grad) 203

**Lie, Rolv:** Studier av genetikk og miljøfaktorer for leppe- og ganespalte (Utenlandsstipend) 404

**Martinez, Aurora:** Therapeutic approaches for the correction of misfolding mutations (Forskningsprosjekt) 354

**Moster, Dag:** Perinatale faktorer påvirkning på voksenlivet. (Forskningsprosjekt) 358

**Odberg, Morten:** Hordaland prosjektet lav fødselsvekt, unge voksne: Mental og somatisk helse (Forskningsprosjekt) 365

<b>Psychiatry &amp; Clinical Psychology</b>	<b>Side</b>
<b>Arnestad, Helga:</b> Spilleavhengighet. Måling, personlighet og behandling (Forskerutdanning - dr.grad)	148
<b>Bramham, Clive:</b> Translational Psychiatry: The BDNF hypothesis of synaptic plasticity and depression (Forskningsprosjekt)	300
<b>Danielsen, Yngvild:</b> Childhood obesity. Characteristics and treatment. (Forskerutdanning - dr.grad)	161
<b>Duric, Nezla:</b> Neurofeedback i behandling av ADHD (Strategiske midler - prosessmidler)	416
<b>Ehrt, Uwe:</b> Depresjon ved Parkinsons sykdom (Forskerutdanning - dr.grad)	165
<b>Fernø, Johan:</b> Lipogenic effects of psychotropic drugs: Mechanisms of clinical relevance (Forskerutdanning - postdoc)	262
<b>Haug, Thomas:</b> Behandling av sosial fobi og panikkelidelse med en trinnvis behandlingsmodell (Forskerutdanning - dr.grad)	183
<b>Havik, Odd:</b> Regionalt forskningsnettverk - angst (Strategiske midler - forskningsprogram)	426
<b>Heiervang, Einar:</b> Angstnettverket - Angst hos barn og voksne (Strategiske midler - forskningsprogram)	426
<b>Hove, Oddbjørn:</b> Epidemiologisk undersøkelse av psykiske lidelser hos voksne med psykisk utviklingshemming (Forskerutdanning - dr.grad)	190
<b>Ho-Yen, Signe:</b> Depression in the postnatal period, differences in prevalence, risk factors and health care seeking practice for Norwegian and Nepali women (Forskerutdanning - dr.grad)	191
<b>Hugdahl, Kenneth:</b> Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MR imaging (Forskningsprosjekt)	324
<b>Hugdahl, Kenneth:</b> Integrated neuroscience and psychiatric disorders (Strategiske midler - sterke miljøer)	427
<b>Johannessen, Jan:</b> Regionalt forskningsnettverk - psykose (Strategiske midler - forskningsprogram)	430
<b>Jørgensen, Hugo:</b> Bergen psykoseprosjekt (Korttidsprosjekt)	398
<b>Jørgensen, Hugo:</b> En prospektiv kohortstudie av pasienter innlagt i psykiatrisk akuttmottak (PAM) i Helse Bergen, med særlig vekt på problemer knyttet til selvmordsrisiko (Forskningsprosjekt)	339
<b>Kessler, Ute:</b> Depresjonsnettverket - Treatment resistant depression in bipolar disorder (Strategiske midler - forskningsprogram)	432

<b>Larsen, Tor:</b> Psykosenetverket - TIPS 3, rusindusert psykoseprosjekt (Strategiske midler - forskningsprogram)	<b>433</b>
<b>Lund, Anders:</b> Regionalt forskningsnettverk - stemningslidelser (Strategiske midler - forskningsprogram)	<b>436</b>
<b>Lunde, Linn-Heidi:</b> Kronisk smerte hos eldre - psykologisk utredning og behandling (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>205</b>
<b>Norman, Elisabeth:</b> Intuition and mental health (Forskerutdanning - postdoc)	<b>273</b>
<b>Reme, Silje:</b> What works for whom. Motivation, beliefs, psychological problems, and subjective health complaints in a population of low back pain patients (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>226</b>
<b>Rongve, Arvid:</b> Demensprosjektet på Vestlandet. (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>227</b>
<b>Steen, Vidar:</b> Susceptibility genes for schizophrenia and bipolar disorder: Translating functional genomics to clinical psychiatry (Forskningsprosjekt)	<b>376</b>
<b>Vaage, Aina:</b> En etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger i Norge (Forskningsprosjekt)	<b>388</b>
<b>Ødegaard, Ketil:</b> Treatment resistant depression in bipolar disorder - A randomized controlled trial of electroconvulsive therapy (Forskerutdanning - postdoc)	<b>281</b>
<b>Årsland, Dag:</b> A double-blind, placebo-controlled multicentre trial of memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies (Forskningsprosjekt)	<b>393</b>
<b>Årsland, Dag:</b> DEMVEST (Strategiske midler - spesielle satsinger)	<b>455</b>
<b>Årsland, Dag:</b> DEMVEST-Demensstudien på Vestlandet (Forskningsprosjekt)	<b>394</b>

### **Public, Environmental & Occupational Health** **Side**

<b>Sivertsen, Åse:</b> Severity of oral clefts and familial recurrence risk; a population-based cohort study (Korttidsstipend)	<b>258</b>
<b>Øyen, Nina:</b> Folkesykdommer i Danmark - Norge (Forskningsprosjekt)	<b>391</b>

### **Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging** **Side**

<b>Beyer, Mona K.:</b> Hjerneatrofi ved Parkinsons sykdom (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>149</b>
<b>Rørvik, Jarle:</b> MR nyrer med funksjonell avbildning - en tverrfaglig satsning (Forskningsprosjekt)	<b>371</b>
<b>Taxt, Torfinn:</b> Voxel specific blind estimation of perfusion parameters in leaky capillaries (Forskningsprosjekt)	<b>380</b>

### **Rehabilitation** **Side**

<b>Lybæk, Helle:</b> Anvendelse af mikromatriseteknologi ved psykomotorisk utviklingshæmning (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>207</b>
<b>Moi, Asgjerd:</b> Opplevelse av livskvalitet hos pasienter som har gjennomgått brannskader (Korttidsstipend)	<b>254</b>

### **Respiratory diseases and allergy** **Side**

<b>Bakke, Per:</b> Chronic respiratory disease; Genes and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Forskningsprosjekt)	<b>288</b>
---	------------

<b>Eagan, Tomas Lind:</b> Systemiske inflammasjonsmarkører ved KOLS (Forskerutdanning - postdoc)	<b>269</b>
<b>Grydeland, Thomas:</b> High resolution computed tomography (HRCT) of thorax in patients with COPD; relationship to lung function and respiratory symptoms (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>174</b>
<b>Gulsvik, Amund:</b> Lungemedisin (NFR-evaluering) (Strategiske midler - belønning NFR)	<b>420</b>
<b>Lærum, Birger:</b> Astma og allergi hos unge voksne. Grunnleggende faktorer i fosterliv og barndom (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>208</b>
<b>Roth, Kjetil:</b> Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd ved utredning av mistenkt malign sykdom i lungene der forandringene ikke er synlig bronkoskopisk (Korttidsstipend)	<b>255</b>
<b>Svanes, Cecilie:</b> Kvinnelige kjønnshormoner og astma/ allergi (Forskningsprosjekt)	<b>378</b>
<b>Voll-Aanerud, Marianne:</b> Health related quality of life related to respiratory symptoms and COPD (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>243</b>

## **Rheumatology** **Side**

<b>Bolstad, Anne:</b> The role of Lymphotoxin beta (LTB) and LTB receptor in development of salivary gland inflammation in NOD mice; an animal model for Sjögren's syndrome (Forskningsprosjekt)	<b>298</b>
--	------------

## **Surgery** **Side**

<b>Beisland, Christian:</b> Forskningsprogram kirurgi (Strategiske midler - forprosjekt)	<b>408</b>
<b>Helland, Christian:</b> Klinisk, radiologisk og nevropsykologisk evidens for at intrakraniale araknoidale cyster bør opereres (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>185</b>
<b>Sigurdsson, Helgi:</b> Prognose ved avansert rectum cancer, en nasjonal kohortstudie (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>231</b>
<b>Søiland, Håvard:</b> Brystkreft, ApoD og andre prognostiske faktorer - en klinisk, prognostisk og kvantitativ molekylærpatologisk studie. (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>236</b>
<b>Søndena, Karl:</b> Insidens, mortalitet, diagnostikk og behandling av gallestenssykdom (Strategiske midler - prosessmidler)	<b>444</b>

## **Urology & Nephrology** **Side**

<b>Hultstrøm, Michael:</b> Chronic Inflammation and Fibrosis of the Kidney in Hypertension (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>193</b>
<b>Leh, Sabine:</b> Kronisk nyresvikt: Patogenese og behandlingsopsjoner (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>202</b>
<b>O'Donnell, Máire:</b> Legesøkningsatferd og pasientpreferanser for valg av behandling belyst ved tilstanden urinkontinens hos kvinner (Forskerutdanning - dr.grad)	<b>218</b>
<b>Vikse, Bjørn:</b> Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn (Korttidsprosjekt)	<b>400</b>
<b>Vågnes, Øyvind:</b> G-protein coupled receptors in hypertension (Forskerutdanning - postdoc)	<b>280</b>

## Medisinske kvalitetsregistre

Rapportert av	Navn på registeret	Oppstart
Strålekniv	Resultater av stråleknivsbehandling for intrakranielle svulster og karmalformasjoner	2006
Episkleral brachyterapi	Pasienter behandlet med episcleral brachyterapi eller enukleasjon ved Haukeland Universitetssykehus fra 1993	2005
Kompetansesenter i sykehushygiene	Infeksjonsregistreringssystem i Helse Vest	2003
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	Nasjonalt Register for Leddproteser	1987
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	Nasjonalt Hoftebruddregister	2005
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	Nasjonalt Korsbåndsregister	2004
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	Nasjonalt porfyriregister	2002
Standard allogen benmargstransplantasjon	Rapporterer til EBMT både forløp av enkeltpas. samt samlet oversikt over aktiviteten.	1980
Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi	Det Norske Nyrebiopsiregister	1988
Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling	Nasjonalt register for hjemmerespiratorbehandling	2004
Kompetansesenter i lindrende behandling	PallReg, Nasjonalt register over palliative virksomheter	2007
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	Norsk MS Register og Biobank	2001
Behandling av barn med leppekjev-ganespalte	Behandling av barn med LKG	1999
Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)	Airdoc- registrering av luftambulanseoppdrag i Helse Vest - oppgradert	2000

## Forskningsbiobanker

Rapportert av	Biobankens navn eller betegnelse	Oppstart
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri	2002
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin hos friske	2004
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	Utskillelse av porfyrinforstadier og porfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri	2004
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	Biobank for Nasjonalt porfyriregister	2002
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)	Erytropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter	2007
Standard allogen benmargstransplantasjon	U.s.av cellulær imm.v/immunsvikt etter STC-transpl.SHD ref.05/1381TSP.Personopplysn.NSD 12370.Reg.etisk komite:III nr.126.1	2005
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	Norsk MS Register og Biobank	2007
Senter for genterapi	Blod og tumormateriale for undersøkelse av virknings- og resistensmekanismer for cellegift og hormonbehandling	1991

## Avlagte doktorgrader 2007

Navn	Avlagt	Kandidatens fagbakgrunn	Hovedveileder
Ane Johannessen	november 2007	Samfunnsvitenskap	Amund Gulsvik
Annette Larsen	februar 2007	Medisin	Olav Dahl
Bettina Riedel	februar 2007	Medisin	Per Magne Ueland
Bjørn Bertelsen	januar 2007	Medisin	Ole Didrik Lærum
Bjørn Blomberg	mai 2007	Medisin	Langeland Nina
Carmen Cristea Janvin	januar 2007	Psykologi	Dag Årsland
Cecilie Brekke Rygh	juni 2007	Naturvitenskap	Frits Thorsen
Clara Gram Gjesdal	november 2007	Medisin	Grethe Tell
Elisabeth Ersvær	februar 2007	Naturvitenskap	Øystein Bruserud
Geir Hallan	januar 2007	Medisin	Leif Ivar Havelin
Gro Gausdal	desember 2007	Naturvitenskap	Bjørn Tore Gjertsen
Hiwa Målen	desember 2007	Naturvitenskap	Harald Wiker
Hoang, T.T.V.	februar 2007	Naturvitenskap	Gunnar Mellgren
Ina Hjelland	april 2007	Medisin	Trygve Hausken
Inge Andre Rasmusen jr.	juni 2007	Medisin	Asta Håberg
Ingeborg M. Bachmann	mai 2007	Medisin	Lars A. Akslen
Johan Fernø	mai 2007	Naturvitenskap	Vidar M. Steen
Karel Kier-Jan Kuiper	mars 2007	Medisin	Jan Erik Nordrehaug
Karin Monstad	september 2007	Økonomi	Kjell Salvanes
Kristian Flikka	oktober 2007	Naturvitenskap	Ingvar Eidhammer
Line Wergeland	september 2007	Naturvitenskap	Bjørn Tore Gjertsen
Marte Rusten	november 2007	Naturvitenskap	Marit Bakke
Mathula Thangarajh	april 2007	Medisin	Roland Jonsson
Maurits van den Noort	desember 2007	Psykologi	Kenneth Hugdahl
Michaela Dreetz Gjerstad	juni 2007	Medisin	Jan Petter Larsen
Mona K Beyer	november 2007	Medisin	Dag Aarsland
Nanna Figved	november 2007	Medisin	Dag Aarsland
Odd Bjarte Nilsen	mars 2007	Økonomi	Frank Asche
Ole Johan Halvorsen	november 2007	Medisin	Lars A Akslen
Oleg Tsinkalovsky	april 2007	Medisin	Ole Didrik Lærum
Per Øystein Sakariassen	februar 2007	Naturvitenskap	Per Øyvind Enger
Petter Quist-Paulsen	april 2007	Medisin	Frode Gallefoss
Stian Knappskog	mars 2007	Naturvitenskap	Per Eystein Lønning
Tambudzai Kanhema	april 2007	Naturvitenskap	Clive Bramham
Tine Veronika Karlsen	januar 2007	Naturvitenskap	Helge Wiig
Tom Eichele	november 2007	Medisin	Kenneth Hugdahl
Tor Magne Madland	desember 2007	Medisin	Johan G. Brun
Ulrike Waje-Andreassen	desember 2007	Medisin	Christian A. Vedeler
Vidar Staalesen	februar 2007	Naturvitenskap	Per Eystein Lønning
Åse Sivertsen	november 2007	Medisin	Rolv Terje Lie

## Manglende rapportering

Noen prosjekter som har fått forskningsmidler fra Helse Vest i 200t, har ikke sendt rapport gjennom tilsendt lenke til rapporteringsskjema. For at rapportering skal kunne foregå på riktig måte, er sekretariatet avhengig av oppdaterte e-postadresser, og det er prosjektleders ansvar å melde endringer, noe som også blir påpekt i tildelingsbrevene.

Følgende prosjekter ikke levert (egen) rapport, med begrunnelse der vi har informasjon om dette:

Forskerutdanning – dr.grad, 911159: *Kirurgiske tilganger til hofteladdet og resultat av hofteprotesekirurgi*. Prosjektansvarlig: **Astvaldur Johann Arthursson**, Helse Stavanger HF.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse.

Strategiske midler – spesielle satsinger, 911244: *Predictive quantitative molecular analysis of the clinical behavior and therapy response og prolifelative, hyperplastic and neoplastic endometrium*. Prosjektansvarlig: **Jan Baak**, Helse Stavanger HF.

- Begrunnelse: Rapporteringsformatet passer ikke til ønsker rapportering (ønsker å inkludere bilder, figurer og tabeller)

Forskerutdanning – dr.grad, 911258: *V1a-receptor and genetic hypertension*. Prosjektansvarlig: **Elisabeth Vaagen Samsøe**, Universitetet i Bergen.

- Manglende rapportering grunnen permisjon/sykmelding. Vil rapportere senere, og rapporten vil etter hvert gjenfinnes på <http://forskningsprosjekter.ihelse.net>

Forskerutdanning – dr.grad, 911325: *Maternal neurological disease as a risk factor for pregnancy, delivery and adverse perinatal outcome*. Prosjektansvarlig: **Gyri Veiby**, Helse Bergen HF.

- Manglende rapportering grunnen permisjon/sykmelding. Vil rapportere senere, og rapporten vil etter hvert gjenfinnes på <http://forskningsprosjekter.ihelse.net>

Korttidsprosjekt, 911331: *Svangerskapsutfall som prediktor for mental helse og fertilitet-ein klinisk relevant studie på data fra Medisinsk fødselsregister og Den norske mor og barn-undersøkelsen*.

Prosjektansvarlig: **Eva Biringer**, Helse Fonna HF.

- Manglende rapportering grunnen permisjon/sykmelding. Vil rapportere senere, og rapporten vil etter hvert gjenfinnes på <http://forskningsprosjekter.ihelse.net>

**ISSN 1502-6140**

**ISBN 978-82-8045-017-3**