

FORSKNINGSPROSJEKTER - NASJONALE TJENESTER - REGIONALE KOMPETANSESENTRER



# Faglig rapportering 2011

## HELSE VEST



**Lerfald S, Thorstensen RC**

***Faglig rapportering 2011: Forskningsprosjekter,  
nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre***

**KKF Forskningsrapport 2012-02, ISBN 978-82-8045-024-1**

**Trykk: Bergen Grafisk AS**  
**1. opplag: 200 eksemplarer**  
**Elektronisk versjon, Det regionale samarbeidsorganet.**  
**<http://samarbeidsorganet.helse-vest.no>**

**Illustrasjon: [www.colourbox.com](http://www.colourbox.com)**

**Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning**  
**Sekretariatet for Det regionale samarbeidsorganet**  
**Paviljongen**  
**Haukeland universitetssjukehus**  
**N-5021 Bergen, Norway**  
**Telefon + 47-55975535**  
**Telefax + 47-55976088**  
**E-post: [forskning@helse-vest.no](mailto:forskning@helse-vest.no)**

**ISSN 1502-6140**  
**ISBN 978-82-8045-024-1**

## Forord

Helse Vest har i 9 år benyttet elektronisk rapporteringssystem for faglig årsrapportering. Dette gir en unik mulighet til å aggregere innsamlede data og følge utviklingen over år.

Rapporten er som tidligere år, basert på elektronisk innsamlet informasjon fra nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre, samt fra forskningsprosjekter som har mottatt midler fra Helse Vest i 2011.

Rapportene fra nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre er samlet på en egen nettside med data fra og med 2007: <http://hoyspesial.ihelse.net>. Nytt av året er at Helsedirektoratet også benytter seg av eRapport når de gjør sin vurdering av de nasjonale tjenestene, og direktoratets vurdering vil følge rapporten i nettportalen.

De innrapporterte opplysningene fra forskningsprosjektene er tilgjengelig i et søkbart forskningsregister som inneholder data fra Helse Vest fra og med 2003. Registeret er offentlig tilgjengelig på følgende nettside: <http://forskingsprosjekter.ihelse.net>.

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning v/seniorrådgiver Sølvi Lurfald og spesialrådgiver IS Reidar Thorstensen har det redaksjonelle ansvaret for *Faglig rapportering 2011*.

Helse Vest RHF  
30. januar 2012

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

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

<b>Forord .....</b>	<b>3</b>
---------------------	----------

## **Del 1: Hovedinntrykk fra rapporteringen 2011**

<b>Hovedinntrykk - forskningsprosjekt, nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre ...</b>	<b>16</b>
Tidsskrift.....	17
Kreditering.....	18
Årets topplister .....	19
<b>Nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre.....</b>	<b>20</b>
Nettportalen .....	20
Faglig forankring .....	20
Forskning .....	21
Forskningsprosjekter og – nettverk .....	22
Undervisning, informasjons- og veiledningsvirksomhet.....	23
Kvalitetsverktøy.....	23
Årets topplister for nasjonale og regionale tjenester .....	24
<b>Helse Vests forskningsmidler 2011 .....</b>	<b>25</b>
Sluttrapporter .....	25
Prosjektyper og vitenskapelig produksjon .....	25
Klassifisering av prosjektene.....	27
Tilknytning til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre .....	32
Bruk av data fra godkjente nasjonale kvalitetsregistre .....	32
Finansiering av forskningsprosjektene .....	33
Administrasjon av prosjektene .....	34
Lover og forskrifter .....	34
<b>Belønningsmidler for forskningsproduksjon .....</b>	<b>36</b>

## **Del 2: Nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre 2011**

### **Nasjonale behandlingstjenester**

Nasjonal behandlingstjeneste for avansert brannskadebehandling .....	38
Nasjonal behandlingstjeneste i strålekniv.....	41
Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling.....	43
Nasjonal behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere .....	45

### **Flerregionale behandlingstjenester**

Flerregional behandlingstjeneste for episkleral brachyterapi .....	47
Flerregional behandlingstjeneste for usikker somatisk kjønnsutvikling.....	50
Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte .....	52
Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon .....	55

### **Nasjonale kompetansetjenester**

Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling .....	57
Nasjonal kompetansetjeneste i vestibulære sykdommer .....	60
Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose .....	63
Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS) .....	66
Nasjonal kompetansetjeneste for trope- og importsykdommer .....	69

Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd .....	71
Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.....	73
Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB) .....	75
Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno).....	78
Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten .....	81

### **Regionale kompetansesentre**

Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri .....	83
Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling .....	85
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft .....	88
Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene .....	90
Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning .....	92
Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS) .....	94
Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering .....	97
Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR) .....	100
Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM) .....	102

### **Andre sentre**

Senter for genterapi .....	104
Norsk senter for maritim medisin .....	106

## **Del 3: Forskningsprosjekter, årsrapporter 2011**

### **Forskerutdanning - doktorgrad**

Janice <b>Andersen</b> .....	110
Åse <b>Berg</b> .....	111
Linda <b>Berg</b> .....	112
Hanne Marit <b>Bjørgaas</b> .....	113
Trine Elholm <b>Bjånesøy</b> .....	114
Alessandro De <b>Bortoli</b> .....	115
Njål <b>Brekke</b> .....	116
Noreen <b>Butt</b> .....	117
Geir Olav <b>Dahle</b> .....	118
Eva <b>Dybvik</b> .....	119
Ingvild Øvstebø <b>Engesæter</b> .....	120
Sveinung <b>Fjær</b> .....	122
Elisabeth <b>Flo</b> .....	123
Håvard <b>Foyn</b> .....	125
Liv Beathe <b>Gansmo</b> .....	126
Karsten <b>Gravdal</b> .....	127

Maria Winther <b>Gunnes</b> .....	129
Hans Jørgen Timm <b>Guthe</b> .....	130
Anniken <b>Hamang</b> .....	131
Thomas <b>Haug</b> .....	132
Arvid Steinar <b>Haugen</b> .....	133
Wenche ten Velden <b>Hegelstad</b> .....	135
Henrik Underthun <b>Irgens</b> .....	136
Nina Louise <b>Jebsen</b> .....	137
Svein Joar Auglænd <b>Johnsen</b> .....	138
Kristin <b>Jonsdottir</b> .....	139
Ute <b>Kessler</b> .....	140
Gøril <b>Knutsvik</b> .....	141
Øyvind <b>Kommedal</b> .....	142
Hans Morten <b>Kristiansen</b> .....	143
Ann-Helen <b>Kristoffersen</b> .....	144
Lene Bjerke <b>Laborie</b> .....	145
Eivind <b>Larssen</b> .....	147
Kristin <b>Laugaland</b> .....	148
Maria Boge <b>Lauvsnes</b> .....	149
Haldis Økland <b>Lier</b> .....	150
Iren Høyland <b>Löhr</b> .....	152
André <b>Madsen</b> .....	153
Bård <b>Mannsåker</b> .....	154
Kjell <b>Matre</b> .....	155
Thegna <b>Mavroconstanti</b> .....	157
Jannike <b>Mohn</b> .....	158
Ane Cecilie <b>Munk</b> .....	159
Craig <b>Myrum</b> .....	160
Bergithe <b>Oftedal</b> .....	161
Ketil <b>Oppedal</b> .....	162
Teresa Maria <b>Osland</b> .....	163
Merete <b>Røthing</b> .....	164
Pirjo-Riitta <b>Salminen</b> .....	165
Ragnar Kvie <b>Sande</b> .....	167
Johannes Cornelis <b>Schrama</b> .....	168
Silje <b>Skrede</b> .....	169
Grete <b>Slettom</b> .....	170
Michael Langballe <b>Storebø</b> .....	171
Lizhi <b>Sun</b> .....	172
Terje <b>Sundstrøm</b> .....	173

Eirik <b>Søfteland</b> .....	174
Hogne <b>Sønnesyn</b> .....	176
Erling <b>Tjora</b> .....	177
Jone <b>Trovik</b> .....	178
Håvard <b>Trønnes</b> .....	180
Dag <b>Tveitnes</b> .....	181
Bente Johanne <b>Vederhus</b> .....	182
Maria <b>Vollsæter</b> .....	183
Marek <b>Wagner</b> .....	184
Gro Janne Henningsen <b>Wergeland</b> .....	185
Stig <b>Wergeland</b> .....	187
Jo Erling Riise <b>Waage</b> .....	189
Sven <b>Young</b> .....	190
Kristian <b>Ytre-Hauge</b> .....	191
Sverre Morten <b>Zahl</b> .....	192

### Forskerutdanning - korttidsstipend

Sigrunn <b>Drageset</b> .....	193
Sonia <b>Gavasso</b> .....	194
Bjørnar <b>Gilje</b> .....	195
Kine <b>Gregersen</b> .....	196
Jill Anette <b>Opsahl</b> .....	197
Petter Schandl <b>Sanaker</b> .....	198
Kai Erik <b>Uleberg</b> .....	199

### Forskerutdanning - postdoktorstipend

Ingvild <b>Aukrust</b> .....	200
Malgorzata <b>Barczyk</b> .....	201
Mona K <b>Beyer</b> .....	202
Benny <b>Bjørkblom</b> .....	204
Cecilie <b>Bredrup</b> .....	205
Dana <b>Cramariuc</b> .....	207
Einar Skulstad <b>Davidson</b> .....	209
Cathrine <b>Ebbing</b> .....	210
Ingvild Sveinsgjerd <b>Fenne</b> .....	211
Marianne Hauglid <b>Flågeng</b> .....	212
Michaela Dreetz <b>Gjerstad</b> .....	213
Ingfrid S. <b>Haldorsen</b> .....	214
Kimberley Joanne <b>Hatfield</b> .....	216

Kristoffer <b>Haugarvoll</b> .....	217
Lars <b>Herfindal</b> .....	218
Ane <b>Johannessen</b> .....	220
Synnøve Lian <b>Johnsen</b> .....	221
Jørg <b>Kessler</b> .....	222
Tarja Annikki Rajalahti <b>Kvalheim</b> .....	223
Johannes <b>Lange</b> .....	224
Helle <b>Lybæk</b> .....	225
Tina <b>Pavlin</b> .....	226
Kari <b>Rostad</b> .....	227
Cecilie Brekke <b>Rygh</b> .....	228
Maria Th Barøy <b>Ræder</b> .....	230
Helge <b>Ræder</b> .....	231
Åse <b>Sivertsen</b> .....	232
Ingunn <b>Stefansson</b> .....	233
Anette <b>Storstein</b> .....	235
Lin <b>Sørensen</b> .....	236
Ingelin <b>Testad</b> .....	238
Øivind Grytten <b>Torkildsen</b> .....	239
Charalampos <b>Tzoulis</b> .....	241
Bjørn Egil <b>Vikse</b> .....	242
Eike <b>Wehling</b> .....	244
Line <b>Wergeland</b> .....	245
Xiang Ming <b>Xu</b> .....	246
Jannike <b>Øyen</b> .....	248

### Flerårige forskningsprosjekter

Lars A. <b>Akslen</b> .....	249
Marit <b>Bakke</b> .....	253
Per Sigvald <b>Bakke</b> .....	254
Christian <b>Beisland</b> .....	256
Ellen <b>Berggreen</b> .....	257
Frode S. <b>Berven</b> .....	258
Martin <b>Biermann</b> .....	260
Rolf <b>Bjerkvig</b> .....	261
Clive <b>Bramham</b> .....	263
Cecilie <b>Bredrup</b> .....	264
Øystein <b>Bruserud</b> .....	266
Olav <b>Dahl</b> .....	268



Kenneth <b>Dickstein</b> .....	272
Elisabeth <b>Ersvær</b> .....	273
Ove <b>Furnes</b> .....	275
Hans-Hermann <b>Gerdes</b> .....	277
Bjørn Tore <b>Gjertsen</b> .....	279
Lise Bjørkhaug <b>Gundersen</b> .....	281
Espen <b>Hartveit</b> .....	283
Stephanie Le <b>Hellard</b> .....	284
Kenneth <b>Hugdahl</b> .....	285
Paul <b>Husby</b> .....	286
Rune <b>Haaverstad</b> .....	287
Jan <b>Haavik</b> .....	289
Karl-Henning <b>Kalland</b> .....	292
Xisong <b>Ke</b> .....	293
Ute <b>Kessler</b> .....	294
Astrid Olsnes <b>Kittang</b> .....	296
Jørgen <b>Krohn</b> .....	297
Aurelia E <b>Lewis</b> .....	298
Ernst A. <b>Lien</b> .....	299
James <b>Lorens</b> .....	301
Astri Johansen <b>Lundervold</b> .....	302
Morten <b>Lund-Johansen</b> .....	304
Per Eystein <b>Lønning</b> .....	305
Trond <b>Markestad</b> .....	309
Aurora <b>Martinez</b> .....	311
Olav <b>Mella</b> .....	313
Gunnar <b>Mellgren</b> .....	314
Dag <b>Moster</b> .....	317
Simon Geir <b>Møller</b> .....	318
Pål Rasmus <b>Njølstad</b> .....	320
Ottar <b>Nygård</b> .....	323
Rolf K. <b>Reed</b> .....	324
Anita <b>Ryningen</b> .....	325
Jørn Vegard <b>Sagen</b> .....	326
Helga B <b>Salvesen</b> .....	327
Jan Sture <b>Skouen</b> .....	330
Cecilie <b>Svanes</b> .....	332
Frits <b>Thorsen</b> .....	334
Jan Erik <b>Varhaug</b> .....	336
Christian A. <b>Vedeler</b> .....	338

Bjørn Egil <b>Vikse</b> .....	340
Ketil <b>Ødegaard</b> .....	343
Nina <b>Øyen</b> .....	344

### **Korttidsprosjekt**

Martin <b>Biermann</b> .....	345
Clara Gram <b>Gjesdal</b> .....	346
Christian A. <b>Helland</b> .....	347
Leiv Magne <b>Hove</b> .....	348
Guri <b>Rørtveit</b> .....	349
Tatjana <b>Sundic</b> .....	350
Rune J. <b>Ulvik</b> .....	351
Knut <b>Wester</b> .....	352

### **Utenlandsstipend**

Ingfrid S. <b>Haldorsen</b> .....	353
-----------------------------------	-----

### **Strategiske satsinger**

#### Fedme - ernæring og kirurgi

Gunnar <b>Mellgren</b> .....	355
Trond <b>Markestad</b> .....	357
Ottar <b>Nygaard</b> .....	359
Villy <b>Våge</b> .....	360

#### Regional helsefaglig forskningssatsing

Monica W <b>Nortvedt</b> .....	361
John Roger <b>Andersen</b> .....	365
Marjolein <b>Iversen</b> .....	366
Anne Kari <b>Aarstad</b> .....	367

#### Bilediagnostikk - MedViz

Odd Helge <b>Gilja</b> .....	369
Martin <b>Biermann</b> .....	372
Eli Renate <b>Grüner</b> .....	373
Ingfrid Salvesen <b>Haldorsen</b> .....	374
Trygve <b>Hausken</b> .....	376
Arvid <b>Lundervold</b> .....	377
Ivan <b>Viola</b> .....	379

Stimuleringsområder

Jon <b>Bolstad</b> .....	380
Miriam <b>Hartveit</b> .....	382
Olav <b>Klausen</b> .....	383
Anette Hylén <b>Ranhoff</b> .....	384

Psykisk helse

Ingvar <b>Bjelland</b> .....	386
Jeanette <b>Bjørke-Bertheussen</b> .....	388
Raman <b>Dhawan</b> .....	389
Friedrike <b>Fritze</b> .....	390
Åsa <b>Hammar</b> .....	391
Odd <b>Havik</b> .....	394
Tone Elise Gjøtterud <b>Henriksen</b> .....	398
Jan Olav <b>Johannessen</b> .....	399
Erik <b>Johnsen</b> .....	402
Ute <b>Kessler</b> .....	403
Tor Kjetil <b>Larsen</b> .....	405
Anders <b>Lund</b> .....	407
Kerstin von <b>Plessen</b> .....	410
Bjarte <b>Stubhaug</b> .....	412
Marius <b>Veseth</b> .....	413
Kjetil <b>Ødegård</b> .....	414

Regional satsing på rusforskning

Are <b>Blomhoff</b> .....	416
Kjersti <b>Egenberg</b> .....	417
Irene <b>Elgen</b> .....	418
Espen <b>Enoksen</b> .....	419
Oddbjørn <b>Hove</b> .....	420
Ola <b>Jøsendal</b> .....	421
Else-Marie <b>Løberg</b> .....	422
Sverre <b>Nesvåg</b> .....	423
Ole C. H. <b>Reusch</b> .....	427
Arvid <b>Skutle</b> .....	428
Finn <b>Trædal</b> .....	429
Amund <b>Aakerholt</b> .....	430

Samhandlingsforskning

Eva <b>Biringer</b> .....	431
Håkon <b>Hofstad</b> .....	433

Rolf <b>Horne</b> .....	434
Kristian <b>Oppedal</b> .....	435
Else C. <b>Rustad</b> .....	436
Ketil J. <b>Ødegaard</b> .....	437
 <u>Prioritering på tvers av kliniske fagområder</u>	
Ole Fridtjof <b>Norheim</b> .....	438
 <u>Forskningsprogram hjerneslag</u>	
Lars <b>Thomassen</b> .....	439
 <u>Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser</u>	
Jan Petter <b>Larsen</b> .....	441

## **Del 4: Forskningsprosjekter, sluttrapporter 2011**

### **Forskerutdanning - doktorgrad**

Solveig Bergliot <b>Glad</b> .....	444
Thomas <b>Grydeland</b> .....	445
Anne <b>Haugstvedt</b> .....	446
Meysan <b>Hurmuzlu</b> .....	448
Liv Bolstad <b>Hysing</b> .....	449
Sabine <b>Leh</b> .....	451
Ingrid <b>Moen</b> .....	453
Anita <b>Steinbakk</b> .....	455
Cecilie <b>Totland</b> .....	457
Stian Langeland <b>Wesnes</b> .....	459

### **Forskerutdanning - postdoktor**

Tine Veronica <b>Karlsen</b> .....	460
Elisabeth <b>Norman</b> .....	461
Tone <b>Sandal</b> .....	463
Jian <b>Wang</b> .....	464

### **Flerårige forskningsprosjekter**

Bjørn <b>Bjorvatn</b> .....	465
Øystein <b>Bruserud</b> .....	467
Emmet Mc <b>Cormack</b> .....	468
Kenneth <b>Dickstein</b> .....	470
Stein Ove <b>Døskeland</b> .....	471

Bjørn Tore <b>Gjertsen</b> .....	473
Steinar <b>Hunskår</b> .....	475
Eystein S. <b>Husebye</b> .....	476
Roland <b>Jonsson</b> .....	478
Karl-Henning <b>Kalland</b> .....	481
Ernst Asbjørn <b>Lien</b> .....	483
Astri <b>Lundervold</b> .....	485
Anne Elisabeth Christensen <b>Mellgren</b> .....	487
Gunnar <b>Mellgren</b> .....	488
Jan Erik <b>Nordrehaug</b> .....	490
Jan Henrik <b>Rosland</b> .....	491
Lars Jørgen <b>Rygh</b> .....	492
Eyvind <b>Rødahl</b> .....	493
Vidar M <b>Steen</b> .....	495
Per Magne <b>Ueland</b> .....	497
Anni <b>Vedeler</b> .....	500
Asgaut <b>Viste</b> .....	501
Anne Margrete <b>Øyan</b> .....	502
Dag <b>Årslund</b> .....	504

## Del 5: Lister og registre

Tematisk oversikt over forskningsprosjektene.....	508
Medisinske kvalitetsregistre knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre	523
Nasjonale medisinske kvalitetsregistre godkjent av HOD pr. desember 2011.....	524
Forskningsbiobanker knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre .....	525
Avlagte doktorgrader 2011 .....	526
Manglende rapportering.....	528

## Tabeller

Tabell 1: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2011 .....	16
Tabell 2: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2011 .....	16
Tabell 3: Topplister innen forfatterskap 2011 – basert på innrapporterte artikler .....	19
Tabell 4: Nasjonale tjenester og regionale sentre - fordelt på kategori og tilhørighet.....	20
Tabell 5: Antall rapporterte, vitenskapelige artikler pr type tjeneste, 2011 .....	21
Tabell 6: Kvalitetsverktøy og etableringstidspunkt .....	23
Tabell 7: Forskningsprosjektene etter prosjekttipe og rapporteringsform - 2011.....	26
Tabell 8: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2011, prosjekter .....	26
Tabell 9: Antall rapporter etter ansvarlig institusjon og rapporteringsform mv.....	26
Tabell 10: Forskningsmidler pr fagfelt og forskningskategori – andel av forskningsmidler.....	31
Tabell 11: Vitenskapelige publikasjoner pr fagfelt og forskningskategori – andel av totalt antall .....	31
Tabell 12: Administrasjon av prosjektene - midler i millioner av kroner etter regnskapsinstitusjon .....	34
Tabell 13: Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn, 2007 – 2011 .....	527

**Figurer**

Figur 1: Vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner 2003 – 2011 .....	17
Figur 2: Forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale tjenester, andel samarbeid 2011 .....	22
Figur 3: Andel av forskningsmidler fordelt på forskningskategori – 2011 .....	28
Figur 4: NFR pilotstudie, sammenligning av hovedkategorier.....	28
Figur 5: Andel kliniske intervensjonsstudier etter utstrekning – 2011 .....	29
Figur 6: Forskningsmidler etter fagfelt - intervensjonsstudier og andre studier (mill. kroner) .....	29
Figur 7: Prosjektmidler fordelt på strategiområdene – 2011 .....	32
Figur 8: Finansieringskilder for alle forskningsprosjekter (kr. 252,8 mill.) .....	33
Figur 9: Forskning på mennesker og helseopplysninger - andel rapporter, artikler og midler .....	35
Figur 10: Forskning på humant biologisk materiale - andel rapporter, artikler og midler .....	35
Figur 11: Forsøksdyr i forskning - andel rapporter, artikler og midler .....	35
Figur 12: Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn - andel av totalt antall pr. år. ....	527

**Del 1:**

**Hovedinntrykk fra rapportering 2011**

## Hovedinntrykk – forskningsprosjekter, nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre

Innledningsvis presenteres hovedtrekk fra årsrapportene 2011 fra forskningsprosjekter, nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre i Helse Vest. Prosjekter og tjenester<sup>1</sup> blir senere presentert hver for seg, både i form av hovedinntrykk fra hvert av de to områdene, og som rapporter fra hver enkelt tjeneste (del 2) og prosjekt (del 3 og 4).

Av hovedinntrykk fokuseres det i første rekke på vitenskapelig produksjon, som bl.a. måles i antall vitenskapelige artikler, dvs. artikler registrert som vitenskapelige artikler i PubMed samt avlagte doktorgrader.

**Hovedkonklusjon:** Resultatet fra 2011-rapporteringen viser en nedgang i antall rapporterte vitenskapelige artikler på 3,3 %, og en nedgang i antall rapporterte doktorgrader på over 30 %. Rapportens del 5 inneholder en oversikt over de innrapporterte doktorgradene, med tilleggsinformasjon om doktorandens faglige bakgrunn og hovedveileders navn.

**Tabell 1: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2011**

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

**Tabell 2: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2011**

	Vitenskapelige artikler		Doktorgrader	
	Rapportert	Forskjellige <sup>2</sup>	Rapportert	Forskjellige <sup>1</sup>
Tjenester	271	249	19	17
Prosjekter	604	384	49	32
Totalt	875	<b>545</b>	68	<b>42</b>

Tallet på rapporterte doktorgrader er det laveste siden 2007, og i dette tidsrommet har antallet rapporter og midler økt. Tallet på disputaser ved UiB var i 2011 totalt sett det høyeste noensinne, mens tallet på disputaser med Helse Vest-stipendiater var vesentlig lavere enn i rekordåret 2010. Det har også vært svingninger tidligere, og det er derfor vanskelig å trekke noen konklusjon om årets tall på rapporterte doktorgrader. En mulig årsak til nedgangen i antall vitenskapelige artikler kan være at flere nasjonale kompetansetjenester er avviklet i løpet av 2011 med den følge at de heller ikke har levert årsrapport, og noen av disse har hatt en stor forskningsproduksjon. Et langt lavere antall rapporterte

<sup>1</sup> Tjenester vil bli benyttet som fellesbetegnelse for nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre.

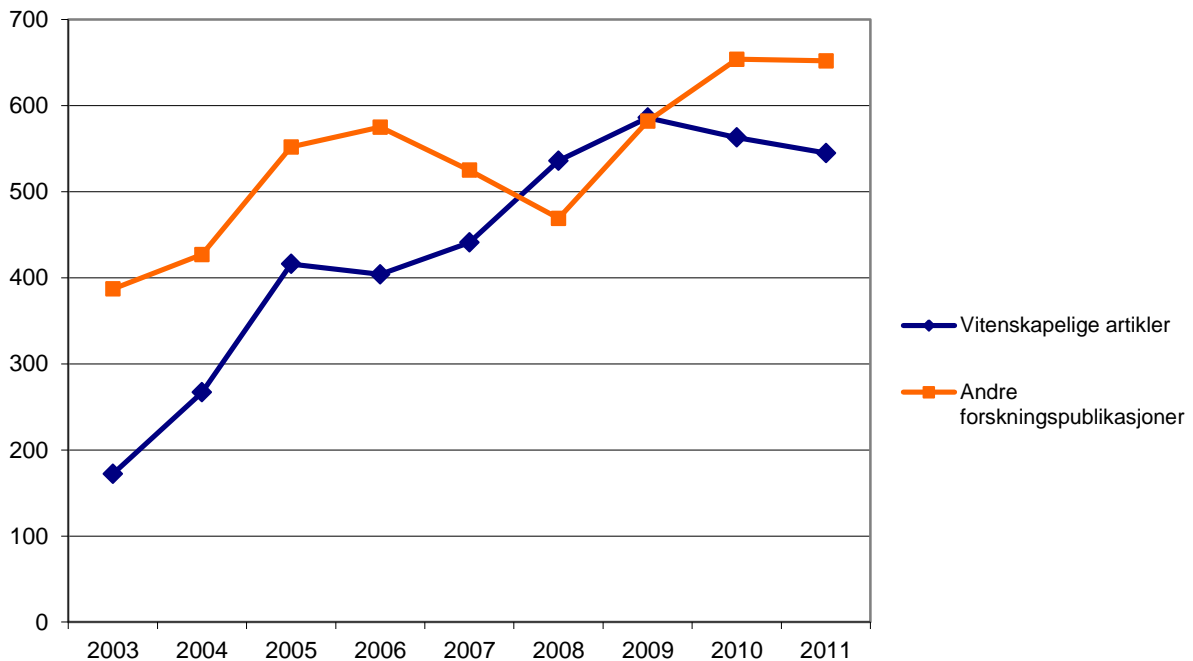
<sup>2</sup> Tallene i kolonnene merket "Forskjellige" kan ikke summeres, fordi flere artikler og doktorgrader er innmeldt fra både prosjekter og tjenester, noe som for øvrig er en indikasjon på forskningssamarbeid.



doktorgrader kan være en annen årsak til nedgangen ettersom stipendiatene i stor grad publiserer samme året som de gjennomfører disputasen.

Innsamling av forskningsproduksjonsdata har vært lik siden den elektroniske rapporteringen startet i 2003, foruten om at årene 2010 og 2011 også inkluderer sluttrapporter. Sluttrapportering innebærer at man også fanger opp noe forskningsproduksjon etter at finansieringen fra Helse Vest er avsluttet. Dette er en vesentlig forskjell fra rapporteringen tidligere år. Figur 1 viser utviklingen i antall rapporterte unike vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner<sup>3</sup> de siste 9 årene. Figuren sier altså noe om omfanget av rapporteringen, og ikke noe om forholdet mellom midler og publikasjoner.

**Figur 1: Vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner 2003 – 2011**



## Tidsskrift

Til sammen rundt 3500 forfattere fordelt på 545 publikasjoner, dvs. i gjennomsnitt ca. 6,5 forfattere pr. vitenskapelig artikkel. Dette er en reduksjon i gjennomsnittlig antall forfattere etter flere års økning.

Fire artikler har kun én forfatter, mens en artikkel hadde hele 244 forfattere. Det er spesielt mange forfattere på publikasjoner i de høyest rangerte, internasjonale tidsskriftene. eRapport henter automatisk inn opplysninger om rapporterte vitenskapelige artikler fra PubMed. PubMed tar med navn på alle forfattere når forskningsgrupper er angitt på forfatterlisten til publikasjonen. Det er publisert i 352 forskjellige tidsskrift.

Tidsskriftene er inndelt i tre nivåer<sup>4</sup>, der nivå 2 utgjør topptidsskrifter innen hvert fagområde. I tillegg finnes nivå 2A som består av seks generelle topptidsskrifter. De sistnevnte genererer belønningssmidler fra Det regionale samarbeidsorganet, jf. retningslinjer for dette på samarbeidsorganets nettside:

<sup>3</sup> Publikasjoner som ikke finnes i PubMed.

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

<http://samarbeidsorganet.helse-vest.no>. Nytt av året er at JAMA har erstattet PNAS i kategorien 2A.

Nedenfor gis en oversikt over tidsskriftene med fire eller flere rapporterte artikler. Tidsskrift i kategori 2 og 2A er uthevet. For første gang er ikke Legeforeningens tidsskrift på topp av listen.

#### Liste 1: Oversikt over tidsskrift med flest publikasjoner

Acta Orthop	15	Eur Arch Otorhinolaryngol	5
PLoS One	13	Acta Paediatr	5
Tidsskr Nor Lægeforen	13	Acta Oncol	4
Scand J Immunol	8	J Nutr	4
Mov Disord	6	<b>Thorax</b>	<b>4</b>
Int J Geriatr Psychiatry	6	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	4
Int Marit Health	6	<b>Clin Cancer Res</b>	<b>4</b>
<b>Neurology</b>	<b>5</b>	Scand J Gastroenterol	4
J Affect Disord	5		

### Kreditering

Forskningsmidlene Det regionale samarbeidsorganet forvalter er knyttet til forskningsproduksjon tidligere år. Forskningsproduksjonen måles i antall vitenskapelige artikler i godkjente publiseringskanaler samt doktorgrader utført eller finansiert av et helseforetak i et omfang på minst 50 %.

Det er rapportert inn 545 unike artikler i eRapport. Alle rapporterte artikler er koblet til et PubMed-identifikasjonsnummer. I september 2011 gjennomførte alle helseforetak prøverapportering i Cristin for 2010, og ordinær rapportering for 2011 har frist 30. mars 2012. Vi kan derfor ikke på nåværende tidspunkt si noe om hvor stor uttelling i publikasjonspoeng de vitenskapelige artiklene innrapportert via eRapport vil gi for Helse Vests. Gjennom å sammenligne data innrapportert til NIFU fra tidligere år med opplysninger fra eRapport fra tidligere år, vet vi at rundt halvparten av artiklene innrapportert via eRapport vil gi uttelling. I rapporteringsskjemaet går det klart frem at kun forskningsproduksjon som er et resultat av de regionale forskningsmidlene skal rapporteres. Videre er retningslinjene for forfatteradressering klargjort gjennom blant annet gjennom tildelingsbrev og på samarbeidsorganets nettsider. Årsakene til at kun rundt halvdel av de innrapporterte artiklene gir uttelling for midlene samarbeidsorganet forvalter er sammensatte, men fordeler seg på følgende tre hovedkategorier:

1. Forskerne oppgir ikke en forfatteradresse til et helseforetak/sykehus i regionen. Samarbeidsorganets retningslinjer for forfatteradressering er publisert på: <http://samarbeidsorganet.helse-vest.no/> under menypunktet for retningslinjer.
2. En del av publikasjonene er ikke publisert i godkjente publiseringskanaler og gir derfor ikke uttelling. Hovedårsaken til at en publiseringskanal ikke er godkjent er at tidsskriftet ikke har, eller ikke har tilfredsstillende rutiner for fagfelleevaluering.
3. PubMed indekserer i økende grad andre forskningspublikasjoner enn vitenskapelige artikler, og noen forskere rapporterer disse ved å importere dem fra PubMed. Årsaken til dette er ikke klargjort, men henger trolig sammen med at det er enklere og mindre arbeidskrevende for forskerne å rapportere publikasjoner i kategorien vitenskapelige artikler, da opplysningene i et slikt tilfelle vil innhentes automatisk fra PubMed i stedet for en manuell registrering av forfattere, tittel og forlag/tidsskrift.

Når vi ser på den totale forskningsproduksjonen til helseforetakene i regionen ser vi at om lag 1/3 av de vitenskapelige artiklene finnes igjen i årsrapportene i eRapport. Det innebærer at en betydelig andel av forskningsproduksjonen i foretakene får et økonomisk bidrag gjennom de regionale

forskningsmidlene. Forskningsmidlene samarbeidsorganet forvalter skal være et bidrag til å styrke forskningsaktiviteten i helseforetakene, ikke fullfinansiere denne. Det ser ut til at denne målsetningen oppfylles.

## Årets topplister

Det er rundt 450 forskjellige førsteforfattere blant de innrapporterte artiklene. I tillegg til de som kommer inn på årets toppliste (fra om med tre publikasjoner som førsteforfatter), er det ytterligere drøyt 65 forskere som har to publikasjoner som førsteforfatter. Kun fire publikasjoner har kun én forfatter.

**Tabell 3: Topplister innen forfatterskap 2011 – basert på innrapporterte artikler<sup>5</sup>**

Førsteforfatter		Sisteforfatter		Uansett posisjon	
Knappskog S	5	Aarsland D	15	Aarsland D	35
Storli KE	3	Pallesen S	12	Eide GE	23
Schmidt M	3	Bruserud Ø	11	Ueland PM	19
Steinbakk A	3	Njølstad PR	8	Pallesen S	17
Szysko EA	3	Lønning PE	8	Salvesen HB	16
Aarsland D	3	Haavik J	7	Lønning PE	16
Aarstad AKH	3	Aarstad HJ	6	Bruserud Ø	16
Naess H	3	Baak JPA	6	Jonsson R	14
Lier HØ	3	Gjertsen BT	5	Bakke PS	14
		Steen VM	5	Wentzel-Larsen T	13
		Møller SG	5	Haavik J	13
		Furnes O	4	Espehaug B	12
		Strand L	4	Havelin LI	11
		Appel S	4	Gulsvik A	11
		Eide GE	4	Furnes O	11
		Ueland PM	4	Lundervold AJ	10
		Rosendahl K	4	Steen VM	10
		Naess H	4	Njølstad PR	10
		Salvesen HB	4	Husebye ES	10
		Engesæter LB	4	Johansson S	10
		Kiserud T	4	Bjorvatn B	10

Også i år ligger **Dag Årsland** høyt på topplistene, med førsteplass både som sisteforfatter og uansett posisjon. Han er også inne med tre artikler på førsteforfatterlisten. Gratulerer så masse!

<sup>5</sup> Det tas et lite forbehold om navnelikhet. ÆØÅ i navnet kan også være en potensiell feilkilde, da noen tidsskrift bruker øæå, mens andre transkriberer disse. Begge forhold er forsøkt kontrollert så langt som mulig.

## Nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre

Nasjonale tjenester omfatter nasjonale behandlingstjenester, flerregionale behandlingstjenester og nasjonale kompetansetjenester. På bakgrunn av RHF-enes gjennomgang av de nasjonale tjenestene i 2008-2009, har Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) utarbeidet ny veileder for dette området, utsendt til RHF-ene i juli 2011. Veilederen er knyttet opp mot *Forskrift nr. 1706 av 17. desember 2010 om godkjenning av sykehus, bruk av betegnelsen universitetssykehus og nasjonale tjenester i spesialisthelsetjenesten, kapittel 4.*

Veilederen regulerer blant annet oppgavespekter, navn og innhold i tjenesten, søknads- og godkjenningsprosesser, faglig forankring og rapporteringsplikt. Alle sentrale dokumenter knyttet til nasjonale tjenester er nå samlet på en nettside:

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

HOD besluttet også hvilke nasjonale tjenester som skulle avvikles og etableres i løpet av 2011, samt hvilke tjenester som har fått endret ansvarsområde o.a. For Helse Vest betyr dette en avvikling av 1 nasjonal behandlingstjeneste, 2 flerregionale behandlingstjenester og 3 nasjonale kompetansetjenester. Samtidig har det skjedd endringer for flere av tjenestene som videreføres, og det er etablert én ny kompetansetjeneste (antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten). Det er videre besluttet etablering av 4 nye behandlingstjenester i Helse Vest fra 2012, hvorav én flerregional behandlingstjeneste.

Helse Vest besluttet at nasjonale tjenester som ble avviklet i løpet av 2011, ble fritatt for rapporteringsplikt for avviklingsåret. Status for antall aktive nasjonale tjenester pr. desember 2011 følger av tabellen nedenfor. Alle nasjonale kompetansetjenester, regionale kompetansesentre og andre sentre har rapportert.

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

Kategori	Helse Bergen	Helse Stavanger	Totalt
Nasjonale behandlingstjenester	4	0	4
Flerregionale behandlingstjenester	4	0	4
Nasjonale kompetansetjenester	9	1	10
Regionale kompetansesentre	6	3	9
Andre	2	0	2
<b>Totalt</b>	<b>25</b>	<b>4</b>	<b>29</b>

### Nettportalen

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


### Faglig forankring

Rapportene fra nasjonale tjenester blir ikke tilgjengelig i nettportalen før referansegruppen har levert sine kommentarer til årsrapporten. Faglige referansegrupper er regulert gjennom HODs veileder, og er et viktig virkemiddel for å sikre mer likeverdig tilgjengelighet til nasjonale behandlingstjenester og for å sikre nasjonal kompetansespredning.

På bakgrunn av årsrapporten og referansegruppens vurdering av årets aktiviteter foretar Helsedirektoratet en gjennomgang for å vurdere hvorvidt de nasjonale tjenestene tilfredsstiller kravene i forskriften og har oppfylt sine oppgaver, eller om det er grunnlag for endring eller

eventuelt avvikling av tjenesten. Nytt av året er at Helsedirektoratet benytter RHF-enes rapporteringssystem for å hente informasjon og for å synliggjøre sine vurderinger. I bildet under ser vi en innlevert rapport der referansegruppen har lagt inn sin vurdering, jf. lenke i den gule boksen. Når Helsedirektoratet er ferdig med sin vurdering av tjenesten (senest 1. mai) vil deres vurderingsskjema bli synlig som lenke på samme sted.

**Bilde 1: Nettportalen for nasjonale og regionale tjenester - rapport fra NKB**

Årsrapport 2011


### Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)

**BESKRIVELSE**  
Den nasjonale tjenesten omfatter kompetanse på bevegelsesforstyrrelser, bl.a. Parkinsons sykdom, dystoni (ufrivillige muskelsammentrekninger) og tremor. I 2007 ble nasjonal behandlingsplan for pasienter med Parkinsons sykdom ferdigstilt og arbeidet med en behandlingsplan for pasienter med dystoni ble påbegynt. De ansatte ved tjenesten 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. Den nasjonale tjenesten (NKB) har videreført forskning på Parkinsons sykdom og har brukt mye ressurser på å være sekretariat for forskningsprosjekter.

**BESKRIVELSE AV AKTIVITETEN I 2011**  
Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser (NKB) er organisert under Forskningsavdelingen ved Stavanger Universitetssjuehus. Senteret har hovedfokus på forskning, fagutvikling og undervisning innen Parkinsons sykdom, dystoni og tremor.

NKB har i 2011 videreført forskningsprosjektet ParkVest-studien på Vestlandet og i Aust-Agder. Til sammen fem sentre i disse regionene har bidratt til at pasienter og kontrollpersoner i prosjektet nå har gjennomført 5 års undersøkelse. Prosjektet er planlagt å gå i 10 år. Hovedhensikten med studien er å undersøke i detalj den longitudinelle utvikling av PS og relatere denne utviklingen til en rekke biologiske risikofaktorer. I 2011 er det publisert 6 vitenskapelige artikler relatert til studien. Det er avholdt to prosjektmøter med opplæringsfunksjoner for studiegruppen i 2011 og det er opprettet egen hjemmeside for prosjektet ([www.parkwest.no](http://www.parkwest.no)).

**Nasjonal kompetansetjeneste**  
Etablert i 2004  
7,45 årsverk i 2011

- [Nettside](#)

Ansvarlig person  
[Jan Petter Larsen](#)  
Helse Stavanger HF

**Faglig vurdering:**

- [Referansegruppen](#)

---

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

## Forskning

De nasjonale og regionale tjenestene rapporterer 271 vitenskapelige artikler, hvorav 249 forskjellige artikler. Dette er en nedgang i forskjellige artikler på over 10 % fra 2010. Det reduserte antallet nasjonale tjenester med rapporteringsplikt i 2011 (se ovenfor) er trolig forklaringen på denne nedgangen. Tabellen under viser andel av rapporterte vitenskapelige artikler i 2011 fordelt på type tjeneste. Det er fortsatt kompetansetjenestene/kompetansesentrene som rapporterer flest vitenskapelige artikler.

**Tabell 5: Antall rapporterte, vitenskapelige artikler pr type tjeneste, 2011**

Kategori	2011
Nasjonale behandlingstjenester	13
Flerregionale behandlingstjenester	7
Nasjonale kompetansetjenester	119
Regionale kompetansesentre	106
Andre	26
<b>Totalt</b>	<b>271</b>

Det er rapportert om 17 forskjellige doktorgrader som er faglig relatert til en nasjonal eller regional tjeneste, mer enn en halvering fra rapporterte doktorgrader i 2010.

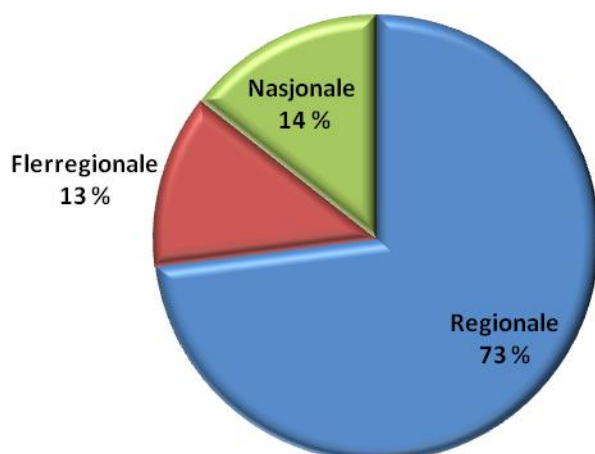
## Forskningsprosjekter og – nettverk

### Nasjonale tjenester

Nasjonale tjenester har et ansvar for å delta i forskning og for å etablere forskernettverk, jf. HODs veileder<sup>6</sup>. I rapporteringen skal det derfor blant annet gjøres rede for antall pågående forskningsprosjekter og deltakelsen i disse fra de øvrige helseregionene, og det spørres spesifikt om deltakelse i analyse og publisering.

Totalt er det rapportert 215 prosjekter knyttet til de nasjonale tjenestene, en nedgang på 30 % fra 2010. Også her ser det ut til at nedgangen i rapporterte prosjekter er knyttet til nedgangen i antall tjenester som rapporterer i 2011, (se tidligere). I figuren nedenfor vises andel av forskningsprosjekter fordelt etter grad av samarbeid med andre regioner. Andelen nasjonale (deltakelse fra alle regioner) og flerregionale (deltakelse fra minst 2 eller 3 regioner) prosjekter har økt fra 2010, og økningen er i hovedsak knyttet til nasjonale prosjekter (fra 7 % til 14 %).

**Figur 2: Forskningsprosjekter tilknyttet nasjonale tjenester, andel samarbeid 2011**



16 av de 18 nasjonale tjenestene har pågående forskningsprosjekter. Syv av disse har ingen nasjonale eller flerregionale prosjekter. To nasjonale kompetansetjenester har de fleste nasjonale prosjektene (antall prosjekter i parentes):

- Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd (19)
- Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose (10)

### Nasjonale og regionale tjenester

Figuren ovenfor viser de nasjonale tjenestene i forhold til pågående forskningsprosjekter. For alle tjenester samlet har 24 av 29 nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre/tjenester pågående forskningsprosjekter, og totalt er det rapportert om 294 pågående forskningsprosjekter, fordelt på 76,5 % regionale prosjekter, 12,5 % flerregionale prosjekter og 11 % der det er deltakere fra alle helseregioner i samarbeid om analyse og publisering.

91 av prosjektene (31 %) ble startet opp i 2011, hvorav en stor andel av de nasjonale prosjektene.

<sup>6</sup> [http://www.regjeringen.no/pages/36565840/Veileder\\_nasjonale\\_tjenester.pdf](http://www.regjeringen.no/pages/36565840/Veileder_nasjonale_tjenester.pdf)

## Undervisning, informasjons- og veiledningsvirksomhet

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

### Undervisning

Samtlige tjenester har bidratt til utdanning av helsepersonell, og det rapporteres om til sammen 9357 undervisningstimer. Dette tilsvarer omtrent 25 undervisningsårsverk. For de nasjonale tjenestene har 26 % av totalt 7784 undervisningstimene vært undervisning for helsepersonell i andre regioner. 16 av 18 nasjonale tjenester har undervist helsepersonell fra andre regioner; unntakene er Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte og Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

### Informasjons- og veiledningsvirksomhet

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

Det er rapportert til sammen 654 ulike aktiviteter innen informasjons- og veiledningsaktivitet, der 64 % er rettet mot helsepersonell i kommunehelse- og spesialhelsetjenesten, 13 % er rettet mot pasienter og pårørende, og 23 % er rettet mot andre målgrupper som media og politikere.

5 av 18 nasjonale tjenester har ikke rapportert informasjons- og veiledningsvirksomhet i 2011. Tilsvarende tall for de regionale tjenestene er 2 av 11.

Andelen aktiviteter knyttet til intervju og oppslag i media har hatt en sterk økning i 2011 i forhold til 2010.

## Kvalitetsverktøy

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

De nasjonale tjenestene og regionale sentrene har rapportert inn 87 ulike kvalitetsverktøy, en liten økning fra 2010. Disse fordeler seg slik:

**Tabell 6: Kvalitetsverktøy og etableringstidspunkt**

	Nye i 2011	Etablert før 2011	(Antall)
Faglige retningslinjer	9 %	91 %	(54)
Medisinsk kvalitetsregister	25 %	75 %	(16)
Biobank	18 %	82 %	(11)
Regionale retningslinjer	33 %	67 %	(6)
<b>Total</b>			<b>(87)</b>

16 av 18 nasjonale tjenester har rapportert inn kvalitetsverktøy. Tilsvarende tall for regionale tjenester er 6 av 11. I rapportens del 5 finnes en oversikt over hvilke medisinske kvalitetsregistre og biobanker som er rapportert.

## Årets topplister for nasjonale og regionale tjenester

	Antall
<b>5 på topp - vitenskapelige artikler</b>	
• Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM)	35
• Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno)	29
• Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)	21
• Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	21
• Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose	20
<b>5 på topp - andre forskningspublikasjoner</b>	
• Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno)	63
• Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose	27
• Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd	24
• Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling	17
• Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS)	16
<b>5 på topp – pågående forskningsprosjekter</b>	
• Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno)	52
• Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose	38
• Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)	31
• Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR)	25
• Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	19

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

Tre regionale sentre er inne på hver sin liste. Det nyopprettede *Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM)* har enda til klatret helt til topps på listen over antall rapporterte vitenskapelige artikler.

To nasjonale kompetansesentre er inne på alle tre listene: *Nasjonalt kompetansetjeneste for Multippel Sklerose* og *Nasjonalt kompetansetjeneste for søvnsykdommer*. Årets vinner er ***Nasjonalt kompetansetjeneste for søvnsykdommer*** med to førsteplasser og en andreplass.

Vi gratulerer!



## Helse Vests forskningsmidler 2011

Helse Vests forskningsmidler fordeles av Det regionale samarbeidsorganet mellom helseforetakene og universitetene i regionen. Det er innsendt rapporter fra 292 prosjekter. Noen få prosjekter har ikke sendt inn rapport innen fristen, se liste på siste side for en oversikt over disse. Antall prosjekter med rapporteringsplikt har økt med vel 12 % i forhold til 2010-rapporteringen.

Forskningsprosjektene har rapportert forskningsproduksjon i form av vitenskapelige artikler (PubMed-registrerte), avlagte doktorgrader og andre forskningspublikasjoner. Det er også gitt informasjon om prosjektenes bruk av helseopplysninger og humant biologisk materiale (REK-godkjenning) samt bruk av forsøksdyr. Prosjektene har også rapportert om andre forskningsmidler fra andre finansieringskilder i 2011.

Prosjektlederne har selv klassifisert eget prosjekt i forhold til fagområde, forskningskategori og tilknytning til nasjonale, strategiske satsingsområder i Norsk helseplan. I tillegg er det gitt opplysninger om prosjektet er en klinisk intervensjonsstudie, og om prosjektet er relatert til en nasjonal tjeneste eller regionalt kompetansesenter.

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

### Sluttrapporter

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

Det er registrert 40 sluttrapporter (13,7 % av totalt antall rapporter), hvordan 10 prosjekter ikke hadde finansiering fra Helse Vest i 2011. Disse prosjektene hadde fortsatt rapporteringsplikt, da de ved forrige rapportering valgte å utsette sluttrapporteringen inntil all forskningsproduksjon generert av Helse Vest-finansieringen var kommet med. Til sammen hadde sluttrapportene vel 8 millioner kroner i disponible midler i 2011.

Også i år rapporterer 30 % av de som sluttrapporterer, at prosjektet har ført til innovasjonsrealisering i form av meldinger om oppfinnelse (DOFI) (2 prosjekter), samarbeid med næringslivet (4 prosjekter) og videreføring av prosjektet som et innovasjonsprosjekt (6 prosjekter).

### Prosjekttyper og vitenskapelig produksjon

Forskningsmidlene tildeles 7 ulike prosjekttyper. I rapportens del 3 og 4, der hvert enkelt prosjekt presenteres, er prosjekttipe benyttet som inndeling. I tabellen nedenfor er prosjekttypene delt inn i fem hovedkategorier, *mindre prosjekt* inkluderer korttidsprosjekt, utenlandsstipend og korttidsstipend der Helse Vest ikke har finansiert doktorgradsstipendet. Prosjektene er delt inn etter rapporteringsform.

Tabellen gir altså en oversikt over den aktive prosjektporteføljen, inkl. omfanget av nye prosjekter og prosjekter som går ut.

**Tabell 7: Forskningsprosjektene etter prosjekttype og rapporteringsform - 2011**

	Årsrapport	Sluttrapport
<b>Forskerutdanning - dr. grad</b>	71 (hvorav 47 leverte rapport i 2010)	10
<b>Forskerutdanning - postdoc</b>	38 (hvorav 29 leverte rapport i 2010)	6
<b>Forskningsprosjekt</b>	62 (hvorav 38 leverte rapport i 2010)	26
<b>Strategiske midler</b>	65 (hvorav 50 leverte rapport i 2010)	0
<b>Mindre prosjekt</b> (under ett års varighet)	16	N/A
<b>Sum</b>	252	40

Mindre prosjekt, prosjekter under ett års total varighet, sluttrapporterer ikke.

Det er rapportert 604 vitenskapelige artikler fra prosjektene, hvorav 384 er forskjellige. Dette er en nedgang i forskjellige artikler på over 10 % fra 2010. I tillegg er det rapportert 49 doktorgrader, hvorav 32 forskjellige. I tabellen nedenfor ser vi utviklingen av antall innrapporterte, unike vitenskapelige artikler og doktorgrader i perioden 2003 – 2011.

**Tabell 8: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2011, prosjekter**

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>Vitenskapelige artikler</b>	102	215	314	321	335	409	456	429	384
<b>Doktorgrader</b>	10	28	24	22	29	44	36	45	32
<b>Antall rapporter<sup>7</sup></b>	83	121	174	208	201	208	240	260	292
- Hvorav sluttrapporter								33	40

Både antallet rapporterte vitenskapelige artikler og doktorgrader viser en nedgang fra 2010-rapporteringen.

Tabellen nedenfor gir oversikt over antall rapporter, disponible midler og vitenskapelige artikler etter prosjektets søkerinstitusjon. Merk at disponible midler inkluderer prosjektenes overførte midler fra 2010.

**Tabell 9: Antall rapporter etter ansvarlig institusjon og rapporteringsform, og disponible midler pr. institusjon (antall rapporterte artikler i parentes)**

Ansvarlig institusjon	Sluttrapport	Årsrapport	Totalt antall	Disponible midler
Helse Bergen HF	18 (57)	177 (401)	195 (458)	116 177 291
Helse Stavanger HF	4 (12)	39 (35)	43 (47)	26 813 088
Helse Fonna HF		12 (6)	12 (6)	3 493 879
Helse Førde HF		7 (2)	7 (2)	3 419 653
Private, ideelle institusjoner	1 (0)	4 (11)	5 (11)	3 271 242
Andre institusjoner	17 (50)	13 (30)	30 (79)	9 543 035
<b>Totalt</b>	<b>40</b>	<b>252</b>	<b>292</b>	<b>162 718 188</b>

<sup>7</sup> Tall på antall rapporter levert pr år, og som ble levert i tide til å være med i «Faglig rapport». Sluttrapporter ble innført fra rapporteringsåret 2010. Fra 2011 er det også levert sluttrapporter der prosjektet ikke har hatt finansiering i rapporteringsåret.

## Klassifisering av prosjektene

Forskerne har som nevnt tidligere klassifisert eget prosjekt i forhold til fagfelt, forskningskategori, tilknytning til nasjonale og regionale satsingsområder og i forhold til om prosjektet er en klinisk intervensjonsstudie. I punktene under gjennomgås noen hovedtrekk fra denne klassifiseringen.

### Health Research Classification System (HRCS)<sup>8</sup>

HRCS benyttes for tredje år på rad som klassifiseringssystem for fagfelt (*Health Categories*) og forskningskategori (*Research Activity Codes*). Den engelske versjonen er benyttet også i år, og forskerne har hatt tilgang til HRCS sin nettside der både fagfelt og forskningskategoriene er beskrevet og definert. Det pågår et nasjonalt arbeid for å sikre omforente og validerte oversettelser av HRCS. Klassifiseringssystemet skal nå tas i bruk i Cristin<sup>9</sup> og i systemet til de regionale etikkomiteene, SPREK.

I 2011 gjennomførte Norges forskningsråd et pilotprosjekt knyttet til HRCS, og noen trekk ved pilotprosjektets resultater omtales i forbindelse med gjennomgangen av Helse Vest-dataene.

HRCS sin inndeling i *fagfelt* er ikke ulik ISI-inndelingen som tidligere er benyttet ved forskningsrapporteringen i Helse Vest, mens *forskningskategoriene* er:

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

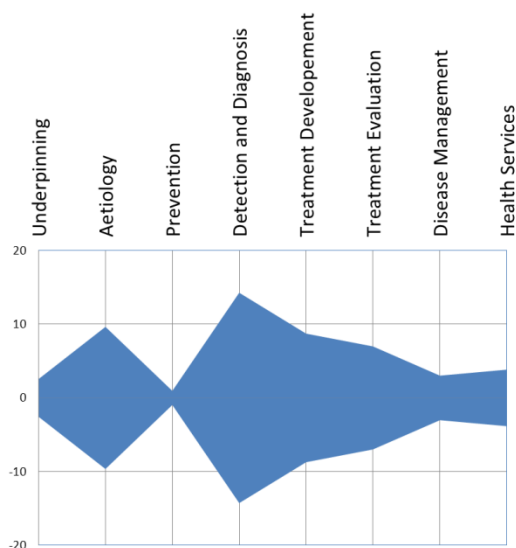
For hver av de 8 kategoriene finnes det fra 4 til 9 underkategorier som detaljert gjør rede for hva som skal inngå i den enkelte kategori. Eksempelvis har kategori 7 *Management of Diseases and Conditions* fire underkategorier med overskriftene 7.1 *Individual care needs*, 7.2 *End of life care*, 7.3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

Figuren under gjengir fordelingen av Helse Vests forskningsmidler på forskningskategori for 2011. Figuren er omtrent identisk med inndelingen i 2010. Som vist i Tabell 7 ovenfor skjer det en viss utskifting av prosjekter hvert år. Likheten i fordelingen på forskningskategori viser at innretningen på tildelingen er stabil over år.

<sup>8</sup> <http://www.hrsconline.net/>

<sup>9</sup> Current research information system in Norway (Cristin) er en felles publikasjonsdatabase for universitets- og høyskolesektoren, instituttsektoren og de regionale helseforetakene som skal settes i drift fra 2011.

**Figur 3: Andel av forskningsmidler fordelt på forskningskategori – 2011**

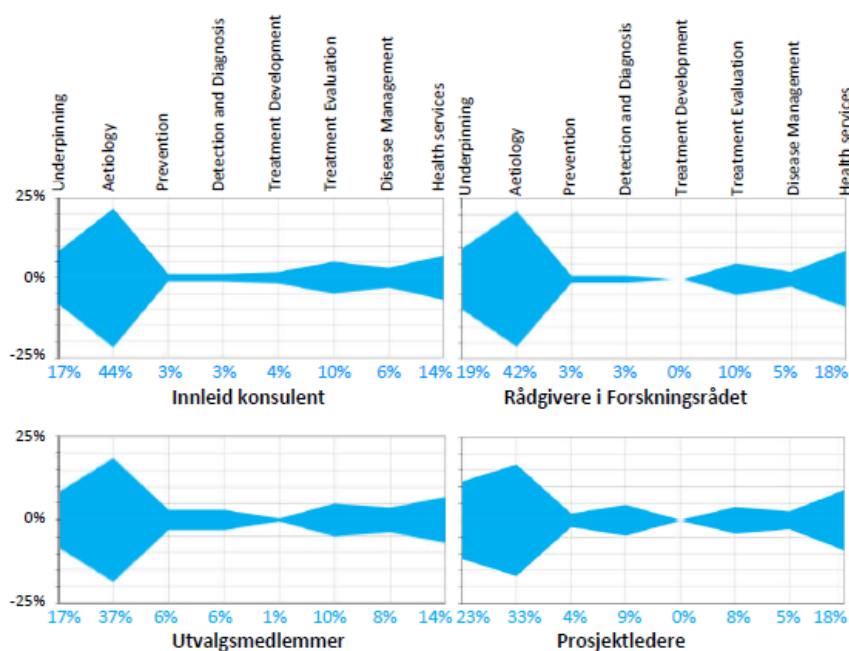


Prosjektlederne klassifiserer prosjektene på nytt ved hver årsrapportering og ved sluttrapportering. 79,1 % av prosjektlederne som rapporterte året før valgte å klassifisere prosjektet likt ved årets rapportering. eRapport viser ikke prosjektlederne hvordan prosjektet tidligere har blitt klassifisert, så forskjellene kan skyldes at enkelte prosjekter er vanskelig å klassifisere korrekt eller at prosjektet har endret fokus underveis i prosjektgjennomføringen. Som Norges forskningsråds gjennomgang av HRCS viser (se nedenfor), er systemet robust på et aggregert nivå, men ikke nødvendigvis for klassifisering av enkeltprosjekter.

Norges forskningsråd gjennomførte i 2011 et pilotprosjekt<sup>10</sup> for å vurdere potensialet i og gjennomførbarheten av å klassifisere Forskningsrådets

prosjekter med HRCS, samt å vurdere alternative framgangsmåter for klassifisering. For å kunne vurdere alternative framgangsmåter for klassifiseringen, blant annet i forhold til gjennomførbarhet og reproduserbarhet av resultatene, har arbeidet blitt utført parallelt av fire grupper (se figur under), og en sammenlikning av klassifiseringen av prosjektene mellom de fire gruppene viste betydelig variasjon i valg av kategorier på prosjektnivå. Konklusjonen fra Norges forskningsråds undersøkelse var at mye av variasjonen ble utjevnet når resultatene ble aggregert, og at det har liten betydning hvem som utfører klassifiseringen av prosjekter. Dette var særlig tilfelle på HRCS' hovedkategorinivå. I forbindelse med faglig rapportering utføres klassifiseringen av prosjektansvarlig/prosjektleder, og forskningsrådets pilotundersøkelse understøtter at dette gir et tilsvarende kvalitetsnivå som ved alternative framgangsmåter.

**Figur 4: Sammenlikning av hovedkategorier av forskningsaktivitet mellom de fire parallelle gruppene - andel prosjekter (NFR)**



<sup>10</sup> Rapporten «Klassifisering av helse-relatert forskning med Health Research Classification System (HRCS)» kan lastes ned fra Forskningsrådets nettsider: <http://www.forskningsradet.no/>

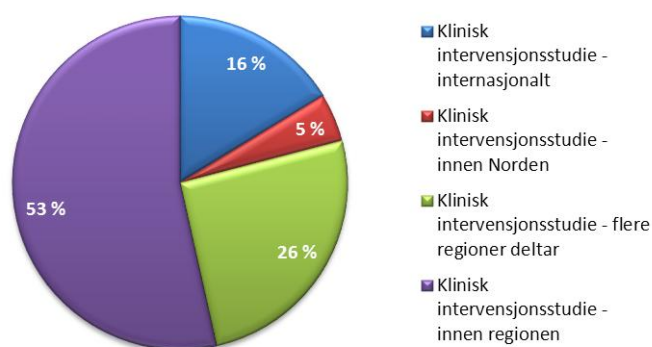
## Kliniske intervensjonsstudier

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

Årets faglige rapportering viser at 43 (14,7 %) av forskningsprosjektene er kliniske intervensjonsstudier. Disse prosjektene hadde 22,7 mill. tilgjengelig i 2010. Dette utgjør 13,9 % av midlene. 6 kliniske intervensjonsstudier slutt rapporterte i 2011.

Studiene fordeler seg slik i forhold til geografisk omfang:

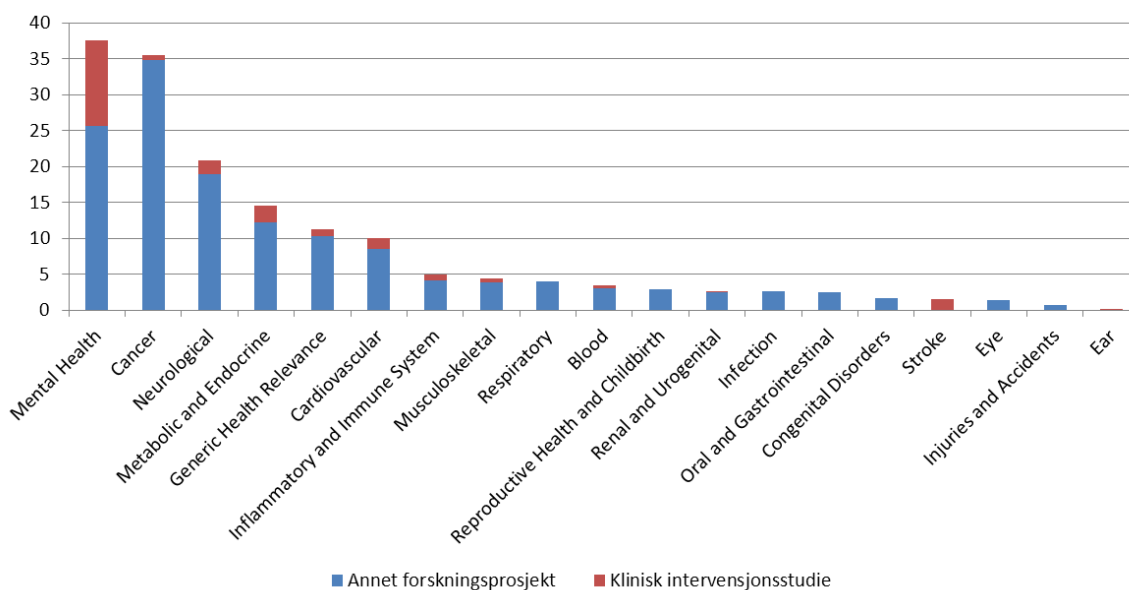
**Figur 5: Andel kliniske intervensjonsstudier etter utstrekning – 2011**



Det har vært en økning i andelen internasjonale studier fra 11 % i 2010 til 16 % i 2011.

Figuren under viser fordelingen av prosjektene på fagfelt. Den skiller mellom kliniske intervensjonsstudier (rødt) og andre forskningsprosjekter (blått). Det gjennomføres lite kliniske intervensjonsstudier i innen andre fagområder enn Mental Health.

**Figur 6: Forskningsmidler etter fagfelt - intervensjonsstudier og andre studier (mill. kroner)**



## Fagfelt, forskningskategori og forskningsproduksjon

Det tar tid fra ressurser settes inn på et område til resultater i form av forskningsproduksjon kan måles. Andelen forskningsproduksjon sier noe om hvor vi er gode nå, mens andelen forskningsmidler kan si noe om hvor vi kan bli gode i framtiden. Hvor brukes så Helse Vests forskningsmidler og hvor kommer resultatene?

Tabellene på neste side viser fordelingene av prosjektene på både fagfelt og prosjektkategori i forhold til henholdsvis andel forskningsmidler og andel publikasjoner. Alt over 5 prosent er markert.

Tabellene viser blant annet at:

- Tre fagfelt har andeler over 10 % i begge tabellene
  - Mental Health
  - Cancer
  - Neurological
- *Mental Health* ligger på topp også i år i andel tildelte midler (23.1 %). Fagfeltet har en kraftig økning i andel vitenskapelige artikler, fra 15.1 % i 2010 til 22.6 %, og har overtatt førsteplassen også her. Innen *Mental Health* publiseres det mest innen forskningskategoriene *Treatment Evaluation* og *Detection and Diagnoses*. En svært positiv utvikling siden satsingen på psykisk helse startet i 2006/2007.
- Like bak *Mental Health* kommer *Cancer* som har 21.8 % av midlene og 21.9 % av de rapporterte publikasjonene.
- På tredjeplass finner vi *Neurological* med 12.8 % av midlene og 11 % av publikasjonene.
- Prosjekter innen disse tre fagfeltene har i underkant av 60 % av Helse Vest-midlene som tildeles gjennom samarbeidsorganet.
- *Skin* er eneste fagfelt, slik dette er klassifisering i HRCS, som ikke har prosjekter med finansiering fra Helse Vest i 2011-rapporteringen.

Se mer om hvilke prosjekter som faller inn under de enkelte fagfeltene i rapportens del 5.

Tabell 10: Forskningsmidler pr fagfelt og forskningskategori – andel av forskningsmidler

	Underpinning	Aetiology	Prevention	Detection and Diagnosis	Treatment Developem.	Treatment Evaluation	Disease Management	Health Services	Totalt
Blood	0,2 %	0,0 %	0,0 %	1,5 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,1 %
Cancer	1,4 %	2,5 %	0,0 %	4,9 %	10,5 %	2,1 %	0,1 %	0,5 %	21,8 %
Cardiovascular	0,6 %	1,7 %	0,0 %	1,0 %	1,9 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	6,1 %
Congenital Disorders	0,0 %	0,1 %	0,0 %	0,6 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,0 %
Ear	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,1 %	0,0 %	0,1 %
Eye	0,1 %	0,7 %	0,0 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,9 %
Generic Health Relevance	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,8 %	0,0 %	0,4 %	0,3 %	4,5 %	6,9 %
Infection	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,4 %	0,0 %	1,6 %
Inflammatory and Immune System	0,0 %	1,3 %	0,0 %	0,6 %	1,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	3,0 %
Injuries and Accidents	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,4 %
Mental Health	0,8 %	3,9 %	1,4 %	3,5 %	1,6 %	7,3 %	2,2 %	2,4 %	23,1 %
Metabolic and Endocrine	0,5 %	2,5 %	0,2 %	3,3 %	0,2 %	1,4 %	0,6 %	0,2 %	8,9 %
Musculoskeletal	0,0 %	0,8 %	0,0 %	1,6 %	0,1 %	0,2 %	0,0 %	0,0 %	2,7 %
Neurological	0,2 %	3,0 %	0,0 %	6,0 %	1,3 %	1,1 %	1,2 %	0,0 %	12,8 %
Oral and Gastrointestinal	0,0 %	0,3 %	0,0 %	1,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Renal and Urogenital	0,0 %	1,3 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
Reproductive Health and Childbirth	0,3 %	0,5 %	0,0 %	0,5 %	0,0 %	0,0 %	0,5 %	0,0 %	1,8 %
Respiratory	0,6 %	0,8 %	0,0 %	1,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,5 %
Stroke	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,8 %	0,1 %	0,9 %
<b>Totalsum</b>	<b>5,1 %</b>	<b>19,3 %</b>	<b>1,9 %</b>	<b>28,5 %</b>	<b>17,4 %</b>	<b>14,0 %</b>	<b>6,0 %</b>	<b>7,7 %</b>	<b>100 %</b>

Tabell 11: Vitenskapelige publikasjoner pr fagfelt og forskningskategori – andel av totalt antall

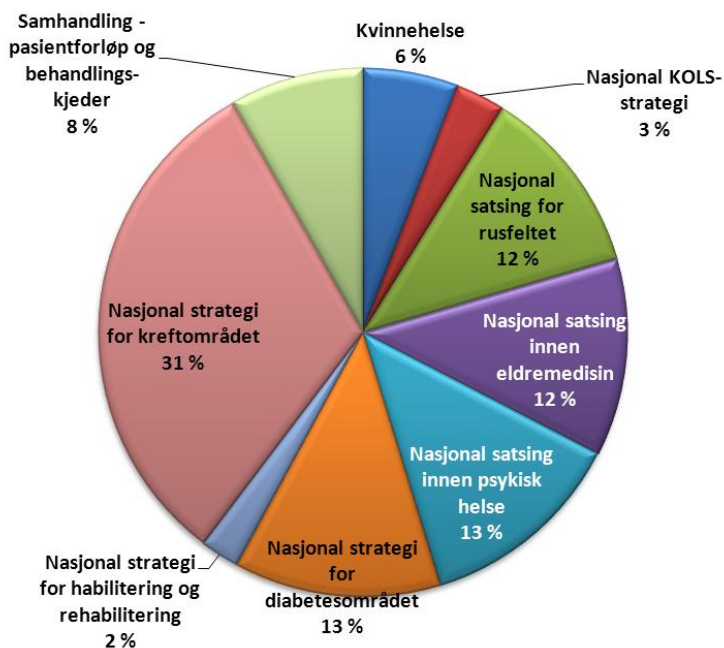
	Underpinning	Aetiology	Prevention	Detection and Diagnosis	Treatment Developem.	Treatment Evaluation	Disease Management	Health Services	Totalt
Blood	0,7 %	0,0 %	0,0 %	1,0 %	1,0 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %	3,1 %
Cancer	1,0 %	1,7 %	0,3 %	6,2 %	8,9 %	2,7 %	0,3 %	0,7 %	21,9 %
Cardiovascular	0,7 %	1,0 %	0,0 %	1,0 %	1,7 %	2,1 %	0,0 %	0,3 %	6,8 %
Congenital Disorders	0,0 %	0,3 %	0,0 %	0,3 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,0 %
Ear	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %	0,3 %	0,0 %	0,7 %
Eye	0,7 %	1,4 %	0,0 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,4 %
Generic Health Relevance	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %	0,7 %	0,3 %	3,1 %	5,8 %
Infection	0,3 %	0,0 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %	0,0 %	1,7 %
Inflammatory and Immune System	0,3 %	1,0 %	0,0 %	0,7 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	3,1 %
Injuries and Accidents	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %
Mental Health	1,4 %	4,1 %	1,4 %	4,8 %	1,4 %	5,5 %	1,7 %	2,4 %	22,6 %
Metabolic and Endocrine	0,7 %	3,1 %	0,3 %	2,4 %	0,3 %	1,0 %	0,3 %	0,3 %	8,6 %
Musculoskeletal	0,0 %	0,7 %	0,0 %	1,4 %	0,3 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %	2,7 %
Neurological	0,3 %	3,1 %	0,0 %	5,5 %	0,7 %	1,0 %	0,3 %	0,0 %	11,0 %
Oral and Gastrointestinal	0,0 %	0,7 %	0,0 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,0 %
Renal and Urogenital	0,0 %	1,7 %	0,3 %	0,0 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,4 %
Reproductive Health and Childbirth	0,3 %	0,7 %	0,0 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %	0,3 %	2,1 %
Respiratory	0,3 %	0,7 %	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,1 %
Stroke	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %	0,3 %	0,7 %
<b>Totalsum</b>	<b>6,8 %</b>	<b>20,2 %</b>	<b>2,4 %</b>	<b>28,1 %</b>	<b>16,1 %</b>	<b>14,4 %</b>	<b>4,5 %</b>	<b>7,5 %</b>	<b>100 %</b>

### Klassifisering ut fra nasjonale strategier

136 prosjekter av 292 (46,6 %) har rapportert tilknytning til et av strategiområdene i Nasjonal helseplan, en økning på vel 4 % fra 2010.

Det benyttes 77 mill. kroner på strategiområdene, dvs. 47,3 % av midlene. Dette er en økning på 20 mill. fra 2010. De 77 mill. fordeler seg slik på strategiområdene i Nasjonal helseplan:

**Figur 7: Prosjektmidler fordelt på strategiområdene – 2011**



Mens 47,3 % av midlene benyttes på prosjekter tilknyttet Nasjonal helseplan, står disse likevel for 57,8 % av den rapporterte forskningsproduksjonen. Det er ingen publisering fra strategiområdene *Rus*.

### Tilknytning til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre

91 av totalt 292 rapporter (31 %) oppgir at de er tilknyttet en nasjonal tjeneste eller regionalt kompetansesenter, en svak økning fra 2010-rapporteringen. Flest tilknytninger har *Regionalt kompetansesenter for behandling av rusmiddelavhengige* med 13 prosjekter.

De 91 rapportene har en samlet forskningsfinansiering fra Helse Vest på 54,6 mill., en økning fra 2010 på 28 %.

### Bruk av data fra godkjente nasjonale kvalitetsregistre

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

Den nasjonale satsingen innebærer også godkjenning av registre som *nasjonale medisinske kvalitetsregistre*, som innebærer at spesielle krav til design, kvalitet og drift skal være oppfylt. Pr. desember 2011 er 19 registre godkjent av Helse- og omsorgsdepartementet, hvorav 8 fra Helse Vest. Dette er samme antall som i 2010.



Det er fortsatt svært få som benytter data fra godkjente nasjonale kvalitetsregistre i sin forskning. I 2011 har 7 prosjekter rapportert bruk av 5 ulike registre (se rapportens del 5 for hvilke registre som er benyttet). 5 av prosjektene oppgir at registerdataene utgjør en vesentlig datakilde.

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

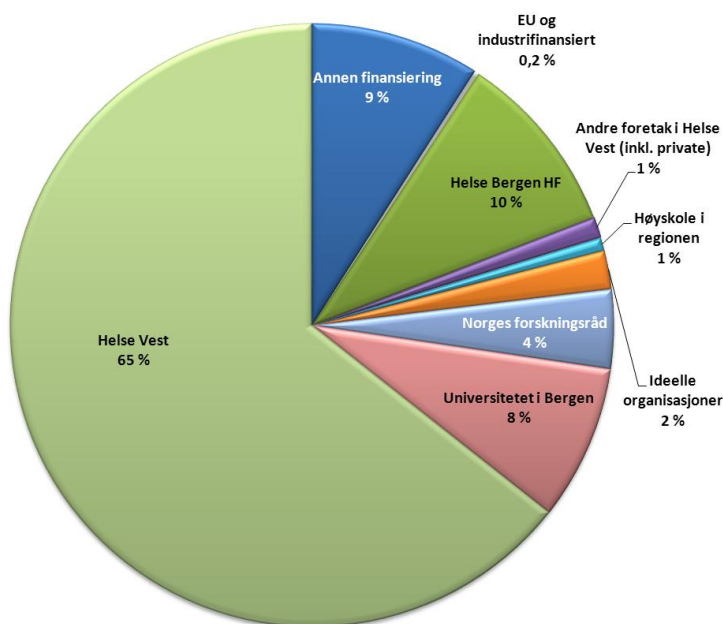
## Finansiering av forskningsprosjektene

Prosjektene har rapportert til sammen kr 162,7 mill. i disponible midler<sup>11</sup> fra Helse Vest i 2011. I tillegg har prosjektene rapportert inn kr 90,1 mill. i finansiering fra andre finansieringskilder, fordelt på 122 prosjekter. Tallene baserer seg på den prosentvise fordelingen mellom finansieringskilder og regnskapstall fra Helse Vest. Det er prosjektleder som har rapportert om ekstern finansiering.

Figuren viser finansieringskildenes prosentvise bidrag til de forskningsresultatene som presenteres i rapportens del 3 og 4. Totalt rapporterer forskningsprosjektene om 252,8 mill. kroner der Helse Vests bidrag utgjør 65 %. Universitetet i Bergens bidrar inn med delfinansiering i flest prosjekter (33 prosjekter), noe som utgjør 8 % av den totale prosjektfinansieringen (en økning på 1 %).

Det er ellers få endringer i ekstern finansiering fra tidligere år.

**Figur 8: Finansieringskilder for alle forskningsprosjekter (kr. 252,8 mill.)**



<sup>11</sup> Dette inkluderer både tildelt beløp 2011 og overførte midler fra 2010.

## Administrasjon av prosjektene

I følge retningslinjene fra 2008, er det kun helseforetak, private, ideelle institusjoner, Stavanger helseforskning AS og Innovest AS som kan regnskapsføre nye prosjekter som får forskningsmidler fra Helse Vest.

Oversikten nedenfor viser hvem som administrerer prosjektene som har fått midler fra Helse Vest i 2011. Tallene inkluderer godkjent overførte midler fra 2010.

**Tabell 12: Administrasjon av prosjektene - midler i millioner av kroner fordelt på prosjektkategori og regnskapsførende institusjon**

	Forsker- utdanning	Forsknings- prosjekt	Strategiske midler	Totalt (mill)	I prosent	Endring i andel fra 2010
Innovest AS	23,8	32,9	15,1	<b>71,8</b>	44,1	0,9
Helse Bergen HF	34,8	8,6	6,5	<b>49,9</b>	30,7	1,4
Stavanger Helseforskning AS	11,8	2,2	10,4	<b>24,3</b>	14,9	2,3
Helse Stavanger HF	0,8	0,0	2,8	<b>3,7</b>	2,3	0,3
Helse Fonna HF	1,0	0,0	2,5	<b>3,5</b>	2,1	0,4
Helse Førde HF	0,8	0,0	2,7	<b>3,4</b>	2,1	0,5
Universitetet i Bergen	2,6	0,3	0,0	<b>3,0</b>	1,8	-5,1
Haraldsplass Diakonale Sykehus	1,0	0,1	1,5	<b>2,6</b>	1,6	-0,2
Høgskolen i Bergen	0,5	0,0	0,0	<b>0,5</b>	0,3	-0,4
<b>Totalsum</b>	<b>77,3</b>	<b>44,1</b>	<b>41,4</b>	<b>162,7</b>	<b>100</b>	

Andelen prosjekter som regnskapsføres av Universitetet i Bergen har gått ned fra 16,9 % i 2009 (året etter at nye retningslinjer fra HOD ble satt i verk) til 3 % i 2011.

I 2008 regnskapsførte Universitetet i Bergen 21,8 % av Helse Vests forskningsmidler, og andelen har gradvis gått ned til 1,8 % i 2011. Helse- og omsorgsdepartementet har bestemt at kun helseforetak (HF) kan regnskapsføre regionale forskningsmidler, jf. oppdragsdokument 2012. I løpet av 2012 vil alle forskningskontiene for pågående prosjekt bli overført fra forskningsselskapene Innovest AS og Stavanger helsetjenesteforskning AS til sine respektive helseforetak.

## Lover og forskrifter

### Forskningsetikk og personvern

Helseforskningsloven som trådte i kraft 1. juli 2009 og har som formål er å fremme god og etisk forsvarlig medisinsk og helsefaglig forskning, og gjelder for medisinsk og helsefaglig forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger. Loven definerer helseforskning som: «medisinsk og helsefaglig forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger. Slik forskning omfatter også pilotstudier og utprøvende behandling.»

Forskningsprosjekter som ikke oppfyller definisjonen samt kvalitetssikringsprosjekter som benytter person- og helseopplysninger er omfattet av personopplysningslovens bestemmelser.

222 rapporter (av 292) 76 % oppgir at prosjektet innebærer forskning på mennesker og helseopplysninger etter definisjonen av helseforskning i helseforskningsloven. Disse forskningsprosjektene krever godkjenning fra Regional etikkomité (REK) før datainnsamling kan påbegynnes. 19 av de prosjektene som trenger godkjenning oppgir at prosjektet er i en tidlig fase og at innhenting av godkjenning fra Regional etikkomité er under arbeid.

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

**Figur 9: Forskning på mennesker og helseopplysninger - andel rapporter, artikler og midler**

	Rapporter i %	Artikler i %	Midler i %
<b>Forskning på mennesker eller helseopplysninger</b> (helseforskningsloven)	76,0	82,0	73,6
<b>Forsknings- og/eller kvalitetssikringsprosjekter</b> (personopplysningsloven)	6,2	5,0	6,3
<b>Prosjekter som ikke innebærer forskning på mennesker eller helseopplysninger</b>	17,8	13,1	20,1

### Forskningsbiobank

143 rapporter (av 292) 49 % oppgir at prosjektet benytter humant biologisk materiale fra en forskningsbiobank etter definisjonen i helseforskningsloven. Nye forskningsbiobanker blir godkjent og registrert hos regional etikkomité. Tilsynsmyndighet: Helsetilsynet. Prosjekter som innebærer forskning på humant biologisk materiale har forholdsvis flere publikasjoner enn øvrige prosjekter sett i forhold til tildelte midler, jf. tabellen under.

**Figur 10: Forskning på humant biologisk materiale - andel rapporter, artikler og midler**

	Rapporter i %	Artikler i %	Midler i %
<b>Forskning ved bruk av humant biologisk materiale</b>	49,0	71,0	50,9
<b>Bruken av humant biologisk materiale krever ikke godkjenning</b>	6,2	7,6	5,9
<b>Øvrige forskningsprosjekt</b>	44,9	21,4	43,3

### Forsøksdyr

54 rapporter (av 292) 18,5 % oppgir at det benyttes forsøksdyr som krever godkjenning fra Forsøksdyrsutvalget. Av disse oppgir 5 prosjekter at innhenting av godkjenning er under arbeid. 11 prosjekter rapporterer at bruken av dyr i prosjektet er av et slikt omfang at prosjektet ikke krever godkjenning etter norsk lovgivning. Tilsynsmyndighet: Mattilsynet.

**Figur 11: Forsøksdyr i forskning - andel rapporter, artikler og midler**

	Rapporter i %	Artikler i %	Midler i %
<b>Bruk av forsøksdyr i forskningen</b> (Forsøksdyrsutvalget)	18,5	26,5	21,6
<b>Annen bruk av dyr i forskningen</b> (krever ikke godkjenning)	3,8	0,3	3,6
<b>Øvrige forskningsprosjekter</b>	77,7	73,2	74,8

## Belønningsmidler for forskningsproduksjon

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

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

Samarbeidsorganet har besluttet å gi belønningsmidler til hovedveileder for doktorgradene<sup>12</sup> og til forfattere av artikler i generelle og svært betydningsfulle tidsskrifter, som går inn under nivå 2A:

- Doktorgrader belønnes med kr. 75 000.
- Artikler i tidsskriftene som inngår i nivå 2A<sup>13</sup> belønnes med kr. 25 000 per forfatter og kr. 50 000 dersom forfatteren står først eller sist på forfatterlista.

### Rapportering for 2011

Det er i 2011 rapportert på 111 prosjektnumre og for i overkant av kr 11,5 mill., et beløp som inkluderer både tildelte midler i 2011 og overførte midler fra 2010. Dette er samme beløp for ved rapporteringen for 2010. 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 for 2011 viser at dette gjøres på ulike måter. 13 rapporterer at midlene benyttes til lønn, 20 har brukt midler til utstyr, mens 77 rapporterer at de bruker midlene til drift. Midlene benyttes til finansiering av forskergrupper og stipendiater, til konferanser og analyser.

<sup>12</sup> For belønning av doktorgrader gjelder noen presiseringer, se retningslinjene på <http://www.helse-vest.no/fagfolk/forskning/det-regionale-samarbeidsorganet/Sider/retningslinjer-og-skjema.aspx> <http://www.helse-bergen.no/forskning/samarbeidsorganet/retnlinjer/>

<sup>13</sup> Nivå 2A: En liten gruppe på seks generelle og særlig betydelige tidsskrifter: *Lancet*, *JAMA*, *New England Journal of Medicine*, *Nature* og *Nature Medicine*. Se mer om publiseringskanaler på <http://dbh.nsd.uib.no/kanaler/>

## **Del 2:**

### **Nasjonale og regionale tjenester 2011**

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

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB1:

## Nasjonal behandlingstjeneste for avansert brannskadebehandling

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

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

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

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/brannskadeavsnittet/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/brannskadeavsnittet/Sider/enhet.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Brannskadeavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus har totalt 8 sengeplasser, hvorav 4 plasser til respiratorpasienter. Totalt 144 pasienter var innlagt i 2011. Av disse hadde 98 pasienter brannskaderelaterte lidelser, hvorav 46 pasienter hadde flammeskade, 37 skoldingsskade, 1 høyvoltskade, 14 kontaktskade og 0 frostskaade. 23 pasienter var innlagt for rekonstruktiv kirurgi og 23 pasienter ble tatt over fra intensivavdelingen for å avlaste denne avdelingen. Det ble utført 183 operasjoner på Sentral Operasjons Avdelingen og ca. 1400 sårstell på avdelingen. I tillegg ble 56 pasienter operert for sequele etter brannskader. 170 polikliniske konsultasjoner med følgetilstander etter brannskader ble gjennomført. Tre av de 98 pasientene med akutt brannskaderelaterte lidelser døde. En av de som døde hadde dyp forbrenning inn til trakea og halskarene slik at en kirurgisk behandling ikke var teknisk mulig. De andre to døde kort tid etter innkomst pga. cerebrale skader som følge av kullosforgiftning.

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

- Flammeskader voksne: Antall: 45 pas., gj.snitt % TBSA: 33 %, gj.snitt antall liggedøgn: 27
- Skoldingsskader voksne: Antall: 5 pas., gj.snitt % TBSA: 25 %, gj.snitt antall liggedøgn: 10,6
- Etseskader voksne: Antall: 3 pas., gj.snitt % TBSA: 5 %, gj.snitt antall liggedøgn: 9
- Kontaktskader voksne: Antall: 2 pas., gj.snitt % TBSA 3,5 %, gj.snitt antall liggedøgn: 15
- Flammeskader barn: Antall: 1 pas., gj.snitt % TBSA 31 %, gj.snitt antall liggedøgn: 19
- Skoldingsskader barn: Antall: 32 pas., gj.snitt % TBSA 10 %, gj.snitt antall liggedøgn: 9
- Kontaktskader barn: Antall: 8 pas., gj.snitt % TBSA 6 %, gj.snitt antall liggedøgn: 5

**Hospitering og Kongresser:** To intensivsykepleiere, en fysioterapeut og en plastikkirurg hospiterte en uke våren 2011 ved Shriners Hospital i Boston, USA. Tolv ansatte deltok på European Burn Associations (EBA) kongress i Haag og bidrog med to foredrag og tre posterpresentasjoner. Fire intensivsykepleiere deltok i Intensivkongress i Berlin og hospiterte tre dager i Tysklands største Brannskadeavdeling i Berlin.

#### **Orale presentasjoner:**

- Brokke S, Tverrfaglig samarbeid på Brannskadeavsnittet: Fordeler og utfordringer. Norsk barnesmerteforening, årsmøteseminar, Bergen, 30. mai 2011

- Findal R, Erfaringer fra Burn Camp. Norsk Barnesmerteforening, årsmøteseminar, Bergen, 30. mai 2011.
- Heisterkamp H, Brannskadeavsnittet: hva gjør vi? Norsk Barnesmerteforening, årsmøteseminar, Bergen, 30. mai 2011
- Onarheim H, Heisterkamp H, A patient with dominant dystrophic epidermolysis bullosa treated successfully for a 75 % burn injury. 14th EBA congress, Haag, 14.-17. September 2011
- Guttormsen AB, Brannskader: Diagnostikk, forebygging. Smertebehandling ved sårstell. Oral presentation. Norsk Barnesmerteforening, årsmøteseminar, Bergen, 30. mai 2011
- Hilt LH F, Drager M, Helle A L, Children using an absorbent soft silicone dressing with an antibacterial silver action. Poster presentation. 14th EBA congress, Haag, 14.-17. September 2011
- Osen H, Barnets mestring under tidlig brannskadefase. Oral presentation. Norsk Barnesmerteforening, årsmøteseminar, Bergen, 30. mai 2011
- Sivertsen C, Fysioterapeutens rolle. Oral presentation. Norsk barnesmerteforening, årsmøteseminar, Bergen, 30. mai 2011
- Sievertsen C, Cold and heat intolerance in burns. Poster presentation 14th EBA congress, Haag, 14.-17. September 2011
- Sivertsen C, Experience with Mepilex Ag on hand burnsw. Poster presentation. 14th EBA congress, Haag, 14.-17. September 2011
- Vindenes H A, Toksisk epidermal nekrose- tverrfaglig utfordringer. Oral presentation. Vitenskapelige forhandlinger, Høstmøte, Norsk legeförening, Oslo, oktober 2011

### Evaluering

"European burn association" anbefaler ett "burn center" per 3 til 10 millioner mennesker. Brannskadeavdelingens pasientgrunnlag er 4,8 millioner nordmenn. Med våre 98 pasienter pr år overfolder vi EBAs anbefaling til et "burn center", som er behandling av minimum 75 pasienter per år. Med 56 rekonstruktive inngrep for sequele etter brannskader oppfyller vi anbefalingene fra EBA som ligger på minimum 50. Vi arbeider for å kunne øke antall rekonstruktive operasjoner i 2012. En behandlingstid fra en til halvannen behandlingsdag per skadet % kroppsoverflate anses som god behandling. Som vist i aktivitetsbeskrivelsen er vår behandlingstid oftest enda kortere. Vår mortalitetsrate er ca. 3 %. Denne korte hospitaliseringstiden og lave mortalitetsraten tilsier at norske pasienter får en god behandling for sine brannskader. Dette er et resultat av kompetanse som avdelingen har opparbeidet gjennom 27 års drift.

42,7 intensivsykepleierårsverk, 3 plastikkirurgiske legeårsverk, 2 anestesilegeårsverk, 1 fysioterapeut, 40 % sosionomårsverk, 40 % psykolog/psykiaterårsverk, 50 % portørårsverk, 2 renholdsarbeiderårsverk, 1 postsekretær

### Nøkkeltall 2011

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Annen tilhørighet: 5
  - Helse Vest RHF: 50
  - Helse Sør-Øst RHF: 24
  - Helse Midt-Norge RHF: 12
  - Helse Nord RHF: 7

Av 50 pasienter innlagt fra egen helseregion ville anslagsvis 10 pasienter ikke blitt innlagt på brannskadeavdelingen dersom de hadde vært fra en annen helseregion.

**ICD-10 koder:** T31.0, T31.1, T31.2, T31.3, T31.4, T31.5, T31.6, T31.7, T31.8, T 95.0, T95.1, T95.2, T95.3, T95.4, T95.5, T95.6, T95.7, T95.8, T

### Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 40 timer  
 Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 944 timer  
 Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 40 timer  
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 216 timer  
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 2982 timer

**Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 45,70
- 1 vitenskapelige artikler
- 2 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:  
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=940>.

**Faglig forankring****Referansegruppen har bestått av:**

Thomas Sjøberg (Thomas.Sjoberg@unn.no), Helse Nord RHF  
Johan Arnt Hegvik (johan-ah@online.no), Helse Midt-Norge RHF  
Christian Askenberg (askc@uus.no), Helse Sør-Øst RHF  
Henning Onarheim (henning.onarheim@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

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

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



Nasjonal behandlingstjeneste L-HB4:

## Nasjonal behandlingstjeneste i strålekniv

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

---

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

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

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Det er i år (2011) behandlet 343 pasienter i gammakniven ved HUS. Dette er en liten økning fra året før. Når det gjelder diagnosegrupper og fordelingen mellom disse er dette temmelig identisk med tidligere år. Pasientene henvises i hovedsak via landets universitetssykehus og en stor del av pasientene kontrolleres også i regi av disse.

Antall pasienter henvist og behandlet forventes å forbli på nivå med 2011 også i 2012

### **Evaluerings**

Gamma kniven har i økende grad vært benyttet som et supplement/alternativ til konvensjonell nevrokirurgi. Dette er også trenden internasjonalt. Resultatene etter slik behandling er mange ganger like gode og noen ganger bedre enn resultatene etter åpen kirurgi. Behandlingen kan også være det beste alternativ ved kritisk beliggende svulster eller karmalformasjoner. Det tilbudet er et nødvendig supplement til øvrig nevrokirurgisk behandling.

Seksjonen har en seksjonsoverlege i 80 % stilling samt en lege (ferdig spesialist) i stipendiatstilling med 50 % stilling tilknyttet virksomheten. Til sammen 3 sykepleierstillinger er knyttet til virksomheten. I tillegg er 1,3 sekretærstilling tilknyttet seksjonen.

### **Nøkkeltall 2011**

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Helse Vest RHF: 173
  - Helse Sør-Øst RHF: 82
  - Helse Midt-Norge RHF: 56
  - Helse Nord RHF: 32

Alle pasienter hvor det er indikasjon for behandling i Gammakniven ville fått tilbud om slik behandling. Tallet er økende og fordelingen mellom de ulike diagnosegrupper lik tidligere år. Det har også i år vært en nedgang av antall pasienter med cerebrale metastaser henvist fra Helse Sør-Øst. Antallet pasienter med hjernemetastaser henvist fra Helse Sør-Øst er svært lavt.

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

### **Utdanning av helsepersonell**

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

**Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 4,50
- 3 vitenskapelige artikler

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:  
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=941>.

**Faglig forankring****Referansegruppen har bestått av:**

Roar Kloster (Roar.Kloster@unn.no), Helse Nord RHF

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

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

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

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

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

Nasjonal behandlingstjeneste NK-HB3:

## Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling

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

---

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

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/yrkesmedisinsk-avdeling/Sider/seksjon-for-hyperbarmedisin.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/yrkesmedisinsk-avdeling/Sider/seksjon-for-hyperbarmedisin.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

I 2011 behandlet Seksjon for hyperbarmedisin 186 elektive pasienter. Median alder på pasientene var 62 år med variasjonsbredde 20-86 år. 40 % var kvinner. Pasientene fikk til sammen 4203 behandlinger i trykkammer. I 2011 er antall behandlinger i behandlingsserien blitt økt fra 20 til 30 behandlinger for å harmonere mer med resten av Europa. Dette gir en behandlingstid på seks uker. De elektive pasientgruppene består hovedsakelig av pasienter med stråleskader etter kreftbehandling (95 %) I tillegg gis HBO-behandling som adjuvant behandling til pasienter med behandlingsrefraktær kronisk osteomyelitt og til enkelte pasienter med kroniske sår etter at mikrosirkulasjonsvurdering er foretatt på forhånd. Mest aktuelt i denne gruppen er nevropatiske diabetiske fotsår hvor det foreligger mikroangiopati men hvor makrosirkulasjonen er rimelig adekvat. Ventetiden ligger helt opp mot garantitid for start av behandling. For 75 % av pasientene, som har kroniske tilstander, dreier dette seg om en ventetid på 6 mnd. 15 % av pasientene har hatt garanti for start av behandling innen tre mnd. og de øvrige 10 % har hatt tilstander tiltrengende hyperbar oksygenbehandling som halvøyeblikkelig hjelp. 80 % av pasientene er henvist fra spesialisthelsetjenesten, 18 % av de som er henvist fra spesialisthelsetjenesten er henvist fra eget foretak. 44 av de henviste pasientene har i år blitt avvist, -halvparten fordi det ikke var godkjent indikasjon for behandlingen og 34 % på grunn av kontraindikasjon. Henvisningsrutinene er publisert på Helse-Bergens hjemmesider: <http://www.helse-bergen.no/fagfolk/henvisningsrutiner/Sider/hyperbar-oksygenbehandling.aspx>

Da behandlingsaktiviteten de senere år som tidligere postulert har gått opp, mens antall enmannstrykkamre begrenser den polikliniske aktiviteten på dagtid, er det de siste tre år blitt behandlet pasienter på kveldstid og i flermanns trykkammer for å unngå brudd på ventelistegarantien. I 2009 ble det foretatt totalt 3437 elektive enkeltbehandlinger i trykkammer hvorav 95 i flermannskammer. I 2010 ble det foretatt totalt 4013 elektive enkeltbehandlinger hvorav 723 i flermannskammer. I 2011 ble det foretatt 4203 elektive enkeltbehandlinger hvorav 875 i flermannskammer. Høy aktivitet medfører stor slitasje på enmannskamrene og disse bryter sakte sammen slik at det er vanskelig å opprettholde drift i alle fire kamre. Medisinsk teknisk avdeling som eier trykkamrene har planer om å skifte dem ut, men denne prosessen er ikke startet.

### **Evaluering**

Hyperbar oksygenbehandling krever spesielt medisinsk teknisk utstyr og teknisk infrastruktur. Da hver pasient mottar 30 behandlinger blir antallet enkeltpasientbehandlinger langt høyere enn antall pasienter. Pasientene behandles for til dels ganske ulike lidelser. For å kunne utnytte pasientmaterialets potensial for forskning og bygge opp kompetanse for de lidelsene som behandles med elektiv hyperbar oksygenbehandling vil det være gunstig å opprettholde dagens modell med å samle kompetansen på ett sted. Dette krever imidlertid at vi har trykkamre som fungerer og at bemanningen sikres.

11 anestesisykepleiere arbeider som operatør for enmannstrykkamre (ETK). Hyperbarmedisin er ikke en egen spesialitet. Dette vanskeliggjør legerekuttering. Vi har 2,8 leger. Antall henvisninger øker mens ant ETK begrenser poliklinikkaktiviteten på dagtid. 1693 enkeltbehandlinger er siste tre år gitt på kveldstid og i flermannskammer (FTK) for å unngå brudd på ventelistegarantien. Ved elektive seriebehandlinger i FTK har man måttet trykksette leger. Dette tillates ikke lenger av HMS-hensyn.

Ekstraarbeidet sliter på de begrensede legeressursene. Prosjektgruppe for utredning av fremtidig behov for kapasitet konkluderte med at det billigste alternativet vil være å gå til innkjøp av to ekstra ETK for å utvide poliklinisk drift på dagtid. Det er ennå ikke fattet noe vedtak i foretaksledelsen. Ved utgangen av 2011 går én overlege ut i 80 % perm og en annen har sagt opp. Det var ingen søkere til det utlyste vikariatet, men ved hjelp av bekjenskaper er det ansatt en lege i 50 % stilling som vikar.

## Nøkkeltall 2011

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Helse Vest RHF: 42
  - Helse Sør-Øst RHF: 95
  - Helse Midt-Norge RHF: 25
  - Helse Nord RHF: 34

Behandlede pasienter pr. 100 000 innbyggere:

- Helse Sør-Øst: 3,435
- Helse Vest: 4,059
- Helse Midt-Norge: 3,658
- Helse Nord: 7,240

Alle pasienter hvor det er indikasjon og fravær av kontraindikasjon blir behandlet uavhengig av hvilket helseforetak de er hjemmehørende i.

**ICD-10 koder:** E10.5, I89.0, K02.8, K03.5, K04.5, K04.8, K05.3, K08.1, K08.3, K10.2, K11.7, K 52.0, K52.9, K62.7, L58.1, L59.8, L98, M86.6, M87

## Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 5 timer

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 11 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 8 timer

## Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 7,92
- 3 vitenskapelige artikler
- 1 forskningspublikasjon i 2011
- 7 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=946>.

## Faglig forankring

### Referansegruppen har bestått av:

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

Kari Todnem (kari.todnem@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF

Geir Støre (geir.store@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF

Lene Cecilie Mathisen (mathisen\_lene@hotmail.com), Helse Sør-Øst RHF

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

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

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

Nasjonal behandlingstjeneste L-HB5:

## Nasjonal behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere

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

---

Den nasjonale tjenesten omfatter første gangs utredning av helseeffekter for yrkesdykkere, og samarbeid med primær- og spesialisthelsetjeneste der dykkeren bor, om videre oppfølging.

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

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

**Klinisk aktivitet.** Yrkesdykkere utredes ved yrkesmedisinsk avdeling i samarbeid med flere andre avdelinger ved Haukeland universitetssykehus som f.eks. Nevrologisk avdeling, inkl. seksjon for nevrofysiologi, Lungeavdelingen, Øre-Nese-Hals-avdelingen og radiologisk avdeling. Utredningen krever tverrfaglig samarbeid mellom personer med ulike spesialiteter som samtidig er kompetente innen dykkemedisin.

Personer som har vært innlagt til behandling for trykfallssyke blir fulgt opp poliklinisk 3 måneder etter behandlingen for å vurdere evt. seneffekter og ta stilling til videre dykking. Tidligere Nordsjødykkere med partner har tilbud om deltagelse i årlig rehabiliterings- og mestringskurs som vi arrangerer i samarbeid med Dykkerkontakten i Oslo. Kurset arrangeres tre steder: I Åsgårdstrand for personer bosatt innen Helse Sørøst, i Ålgård for bosatte i Helse Vest og i Tromsø for bosatte innen Helse Midt-Norge og Helse Nord. Disse kursene er høyt verdsatt av dykkerne.

Vi har vært oppnevnt som sakkyndig i to rettsaker som gjelder to tidligere utredede yrkesdykkere.

**Undervisning.** I grunnutdanningen undervises hyperbarmedisin både innen lungefysiologi og nevrologi. Vi arrangerer årlig oppdateringskurs for dykkerleger. Kurset er også åpent for andre interesserte leger. I tillegg til egne krefter inviteres foredragsholdere fra andre relevante institusjoner. Vi underviser i dykkemedisin ved obligatorisk kurs i videreutdanning i arbeidsmedisin ved Universitetet i Oslo og ved grunnkurs i hyperbar- og dykkemedisin ved Haakonvern. Vi har også etablert samarbeid med Dykkerutdanningen ved Høgskolen i Bergen

**Klinisk forskning.** I vår forskningsaktivitet legger vi hovedsakelig vekt på helseeffekter av dykking på nervesystemet og lungene. Med utgangspunkt i Arbeidstilsynets dykkerregister (N=5800) gjøres register- og spørreskjemaundersøkelser av dykkernes mortalitet, sykkelighet, kreftisiko, helse og arbeidsforhold. I samarbeid med NUI og UiB har vi nå også et dyreekperimentelt prosjekt hvor man studerer effekter i CNS ved nevrologisk trykfallssyke hos rotter. Professor Thorsen og professor Grønning veileder både studenter ved medisinstudiet og phd-studenter. De har også vært ledere av bedømmelseskomité for phd-graden og vært opponenter ved disputas.

### **Evaluerings**

Yrkesdykkere arbeider under forhøyet trykk i omgivelsene og ekstraordinære fysiologiske betingelser. Deres arbeid er forbundet med høy risiko for skade eller helsemessig senfølge. Utredning av dem betinger utstrakt tverrfaglig tilnærming hvilket er ressurskrevende. Vårt tverrfaglige nettverk for slik utredning ved sykehuset her fungerer svært godt. Vi har etablert kontakt og samarbeid med

Universitetet i Bergen, med Dykkerutdanningen ved Høyskolen i Bergen, Arbeidstilsynet, Petroleumstilsynet og med andre sentra for hyperbar og dykkemedisin i Skandinavia og i Polen. Vi har et aktivt forskningsmiljø og flere publikasjoner i 2011. Vi bidrar med relevant undervisning og sørger for veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning til helsetjenesten, andre tjenesteytere og brukere. Vi er blitt gjort oppmerksom på at NAV i visse deler av landet ikke henviser yrkesdykkere til oss. Vi må i større grad iverksette tiltak for å sikre likeverdig tilgang uansett bosted. Referansegruppe er etablert.

Ansatte:

- Marit Grønning. Leder. 80 % stilling. Spesialist og professor i nevrologi.
- Kari Troland. Forsker. 80 % stilling. Seniorpsykologspesialist.
- Årgot Irgens. Forsker. 50 % stilling. Statistiker.
- Einar Thorsen. Forsker. 20 % stilling. Professor I i hyperbarmedisin ved UiB.
- Endre Sundal, overlege, spesialist i nevrologi. 20 % stilling finansiert via Yrkesmedisinsk avdelings budsjett.

## Nøkkeltall 2011

9 yrkesdykkere er utredet mht. yrkessykdom eller skade, alle menn. Av yrkesdykkerne var 5 fra Helse Vest, 1 fra Helse Sør-Øst, 1 fra Helse Midt-Norge og 2 fra Helse Nord.

Alle pasientene fra egen region ville blitt utredet om de var henvist fra annen region.

7 dykkere er klinisk fulgt opp etter behandling for trykkfallsyke, alle menn, 3 fra Helse vest og 4 fra Helse Midt-Norge.

**ICD-10 koder:** T98.1, M51.1, M54.4, Z03.3, G93.4, T70.3, F43.1, G95.9

### Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 11 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 8 timer

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer

### Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 2,30
- 6 vitenskapelige artikler
- 2 forskningspublikasjoner i 2011
- 1 doktorgrad er avlagt i 2011
- 11 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 1 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=967>.

## Faglig forankring

### Referansegruppen har bestått av:

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

Kari Todnem (kari.todnem@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF

Lene Mathisen (mathisen\_lene@hotmail.com), Helse Sør-Øst RHF

Alf Andreassen (alf.andreassen@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

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

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

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

Flerregional behandlingstjeneste F-HB2:

## Flerregional behandlingstjeneste for episkleral brachyterapi

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

---

Episkleral brachyterapi er en flerregional tjeneste som deles mellom Helse Vest RHF og Helse Sør-Øst RHF, og omfatter behandling av intraokulære maligne svulster (kreft i øyet).

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

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/augeavdelinga/Sider/episkleral-brachyterapi.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/augeavdelinga/Sider/episkleral-brachyterapi.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

I løpet av 2011 ble til sammen 13 nyhenviste pasienter innlagt og behandlet for uvealt malignt melanom ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Etter utredning og doseplanlegging fikk 9 av disse pasientene utført episkleral brachyterapi og 4 pasienter ble operert med enukleasjon (fjerning av øyet). I tillegg har flere pasienter blitt henvist fra ulike helseregioner for behandling av konjunktivalt malignt melanom, intraokulær metastaser og andre former for intraokulære svulster.

Vi har utført episkleral brachyterapi fra 1993 og en stor del av de pasientene som har blitt behandlet med denne metoden, går til regelmessige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. I løpet av 2011 ble det utført 105 polikliniske konsultasjoner av pasienter som vi tidligere har behandlet for malignt melanom. I samme periode har vi også utredet et stort antall innlagte og polikliniske pasienter som har blitt henvist pga. mistanke om uvealt malignt melanom eller annen intraokulær tumor. Noen av disse pasientene har blitt operert med transvitreal biopsi og de fleste følges videre med forskjellige behandlingsformer eller regelmessig observasjon.

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

Med støtte fra Kreftforeningen og Det regionale samarbeidsorganet mellom Helse Vest RHF og Universitetet i Bergen har vi tidligere gjennomført flere studier av pasienter som har blitt behandlet for uvealt malignt melanom. Forskningen har gitt verdifull informasjon og kvalitetssikring av våre behandlingsresultater (synsfunksjon, komplikasjoner, overlevelse, etc.) samt generelle og epidemiologiske data når det gjelder uveale maligne melanomer. I løpet av de siste årene har vi også startet flere forskningsprosjekter bl.a. "Spektroskopi av okulære svulster", hvor vi sammen med

forskere fra Biophotonics Group ved Lunds Universitet har utviklet såkalt transskleral optisk spektroskopi til en non-invasiv metode for diagnostikk av øyesvulster. Videre pågår det forskning når det gjelder fotografisk dokumentasjon av intraokulære svulster og prognostiske faktorer ved uvealt malignt melanom med særlig vekt på genetiske analyser.

### **Evaluering**

Gjennom de siste årene har vi hatt en jevn økning i pasienttallet. Den flerregionale funksjonen medfører at et stort antall pasienter også blir henvist til sykehuset pga. mistanke om uvealt melanom eller andre maligne øyesvulster, og denne pasientgruppen krever ofte omfattende utredning, biopsiering eller langvarig observasjon.

Episkleral brachyterapi er en veletablert behandlingsfunksjon ved Haukeland Universitetssykehus. Vi har utviklet effektive rutiner for pasientinformasjon, behandling og oppfølging, og det er et meget godt samarbeid mellom de involverte avdelingene. Behandlingen blir fortløpende evaluert og kvalitetssikret, og vi har dokumentert gode behandlingsresultater. Flere pågående forskningsprosjekter tar sikte på å utvikle nye metoder for diagnostikk og oppfølging av pasienter med ulike typer av øyesvulster. Et høyt antall innlagte og polikliniske pasienter kombinert med aktiv forskning har ført til behov for økt bemanning. I dag tilsvarer dette ca. 1 årsverk fordelt på øyelege, onkolog og stråleterapeut/fysiker. Det er vanskelig å beregne nøyaktige tall for bemanningsbehovet og trolig er den samlede arbeidsinnsatsen som er knyttet til denne flerregionale funksjonen, høyere enn angitt.

Både ved Øyeavdelingen og ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk er det til enhver tid personer som har nødvendig kunnskap og erfaring til å gjennomføre episkleral brachyterapi, og vi driver kontinuerlig opplæring av medarbeidere for å sikre fremtidig rekruttering.

### **Nøkkeltall 2011**

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Helse Vest RHF: 7
  - Helse Midt-Norge RHF: 2

I løpet av 2011 ble det påvist uvealt malignt melanom hos i alt 13 nyhenviste pasienter. Av disse pasientene var 4 henvist fra Helse Midt-Norge RHF, og de øvrige 9 pasientene var fra Helse Vest RHF (hvorav 4 var bosatt i Rogaland, 4 i Hordaland og 1 i Sogn og Fjordane).

Ni pasienter fikk utført episkleral brachyterapi, og 4 pasienter ble enukleert fordi bestråling var kontraindisert.

I tillegg har et stort antall pasienter blitt henvist fra egen helseregion og Helse Midt-Norge RHF for utredning og behandling av andre benigne og maligne intraokulære svulster inkl. konjunktivalt malignt melanom.

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

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

### **Utdanning av helsepersonell**

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

### **Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 1,00
- 3 vitenskapelige artikler
- 1 forskningspublikasjon i 2011
- 3 forskningsprosjekter
- 3 kvalitetsverktøy
- 4 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon



For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:  
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=942>.

## Faglig forankring

### Referansegruppen har bestått av:

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

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

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

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

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

Flerregional behandlingstjeneste F-HB4:

## Flerregional behandlingstjeneste for usikker somatisk kjønnsutvikling

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

---

Den flerregionale tjenesten som deles med Helse Sør-Øst RHF, omfatter diagnostikk og behandling der det ved fødsel er vanskelig å fastslå barnets kjønn, eller der det senere frem mot eller ved puberteten fremkommer tegn på feil kjønnsdifferensiering. Tjenesten omfatter også perineale hypospadier, pasienter med kjønnskromosommosaikker (for eksempel undergrupper av Turner syndrom), pasienter med medfødte syndromer som innbefatter genitale misdannelser, pasienter med manglende eller ufullstendig utvikling av puberteten som følge av feil i somatisk kjønnsutvikling og sent-debuterende congenitt binyrebarkhyperplasi (CAH) hos jenter.

Behandling og oppfølging vil i de fleste tilfeller gå helt til voksen alder. Det er opprettet fast samarbeid i et team, koordinert av barnelege. Her inngår barneleger, plastikkirurger, gynekolog, barnepsykiater og barnepsykolog. I tillegg er det etablert samarbeid med genetiker og urolog. Behandlingen inkluderer ofte meget spesialisert utredning og kirurgi, og vi har derfor opprettet nært samarbeid med fagmiljøer i utlandet, bl.a. i Stockholm og Paris, i tillegg til den samhandling som skjer med teamet på Rikshospitalet i Oslo.

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/barneklubben/Sider/intersex.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/barneklubben/Sider/intersex.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Hoveddelen av virksomheten i 2011 har som de siste år vært klinisk virksomhet, men også en noe undervisningsvirksomhet og deltagelse forskningsprosjekt inngår.

Kompetanseoverføringsprogrammene i DSD-kirurgi i Etiopia (Addis Abeba) er videreført i 2011. Som ledd i dette har fagfolk fra teamet i Helse Bergen både hatt undervisning og veiledning, samt aktivt bidratt i utredning og behandling av pasienter. Tidsbruken med dette kompetanseoverføringsprogrammet er ikke rapportert.

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

### **Evaluering**

Virksomheten har lang tradisjon i fagmiljøet i Bergen, med erfarne medarbeidere som både kjenner pasientgruppen som arbeider etter internasjonalt etablerte retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av slike tilstander. Pasientbehandlingen er organisert i et team bestående av de nødvendige fagpersoner og etter internasjonal modell, og det er over lang tid etablert meget gode samarbeidsrelasjoner med DSD-teamet på Rikshospitalet og med tunge internasjonale fagmiljøer. Dette mener vi sikrer god kvalitet på arbeidet som blir gjort. Kapasiteten på tilbudet som tilbys vurderes som god.

Det er vanskelig å gi et samlet estimat over årsverksbruk siden innsatsen er så spredt på flere fagfolk og avdelinger og på konsultasjoner og aktivitet gjennom hele året. Trolig er årsverksbruken underestimert. Vi arbeider som nevnt over i et team bestående av to barneleger, to plastikkirurger, gynekolog, barnepsykiater og barnepsykolog med lang erfaring i feltet. I tillegg er det etablert samarbeid med genetiker og urolog lokalt, og med andre sentrale fagmiljø nasjonalt og internasjonalt.

### **Nøkkeltall 2011**

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Helse Vest RHF: 33
  - Helse Nord RHF: 1
  - Helse Sør-Øst RHF: 2
  - Helse Midt-Norge RHF: 2

Det har vært til sammen 107 konsultasjoner i 2011 der pasienter er behandlet ved innleggelser eller poliklinisk. Mange av disse gjelder pasienter som følges over mange år. Til sammen 22 pasienter er operert. Antall nyhenviste pasienter er 39. Den polikliniske virksomheten er i hovedsak tverrfaglige konsultasjoner. Alle pasienter fra egen region ville blitt behandlet om de var henvist fra annen region. Tilstandene har som tidligere vært spredt over hele diagnosespekteret. Dog dominerer kongenitt binyrebarksvikt og ulike former for gonadedysgenesi innenfor den medisinske behandling og oppfølging, mens alvorlige hypospaditilstander dominerer innenfor den kirurgiske virksomheten. Som tidligere år har vi ikke rapportert penile og glandulære hypospadiier (hhv. Q54.0 og Q54.1) uten kjent årsak og behandlingen av disse som en del av intersektivirksomheten, selv om milde former for f.eks. androgensensitivitet og gonadedysgenesier kan presentere seg slik. Det samme gjelder for testisretensjon (Q53), der testisretensjon av ukjent årsak ikke er rapportert, selv om dette er et underviriliseringsstegn som kan være knyttet til udiagnostisert intersextilstand. Det relativt lave antallet pasienter fra de andre helseregionene avspeiler bl.a. at vi som før i stor grad baserer oss på at kontroller etter nyfødt/spebarnsalder og fram til puberteten 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 voksen alder. Det er et meget godt samarbeid med de andre avdelingene.

**ICD-10 koder:** ICD-10: E25.0-9, 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

### Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 1 timer

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 4 timer

### Andre nøkkeltall:

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

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

<http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=943>.

## Faglig forankring

### Referansegruppen har bestått av:

Arild Leknessund (arild.leknessund@unn.no), Helse Nord RHF

Torstein Baade Rø (leder) (torstein.baade.ro@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF

Anne Grethe Myhre (Anne.Grethe.Myhre@oslo-universitetssykehus.no), Helse Sør-Øst RHF

Robert Bjerknes (robert.bjerknes@uib.no), Helse Vest RHF

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

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

Flerregional behandlingstjeneste F-HB5:

## Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte

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

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

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

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

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/kvalitetsregister-leppe-kjeve-ganespalte/Sider/om-oss.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/kvalitetsregister-leppe-kjeve-ganespalte/Sider/om-oss.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Spalteteamet behandler barn med LKG, skjult ganespalte og barn og voksne med talevansker som vurderes for kirurgisk behandling. Behandling av pasienter med LKG er tverrfaglig og foregår for de fleste fra nyfødtp perioden og til om lag 20 års alder. Primærkirurgi for leppeoperasjoner ble utført hos 29 barn og disse var innlagt på Barneklubben og operert i Sentraloperasjonsavdeling (SOP). 123 andre pasienter med LKG fikk utført ganelukninger, bentransplantasjoner eller andre operasjoner på svelg eller nese dette året. De aller fleste av disse ble operert på SOP. Utfordringene i tiden fremover er å få utført de nødvendige operasjonene hos barna på det tidspunktet som er planlagt i den individuelle behandlingsplanen som ble beskrevet ved første undersøkelsen. Utsettelse av operasjoner beror på manglende tilgjengelighet av operasjonsstuekapasitet. Dette gjelder særlig for barn i 15-16-årsalderen og oppover der det skal gjennomføres avsluttende behandling for nesefunksjon og der samtidig det estetiske resultatet forbedres til mer normalt utseende. Dette er en sårbar periode for pasienten og vi ser det som viktig å få økt operasjonskapasitet for disse ungdommene.

Kjeveortopedene hadde 1524 pasienter til undersøkelse/behandling. Det ble gjennomført veiledning av videreutdanningskandidater i fagområdet kjeveortopedi. Det ble også gitt forelesninger for andre spesialister i odontologi, tannlegestudenter og tannpleierstudenter. Kjeveortoped holdt forelesning i den nasjonale Leppe-ganespalteforeningen i 3 timer.

Logopedene hadde 387 klienter til utredning, rådgiving og /eller konsultasjoner. Utredning ble gjennomført i Spalteteamet på Haukeland Universitetssjukehus sammen med ØNH-leger og/ eller plastikkirurger for 30 pasienter. Logopedene hadde også informasjon til nyopererte pasienter i 53 tilfeller. Det ble gjennomført 9 dagskurs for foreldre med barn som har LKG. Også foreldre med adopterte barn med LKG deltok på informasjonsmøtene. Det ble holdt Fellesklinikker for 6 åringer og 15 åringer i til sammen 6 hele dager og 4 logopeder deltok. Fiberoscopiundersøkelser ble gjennomført 9 dager i samarbeid med ØNH-leger og plastikkirurger. Det ble gjennomført videofluoroscopi-undersøkelser i samarbeid med røntgenlege ved Barneklubben. Resultatene brukes som supplement til fiberoscopiundersøkelsen for å utrede nasaleringsproblemer. Dette er en tverrfaglig undersøkelse der røntgenlege og logoped er til stede når barna gjennomfører svelge- og taleøvelser. Resultatene av undersøkelsen sammenholdes med fiberoscopiundersøkelser. Behandlingsplan blir lagt. Operasjonstid blir bestilt eller andre tiltak f. eks. logoped trening ved PPT tjeneste på hjemsted eller

spesialtrening på Statped Vest blir bestilt. Statped Vest arrangerte årsmøte for Spalteteamet i Bergen en kveld og 3 logopeder deltok. En logoped deltok på Leppe-ganespalteforeningens landsmøte i 2 dager. En logoped deltok 2 ganger i forberedelse til Timing of Primary Surgery prosjektet (TOPS). Deltagere fra Spalteteamene i Oslo og Bergen har arbeidet videre med etablering av et nasjonalt LKG register. Helse-Bergen har ansvar for etablering av dette og registeret ble godkjent og tatt i bruk fra 1. januar 2011. Plastikkirurg deltok i Helsedirektoratets arbeidsgruppe for utarbeiding av veiledning til oppfølging av pasienter med DiGeorge syndrom/VCFS med ferdigstilling juni 2011.

Spalteteamet deltar i Scandcleft studien. Resultatet av denne multisenterstudien som startet i 1997 begynner nå å kunne bearbeides. Timing of Primary Surgery (TOPS) studien ble høsten 2011 godkjent i Regional Etisk komité og oppstart planlegges i 2012. Dette er en randomisert prospektiv studie med spaltesentra fra Scandinavia, England og Bauru i Brasil som deltagere. Studien tar sikte på å finne om talen ved 5 års alder blir best når spalter i ganen blir operert ved 6 mnd alder eller ved 12 mnd alder. Dette forskningsprosjektet benytter seg av en operasjonsmetode ved alle operasjoner. Kirurg som deltar har fått opplæring og godkjenning av Mr. Brian Sommerlad ved Hospital for Great Ormond Street Hospital for Children (GOS) i London. Det er derfor Sommerlads metode som skal brukes ved alle operasjoner i dette forskningsprosjektet. Barna som inkluderes i studien skal evalueres av spesialister i pediatri/genetikk og må ikke ha genetiske forandringer på kromosom 22Q11 som indikerer Velocardiofacialt syndrom (VCFS) syndrom.

### Evaluering

Behandling av barn med LKG i Bergen følger internasjonalt aksepterte retningslinjer. Det er standardiserte tidsintervaller for de forskjellige operasjonene. Behandlingsresultatene evalueres i fellesundersøkelser ved 6 og 15 år og for noen spaltetyper 25 år etter første operasjon. På internasjonale LKG møter er resultatene fra Bergens teamet bedømt til å være gode. Slik vi ser det må funksjonen med flerregionsoppgave for behandling av barn med LKG fortsette i Bergen. Det foreligger et godt fungerende samarbeid mellom Statped Vest (logopedi), Kjeveortopeder fra Kjeveortopedisk avdeling, Det Medisinsk-Odontologiske Fakultet/ Folketannrøkta i Hordaland ved Fylkestannlegen og Helse Bergen (sykehusoppgaver). Økt tid i operasjonsavdeling er nødvendig for å tilfredsstille oppgaven med flerregional funksjon for behandling av pasienter med LKG. Plastikkirurgisk avdeling har 1,5 plastikkirurg og en sekretær i 50 % stilling knyttet til behandling av pasienter med LKG. Nyhenviste barn blir registrert med fastlege, helsestasjon og henvisende institusjon. Informasjonsmøter gjennomføres med innkalling av pasienter/foreldre og medlemmer av spalteteamet. Logopeder kommer fra Statped Vest, kjeveortopeder fra Kjeveortopedisk avdeling, Medisinsk-Odontologiske Fakultet, øre-nese-hals lege, sosionom og fotograf kommer fra Haukeland universitetssjukehus. Kjeveortopedene hadde 1,1 årsverk. 2 spes. tannleger arbeidet deltid og en assistent hadde 100 % stilling. En ØNH-overlege er fast knyttet til LKG behandling ellers deltar forskjellige ØNH-leger i oppfølgingen av pasientene. Norsk kvalitetsregister for leppe- kjeve-ganespalte kom i gang fra 1.januar 2011. Der er en overlege i 20 % stilling og en koordinator i 70 % stilling. Se

<http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/kvalitetsregister-leppe-kjeve-ganespalte/Sider/omoss.aspx>

### Nøkkeltall 2011

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Helse Midt-Norge RHF: 10
  - Helse Vest RHF: 15

I denne oversikten tas bare med nyhenviste barn. Det vil si barn født i Norge eller adopterte til Norge med LKG. De undersøkes og det lages individuell behandlingsplan fra første undersøkelse og til voksen alder. Som forventet kommer de fleste av barna fra Helse Vest. Tradisjonelt behandler spalteteamet i Bergen også barn fra Helse Midt-Norge og noen fra Helse Nord. Fordelingen er stort sett som for tidligere år.

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

### Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 3 timer  
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 12 timer  
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer

**Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 8,60
- 7 forskningspublikasjoner i 2011
- 5 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 2 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:  
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=944>.

Flerregional behandlingstjeneste F-HB7:

## Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon

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

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

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/medisinsk/Sider/standard-allogen-benmargstransplantasjon.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/medisinsk/Sider/standard-allogen-benmargstransplantasjon.aspx)

### Beskrivelse av aktiviteten i 2011

Året startet med bra aktivitet hvor en i jan hadde to transplantasjoner som tilsvarer omtrent det en har kapasitet til. I februar hadde en ingen pasienter, men en pasient både i mars og april hvorav den ene var komplisert og la dermed bånd på en god del ressurser. Deretter en lang pause til juli mnd. uten pasienttilgang, men deretter gjennomsnittlig en pasient i måneden hvilket fløt ganske bra uten større problemer eller forsinkelser og med god utnyttelse av arealer og personale. En behandler alle andre kategorier av hematologiske pasienter på de samme arealer og med det samme personale. At det fløt lettere enn tidligere år har nok sammenheng med at en hadde bedre tilgang til isolater samtidig som en mot slutten av året fikk økt arealet i og med at tidligere "Klinisk Forskningspost" ble tilbakeført til hematologisk seksjon. Med en mer jevn tilgang til pasienter ville en nok ha vært i stand til å transplantere totalt 15 - 16 pasienter på tross av en del byggeaktivitet i perioden.

### Evaluering

I 2011 har vi transplantert alle pasienter som har vært henvist uten unødig ventetid og som ellers hadde måttet påregne noe lengre tid fra henvisning til fullført behandling eller som kunne ha medført økt ventetid for andre pasienter. Det gode samarbeidet med andre institusjoner og helseregioner har vært videreført. Kvalitetsmessig ligger resultatene på linje med det en ellers kan se i Norden. Planene om å ta opp transplantasjoner med redusert kondisjonering ble det ikke noe av dette året, men dette skyldes pasientrelaterte årsaker og ikke kapasitets eller ressursproblemer. Klinisk forskningsaktivitet har vært et ønske, men pga. lite pasientvolum er det vanskelig å få i gang meningsfulle prosjekter.

Det er ikke mulig å angi eksakt antall årsverk som har gått med til denne aktiviteten da dette varierer avhengig av pasientens tilstand til enhver tid og ingen er utelukkende dedikert til denne oppgaven. F.eks. i perioder hvor pasienten er dårlig kan det være behov for 2 - 3 sykepleiere pr. pasient pr. skift, mens i gode perioder klarer det seg med en. Ovennevnte tall må anses som et grovt anslag. På sykepleiersiden har det til tider vært kapasitetsproblemer og også manglende spesialkompetanse pga. en del nyansatte i begynnelsen av året, men med bedring i siste halvår. Dette har likevel forløpt tilfredsstillende dette året pga. liten tilflyt av pasienter, men kan bli et betydelig problem ved økning av aktiviteten. En merker også at koordinatortjenesten er blitt styrket med en 80 % stilling + en 20 % stilling noe som har bidratt til en bedre og raskere registrering og en smidigere flyt i kontakten med pasienter og pårørende samt andre institusjoner.

### Nøkkeltall 2011

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Helse Vest RHF: 8
  - Helse Sør-Øst RHF: 2
  - Helse Midt-Norge RHF: 0
  - Helse Nord RHF: 0

Hvorledes pasientene fordeler seg på de forskjellige regioner er helt tilfeldig og avhengig av tilflyten av pasienter til enhver tid. Samtlige av pasientene vi har behandlet fra egen region ville også ha blitt behandlet og med samme prioritet, om de var henvist fra annen region. Helse Nord og Helse Midt-Norge har i løpet av 2011 ikke meldt inn pasienter i den kategorien som vi behandler.

**ICD-10 koder:** C92.0,C91.0,D61.3,D46.7

### **Utdanning av helsepersonell**

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 0 timer  
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 0 timer  
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 1 timer  
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 2 timer  
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 1 timer  
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 20 timer

### **Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 12,00
- 4 vitenskapelige artikler
- 3 kvalitetsverktøy
- 2 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:  
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=948>.

### **Faglig forankring**

#### **Referansegruppen har bestått av:**

Anders Vik (anders.vik@unn.no), Helse Nord RHF  
Anders Waage (anders.waage@medisin.ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF  
Lorentz Brinch (lbrinch@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF  
Malvin Sjo (malvin.sjo@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

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

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



Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB2:

## Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling

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

---

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

Hovedoppgaver er: Bygge opp, ivareta og formidle kompetanse om diagnostikk og behandling av barn og voksne med kronisk underventilering. Planlegge og gjennomføre kurs, konferanser og seminarer. Legge til rette for hospiteringsvirksomhet. Utarbeide kursmaterieill til bruk i grunn-, videre og etterutdanning. Utarbeide informasjon til pasienter og pårørende. Etablere og kvalitetssikre nasjonalt register. Drive rådgivning og faglig veiledning av helsepersonell. Følge nasjonal og internasjonal utvikling innenfor fagfeltet. Etablere faglige standarder og retningslinjer. Drive forskning og utvikling.

Tjenesten er organisert som en sentral stab ved Haukeland universitetssjukehus med et tverrfaglig, landsomfattende nettverk av 22 prosjektmedarbeidere. Vår hovedmålsetting er å fremme økt livskvalitet og lik tilgang til behandling for aktuelle pasientgrupper med basis i kunnskap og beste praksis.

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/heimerespiratorbehandling/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/heimerespiratorbehandling/Sider/enhet.aspx)

### Beskrivelse av aktiviteten i 2011

**Omorganisering av nettverket.** NKH som organisasjon har siden etableringen vært bygget opp som et nettverk av prosjektmedarbeidere i deltidstillinger. Etter en intern evaluering ble det ved årsskiftet 2010/2011 lagt en handlingsplan (se webside) for kvalitetsforbedrende tiltak og senterets nettverk ble omstrukturert med etablering av regionale ressursgrupper som skal ha en sterkere forankring i det lokale RHF. Sammensetningen er, som tidligere tverrfaglig, men med obligatorisk representasjon av nevrolog og førstelinjetjeneste, i motsetning til tidligere. Gruppens hovedoppdrag er å utarbeide regionale handlingsplaner og sørge for implementering av nasjonal veileder for LTMV.

**Veileder for langtidsmekanisk ventilasjon (LTMV).** Som følge av de føringer Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering la i 2008 ble det iverksatt arbeid med revisjon av høringsutkast for nasjonale retningslinjer i regi av Helsedirektoratet og dette arbeidet ble slutført i 2011. Etter en høringsrunde og justeringer ble veilederen godkjent i Helsedirektoratet 10.01.2012. Det skal utarbeides en kortversjon og samling av metodeblader i tilknytning til veilederen.

**NKH Registerdata. Pasientbehandling.** En stor andel av alle hjemmerespiratorpasienter eller deres hjelpere har vært i kontakt med nettverket, enten som del av prosjektmedarbeiderstilling eller utenom dette. For perioden 2002-2011 har det vært en firedobling av antall pasienter. Forekomsten er nå 26,5/100 000. Andelen av trakeostomerte har holdt seg stabil omkring 7 % de siste tre årene. Andelen av menn (54 %) er litt større enn kvinner. Forekomsten for barn og ungdom under 18 år er 8,1 / 100 000. Hovedgrupper av pasientkategorier er beskrevet tidligere i rapporten.

**Utdanning av helsepersonell.** Det er avholdt omkring 120 faglige undervisningsmøter i 2011, alt fra kurs eller dagseminar og temadager, til enkeltstående presentasjoner. I tillegg kommer hospitering med grupper eller enkeltpersoner i varierende målestokk samt veiledning pr tlf. og e-post. Senteret har for andre år på rad organisert og gjennomført obligatorisk grunnkurs for lungespesialiteten: Intensiv lungemedisin, inkludert respiratorbehandling Akutt og kronisk respirasjonssvikt med meget god evaluering.

**Forskning.** Den andre viktige årsaken til omorganisering av senteret var behovet for en styrket satsing på forskning. Vi har kartlagt behov for økt kunnskap på følgende felt:

- Hva karakteriserer pasienter som får NIV, diagnoser, hjelpebehov, bosted, etc.

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

Stipendmidler skal utlyses nasjonalt i 2012 og det er etablert en egen forskergruppe NKHForsk som vil vurdere innkomne prosjektsøknader. Det nasjonale registeret utgjør en viktig ressurs for forskning og kvalitetsmåling vedrørende hjemmerespirator. Betydelige ressurser ble anvendt på arbeidet med å kvalitetssikre disse data i 2008 hvor en post-doc stipendiat jobbet i fulltidsstilling. To artikler er publisert på bakgrunn av data fra registeret.

Senteret har tilknyttet og finansierer også en 20 % 1.amanuensis stilling ved institutt for indremedisin med hovedansvar for veiledning av forskningsprosjekter tilknyttet senteret. Hovedfokus for forskningen her har vært angående faktorer forbundet med livskvalitet og hjemmerespirator, sekretmobilisering ved ALS og utvikling av respirasjonssvikt hos KOLS pasienter. PhD-kandidat Nils Henrik Holmedal har kartlagt ventilasjonsforhold under søvn hos pasienter med KOLS og hvorvidt slike forhold/endringer kan være forløper til utvikling av respirasjonssvikt.

**Undervisning og opplæring av pasienter og pårørende.** Senteret har vært engasjert i opplæring av pasient og pårørende i avdeling, poliklinikk, hjemmesituasjon samt på kurs og seminarer, ofte sammen med grupper av helsepersonell eller team av pleiere eller brukerorganisasjoner. Totalt estimert har mer enn 150 pasienter og nærmere 800 pårørende eller hjelpere og helsepersonell vært i kontakt med nettverket i løpet av året.

### Evaluerings

2011 har vært det mest krevende året for NKH siden etableringen grunnet omorganiseringsprosessen, men til tross for dette har vi opprettholdt en høy aktivitet når det gjelder undervisning, kompetansespredning og behandling. Omorganiseringen har medført at det i 2012 er økte ressurser tilgjengelig for forskning. Viktigst er likevel at den nye modellen kan gi en bedre kvalitetssikring av behandlingstilbudet innenfor hver helseregion. Grunnlaget for en sterkere forankring i de regionale helseforetak er også lagt. De regionale ressursgruppene er "bærebjelker" i implementering av veilederen som ble utarbeidet og godkjent i Helsedirektoratet. Grunnlaget for en god samhandling med førstelinjetjenesten er også forbedret gjennom den nye organiseringen. Egnede mål for å vurdere kvaliteten på behandlingstilbudet er definert bl.a. gjennom måleinstrument for livskvalitet. Forskningsinteresse og aktiviteten nasjonalt på området er økende (1 avlagt doktorgrad 2011 (ikke tilknyttet NKH)).

Senteret er organisert som et tverrfaglig og nasjonalt nettverk med hovedsakelig deltidsansatte. I 2011 ble hele nettverket omorganisert og består nå av Regionale ressursgrupper som styres av en koordinator (lungelege) og prosjektmedarbeidere (tverrfaglig) samt ulønnede ressurspersoner. Nevrologisk og pediatrik kompetanse i tillegg til førstelinjetjeneste er også representert i gruppene. Sentralt ved HUS er senterleder (lungelege) i 80 % stilling, barnelege, 2 sykepleiere, fysioterapeut og sekretær. Fra 2009 dessuten registeransvarlig lege i 40 % stilling. Enn videre 20 % førsteamanuensis stilling tilknyttet UiB. De fleste medarbeiderne har sitt virke ved lunge- og/eller barneavdelinger men også innen rehabilitering og intensivavdeling.

- Sentral stab NKH, (7 personer): 4,05 årsverk
- Register og Forskning, (2 personer): 0,6
- Regionale koordinatore, (4 personer): 0,9 Prosjektmedarbeidere, (19 personer): 1,9
- Nettverksressurs, (12 personer): Ulønnet
- Referansegruppen, (9 personer): Ulønnet

### Nøkkeltall 2011

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Helse Vest RHF: 50
  - Helse Sør-Øst RHF: 46

- Helse Midt-Norge RHF: 25
- Helse Nord RHF: 15

Antall nye hjemmerespiratorpasienter har de siste fire årene ligget mellom 150 og 200 pr år nasjonalt. Regionale forskjeller i forekomst av behandlingstilbudet er blitt mindre de siste årene, særlig gjelder det neuromuskulære pasienter. Handlingsplanen som ble utarbeidet i 2011 har som hovedmålsetting å oppnå geografisk utjevning og likeverd i tilgang på behandling for befolkningen. 4 av 10 pasienter har en nevrologisk grunnsykdom. 2 av 10 er lungesyk men tilveksten av KOLS pasienter har avtatt de siste par årene. 1 av 4 pasienter har adipøs hypoventilasjon. Behovet for second-opinion eller spesialkompetanse er størst innenfor den tiendedel av pasientene som har 24 timers respiratoravhengighet og tre fjerdedeler av disse pasientene har nevrologiske grunnsykdommer. En grunntanke i den nettverksbaserte kompetansesentermodellen er å overføre også mest mulig av spisskompetanse til regionale sentra, noe vi mener registerdata underbygger at vi har bidratt til.

#### ICD-10 koder:

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

#### Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 60 timer

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 45 timer

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 70 timer

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 80 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 41 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 160 timer

#### Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 4,05
- 1 vitenskapelige artikler
- 6 forskningspublikasjoner i 2011
- 5 forskningsprosjekter
- 5 kvalitetsverktøy
- 71 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=945>.

## Faglig forankring

#### Referansegruppen har bestått av:

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

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

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

Thomas Rajka (thomas.rajka@ulleval.no), Helse Sør-Øst RHF

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

Asbjørg Kleiveland (asbjorg\_kleiveland@hotmail.com), Annen tilhørighet

Fred Henry Bergmann (f-heberg@online.no), Annen tilhørighet

Jonny Johansen (johgut@online.no), Annen tilhørighet

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB8:

## Nasjonal kompetansetjeneste i vestibulære sykdommer

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

---

**Den nasjonale tjenesten omfatter kompetanse på diagnostikk og behandling av vestibulære sykdommer som er sykdommer i balanseorganet i det indre øre, og dets forbindelse til hjernen.**

**Svimmelhet er et vanlig helseproblem som fører til redusert livskvalitet, tap av arbeidsevne og store samfunnsutgifter. NAV utbetaler ca. 300 millioner kroner årlig i sykepenger til pasienter med svimmelhet som hovedsymptom. I tillegg kommer arbeidsgiverperioden på 16 dager for hvert sykmeldingstilfelle.**

**Kompetansetjenesten forsker på og formidler kunnskap om sykdommer i balanseorganet i det indre øret og dets forbindelser til hjernen. Det tilknyttede balanselaboratoriet tilbyr landets mest omfattende utredning av vertigopasienter, og ca. 30 % av pasientene kommer fra andre helseregioner. I tillegg er senteret en viktig del av det dykkermedisinske miljøet i Bergen og utreder majoriteten av norske pasienter med vestibularisschwannomer.**

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/vestibulaere-sjukdommar/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/vestibulaere-sjukdommar/Sider/enhet.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Antall undersøkte pasienter er lett økende i forhold til 2010.

Pasienter med vestibularisschwannom utgjør fortsatt en viktig gruppe både når det gjelder behandling, rehabilitering og forskning. Haukeland universitetssykehus har i 2012 fått landsfunksjon for behandling av disse svulstene. Også i 2011 medvirket senteret til lærings- og mestringskurs for disse pasientene. Senteret planlegger to forskningsprosjekter på balansefunksjon hos pasienter med vestibularisschwannom i samarbeid med Nevrokirurgisk avdeling.

Dykkere har alltid utgjort en viktig pasientgruppe ved senteret. Øreskader er det vanligste medisinske problemet ved dykking, og slike skader kan i noen tilfeller føre til forstyrrelser av balanseorganet i det indre øret. Senteret er en samarbeidspartner i Landsfunksjon for utredning av yrkesdykkere med tanke på yrkesskade/-sykdom og Nasjonalt kompetansesenter for hyperbar- og dykkermedisin. I den forbindelse avholdes jevnlig møter med Yrkesmedisinsk avdeling. En doktorgrad "Symptoms and signs in patients with long-lasting dizziness" av Kjersti Wilhelmsen ble fullført i 2010 og en annen doktorgradsavhandling "Effects of diving on hearing and balance" av Frederik Goplen ble fullført i 2011. Torbjørn Aasen arbeider med fullføringen av sitt doktorgradsarbeid, forventet innlevering 2012.

Den vanligste årsaken til akutt vertigo er sykdommen benign paroksysmal posisjonsvertigo (BPPV). En biaksial rotasjonsstol for behandling av denne sykdommen ble installert senhøstes 2010. Denne gir en unik mulighet for behandling og forskning. Et doktorgradsarbeid er under planlegging der både metode, pasientgrunnlag og behandlingseffekt skal evalueres. Stolen finnes per i dag kun 11-12 steder i verden.

Senteret også høy aktivitet innen undervisning. I tillegg til å undervise fire kull av medisinske studenter årlig, holdes foredrag for pasienter, leger i utdanning, legespesialister og annet helsepersonell. Flere foredrag har vært holdt i Bergensområdet over temaet "Svimmelhet og balanseforstyrrelser hos eldre".

På forskningssiden har det i forhold til bemanningen vært god aktivitet i 2011. Kjersti Wilhelmsen planlegger flere oppfølgingsstudier fra sin disputas "Symptoms and signs in patients with long-lasting dizziness". Frederik Goplen har oppstart av veiledning på et dr.gradsarbeid med Akusticus nevrinom og balanse. Lene Kristiansen har videreført samarbeidsprosjektet med St. Olavs hospital i Trondheim. Flere forskningsprosjekter er i gang.

Senteret har i 2011 hatt faglig samarbeid med internasjonale miljøer i Lund (Måns Magnusson) og Marseille (Thomas Richard-Vitton). Senteret har også kontakt med dykkermedisinske miljøer i Aberdeen, Heidelberg, Haifa og Orlando.

### **Evaluering**

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

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

Det er i Norge fortsatt et sterkt behov for et kompetansesenter innen dette fagområde. Balanselaboratoriet driver informasjonsprosjekter for pasienter, pårørende og helsearbeidere, og har publisert nasjonale retningslinjer for Menières sykdom. Det arbeides også med retningslinjer for andre sykdommer og for rehabilitering. Balanselaboratoriet har flere pågående forskningsprosjekter med samarbeidspartnere lokalt og i andre regioner. Senteret har også markert seg sterkt i undervisning av pasienter og leger gjennom foredrag, nettsider, artikler, lærebokkapitler og bøker. I 2012 regner vi å lage grunnlaget for eget register for svimle pasienter og å bli ferdig med Norges første lærebok om svimmelhet.

Kompetansesenteret har to laboratorieassistenter / hjelpepleiere i til sammen 100 % stilling. Laboratoriet er bemannet alle ukedager Fysioterapeut Lene Kristiansen har en 80 % stilling som i 2012 vil bli utvidet til en 100 % stilling

### **Nøkkeltall 2011**

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Annen tilhørighet: 274
  - Helse Vest RHF: 670

Alle henviste pasienter fra egen region blir tatt imot til utredning. Alle henvisninger fra andre regioner tas imot, forutsatt at epikrise fra spesialist vedlegges. Noen henvisninger returneres på dette grunnlaget, men blir alltid akseptert så snart de påkrevde vedlegg er oversendt. Totalt 944 pasienter ble utredet ved kompetansesenteret i 2011, og dette er en lett økning fra 2010. 347 kom fra andre helseregioner. Omtrent halvparten av pasientene fikk individuell oppfølging av fysioterapeut. Vi har kapasitet til noen flere undersøkelser og hadde i praksis sett på samme antall pasienter, uansett region.

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

### **Utdanning av helsepersonell**

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 1 timer  
 Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 7 timer  
 Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 7 timer  
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 5 timer  
 Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 18 timer  
 Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 25 timer  
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 11 timer  
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 46 timer  
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 47 timer

### **Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 3,00
- 2 vitenskapelige artikler
- 1 forskningspublikasjon i 2011
- 1 doktorgrad er avlagt i 2011
- 6 forskningsprosjekter
- 9 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=947>.

## Faglig forankring

### Referansegruppen har bestått av:

Elin Myrvoll (elin-my@online.no), Helse Nord RHF

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

Greg Jablonski (greg.jablonski@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF

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

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB4:

## Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose

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

**Den nasjonale tjenesten omfatter kompetanse på diagnostikk og behandling av multippel sklerose (MS).**

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

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/ms/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/ms/Sider/enhet.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

#### **Kompetanseformidling/undervisning & kvalitetssikring**

Nasjonalt kompetansesenter har bidratt med kompetanseformidling gjennom kurs, seminar og symposier både lokalt, regionalt, nasjonalt og internasjonalt. Senteret har også arbeidet mye med etablering av "Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, attack- og sykdomsmodifiserende behandling av multippel sklerose". Dette arbeidet er gjort i samarbeid med en nasjonal arbeidsgruppe bestående av erfarne MS-nevrologer og MS-sykepleiere, samt representanter fra MS forbundet og Helsedirektoratet. Retningslinjene ble ferdigstilt og publisert høsten 2011, og er tilgjengelig på nettsidene til kompetansesenteret og Helsedirektoratet. I samarbeid med MS forbundet har kompetansesenteret også arbeidet videre med pasientveilederen "Multippel sklerose - nasjonal standard for diagnostikk, behandling og oppfølging" som skal distribueres elektronisk i 2012.

Kompetansesenteret har ansvar for Norsk MS Register og Biobank. For å gjøre registeret bedre egnet til å overvåke sykdomsforekomst og formidle behandlingsresultater er det investert mye tid og ressurser i etablering av WEB-løsning for Norsk MS Register og Biobank. Dette har vært en omfattende og tidkrevende prosess i samarbeid med Nasjonalt ressurscenter for kvalitetsregistre i Norge og HEMIT (IT-løsninger). Etter planen vil WEB-løsning være i drift fra april 2012. Ved utgangen av 2011 er om lag 5010 pasienter inkludert i registeret, med tillegg av om lag 2300 DNA- og serumprøver. I tillegg er det inkludert omtrent 670 familiekontroller, 150 spinalvæsker, og ca. 80 hjerne-/vevspreparater. I tillegg er om lag 700 spinalvæskeprøver lagret i påvente av samtykke, samt opp i mot 5000 aidentifiserte spinalvæske kontrollprøver.

#### **Forskning & publisering**

MS-forskningsgruppen/ Nasjonalt kompetansesenter for MS fikk evaluering "excellent" i NFR-evaluering av norsk forskning. Senteret har etablert forskernettverk gjennom MS-register til alle nevrologiske avdelinger i landet. Senteret har hatt aktivt samarbeid i forskningsprosjekt med de aller fleste avdelingene i løpet av de siste årene, og har i tillegg et utstrakt internasjonalt samarbeid. Den vitenskapelige aktiviteten er tverrfaglig og hovedsakelig knyttet til doktorgradsprosjekter. Totalt 9 stipendiater og to postdoktorer har prosjekt (2011) knyttet til senteret med problemstillinger som spenner fra epidemiologi, registerforskning og helseøkonomi, klinisk karakterisering og behandling, til laboratoriebaserte prosjekt innen immunologi, patologi og dyremodeller samt proteomikk og billediagnostikk.

Etablering av KG Jebsen senter for MS forskning ble gjennomført i løpet av 2011 og foreløpig lønnes to seniorforskere (40 % og 20 %), en post doc/forsker, en PhD og en lab. ingeniør (50 %) i KGJ-senteret. Aktiviteten vil særlig være konsentrert rundt biomarkør analyser innen immunologi, patologi, proteomikk og metabolomikk.

Kompetansesenterets prosjektgruppe var medforfatter på totalt 21 PubMed indekserte artikler i 2011 hvorav 6 var Epub registrert i 2010 og en kun Epub i 2011. I alt 14 var direkte MS-relatert (to som collaborators) og resterende var mer relatert til metodeutvikling eller metode bidrag fra faggruppen. Andelen av siste type artikler er steget noe etter økt aktivitet ved basalforskningsmiljøer. Kompetansesenteret var også medforfattere på 27 andre vitenskapelige artikler (abstrakter). Av de 38 registrerte prosjekter, var 28 forskningsprosjekter og 10 kliniske studier, hvorav 3 aktive med rekruttering. Av forskningsprosjektene har 22 lokal-, 5 nasjonal- og ett internasjonal prosjektleder. Tolv av prosjektene involverer nasjonale samarbeidspartnere.

### **Doktorgrad**

Det ble gjennomført en doktordisputas ved kompetansesenteret i 2011 (S. Glad)

### **Priser/stipend**

Sveinung Fjær ble stipend fra Forskerskolen i medisinsk avbildning (MedIm). Øivind Fredvik Grytten Torkildsen mottok Investigator Award i neuroimmunologi fra European Federation of the Neurological Societies (EFNS).

### **Evaluering**

MS rammer omlag 8000 personer i Norge. Sykdommen kan gi betydelig uførhet i ung alder. Årsaken er ukjent, men aktiv forskning med viktige bidrag fra Norge gir økt kunnskap om årsaksforhold, sykdomsutvikling og behandling. Stadig bedre og avansert behandling gir også større risiko for alvorlige bivirkninger. Tidlig diagnose og korrekt behandling krever derfor aktiv kompetansebygging og formidling i nasjonale fagnettverk. Nasjonalt kompetansesenter for MS har en sentral rolle i dette arbeidet, og bidrar sammen med nasjonale og internasjonale fagmiljø til oppdaterte retningslinjer for diagnostikk og behandling, samt til viktig forskning og fagutvikling. Kompetansesenteret er også ansvarlig for Norsk MS Register og Biobank som bidrar til forskning og kvalitetssikring av diagnostikk og behandling.

Kompetansesenteret har som målsetning å gi økt kvalitetssikring av helsetilbudet for personer med MS, og bidra til oppdatert veiledning og kompetansespredning til helsetjenesten og brukerne. Kompetansesenteret og Norsk MS Register og Biobank har fast ansatt overlege (100 %), daglig leder (100 %), statistiker (100 %), to sykepleiere i 90 % stilling, lab. ingeniør (90 %), og i tillegg en seniorforsker/ statistiker og sykepleier i 20 % stillinger. Senteret har (2011) gjennom pågående prosjekter hovedveilederansvar for 7 stipendiater og medansvar for ytterligere 2 stipendiater. Stipendiatene er eksternt finansiert via Helse Vest (4), Helse-Bergen (1), Innovest (1), Universitetet i Bergen (2) og annet helseforetak (1). I tillegg har kompetansesenteret gjennom ekstern finansiering tilknyttet to post-doc stillinger (Helse Vest) og en lab. tekniker (Helse-Bergen). I KG Jebsen senteret er det foreløpig ansatt to seniorforskere (40 % & 20 %), en post-doc, en PhD-student og en lab. ingeniør (50 %).

## **Nøkkeltall 2011**

**Pasientbehandling.** Nasjonalt kompetansesenter for MS har ikke behandlingsansvar for pasienter. Senterets leger og sykepleiere er imidlertid involvert i pasientbehandling - både for å ivareta pasientenes behov, og som ledd i egen kompetansebygging og deltakelse i pågående klinisk rettede forskningsprosjekt. Aktiviteten omfatter i all vesentlig grad pasienter fra eget helseforetak/ region og inkluderer diagnostikk, informasjon og behandling. Antall konsultasjoner er ca. 800 (MS-sykepleier + nevrolog).

**Laboratorium tjenester.** Nasjonalt kompetansesenter for MS har nasjonal service for analyser av nøytraliserende antistoffer (NAB) mot interferon-beta og natalizumab. For 2011 utgjorde dette ca. 800 analyser for NAB mot interferon-beta og ca. 500 analyser for NAB mot natalizumab.

**Telefon og WEB-tjeneste.** I samarbeid med MS-forbundet tilbyr kompetansesenteret en nasjonal telefonkonsultasjon tjeneste (MS-sykepleier) og WEB-basert (via e-post) spørsmål tjeneste (MS-sykepleier og nevrolog). For 2011 utgjorde dette ca. 600 telefonkonsultasjoner og 300 e-post konsultasjoner/svar.

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



### Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 27 timer  
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 28 timer  
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 14 timer  
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer

### Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 6,10
- 20 vitenskapelige artikler
- 27 forskningspublikasjoner i 2011
- 1 doktorgrad er avlagt i 2011
- 38 forskningsprosjekter
- 6 kvalitetsverktøy
- 83 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:  
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=949>.

### Faglig forankring

#### Referansegruppen har bestått av:

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

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

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

Sjeldensenter NK-HB6:

## Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS)

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

---

**Den nasjonale tjenesten omfatter kompetanse på diagnostikk og behandling av pasienter med porfyri. Porfyrier er en gruppe relativt sjeldne sykdommer som vanligvis er arvelige. Plagene ved disse sykdommene skyldes en økt mengde porfyriener i kroppen. NAPOS har ansvar for Norsk porfyrieregister som er et medisinsk kvalitetsregister.**

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

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

**Diagnostikk og rådgivning:** NAPOS tilbyr rådgivning ang. diagnostikk og behandling til helsepersonell og pasienter over hele landet, både per telefon, e-post og brev. Det besvares totalt ca. 6 henvendelser daglig (telefoner, e-poster, brev) fra leger, pasienter og pårørende. I 2011 besvarte senterets leger ca. 100 telefoner og ca. 20 e-poster fra leger og annet helsepersonell. Totalt 66 legemiddelspørsmål (28 fra pasienter, 38 fra helsepersonell) ble besvart av farmasøyter ved NAPOS i 2011. 42 nye pasienter fikk porfyridiagnose i 2011. NAPOS utførte 82 genetiske veiledningssamtaler, 30 sykepleiefaglige samtaler og 22 polikliniske konsultasjoner i 2011. Totalt 1099 rutineprøver fra 848 ulike pasienter er analysert, 3361 biokjemiske og 71 genetiske analyser er utført. 7 ulike mutasjoner ble funnet, to av disse er ikke påvist i Norge tidligere.

**Informasjonsarbeid:** NAPOS distribuerer brosjyrer, ID-kort og annen informasjon til både pasienter og leger. Nettsiden [www.napos.no](http://www.napos.no), som hadde 14635 besøk fra 8204 unike besøkende i 2011, og oppdateres jevnlig med nyhetssaker og annen informasjon. Det ble i 2011 sendt ut 4 nyhetsvarslinger per e-post til 397 personer hver gang, hvorav 222 pasienter og 141 leger.

Flere anestesimidler og vanlige legemidler brukt av tannleger kan utløse anfall hos personer med akutt porfyri. Det ble derfor i 2011 utarbeidet et nytt skriv om tannbehandling og akutte porfyrier. Dette ble publisert på [www.napos.no](http://www.napos.no) og distribuert til alle landets fylkestannleger. Mange fylkestannleger har distribuert skrevet videre.

**Brukermedvirkning:** Det ble arrangert ett samarbeidsmøte mellom NAPOS og Norsk porfyriforening (NPF) i 2011. NAPOS bidro med fire innlegg i NPF sitt medlemsblad "Porfyryntt". I 2011 ble det holdt ett møte i trygderettighetskomiteen, en person fra NAPOS og to personer fra pasientforeningene deltar i denne. Intensjonen med komiteen er å utveksle erfaringer med trygdesystemet, identifisere og bedre tilgangen på stønader pasientene har krav på. NAPOS hadde 16 samtaler med 13 forskjellige brukere omkring trygdeytelser fra NAV/HELFO i 2011. Brukerforeningene har representanter i referansegruppen for NAPOS og i kurskomiteen for de årlige pasientkursene.

**Undervisning:** I oktober 2011 arrangerte NAPOS et todagers kurs om akutte porfyrier for pasienter og pårørende jevnt fordelt fra hele landet. I alt 58 deltakere deltok på kurset, som tok for seg både symptomer, diagnostikk, utløsende faktorer, forebygging, behandling, genetisk veiledning og utredning, trygderettigheter, langtidskomplikasjoner samt det å leve med en kronisk sykdom. Det ble arrangert samtalegrupper for både pasienter og pårørende, slik at deltakerne kunne få anledning til å dele erfaringer og treffe andre i samme situasjon. NAPOS hadde totalt 20,5 t. undervisning for pasienter og pårørende i 2011. NAPOS holdt foredrag for leger og ulike grupper av helsepersonell omkring i landet, i alt 23 timer. NAPOS arrangerte et todagers etterutdanningskurs for leger om porfyrisykdommer (godkjent av DNL).

**Forskning:** I 2011 ble 4 vitenskapelige artikler publisert, 9 postere og foredrag på internasjonale kongresser, 2 masteroppgaver, 1 poster på regional konferanse og 3 rapporter i EPNET (EU-prosjekt). Tre dr. gradskandidater, 4 mastergradskandidater og 1 medisinstudent var tilknyttet NAPOS i 2011.

FoU knyttes til porfyriregisteret, diagnostikk av porfyrier, analysekvalitet på europeiske porfyrisentre, epidemiologisk forskning, psykososiale aspekter ved porfyri, lysbeskyttelse og medikamentdatabasen.

**Europeisk samarbeid:** NAPOS sitter i styringsgruppen for den europeiske organisasjonen European Porphyria Network (EPNET). Over 25 land er involvert og NAPOS deltok på 4 styringsgruppemøter i 2011. NAPOS leder eksternt kvalitetskontroll i EPNET (EPNET EQAS), og i 2011 hadde vi utsendinger til 30 ulike laboratorier i Europa. Det ble publisert en artikkel på dette arbeidet. NAPOS har i 2011 også ledet arbeidet med et EU-prosjekt (EPNET II), som bl.a. har som mål å invitere nye land og laboratorier i Europa til å delta i EPNET. NAPOS rekrutterte 4 nye laboratorier til å delta i EPNET i 2011. I 2011 vedtok styringsgruppen i EPNET at et nytt felles europeisk porfyriregister skal legges til NAPOS i Bergen.

### Evaluering

NAPOS har en fordeling av pasienter som stort sett tilsvarer befolkningsfordelingen. Det er 977 pasienter tilknyttet NAPOS. NAPOS har holdt internundervisning på flere sykehus og har etablert kontaktpersoner ved disse. Det holdes årlige kurs for leger og for pasienter og pårørende. Norsk Porfyriregister er et medisinsk kvalitetsregister og i 2011 har det vært arbeidet mye med dette pga. økning i tildelte midler. Brukerforeningene deltar i referansegruppen, kurskomité, trygderettighetskomité og har egne møter med NAPOS. Nyhetsvarsling per e-post til pasienter og helsepersonell er en stor suksess. NAPOS er med i styringsgruppen for EU-prosjektet European Porphyria Network og har ansvar for 2 av 4 hovedprosjekter. Det europeiske porfyriregisteret ble i 2011 lagt til NAPOS. NAPOS er fornøyd med arbeidet i 2011 som har vært drevet mer pasientrettet enn tidligere. NAPOS har en gruppe ansatte bestående av personer med forskjellig yrkesbakgrunn. Dette gjør det mulig å tilby ulike tjenester til pasientgruppen som diagnostikk og monitorering, råd om medikamenter som utløser symptomer, lysbeskyttelse, trygderettigheter, genetisk veiledning, medisinsk kvalitetsregister, web-informasjon, elektronisk nyhetsbrev, NAPOSen, forskningsprosjekter og EU-prosjekter. NAPOS driver pasientrettet og har jevn aktivitet i hele landet. I 2011 ble det tildelt ekstra midler til Norsk porfyriregister fra SKDE og Helse Vest, samt EU midler til oppbygging av et Europeisk Porfyriregister. Senteret dekker de funksjoner som er tiltenkt. Det hadde imidlertid vært ønskelig å få en 0,5 overlegestilling tilknyttet senteret samt en person som kunne arbeide mer spesifikt med pasientrettet arbeid.

## Nøkkeltall 2011

NAPOS har i 2011 utført 82 genetiske veiledningssamtaler med pasienter fra hele landet. 30 av disse samtaler medførte reising. Som en integrert del av den genetiske veiledning er informasjon om de medisinske, psykologiske og familiære følgene av det å ha porfyri sykdom. NAPOS utførte 30 sykepleiefaglige samtaler og 22 polikliniske konsultasjoner i 2011. Ved en sykepleiefaglig samtale kan pasientene få svar på spørsmål rundt sin porfyridiagnose, hvordan forholde seg til symptomer/forebygging, hvordan forholde seg i møte med lokalt helsepersonell og hjelpeapparat, osv. NAPOS hadde i 2011 to veiledningsmøter med enkeltpasienter som hadde EPP; ett i Rogaland og ett i Finnmark. Et team fra NAPOS reiste da til pasientenes hjemkommuner og informerte om EPP generelt, lysbeskyttelse i hjem, barnehage og skole, psykososiale aspekter og trygderettigheter. Målgruppen for disse veiledningsmøtene var foreldre til barn med EPP, barnehageansatte, skoleledelse, kontaktlærere, SFO, helsesøstre, ergoterapeuter og BUP. Dette var et ledd i utarbeidelse av individuell plan for disse pasientene.

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

### Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 22 timer  
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 1 timer

### Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 7,80
- 3 vitenskapelige artikler
- 16 forskningspublikasjoner i 2011
- 15 forskningsprosjekter
- 10 kvalitetsverktøy
- 34 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:  
<http://forskningprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=950>.

## Faglig forankring

### Referansegruppen har bestått av:

Geir Tollåli (Geir.Tollali@Nordlandssykehuset.no), Helse Nord RHF  
Arne Sandvik (arne.sandvik@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF  
Olav Sandstad (olav.sandstad@ulleva.no), Helse Sør-Øst RHF  
Arne Hjemmen (ahjemmen@gmail.com), Helse Sør-Øst RHF  
Inger Mathilde Lofterød (Inger.Mathilde.Lofterod@oslo-universitetssykehus.no), Helse Sør-Øst RHF  
Torunn Fiskerstrand (torunn.fiskerstrand@helse-bergen.no), Helse Vest RHF  
Sverre Sandberg (sverre.sandberg@isf.uib.no), Helse Vest RHF  
Aasne K. Aarsand (aasne.aarsand@helse-bergen.no), Helse Vest RHF  
Per Anders Nygaard (pan.nyg@online.no), Annen tilhørighet  
Thorgunn Lindøe (torgunn-ramstad.lindoe@bna.oslo.kommune.no), Annen tilhørighet  
Per Asle Madsen (per.asle@madsen.as), Annen tilhørighet

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB7:

## Nasjonal kompetansetjeneste for trope- og importsykdommer

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

---

**Den nasjonale tjenesten omfatter kompetanse på diagnostikk, monitorering, behandling og forebygging av tropemedisinske sykdommer og importerte infeksjonssykdommer.**

**Det drives aktiv veiledning og informasjon overfor helsepersonell og pasienter i Norge. Aktiviteten foregår bl.a. innenfor forskning, kursvirksomhet og annen undervisning og veiledning, og ved samarbeid innenfor disse feltene med partnere i land i sør. Kompetansetjenesten har direkte pasientkontakt i den grad det bidrar til å heve og opprettholde kompetansen, og helsepersonell kan ta direkte kontakt for råd angående konkrete pasienttilfeller. Driften drives i tråd med sentrale retningslinjer for nasjonale tjenester.**

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/tropiske-infeksjonssjukdommar/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/tropiske-infeksjonssjukdommar/Sider/enhet.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Kompetansetjenestens oppgave er å bygge opp og spre kompetanse innenfor tropiske infeksjonssykdommer i Norge. Da tropiske infeksjoner er sjeldne sykdommer i Norge, er det spesielt viktig med gode samarbeid med land i Sør. Senteret har videreført samarbeid med India og Tanzania innenfor forskning og undervisning.

Fra 2007 har senteret i samarbeid med Christian Medical College i India arrangert et internasjonalt kurs i tropiske infeksjonssykdommer der 10 plasser er forbeholdt norske leger. Kurset er CME godkjent og har høy internasjonal standard. Deltakerne får kunnskap om tropiske infeksjoner og parasittsykdommer man sjelden ser i Norge. Senteret har også undervist ved et internasjonalt kurs i tuberkulose i Arusha.

Senteret underviser ved semester i global helse for medisinerstudenter ved universitetet i Bergen, der studentene også hospiterer ved samarbeidssykehus i India og Afrika. Senteret har også vært involvert i prosjekt innenfor grenspesialisering av leger fra Tanzania.

I 2010 ble det startet et program for utveksling av leger og sykepleier med Mnazi Mmoja sykehus i Zanzibar, og som ledd i dette knyttet opp et forskningsprosjekt innenfor antibiotikaresistens og sepsis i samarbeid med lege ved Bærum sykehus.

Forskning ved senteret foregår i stor grad i samarbeid med land Sør. Molekylærbiologisk metodeutvikling ved vårt forskningslaboratorium gjøres både for å bedre og kvalitetssikre diagnostikk av parasittsykdommer i Norge, men også som ledd i epidemiologiske studier av febersykdom, malaria og sepsis i India og Tanzania der vi har flere pågående prosjekter. I India er malaria PCR metoder, optimalisert ved vårt laboratorium, implementert ved laboratoriet ved vårt samarbeidssykehus i India som ledd i en stor epidemiologisk studie av malaria og akutt febersykdom.

I Tanzania videreføres flere prosjekter innenfor antibiotikaresistens, sepsis og malaria som involverer samarbeid og veiledning av tanzanianske og norske PhD kandidater og forskerlinjestudenter.

Senteret deltar i Giardia research group som har hatt en rekke publikasjoner og to avlagte doktorgrader innenfor epidemiologi, behandling, senfølger og immunologi ved giardiasis, og driver utbredt veiledning og undervisning til pasienter og helsepersonell nasjonalt og internasjonalt innenfor denne tilstanden og dens senfølger. Giardia er en typisk tropisk infeksjonssykdom som er svært utbredt i utviklingsland på grunn av mangel på rent vann, og forskningen på dette feltet i Norge kan være med på å styrke fokus på denne sykdommen som av WHO defineres som en neglisjert sykdom. Senteret er med i prosjekter innenfor immunologi og diagnostikk av leishmaniasis i samarbeid med flere fagmiljøer.

Senteret driver reisepoliklinikk som ledd i spesialistutdanning for infeksjonsleger.

Senteret har hjemmeside med kontakinformasjon, annonsering av kurs, linker til internasjonale utdanningsinstitusjoner innenfor tropemedisin og diverse oppslagsverk.

## Evaluerings

Senteret har kompetanse på diagnostikk, monitorering, behandling og forebygging av tropiske infeksjonssykdommer og det drives forskning, undervisning, veiledning og helseopplysning i tråd med mandatet fra Helsedepartementet. Spesielt er samarbeidet med India og med Tanzania verdifullt for kompetansebyggingen i Norge. Det årlige kurset i tropesykdommer i India har hittil videreutdannet mer enn 50 norske leger innenfor sykdommer man sjelden ser i Norge, hvilket har hevet kompetansen nasjonalt. Metodeutviklingen innenfor malaria og Giardia diagnostikk har ført til økt kunnskap om disse sykdommene noe som har kommet pasienter og helsearbeidere nasjonalt til gode.

Det er ansatt fire leger i deltidsstillinger:

1. Lege 50 % stilling, leder: Spesialist i infeksjonssykdommer, PhD omhandlende giardiasis. Overlege infeksjonsseksjonen, HUS.
2. Lege 10 % stilling: Spesialist i infeksjonssykdommer, PhD omhandlende antibiotikaresistens og sepsis i Tanzania, bistilling ved UiB, overlege infeksjonsseksjonen HUS. Erfaring fra klinisk arbeid og forskning Tanzania.
3. Lege 20 % stilling: Stipendiat innenfor Giardia forskning, disputerer januar 2012. Spesialist i infeksjonssykdommer i løpet av 2012. Feltarbeid for Leger uten grenser.
4. Molekylærbiolog 80 %. Kompetanse metodeutvikling innenfor molekylærbiologisk diagnostikk av parasittsykdommer.
5. Lege 10 %: Kompetanse innenfor metodeutvikling i molekylærbiologisk diagnostikk.

## Nøkkeltall 2011

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Helse Vest RHF: 50

Flertallet av pasientene vurdert av tropesenterets leger har vært malaria, Dengue feber, tyfoid feber og andre tropiske infeksjonssykdommer som vanligvis behandles ved regionale sykehus. Alle sjeldne tilstander slik som afrikansk flekktyfus, eicococcose og chickungunyainfeksjon (5) ville blitt behandlet dersom de var henvist fra annen region.

**ICD-10 koder:** B54, A01, A90, A 92, A07.1, B76, A77.1, B67, A19, B65.9

## Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 100 timer  
 Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 71 timer  
 Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 112 timer  
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 14 timer  
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 14 timer

## Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 2,00
- 9 vitenskapelige artikler
- 1 doktorgrad er avlagt i 2011
- 8 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 11 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=951>.

## Faglig forankring

### Referansegruppen har bestått av:

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

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB9:

## Nasjonal kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultralyd

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

---

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

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

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

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/gastroenterologisk-ultrasonografi/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/gastroenterologisk-ultrasonografi/Sider/enhet.aspx)

### Beskrivelse av aktiviteten i 2011

Ultralyd (US) benyttes til undersøkelse av sykdommer i fordøyelsessystemet og nærliggende organer. Vi utvikler og benytter nye UL metoder til bl.a. spesielle problemstillinger som tidligere har vært lite tilgjengelig for diagnostikk. Vi undersøker ca. 1000 pasienter i året, mange er henviste fra andre sykehus for UL-funksjonsundersøkelser og endosonografi bl.a. med biopsi og annen intervensjon fra områder som er vanskelig tilgjengelige for slike inngrep, f.eks. mediastinum og bakre bukvegg. 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. Det arbeides nå også med såkalt sonoporation, levering og dirigering av diagnostiske og terapeutiske agens ved hjelp av ultralyd. Ultralydundervisning av medisinske studenter i starten og ved slutten av studiet. Kurs i ultralyd hvert år og spesialkurs i endoskopisk ultralyd hvert annet år. Samarbeid med ingeniører, fysikere, matematikere og informatikere som arbeider med medisinsk bildebehandling. Denne aktiviteten er forsterket via MedViz-samarbeidet som ledes av Gilja som også er generalsekretær i den europeiske ultralydforening EFSUMB. Havre (lege og phd-stipendiat) er ny leder i Norsk ultralydforening og leder for ultralydgruppen i Norsk gastroenterologisk forening. Internasjonal undervisning i form av inviterte forelesninger og praktisk opplæring i regi av norske og utenlandske organisasjoner og institusjoner. Gilja og Folvik har arrangert ultralydskole i Afrika, og samarbeidet med gruppen i Adelaide i Australia er fortsatt aktiv med innsats fra Hausken og Gilja.

Flere phd-stipendiater og leger arbeider på prosjektbasis ved senteret. Roald Havre, Jo Waage og Kim Nylund forventes å disputere i 2012. Det veiledes pt ca 15 phd-stipendiater helt eller delvis i regi av NSGU samt en rekke særoppgaver og masteroppgaver for studenter. Havre (phd-stipendiat) er ny leder i Norsk ultralydforening og leder for ultralydgruppen i Norsk ultralydforening. Det utføres et betydelig arbeid i regi av NSGU's medlemmer (som også er medlemmer i "editorial board" i flere tidsskrifter) ved vurdering av vitenskapelige arbeider.

### Evaluering

God aktivitet etter plan. Flere publikasjoner underveis. Flere leger og stipendiater som arbeider med ultralydrelaterte prosjekter. Flere phd-kandidater. Prosjektsamarbeid med nasjonale og internasjonale grupper. NSGU er viktig i profileringen av MedViz-satsningen. Stor internasjonal aktivitet. Senteret (NSGU, leder Svein Ødegaard, som går av med pensjon 1.2.2012) har 1.5 stillinger (to leger i halv stilling (Ødegaard og Gilja) og fou-sykepleier (Eva Fosse) i halv stilling). Vi samarbeider på prosjektbasis med professorer, forskere (fysikere, matematikere, informatikere), stipendiater, leger mfl. Senteret (leder Svein Ødegaard) arbeider nært med alle som er knyttet til MedViz-konsortiet ved UIB, Helse-Bergen, CMR (leder Odd H. Gilja som også har halv stilling ved NSGU).

## Nøkkeltall 2011

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Helse Nord RHF: 20
  - Helse Midt-Norge RHF: 30
  - Helse Vest RHF: 600

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

Vi har ikke helt nøyaktige tall over aktiviteten, og fordi vi undersøker pasienter fra andre poliklinikker og avdelinger vet vi ikke hvor mange av disse som kommer fra andre regioner etc. Dette er et logistikkproblem som vi vil forsøke å løse.

Vi har dog følgende tall: Det ble utført 237 endoskopiske ultralydundersøkelser (EUS, inneliggende 66, ambulante 171). Mange av disse fikk utført EUS-intervensjoner (biopsier, drenasje-tall ikke tilgjengelig).

Transabdominal (ekstern) ultralyd (inneliggende 246, ambulante 369) innbefatter også spesielle undersøkelser som funksjonsdiagnostikk, kontrastforsterket ultralyd (CEUS 128, biopsitaking etc). I tillegg er det utført en rekke undersøkelser i vaksammenheng hvor det ikke foreligger tall.

**ICD-10 koder:** ICD-10: C15,C16,C22-C26,D37-38,K20-31,K50-51,K55,K58-59,K63,K66,K70-K87,K90-92

### Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 450 timer  
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 400 timer  
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 300 timer  
 Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 60 timer  
 Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 60 timer  
 Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 21 timer

### Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 1,50
- 11 vitenskapelige artikler
- 24 forskningspublikasjoner i 2011
- 11 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 3 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=952>.

## Faglig forankring

### Referansegruppen har bestått av:

Jon Floholmen (jon.florholmen@unn.no), Helse Nord RHF  
 Arthur Revhaug (arthur.revhaug@unn.no), Helse Nord RHF  
 Per Martin Kleveland (per.m.kleaveland@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF  
 Egil Johnson (egil.johnson@oslo-universitetssykehus.no), Helse Sør-Øst RHF  
 Knut Brabrand (knut.brabrand@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF  
 Hartwig Körner (hartwig.korner@kir.uib.no), Helse Vest RHF

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

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



Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB10:

## Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd

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

---

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

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

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Registerets årsrapport, med nasjonale resultater, ble i juli 2011 sendt elektronisk til alle medlemmer i Norsk Ortopedisk Forening, og 250 trykte utgaver ble sendt til deltagende sykehus, myndigheter og leverandører. I desember ble sykehusvise rapporter sendt de respektive sykehusene. Disse rapportene inneholder sykehusenes egen statistikk, med proteseresultater som er sammenlignet både med gjennomsnittet for resten av landet og med hvert enkelt av de andre sykehusene (anonymisert) i Norge.

Registeret har ellers svart på mer enn 50 større henvendelser om datauttak/analyser fra sykehus, myndigheter etc.

I 2011 er det publisert 20 artikler i internasjonale tidsskrift, flere artikler er innsendt for publisering og 60 vitenskapelige foredrag er holdt.

Kompetansesenteret har flere vitenskapelige samarbeidsprosjekter både nasjonalt og internasjonalt, kfr. nettsiden [nrlweb.ihelse.net/](http://nrlweb.ihelse.net/)

### **Evaluering**

God og økende aktivitet. Videreføring av registrene er udiskutabelt. Vi har i 2011 videreutviklet det gode samarbeidet med andre nordiske og internasjonale registre: The Nordic Arthroplasty Register Association (NARA), International Society of Arthroplasty Registries (ISAR, hvor Ove Furnes er president), International Consortium of Orthopaedic Registries (ICOR).

Ansatte:

Leder, prof/overlege Lars B. Engesæter  
Klinikkoverl./prof. Ove Furnes  
Overlege/prof. Leif I. Havelin  
Overlege dr.med. Bjørg-Tilde S. Fevang  
Overl. dr.med. Geir Hallan  
Overl. dr.med. Jonas Fevang  
Overl. Knut Fjeldsgaard  
Biostatistiker dr.phil. Birgitte Espehaug  
Biostatistiker/prof. Stein Atle Lie  
Biostatistiker Anne Marie Fenstad  
It-konsulent Kjersti Steindal  
It-konsulent Tor Egil Sørås  
It-konsulent Irina Kvinnesland  
Adm.konsulent Lise B. Kvamsdal

Sekretær Merete Husøy  
Sekretær Ingunn Vindenes  
Sekretær Kari A. Vågstøl  
Sekretær Ruth G.Wasmuth  
Sekretær Marianne Wiese  
Stipendiat Eva Dybvik  
Stipendiat Ingvild Ø. Engesæter  
Stipendiat Thomas Kadar  
Stipendiat Jan Schrama  
Dr.grads kandidat Håvard Dale  
Dr.grads kandidat Øystein Gøthesen  
Dr.grads kandidat Kjell Matre

## **Nøkkeltall 2011**

### **Utdanning av helsepersonell**

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 120 timer

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 40 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 40 timer

### **Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 12,00
- 21 vitenskapelige artikler
- 3 forskningspublikasjoner i 2011
- 19 forskningsprosjekter
- 7 kvalitetsverktøy
- 8 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=953>.

## **Faglig forankring**

### **Referansegruppen har bestått av:**

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

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

Ola Wiig (ola.wiig@ous-hf.no), Helse Sør-Øst RHF

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

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

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

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

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

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HS12:

## Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)

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

---

**Den nasjonale tjenesten omfatter kompetanse på bevegelsesforstyrrelser, bl.a. Parkinsons sykdom, dystoni (ufrivillige muskelsammentrekninger) og tremor.**

**I 2007 ble nasjonal behandlingsplan for pasienter med Parkinsons sykdom ferdigstilt og arbeidet med en behandlingsplan for pasienter med dystoni ble påbegynt. De ansatte ved tjenesten 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.**

**Den nasjonale tjenesten (NKB) har videreført forskning på Parkinsons sykdom og har brukt mye ressurser på å være sekretariat for forskningsprosjekter.**

[www.sus.no/nkb](http://www.sus.no/nkb)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser (NKB) er organisert under Forskningsavdelingen ved Stavanger Universitetssjukehus. Senteret har hovedfokus på forskning, fagutvikling og undervisning innen Parkinsons sykdom, dystoni og tremor.

NKB har i 2011 videreført forskningsprosjektet ParkVest-studien på Vestlandet og i Aust-Agder. Til sammen fem sentre i disse regionene har bidratt til at pasienter og kontrollpersoner i prosjektet nå har gjennomført 5 års undersøkelse. Prosjektet er planlagt å gå i 10 år. Hovedhensikten med studien er å undersøke i detalj den longitudinelle utvikling av PS og relatere denne utviklingen til en rekke biologiske risikofaktorer. I 2011 er det publisert 6 vitenskapelige artikler relatert til studien. Det er avholdt to prosjektmøter med opplæringsfunksjoner for studiegruppen i 2011 og det er opprettet egen hjemmeside for prosjektet ([www.parkwest.no](http://www.parkwest.no)).

NKB har også deltatt i STN-studien. En studie med hvor en følger opp pasienter som har utført STN-operasjon ved SUS. Det ble i 2011 gjennomført en ny runde med oppfølging og testing av disse pasientene etter inklusjon. Det er startet et doktorgradsprosjekt basert på disse data.

NKB deltar også i et "Felles utviklingsprosjekt innen velferdsteknologi" der en ønsker å designe, utvikle, teste, installere og evaluere velferdsteknologiske løsninger som kan gi større trygghet, selvstendighet og mestring for brukeren. Teknologien kan gjøre det mulig for eldre å bo lenger hjemme i egen bolig og dermed redusere behovet for å flytte på sykehjem eller komme på sykehus. Prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom Stavanger kommune, Randaberg kommune, Universitetet i Stavanger, Stavanger Universitetssjukehus og Lyse Altibox.

På bakgrunn av informasjon fra en medlemsundersøkelse gjennomført av Norsk Dystoniforening har fag- og forskningssykepleier ved NKB utarbeidet en rapport om medlemmenes erfaring med helsetjenesten og konsekvensene av å leve med dystoni for deres familieliv, sosialt liv og arbeidstilknytning. Resultatene fra undersøkelsen ble presentert med to postere på verdenskongressen for dystoni i Barcelona, oktober 2011.

Det er utarbeidet en behandlingsplan for dystoni, men denne er fortsatt til godkjenning i Helsedirektoratet.

Det Nasjonale Nettverket for Parkinsons Sykdom (NNPS) har gjennomført en samling i 2011. Deltakerne i nettverket som NKB har opprettet er leger og sykepleiere fra landets nevrologiske avdelinger med ansvar for behandling av Parkinsons sykdom. Det er planlagt årlige møter for denne gruppen.

Annethvert år arrangerer NKB universitetskurs om bevegelsesforstyrrelser sammen med Universitetet i Bergen. Dette ble avholdt ved Stavanger Universitetssjukehus i mai dette år. Programmet går over to dager med en teoretisk del og en mer praktisk del. Foredragsholderne er både eksterne og lokale fra NKB. Det var også i år stor pågang på de 70 kursplassene.

NKB har i 2011 hatt et tettere samarbeid med Universitetet i Stavanger (UiS) og Centre for Organelle Research (CORE). Vi har gjennom prosjektmidler finansiert en seniorforsker til prosjektet 'Parkinson's Disease and c. elegans'.

Vårt samarbeid med Universitetet i Stavanger vil fortsette i 2012 da to av våre ansatte vil starte i professorstilling ved universitetet og bidra med oppbygging av Nettverk for medisinsk vitenskaper.

Daglig leder ved NKB er medlem i redaksjonsgruppen til "Parkinsonposten", tidsskriftet som gis ut av Norges Parkinsonforening. NKB har også i 2011 bidratt med fagartikler i dette tidsskriftet. I tillegg publiserer NKB fagtidsskriftet Nyhetsbulletinen to ganger i året. Dette tidsskriftet inneholder fagartikler innen bevegelsesforstyrrelser og distribueres til mer enn 300 nevrologer og annet helsepersonell med interesse for bevegelsesforstyrrelser.

Hver fredag arrangerer NKB fredagsmøter som er fagmøter hvor medlemmer i forskningsgruppen legger frem sine prosjekter eller presenterer foredrag innen temaet bevegelsesforstyrrelser.

Det ble arrangert to møter for referansegruppen og for brukerforumet for NKB. Kontakten mellom senteret og brukerforum anser vi som en viktig del i arbeidet for å bedre tilbudet for våre pasientgrupper.

### **Evaluering**

NKB har etter hvert funnet sin form og en del av virksomheten gjentas fra år til år. Disse faste aktivitetene fungerer godt og gir NKB en god ramme. Samtidig klarer vi hvert år å bevege oss inn i nye områder, både når det gjelder forskning og informasjons-, undervisning og formidlingsarbeid. Som et resultat av grundig forskningsarbeid publiseres det jevnt forskningsartikler i internasjonale tidsskrifter. Vi er fremdeles en av sykehusets mest produserende forskningsgruppe. Vi får gode tilbakemeldinger både fra den nasjonale referansegruppen og fra brukerforumet vårt. Vi har tett og godt samarbeid med Dystoniforeningen og Parkinsonforbundet, noe vi prioriterer høyt. Etablering av et nasjonalt nettverk for leger og sykepleiere med interesse for våre sykdomsgrupper har vært et viktig skritt for å både gi og få faglige innspill til omsorgen for våre pasientgrupper.

NKB har ikke hatt disputaser dette året og forskningsproduksjonen har vært lavere enn tidligere år, men dette anser vi som naturlige svingninger.

NKB har per utgangen av 2011 ni faste ansatte; daglig leder, konsulent, overlege, fag- og forskningssykepleier, nevropsykolog, prosjektsykepleier, postdoc, seniorforsker og statistiker. I tillegg ble det ansatt en fysioterapeut tilknyttet senteret i midlertidig stilling. Via prosjektmidler har senteret også i 2011 hatt syv andre ansatte; prosjektsykepleier, 3 postdoc, PhD-student og en forskningsassistent. I tillegg til disse stillingene har senteret også en forskningssjef og flere tilknyttede forskere fra klinikken.

### **Nøkkeltall 2011**

I ParkVest-studien følges ca. 200 nydiagnostiserte parkinsonpasienter over 10 år. Ved hyppige kontroller og oppfølging av sykdommen blir pasientene bredt undersøkt. Dessuten mottar NKB henvendelser om vurdering for second opinion pasienter med Parkinsons sykdom og dystoni. Disse blir mottatt og vurdert i samarbeid med lokal nevrolog.

Fag- og forskningssykepleier ved NKB har vært ansvarlig for opplæring av personell, pasienter og pårørende ved oppstart av Duodopa-behandling av pasienter med Parkinsons sykdom. Dette er en kostnadskrevende behandling og fag- og forskningssykepleier har vært en viktig ressurs og kontaktperson for nevrologisk avdeling ved SUS, samt for pasientene og deres pårørende.

**ICD-10 koder:** G20, G24, G25

## Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 6 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 8 timer

### Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 7,45
- 21 vitenskapelige artikler
- 11 forskningspublikasjoner i 2011
- 31 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy
- 24 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=954>.

## Faglig forankring

### Referansegruppen har bestått av:

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

Jan Aasly (jan.aasly@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF

Espen Dietrichs (espen.dietrichs@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF

Jan Petter Larsen (jan.petter.larsen@sus.no), Helse Vest RHF

Ole-Bjørn Tysnes (ole-bjorn.tysnes@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

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

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

Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB13:

## Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno)

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

---

**Den nasjonale tjenesten omfatter kompetanse på alle typer søvnforstyrrelser, og har et særskilt ansvar for tidlig identifisering, utredning, diagnostisering og behandling av barn som har utviklet narkolepsi i samarbeid med nasjonalt og regionalt kompetansesenter/miljø for ADHD, tourettes syndrom og narkolepsi, NK ved Oslo Universitetssykehus HF.**

**Viktige oppgaver: Forskning og fagutvikling innen søvn. Dette innebærer både å drive forskning i egen regi, samt bidra til forskning og fagutvikling i andre fagmiljøer for å bygge opp nasjonal kompetanse. Kompetansetjenesten følger med i internasjonal fagutvikling, samt bidrar til etablering og kvalitetssikring av nasjonale faglige retningslinjer.**

**Det gis undervisning i grunn-, videre- og etterutdanninger, og veiledning/rådgivning på nasjonalt nivå, for å sikre spredning av kompetanse til landet for øvrig.**

**Det drives ikke pasientbehandling ved SOVno. Slik behandling foregår ved kliniske avdelinger/sentre/fastleger. Flere av medlemmene arbeider klinisk ved slike avdelinger/sentre, og behandler pasienter med alle typer søvnsykdommer. Flere hundre pasienter får utredning/behandling årlig. SOVno rettleder pasienter i valg av behandlingssted.**

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

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

#### **Forskning:**

Det er stor forskningsaktivitet, med en rekke publikasjoner og pågående forskningsprosjekter. SOVno publiserer vitenskapelige arbeider innen mange ulike fagområder, som spenner fra forskning innen basalfagene, kliniske studier, epidemiologisk forskning og forskning av translasjonell karakter. Det gis veiledning på doktorgrads-, mastergrads- og bachelorgradsnivå. Fem PhD-kandidater med veiledning av SOVno-medlemmer disputerte i 2011. To av disse doktorgradene var innen søvnfeltet, mens de tre andre omhandlet tilgrensete fagfelt. Rundt 20 doktorgradskandidater er under veiledning av SOVno sine medlemmer. Flere mastergradsstudenter, medisinstudenter (særoppgaver) og psykologistudenter (hoved-, bachelor og semesteroppgaver) er under veiledning av SOVno medlemmer. Det avholdes månedlige forskningsmøter for alle forskningsinteresserte. Nasjonalt Kompetansesenter for Søvnpsykiatri fikk graderingen "Very Good" i NFRs evaluering i 2011.

#### **Utdanning av helsepersonell:**

Det undervises i grunn-, videre- og etterutdanning. Flere av SOVno sine medlemmer har stillinger ved Universitetet i Bergen, og er involvert i den vanlige undervisningen ved UiB. Det er holdt foredrag både nasjonalt og internasjonalt. SOVno har gitt en rekke råd i forbindelse med henvendelser fra leger og annet helsepersonell. SOVno har gitt ut Tidsskriftet "SØVN" to ganger årlig siden 2009. SØVN-tidsskriftet er et viktig formidlingsorgan for helsepersonell og forskere som er interessert i søvn og søvnsykdommer. Tidsskriftet gis ut gratis, og formidles også til media og helsemyndigheter. SOVno utga tre brosjyrer om søvn og behandling av søvnproblemer i 2007. Disse formidles gratis til helsepersonell over hele landet, og har blitt populære brosjyrer på legekontorer og sykehusavdelinger. Brosjyrene og SØVN-tidsskriftet kan bestilles via nettsidene våre. Det ble avholdt et to-dagers kurs for sykehusleger, "Søvnrelaterte sykdommer. Utredning og behandling" i oktober 2011. Rundt 20 leger deltok på kurset. Det ble avholdt et todagers kurs for allmennleger/psykiatere/annet helsepersonell, "Søvnproblemer og vinterdepresjoner. Utredning og behandling" i november 2011. I alt 43 deltok på dette kurset. Det ble avholdt et todagers kurs for psykologer om søvnmedisin i november 2011 hvor 11 deltok. To todagers kurs (et avansert og et grunnleggende kurs) om polysomnografi (PSG)-skåring av søvn og søvnrelaterte hendelser for helsepersonell og forskere som jobber med søvnmedisin og søvnforskning ble også avholdt, med til sammen 18 deltakere. Det har i tillegg blitt undervist om søvn og søvnrelaterte sykdommer på en rekke mindre kurs rundt om i landet.

### **Undervisning av pasienter og pårørende:**

Formidling skjer gjennom foredragsvirksomhet, avisintervjuer, TV, radio etc. SOVno sine medlemmer er veldig aktive formidlere gjennom intervjuer i media. Formidling til publikum skjer også gjennom direkte kontakt med kompetansesenteret på telefon eller gjennom søvnsidene til SOVno ([www.sovno.no](http://www.sovno.no)), og gjennom brosjyrene SOVno har gitt ut. SOVno sine medlemmer har besvart en rekke henvendelser fra pasienter og pårørende over telefon og e-post. Hjemmesidene våre er svært godt besøkt, og data mottatt fra kommunikasjonsavdelingen viser at våre sider er blant de hyppigst besøkte i Helse Bergen, og at antall besøkende øker; 8464 treff i 2008, 9460 treff i 2009, og 15722 treff i 2011. I 2011 var vi kun bak kvinneklinikken og barneklinikken i antall treff. På grunn av omlegging av nettsidene for Helse Bergen har vi ikke tilgang på antall treff fra 2010. Senterleder Bjørn Bjorvatn utga i 2007 bok beregnet på alle som sover dårlig. Tittelen er "Bedre søvn. En håndbok for deg som sover dårlig", og boken er gitt ut på forlaget Vigmostad & Bjørke. Rundt 3800 bøker er solgt per desember 2011.

### **Evaluering**

Det er stor aktivitet, både forskningsmessig og på formidlingssiden. Gradering "Very good" i NFRs evaluering dokumenterer at vi har forskning som hovedfokus. Vi har månedlige møter i arbeidsgruppen og årlige møter med referansegruppen. Mye tid går til å oppdatere og vedlikeholde hjemmesidene ([www.sovno.no](http://www.sovno.no)). Hovedpunkter på hjemmesiden: informasjonssider om søvn og søvnlidelser, som pasienter og helsepersonell kan hente ut. Sidene inneholder også informasjon om forskningsnyheter, aktuelle spørreskjemaer, pågående forskningsprosjekter, disputaser, kurs og kongresser, publikasjonsliste og en liste over behandlingssteder. Hjemmesidene våre er blant de hyppigst besøkte hjemmesidene innenfor Helse Bergen. Tidsskriftet SØVN har også gitt SOVno mange positive tilbakemeldinger. To numre utgis årlig. Målgruppen er helsepersonell og forskere med interesse for søvn og søvnsykdommer.

Den faste bemanningen av kompetansesenteret består av en 20 % stilling som senterleder, en 50 % stilling som senterkoordinator og en 50 % stilling som sekretær/konsulent.

I 2011 har SOVno hatt en 20 % postdoktor ansatt. Videre har vi en stipendiat (100 % fra 2010) ansatt på SOVno med midler fra Helse Vest. I tillegg har vi flere andre stipendiater tilknyttet kompetansesenteret, med midler fra NFR, UiB, Helse Vest.

Arbeidsgruppen tilknyttet SOVno består av i alt 8 personer. Disse får ikke lønn direkte fra kompetansesenteret, men mottar møtetogtdgjørelse.

## **Nøkkeltall 2011**

Det foregår ikke pasientbehandling ved SOVno.

### **Utdanning av helsepersonell**

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 160 timer  
 Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 151 timer  
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 169 timer  
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 175 timer  
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 188 timer

### **Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 2,40
- 29 vitenskapelige artikler
- 63 forskningspublikasjoner i 2011
- 2 doktorgrader er avlagt i 2011
- 52 forskningsprosjekter
- 10 kvalitetsverktøy
- 150 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=955>.

## Faglig forankring

### Referansegruppen har bestått av:

Trond Bratlid (trond.bratlid@unn.no), Helse Nord RHF  
Trond Sand (trond.sand@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF  
Margaret Ramberg (stramber@online.no), Helse Sør-Øst RHF  
Per Monstad (per.monstad@tele2.no), Helse Sør-Øst RHF  
Hanne Berdal (hanne.berdal@lds.no), Helse Sør-Øst RHF  
Michaela Dreetz Gjerstad (gjmi@sus.no), Helse Vest RHF

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

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



Nasjonal kompetansetjeneste NK-HB14:

## Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten

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

---

Den nasjonale tjenesten omfatter kompetanse på bruken av antibiotika i klinisk praksis i spesialisthelsetjenesten. Senteret oppgaver er både rettet mot den enkelte lege, mot sykehus/sykehusledelse og mot allmennheten. Senteret skal gjennom undervisning, kompetanseheving og støttesystemer påvirke leger til rasjonell forskrivning av antibiotika. Videre skal en utvikle og evaluere metoder for implementering av retningslinjene for antibiotikabruk og gjennom nettverksbygging bidra til dette. Informasjon til allmennheten vil være en av oppgavene. En skal også utvikle og tilpasse metoder for overvåking og rapportering av antibiotikabruk på en standardisert måte slik at sammenligninger er mulig. Senteret skal dessuten drive egen forskning på metodikk for overvåking og styring av antibiotikabruk.

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Arrangerte oppstartseminar for Antibiotikasenteret: Fagseminar om antibiotikabruk og styring av antibiotikabruk i sykehus 3-4. nov 2011, Solstrand. Innlegg av nasjonale kompetansepersoner. Ca 30 deltakere.

Møte med representanter for HOD for avklaring av mandat/arbeidsoppgaver for kompetansesenteret  
Flere faglige møter med kompetansemiljøet i Helse SørØst.

Deltaker i redaksjonsgruppe og kapitelforfatter (3 kapitler) i nye nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten. Retningslinjene forventes ferdigstilt 1. halvår 2012.  
Deltaker i AFA, Helsedirektoratets Arbeidsgruppe for antibiotikabruk. Gruppen publiserer hvert år brytningspunkter og andre retningslinjer for mikrobiologiske laboratoriers resistensbestemmelse. Avholdt kurs i resistensbestemmelse 2011.

Deltaker i Antibiotikakomiteén ved Nasjonalt folkehelseinstitutt. Medlem av arbeidsgruppe for nasjonal markering av den europeiske antibiotikadagen 18/11.

Medforfatter (3 kapitler, bl.a. kapittel om antibiotikabruk i sykehjem) for Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Revisjon av 1. utg. fra 2008 er ferdigstilt ila 2011 og publiseres i 2012.

Veileder for forskningsprosjekt ved Sykehuset Innlandet.

Prosjektledelse for del av kvalitetsprosjekt i Helse Vest: Antibiotikaproylaks ved kirurgi  
Påbegynt arbeidet med tilgjengeliggjøring av antibiotikaforbruksdata ved hjelp av Sykehusapotekenes database (kuben).

Undervisning om rasjonell antibiotikabruk, antibiotikaresistens og antibiotikabehandling ved nasjonale videre og etterutdanningskurs for leger, samt i egen region.

Kongressdeltakelse: ECCMID, Milano It, 7-10/5-11. ICAAC, Chicago USA, 17-20/9-11.

### **Evaluering**

Arbeidet i 2011 har vært preget av at det er en oppstartfase, og at tilsettinger først ble foretatt for de siste 4 månedene. En har derfor så vidt kommet i gang med det som er hovedoppgaven - å utvikle metoder eller programmer for styring av antibiotikabruk i norske sykehus. Utviklingsarbeidet forventes å ta minst ett år, og implementering av dette ytterligere 3-4 år.

Kortsiktige mål er imidlertid oppnådd. Det er avviklet nasjonalt oppstartseminar og Senteret har etablert en bred nasjonal kontaktflate og er deltaker på alle de viktige arenaene for styring av antibiotikabruk både i spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten. Endelig sammensetning av referansegruppen ble først klar på slutten av 2011, og en har foreløpig ikke hatt møte med denne

Full bemanning fra 1/9-2011:

- Overlege 50 %
- Overlege 65 % (+ bistilling som førsteamanuensis II v UiB)
- Farmasøyt 20 %
- Administrativ leder 10 %

Før tilsettingene arbeidet personell ved Seksjon for pasientsikkerhet med opprettelsen av senteret

## **Nøkkeltall 2011**

### **Utdanning av helsepersonell**

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 4 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 12 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 6 timer

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 4 timer

### **Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 1,45
- 2 vitenskapelige artikler
- 1 forskningsprosjekter
- 2 kvalitetsverktøy

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=968>.

## **Faglig forankring**

### **Referansegruppen har bestått av:**

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

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

Hans-Johan Breidablik (hjbr@helse-forde.no), Helse Vest RHF

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

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

Regionalt kompetansesenter RK-HB1:

## **Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri**

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

---

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

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

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/sikkerhet-fengsel-rettspsykiatri/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/sikkerhet-fengsel-rettspsykiatri/Sider/enhet.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Det er fire pågående doktorgradsprosjekter ved kompetansesenteret.

Kompetansesenteret hadde flere fagdager og kurs for regionen. En stor internasjonal konferanse, 2nd Bergen Conference on the Treatment of Psychopathy ble avholdt i november, med nærmere 300 deltakere. I tillegg ble det holdt arbeidsseminar om risikovurdering og psykopati.

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

Det har i 2011 blitt fullført instruktørutdanning i TERMA i Helse Bergen. Det har også blitt videreført instruktørutdanning i Sverige, dette inkluderer Stockholm, region Skåne, Östergötland og Säter.

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

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

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

I 2011 ble det ferdigstilt en norsk oversettelse av manualen til Structured Assessment of Protective Factors for violence risk (SAPROF). SAPROF har fokus på beskyttelsesfaktorer for voldsrisiko.

Det er gjennomført en kartlegging av situasjonelle risikofaktorer for vold ved hjelp av PRISM ved Stavanger Universitetssjukehus (SUS), ved sikkerhetspsykiatrisk avdeling A1, og i Stavanger Fengsel. Dette inngår i PRISM prosjektet.

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

Kompetansesenteret er representert i den nasjonale referansegruppen som jobber med den nye handlingsplanen for redusert og kvalitetssikret bruk av tvang. Referansegruppen er nedsatt av Helsedirektoratet.

Kompetansesenteret i Bergen har i samarbeid med de to andre kompetansesentrene etablert et nasjonalt kompetansenettverk, som bl.a. omfatter egne nettsider. Dette på oppdrag fra Helsedirektoratet.

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

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

En fra kompetansesenteret er med i rettspsykiatrisk utvalg i Norsk psykiatrisk forening.

Kompetansesenteret har flere pågående prosjekter innen fengselspsykiatri:

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

Kompetansesenteret deltar også i samarbeidsprosjektet "Narkotikaprogram med domstolskontroll".

### **Evaluering**

Rammetilskuddet har vært det samme i 2011 som foregående år. Tilskudd til forskning og kompetansehevende tiltak bevilget direkte over statsbudsjettet var i 2011 ca. 2 millioner fordelt på videreføring og igangsetting av nye tiltak. Til sammen var den økonomiske rammen for Kompetansesenteret på ca. 10 millioner.

Det har i 2011 vært høy aktivitet på undervisning og kompetansehevende tiltak.

Økt aktivitet på forskningsområdet de siste årene har ført til flere publikasjoner enn tidligere. Flere publikasjoner er i tillegg In Press og innsendt.

Innsamling av data til flere store prosjekt har pågått. Arbeid med å analysere og tilrettelegge data til skriveprosjekt har vært gjennomført. Flere skriveprosjekt er pågående. Det forventes derfor en videreføring av denne produksjonen i 2012.

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

## **Nøkkeltall 2011**

### **Utdanning av helsepersonell**

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 30 timer  
 Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 30 timer  
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 30 timer  
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 30 timer  
 Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 30 timer  
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 96 timer

### **Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 7,40
- 6 vitenskapelige artikler
- 12 forskningspublikasjoner i 2011
- 14 forskningsprosjekter
- 1 kvalitetsverktøy
- 15 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=956>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB2:

## Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling

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

---

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

**KLB ble opprettet i 2001 over Nasjonal kreftplan, og er fra 2004 videreført som en integrert del av den ordinære virksomheten i Helse Vest.**

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

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/klb/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/klb/Sider/enhet.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

#### **Markering av KLBs 10-årsjubileum**

Jubileet ble markert med jubileumshefte og fire fagseminar i regionen høsten 2011. Seminarene samlet i alt 555 deltakere.

#### **Forskning og prosjektarbeid**

I 2011 har KLB vært engasjert i EU-prosjektene PRISMA og IMPACT. Katrin Sigurdardottir er PhD-stipendiat i PRISMA. Hun har gjennomført en Delphi-prosedyre der man har oppnådd enighet om et minimum datasett for å beskrive en palliativ populasjon. Dette skal nå pilottestes.

Liverpool Care Pathway for Care of the Dying (LCP) har vært sentral i arbeidet i 2011. KLB har fått kvalitetsmidler fra Legeforeningen og Helse Vest og forskningsmidler fra Haraldsplass Diagonale Sykehus til arbeidet med LCP. Planen er nå innført på hele Haraldsplass og flere avdelinger i Helse Bergen og Helse Førde, samt i en rekke sykehjem. KLB gir råd og veiledning til brukersteder i hele landet. Flere medisinstudenter har særoppgave med tilknytning til LCP ved KLB.

#### **Undervisning og formidling**

KLB hadde i 2011 188 oppdrag innen undervisning/formidling, med i alt ca. 5200 deltakere. I tillegg kommer 300 videre- og etterutdanningstimer i nettverkene (se også nøkkeltall). KLB samarbeider med høyskoler om kurs, nettverk og prosjekter og er medarrangør for videreutdanning i lindrende behandling ved Høgskulen i Sogn og Fjordane.

#### **Annen informasjons- og veiledningsvirksomhet**

KLBs nettsider er blant Helse Bergens best besøkte. Det er stor etterspørsel etter etterlattermappene og nye mapper for sykehus er trykket opp med støtte fra Helse Vest. De fire regionale kompetansesentrene i lindrende behandling drifter [www.pallreg.no](http://www.pallreg.no), et åpent register over palliative virksomheter.

KLBs ansatte blir jevnlig kontaktet for råd og veiledning. Sentral enhet registrerte i 2011 818 løpende henvendelser.

#### **Nettverksarbeid**

Nettverk i kreftomsorg og lindrende behandling i Helseregion Vest omfatter ca. 400 ressurssykepleiere. I Bergensområdet er det også palliativt nettverk for fysio- og ergoterapeuter, og dette utvides nå til resten av regionen. Nettverksarbeidet er et samarbeid mellom helseforetak/sykehus, kommuner, høyskoler, Kreftforeningen og KLB, forankret i forpliktende avtaler. Nettverkene har felles strategi- og kompetanseplan, og felles, nettbasert resultatrapportering. Alle nettverkene gir muligheter for hospitering. Ansatte i KLB har en sentral rolle i driften av nettverkene.

### **Kontakt med kommunene**

Kontakten med regionens kommuner er knyttet til undervisning, planarbeid, prosjektarbeid, rådgiving og hjelp til tilrettelegging rundt enkeltpasienter. Flere kommuner har opprettet tverrfaglige ressursgrupper for palliasjon. Ti kommuner i Helseregion Vest fikk i 2011 statlige midler til palliative prosjekter. KLB har arrangert en samling for prosjektlederne og kurs i søknadsskriving.

### **Samarbeid med palliative team og enheter**

Alle helseforetak i Helse Vest har palliativt team. Sunniva senter på Haraldsplass og Kreftavdelinga i Helse Førde har også palliativ enhet. KLB er knyttet opp mot alle teamene gjennom felles ansatte, og arrangerer et årlig, felles dagsmøte for teamene. I 2011 har teamene blitt enige om felles aktivitetsregistrering.

### **Samarbeid nasjonalt og internasjonalt**

KLBs leder var i flere år engasjert i EU-prosjektet European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Ett av resultatene fra dette prosjektet er nye retningslinjer for behandling av smerte, depresjon og kakeksi hos palliative pasienter. Flere av KLBs ansatte er engasjert i oppdateringen av Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon. Gjennom Kunnskapssenteret har sykepleiere i KLB utarbeidet en prosedyre for munnstell til palliative pasienter.

Rae F. Bell er medlem av WHO's ekspertgruppe for utarbeiding av retningslinjer for Persistent Pain in Children. Hun er også redaktør i Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Collaborative Review Group, samt medlem av ACTINPAIN Writing Group for klinisk metodologi i International Association for the Study of Pain.

Tone-Lise Frantzen er medlem av EAPC Physiotherapy Task Force. Dagny Faksvåg Haugen og Sebastian von Hofacker er medlemmer av styringsgruppen og kursledere for Nordisk spesialistkurs i palliativ medisin. Dagny F. Haugen og Katrin Sigurdardottir er medlemmer av Helsedirektoratets fagråd for Kompetanseområde palliativ medisin, og Dagny F. Haugen er leder av arbeidsgruppen som vurderer søknader til kompetanseområdet. Hun er også ekstern sensor for et videreutdanningsprogram i palliativ medisin ved University College Dublin.

### **Evaluering**

2011 har vært et aktivt år for KLB, med stor etterspørsel etter våre tilbud. Oppslutningen om fagseminarene i forbindelse med 10-årsjubileet har vist at senteret har solid fotfeste i regionen.

Alvorlig syke og døende er en gruppe som stiller store krav til samhandlingen mellom involvert personell. Vi tror at KLBs rolle vil bli enda viktigere nå som Samhandlingsreformen innføres. KLB er som tidligere organisert med en sentral enhet ved Haukeland universitetssjukehus tilknyttet et tverrfaglig nettverk av regionale, kliniske medarbeidere i deltidsstilling. I den sentrale enheten arbeider overlege/leder, undervisningssykepleier og sekretær (2,6 årsverk). Leder har bistilling ved NTNU. Det regionale nettverket har i 2011 bestått av sykepleiere, leger, fysioterapeut, prest, farmasøyt og sosionom. Disse 16 medarbeiderne har sin hovedstilling i spesialist- eller kommunehelsetjenesten i Helseregion Vest. I KLB har de ulike oppgaver innen forskning, drift av nettverk, undervisning og rådgivning.

I 2011 har KLB også hatt prosjektsykepleier for Liverpool Care Pathway (LCP) i nesten full stilling, delvis finansiert av eksterne prosjektmidler. KLB er nasjonalt senter for LCP, og antall brukersteder for denne tiltaksplanen har økt betydelig det siste året. Vi ser et klart behov for å kunne ansette en nasjonal LCP-koordinator på permanent basis.

## **Nøkkeltall 2011**

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

### **Utdanning av helsepersonell**

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 15 timer  
 Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 23 timer  
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 433 timer  
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 50 timer  
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 6 timer

**Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 6,90
- 6 vitenskapelige artikler
- 17 forskningspublikasjoner i 2011
- 13 forskningsprosjekter
- 5 kvalitetsverktøy
- 32 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:  
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=957>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB4:

## Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft

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

**Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft i Helse Vest (RKAK) har følgende hovedmål for virksomheten:**

1. **Tilby kvalitetssikret genetisk veiledning, utredning, diagnostikk og henvisning til forebyggende helsetiltak og kontrollopplegg for pasienter/familier med mistenkt arvelig kreft.**
2. **Høy kompetanse innenfor gentesting og metodeutvikling av molekylærgenetiske analyser ved arvelig kreft.**
3. **Nettverksbygging i Helse Vest**
4. **Informasjonsvirksomhet og utdanning av helsepersonell, pasienter og befolkningen forøvrig.**
5. **Bidra til utarbeidelse av kvalitetssikrede protokoller og helseplaner for håndtering av arvelig kreft i samarbeid med de sentrale fagmiljøer i Norge og internasjonalt**
6. **Forskningsvirksomhet innenfor arvelig kreft nært relatert til forbedring av helsetjenestetilbudet**

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/arveleg-kreft/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/arveleg-kreft/Sider/enhet.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Vi har i 2011 fokusert mer på forskningsaktivitet sammenliknet med tidligere år. Vi har god kompetanse på forskning innenfor psykososiale aspekter ved genetisk veiledning og gentesting, og RKAK fikk i 2011 tre av i alt 7 tildelte stipend for helsefaglig forskning fra KKF. For ytterligere å styrke forskningskompetansen ved senteret, har vi i 2011 ansatt professor Nicoline Hoogerbrugge fra Radboud University Nijmegen Medical Centre som gjesteprofessor ved RKAK. I forbindelse med dette vil vi også øke det internasjonale forskningssamarbeidet, primært mot Radboud NMC. Vi er i ferd med å etablere flere større forskningsprosjekter utgående fra RKAK, hvorav ett ble godkjent av REK i desember 2011, og to prosjekter vil bli sendt til vurdering hos REK vinteren 2012. Disse prosjektene innebærer også utstrakt forskningssamarbeid, dels mot kliniske miljøer ved sykehusene i Helse Vest, dels mot Universitetet i Bergen og Uppsala Universitetet og dels mot Kreftregisteret. RKAKs nære tilknytning til Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin (MGM) ved HUS er også en stor fordel, som kommer til nytte nå ved etablering og gjennomføring av nye forskningsprosjekter. MGM fikk høyeste karakter ("excellent") i en stor internasjonal forskningsevaluering utført av Norges forskningsråd i 2011.

RKAK deltar i undervisning og veiledning av medisinstudenter, genetisk veileder-studenter, bioingeniørstudenter, og i videre- og etterutdanningen av sykepleiere og leger. I 2011 arrangerte vi kurs om arvelig kreft for leger, og vi har også startet opp kursvirksomhet for pasienter. Vi gjennomførte høsten 2011 to kurs for kvinner med påvist BRCA-genfeil. Samlet hadde vi ca. 50 timer undervisning om arvelig kreft i 2011. Som ledd i opplysningsvirksomheten rettet mot helsepersonell skrev vi to artikler i tidsskriftet "Kreftsykepleie" nr. 4/2011. En medisinstudent ble veiledet fram til levering og godkjenning av særoppgave om risikoreduserende kirurgi hos kvinner med arvelig bryst-/eggstokkreft. I tillegg veiledes to medisinstudenter på særoppgave om arvelig kreft og leukemi. To masteroppgaver i genetisk veiledning levert våren 2010 er nå bearbeidet til vitenskapelige artikler som snart er klare til innsending. All datainnsamling inklusiv dekning av utgifter ved prosjektene og det meste av veiledningen av disse to kandidatene har foregått i RKAK regi.

En overlege ved RKAK er medlem av referansegruppen for Polyposeregisteret. Overlege ved RKAK har deltatt i en arbeidsgruppe opprettet av Helse Vest for utarbeidelse av en regional plan for diagnostikk og behandling av brystkreft. Genetisk veileder ved RKAK er medlem av Klinisk Etisk Komité ved Haukeland Universitetssjukehus. En overlege ved RKAK er medlem av Bioteknologinemnda, og en genetisk veileder ved RKAK er medlem av Helsedirektoratets Bioreferanseutvalg. Genetisk veileder ved RKAK er medlem av styret i Norsk Selskap for Human



Genetikk (NSHG), og to overleger ved RKAK er med i styret for Norsk Forening for Medisinsk Genetikk (NFMG). NSHG og NFMG arrangerte i fellesskap fagmøte i human genetikk i Bergen i november. RKAKs representanter utgjorde den sentrale arrangementskomiteen ved dette møtet, og bidro også med tre foredrag og møteledelse ved møtet. En overlege har deltatt på en internasjonal konferanse om arvelige gastrointestinale svulster (Insight). To genetiske veiledere og to overleger deltok på den årlige vitenskapelige konferansen arrangert av European Society of Human Genetics (ESHG). RKAK stilte ut to postere på konferansen.

Samtidig som vi har hatt økt fokus på forskning har vi opprettholdt en god kvalitet på genetisk veiledning, utredning og kontrolltiltak for pasienter med arvelig kreft. Vi har gjennomgått og revidert rutineene for kontrollopplegg ved arvelig risiko for brystkreft i samarbeid med Brystdiagnostisk senter og fastlegene, med økt involvering av fastlegene i den langvarige oppfølgingen av pasientene. Vi har reist til Stavanger Universitetssykehus (SUS) ca. 4 arbeidsdager per måned og veiledet pasienter bosatt i Rogaland. Samarbeidet med St. Olavs hospital er også videreført i 2011.

På laboratoriesiden har vi fortsatt et stort volum av prøver til analyse hvert år. Ny metode for å påvise drøyt 30 hyppige mutasjoner i BRCA1 og BRCA2 ble klar for rutinediagnostikk i desember 2012. Samtidig har vi satt i gang en omfattende omlegging av rutineene i laboratoriet med det formål å redusere svartiden på større analyser (sekvensering) av gener forbundet med arvelig kreft.

### Evaluering

I 2011 har vi videreført aktiviteten fra foregående år, men har hatt et økt fokus på egen forskning, bl.a. med ansettelse av gjesteprofessor. En genetisk veileder har fått tildelt 6 mnd. stipend for 2012, og en lege i spesialisering vil ha 50 % prosjektarbeid i 2012. Oppstart av pasientkurs har vært vellykket, og vi har planlagt flere tilsvarende kurs i 2012. Ny teknologi, "dypsekvensering", vil øke mulighetene for spesifikk diagnostikk av familier med arvelig kreft i tiden framover, og innkjøp av utstyr til dette og etablering av "genpakker" for arvelig kreft er planlagt i 2012.

Vi har vært inne i en periode med omlegging av virksomheten i tråd med virksomhetsplanen, og opplever at dette nå er i ferd med å ta form. Vi har mange viktige oppgaver å utføre, og mener det er av stor betydning at Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft, Helse Vest, videreføres.

Faste årsverk i 2011 besto av 2 overleger (hvorav en er leder av RKAK), 2 genetiske veiledere, 1 forsker (genetisk veileder), 2 sekretærer, 0,75 genetisk koordinator (v/SUS), 1 IT-konsulent, 0,5 laboratorieassistent og 0,2 gjesteprofessor. RKAK lønnet også 0,2 professor II ved Universitetet i Bergen første halvår 2011. I tillegg lønner RKAK en overlege ved kirurgisk avdeling. Denne kirurgen ivaretar behovet for forebyggende operasjoner av kvinner som har arvelig høy risiko for brystkreft. Til sammen utgjør dette 10,55 årsverk. Videre har vi hatt ansatte på prosjektbasis tilsvarende ca. 1,5 årsverk.

### Nøkkeltall 2011

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Helse Vest RHF: 801

Antall pasienter behandlet i Helse Vest kan innbefatte enkelte pasienter fra andre helseregioner fordi vi jobber med familier, og familiemedlemmer kan bo i ulike deler av landet. Diagnostisk lab. ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin gjør analyser av kreftgener på ca. 600 pasienter årlig.

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

### Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 5 timer  
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 16 timer  
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 9 timer

### Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 10,55
- 3 vitenskapelige artikler
- 3 forskningspublikasjoner i 2011
- 8 forskningsprosjekter
- 3 kvalitetsverktøy
- 9 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=958>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB5:

## Regionalt kompetansesenter i sykehus hygiene

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

---

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

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

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/sykehushygiene/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/sykehushygiene/Sider/enhet.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Også i 2011 bidro senteret i flere nasjonale sammenhenger, særlig i samarbeid med Nasjonalt folkehelseinstitutt, men også Norsk forum for sykehus hygiene. Senteret har i 2011 hatt stor pågang fra grupper og enkeltpersoner som ønsker å hospitere. Ca. 20 hygienesykepleiere og leger fra hele landet har vært i avdelingen. I samarbeid med Infeksjonsseksjonen ved Medisinsk avdeling og Mikrobiologisk avdeling i HB, har vi som en prøveordning hatt en stilling i funksjon for spesialistutdanning av lege. Eksterne undervisningsarenaer har vært UiB, HiB, Diakonova, Nordiska högskolan för folkhälsovetenskap. En tilrettelegging av infeksjonsdata fra virksomheten har beslaglagt mye av tiden. Kompetansesenteret har også bidratt aktivt i samarbeid med Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i planlegging av delprosjekt i den nasjonale pasientsikkerhetskampanjen (Forebygging av postoperative sårinfeksjoner ved Kvinneklinikken). Kompetansesenteret har også i en del av perioden ledet et større regionalt kvalitetsprosjekt innen smittevern (bl.a. håndhygiene - WHO-metodikk). Senteret har ledet arbeidet med å oppdatere den regionale smittevernplanen som ferdigstilles første kvartal 2012. På nasjonalt plan har en også deltatt i fellesmøter mellom alle RHFer og Folkehelseinstituttet.

Kompetansesenteret har bidratt til å profilere smittevern med en tydeligere pasientsikkerhetstilnærming. Som ledd i dette arbeidet, var senteret og vertsavdelingen på studietur til to av de mest anerkjente fagmiljøene innenfor sykehus hygiene og pasientsikkerhet i Europa, sentrene i Nijmegen og Utrecht i Nederland.

Senteret har også engasjert seg i å ta i bruk og bidra til å spre kunnskap om kunnskapsbasert praksis fordi dette er en god innfallsvinkel til senterets primære oppgaver innen smittevern. Ansatte har i noen grad arbeidet med opprettelsen av et nytt nasjonalt kompetansesenter i antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (tildelt november 2010). Ettersom godt smittevern er en av delstrategiene som forebygger antibiotikaresistens i helseinstitusjoner, vil en måtte gå opp grensegangen mellom det regionale kompetansesenteret og det nye nasjonale kompetansesenteret da enkelte aktiviteter kan ivaretas innenfor oppdraget til hver av dem. Dette arbeidet må videreføres i 2012.

Som tidligere år har kompetansesenteret gjennomført to regionale fagmøter for hygienepersonell med god oppslutning fra så vel smittevernleger som hygienesykepleiere fra alle sykehus i regionen.

I tilknytning til det regionale senteret driftes også det regionale infeksjonsregistreringssystemet (Webport-infeksjon). Det har også i 2011 vært utviklingsaktivitet for å forbedre dette og legge til rette for endringer i de nasjonale kravene til rapportering. Data fra registeret har blitt brukt i et prosjekt for utvikling av regional kvalitetsportal (data vises i statistikkdelen).

Avdeling for mikrobiologi har forvaltet funksjonen for typing av særskilte patogener. Det har i 2011 vært utfordringer i forhold til et utbrudd av antibiotikaresistente bakterier (VRE) ved begge sykehusene i Bergen. Kompetansesenteret bidro vesentlig til å forenkle laboratoriemetodikken for masseundersøkelse av pasienter og har bidratt til at folkehelseinstituttet for fått etablert nasjonale retningslinjer for håndtering av VRE-utbrudd.

### **Evaluering**

Senteret er tilfreds med sin utøvelse av nettverksrollen i regionen og får tydelige tilbakemeldinger på at denne rollen er godt ivaretatt. Laboratoriedelen har i perioden hatt enkelte utfordringer med å levere tjenester i henhold til ønsker fra sykehusene, men dette synes løst høsten 2011. Når det gjelder forskningsprosjekter preges arbeidet av at vi trekkes inn i ulike prosjekter og bidrar med vår kompetanse der. Senteret har fortsatt potensial for å initiere større egenforskning, men har også merket seg føringer gitt i nytt regelverk for nasjonale kompetansetjenester der det klart framgår at det er bidragene til forskning som er viktigere for denne typen enheter enn egenforskning. Tatt i betraktning senterets relativt beskjedne finansiering, er vår egen vurdering at leveransene i all hovedsak holder mål.

1 årsverk er finansiert av Helse Bergen HF, 1,2 årsverk er allokert til mikrobiologiske spesialundersøkelser

## **Nøkkeltall 2011**

### **Utdanning av helsepersonell**

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 10 timer  
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 55 timer  
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 50 timer  
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 36 timer  
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 20 timer

### **Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 3,50
- 6 vitenskapelige artikler
- 13 forskningspublikasjoner i 2011
- 5 forskningsprosjekter
- 3 kvalitetsverktøy

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:  
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=959>.

Regionalt kompetansesenter RK-HB6:

## Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning

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

---

Kompetansesenteret for klinisk forskning (KKF) har en sentral rolle i videreutviklingen av rammebetingelsene for den kliniske forskningen i Helse Vest. I fokus står målsetningen om at forskningen skal styrkes både i kvantitet og kvalitet ved å bidra med profesjonell forskningsstøtte og oppdaterte IKT-løsninger. KKF har viktige stimulerings- og veiledningsfunksjoner i helseforetakene, bidrar til kvalitetssikring av forskningen ved de kliniske avdelingene, og er et bindeledd mot de høgskole- og universitetsbaserte forskningsmiljøene. Senteret har også et initierende og koordinerende ansvar for nettverksfunksjonene i det regionale helseforetaket, og bidrar aktivt inn i en rekke nasjonale fora og arbeidsgrupper for å påvirke utvikling av overordnede systemer og føringer for forskningsvirksomheten.

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/kkf/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/kkf/Sider/enhet.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Senterets hovedoppgave er å legge til rette for forskning og bidra til at den kan gjennomføres på en god måte i hele helseregionen. Dette omfatter medisinsk og helsefaglig forskning – gjerne med en tverrfaglig profil. Tilknyttet helsepersonell har kunnet benytte våre fasiliteter i forbindelse med oppstart, gjennomføring eller avslutning av pasientnære forskningsprosjekter. I tillegg tilbys veiledning på individuelt nivå innen alle områder av forskningsprosessen. I 2011 ble det regionale veiledningsprogrammet med forskere og forskningsstøtteenhetene i regionen utvidet. Programmet består av regelmessige seminarer og møter mellom statistikere og forskere i alle helseforetakene i regionen. Veiledningsprogrammet understøttes samtidig med regionalt utviklende e-læringsprogrammer tilknyttet anbefalinger om valg av egnet statistisk programvare.

Senteret har gjennom de siste årene evnet å bygge sterkere samarbeidsrelasjoner og nettverk. På det forskningsadministrative planet utvikler og forvalter senteret nasjonale IKT-systemer innen håndtering av forskningsmidler, inkludert system for søknader, vurdering og rapportering. I 2011 ble det gjennomført en omfattende videreutvikling av disse systemene i samråd med de andre regionale helseforetakene.

Kompetansesenteret arrangerte i 2011 seminar i avansert statistiske metoder som kvantil regresjon, principal components analysis samt nettverksmøter med fagmiljøene ved bioinformatikk, Uni-Helse, Institutt for samfunnsmedisinske fag og Matematisk institutt. Slike kompetansehevede tiltak er viktige både for å holde egen kompetanse oppdatert, men også som et viktig tiltak for å styrke kompetansen ved de øvrige foretakene i regionen. KKF vedlikeholder også et nettverk av 20 biostatistikere som arbeider ved ulike enheter i Helse Vest foretakene.

I 2011 innførte alle helseforetak forskningsdokumentasjonssystemet Cristin, Current Research Information in Norway. Kompetansesenteret har en sentral rolle i arbeidet som regional koordinator, og har bistått alle helseforetakene med implementeringen av systemet i sine organisasjoner. Det har vært avholdt tre regionale heldagsseminarer i implementeringsfasen i tillegg til flere foredrag og andre formidlingstiltak. Fullskala prøverapportering for 2010 ble gjennomført høsten 2011, og viser at implementeringen har vært vellykket.

I tillegg til å rapportere styringsinformasjon til Helse Vest og Helse- og omsorgsdepartementet på indikatorer innen forskningsproduksjon, ressursbruk og innovasjon, dokumenteres også faglig forskningsvirksomhet i hele helseregionen via senterets systemer. Sistnevnte omfatter forskningsmidler som er tildelt av Samarbeidsorganet mellom Helse Vest og universitetene på Vestlandet. Faglige rapporter fra regionalt finansierte forskningsprosjekter er tilgjengelige gjennom det nasjonale forskningsregisteret (<http://forskingsprosjekter.ihelse.net/>).

Personvernombudet i Helse Bergen er tilknyttet kompetansesenteret og bidrar aktivt for at myndighetskrav til forskningsprosjekter og kvalitetsregistre blir ivaretatt på en god måte. I 2011 startet kompetansesenteret opp et større arbeid med evaluering og revidering av internkontrollsystemet for forskning. Prosjektet gjennomføres i samarbeid med Universitetet i Bergen. Senteret har som ledd i senterets oppgave med regional kompetansespredning ytt bistand til de øvrige helseforetakene i Helse Vest for å sikre videreutviklingen av hensiktsmessige internkontrollrutiner i tråd med helseforskningsloven og tilhørende forskrift. Gjennom samordnende rutiner kan forskning lettere gjennomføres på tvers av helseforetak.

Senteret har også vært ledende i arbeidet med å etablere det nasjonale nettverket knyttet til European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN). Det norske nettverket får navnet NORCrin. Det er sterk regional deltakelse ved at både Haukeland universitetssykehus og Stavanger universitetssykehus er aktive deltakere i nettverket. Senteret har også bidratt med tilrettelegging og støtte for en bedre infrastruktur rundt biobankene i vest gjennom deltakelse i det nasjonale prosjektet Biobank Norge.

Senteret har startet et gjennomgripende arbeid med å tilrettelegge for god utvikling, drift og nytteverdi av kvalitetsregistrene som er forankret i Helse Vest. Det er gjennom et nasjonalt samarbeid etablert en felles teknologiplattform for nasjonale registre, og halvparten av de nasjonale registrene forankret i Vest er nå i vellykket drift på denne plattformen. I tillegg bistår senteret fagmiljøer ved oppstart av nye registre, samt tilrettelegger for god drift av eksisterende registre med hensyn til analytiske problemstillinger, konsesjonsproblematikk og regionalt og nasjonalt registerfaglig samarbeid. Det er 8 nasjonale registre. Ytterligere fem er anbefalt å få nasjonal status fra 2012. Det er om lag 90 lokale og regionale kvalitetsregistre i Helse Vest. Arbeidet senteret utfører på dette feltet 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**

Kompetansesenteret har satt seg ambisiøse mål. I stor grad har senteret lyktes med å nå mange av disse målene. Det arbeides aktivt for å styrke regionaliseringen av kompetanse og byggingen av mer slagkraftige og levedyktige nettverk som kan bidra til økt forskning. Senteret har god faglig kompetanse på klinisk forskning og tilhørende støttefunksjoner. Senteret har 7 årsverk og flere ansatte har professorkompetanse/førsteamanuensis kompetanse, innen medisin og statistikk. Senterets forskningsrådgivere og IS-rådgivere har alle hovedfag eller mastergrad. Senteret har også medarbeidere som arbeider for å styrke områder som innovasjon og kvalitetsregistre innen regionen gjennom tilrettelegging og informasjonsarbeid.

På grunn av dårlige miljø- og klima-forhold i Armauer Hansens hus måtte KKF flytte inn i midlertidige lokaler. Disse brakkelokalene er tilfredsstillende.

## **Nøkkeltall 2011**

### **Utdanning av helsepersonell**

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 11 timer

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 7 timer

### **Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 7,00
- 45 vitenskapelige artikler
- 4 forskningspublikasjoner i 2011
- 11 doktorgrader er avlagt i 2011
- 11 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=960>.

Regionalt kompetansesenter RK-HS7:

## Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)

Ansvarlig: **Olav Eielsen** (eiol@sus.no), Helse Stavanger HF

**Kompetansesenteret skal medvirke til større samordning og faglig samarbeid innen fagområdene ambulanse- og medisinsk nødmeldetjeneste i regionen. Dessuten skal det sikre at kompetansen blir bygget opp, ivaretatt og formidlet innen sitt geografiske område. Senteret skal arbeide i nært samarbeid med det tilsvarende kompetansesenteret på nasjonalt nivå.**

**Kompetansesenteret skal sikre ivaretaging, oppbygging og formidling av kompetanse og har et særlig ansvar for å drive forskning, å videreutvikle fagfeltet, å drive rettleiding og undervisning.**

**RAKOS skal gjennom kompetanseutvikling og forskning bidra til større samordning, faglig utvikling, samarbeid og samhandling, effektiv bruk av telemedisin og arbeidssparende teknologi, og rett behandling på rett sted til rett tid.**

[www.rakos-helsevest.no/](http://www.rakos-helsevest.no/)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Organisatorisk består RAKOS av en Nettverk- og utviklingsenhet og en Forskningsenhet med forskningsutvalg:

- Professor Eldar Søreide, Stavanger Universitetssjukehus (SUS) (leder)
- Overlege dr. med Jon-Kenneth Heltne, Haukeland Universitetssykehus (HUS)
- Forskningssjef dr. med Hans Morten Lossius, Norsk Luftambulans og SUS.

Ut ifra den årlige bevilgningen støtter RAKOS Forskning forskningsprosjekter relatert til prehospital akuttmedisin. I tildelingen av midler har utover vitenskapelig kvalitet følgende forhold ved søknadene vært vektlagt

- a) regional forankring og samarbeid
- b) stor overføringsverdi til klinisk praksis

Det vanlige RAKOS søknadsskjema har vært brukt. Tildelingen av forskningsmidler skjer en gang i året etter søknadsfrist 1.april. Eventuelle ekstra midler har vært tildelt etter egen søknad etter 1.oktober. Også i 2011 har Forskningsutvalget bestemt å bruke mesteparten av tildelte midler til å finansiere 50 % kombistillinger (forskning og klinisk arbeid) tilknyttet de prehospitaltjenester i Bergen og Stavanger. Bakgrunnen er behovet for å bygge opp den akademiske kompetansen hos leger som direkte deltar i de prehospitaltjenester i Helse Vest. Dette vil i neste omgang komme RAKOS til gode.

### **RAKOS Nettverk/kompetanse/prosjekter/undervisning**

1,45 årsverk med tillegg av 0,6 % årsverk knyttet til BRIDGE-prosjektet. Ansvarlig leder: Olav Eielsen, Helse Stavanger HF

RAKOS har som hovedmål å sørge for og inspirere til et levende kompetansenettverk innenfor ambulanse, luftambulans, medisinsk nødmeldetjeneste og beredskap for alle de 4 foretakene i Helse Vest. I denne sammenheng legges det bl.a. vekt på prosjekter som styrker samhandlingen med kommunehelsetjenesten og bidrar til en bedre og mer samordnet akuttmedisinsk behandlingsskjede og -nettverk som dannes av de akuttmedisinske tjenester i kommunehelsetjenesten og spesialisthelsetjenestens prehospitaltjenester inklusiv sykehusenes akuttmottak.

Senteret skal medvirke til samordning, faglig samarbeid og utvikling og forskning innen disse fagområdene. Hvert foretak skal imidlertid drive sine prehospitaltjenester som en integrert del i foretakets øvrige virksomhet.

### Nettverksforum

Forumet består av ledere og faglig rådgivere for ambulanse-/nødmeldetjenesten og luftambulansetjenesten innen hvert helseforetak. Det er avholdt 2 møter a 2 dager i nettverket i 2011. Videre er avholdt et eget fagmøte om nødnett en dag for HF-ene i Helse Vest, samt ett møte for lederne av de prehospitale tjenesten.

### Fagutviklingsarbeid

Aktiviteten er konsentrert om:

- Videreutvikling av et faglig kompetansenettverk, initiere og følge opp akuttmedisinske prosjekter
- Samordning: Utstyr, prosedyrer, faglige retningslinjer
- Veiledning/utarbeidelse av kursopplegg
- Høringsuttalelser
- Arbeid med aktuelle akuttmedisinske problemstillinger.

Spesielle saker som har hatt fokus i 2011:

- Oppstart av EU-prosjektet BRIDGE – 4 årig utviklingsprosjekt knyttet til samvirke og kommunikasjon ved innsats i krise- og beredskapssituasjoner.
- Forberedelse oppstart av et arbeid knyttet til vurdering av ambulansetutdanningen ved evt. etablering av en tre-årig paramedicutdanning.
- Sikre medisinsk nødhjelpsnummer 113.
- Videreutvikling av nettbasert undervisning.

Gjengitt noen saker som illustrerer virksomheten:

- Felles ambulansejournal Helse Vest.
- Kompetansekrav til ambulansepersonell og krav til felles dokumentasjon.
- Arbeid med Kompetanseportalen i Helse Vest for prehospitale tjenester.
- Nytt nødnett.
- Samhandling med kommunehelsetjenesten – prehospitale tjenester i samhandlingsreformens lys.
- Videreutvikle AMK-funksjoner.
- Gjennomgang av NBC utfordringene nasjonalt og hvilke beredskapstiltak forventes gjennomført i HF-ene og kommunene.

I tillegg pågår 3 andre utviklingsprosjekter.

### Evaluering

SUS ønsker å videreutvikle kompetansesenteret, og styrke bemanningen. Det er godt samarbeid med Helse Vest.

Representasjon der ansatte deltar:

Ref.gr: NAKOS, Oslo Universitetssykehus, Styringsgruppe: Norsk senter for Sjøfartsmedisin, Helse Bergen, AMIS nasjonale ref.gr, Legeforeningens gruppe for revisjon av Norsk indeks for med. nødhjelp, Ref.gr. for KOKOM, Faglig råd for helse og sosialfag Utdanningsdirektoratet, Nasjonalt redningsfaglig råd, Norsk resuscitasjonsråds utvalg for AHLR, Med. lederforum, Statens Luftambulansetjeneste.

De ansatte har også tilsettingsforhold i AMK, ambulanse, luftambulansetjeneste, anestesivdeling., nødnett-etablering.

Denne representasjonen er faglig verdifull.

Bemanning:

Flere og omfattende oppgaver innen prehospitale tjenester må samordnes og styrkes i forhold til utfordringene helsetjenesten står fremfor. Det krever øket bemanning også ved senteret, noe som vi registrerer blir bedre i 2012.

Senteret har i 2011 hatt meget sterkt fokus på å få etablert EU-prosjektet BRIDGE, i tillegg til å gjennomføre aktiviteter i nettverket og den rapporterte forskningen. Vi har således ikke hatt tilstrekkelig med ressurser til å gjennomføre så mange utviklingsprosjekter som ønsket i 2011. Vi håper nå, med mulighet for ekstra ressurstilførsel, å få dette til i 2012. Vi vurderer at noen av de små

stillingsbrøkene økes, slik at vi kan bidra med koordinering og gjennomføring av prosjekter i tjenestene i større grad enn i 2011.

Ansatte:

- Leder 20 %, Administrasjonsleder 25 %, Forskningsleder (20 %)
- Fagkoordinatorer: AMK 20 %, Ambulanse 20 %, Luftambulans 20 %, ITK/MNT rådgiver 20 %
- Beredskap(Vakant)
- Prosjektleder BRIDGE 40 %
- Prosjektmedarbeider BRIDGE 20 %

Det er relativt små stillingsbrøker, som vi ønsker øket for noen av fagfeltene.

Forskningsenheten har denne bemanningen:

Stipendiater som frem til og med 2011 har fått støtte i form av 50 % frikjøp fra klinisk stilling og/eller støtte til datainnsamling er:

- Overlege Bård E. Heradstveit, Prehospital Seksjon, Kirurgisk Service Klinikk, HUS
- Overlege Thomas Lindner, Prehospital Seksjon, Akuttenheten- Divisjon Medisinsk Service, SUS
- Overlege Conrad Arnfinn Bjørshol, Prehospital Seksjon, Akuttenheten- Divisjon Medisinsk Service, SUS.

Alle er i ferd med å avslutte sine PhD prosjekter innen hjertestansforskning og regner med å levere inn avhandling i 2012. Deler av arbeidene har også vært presentert som abstrakt på internasjonale kongresser.

## ***Nøkkeltall 2011***

Kompetansesenteret har ingen klinisk aktivitet.

### **Utdanning av helsepersonell**

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 46 timer

### **Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 2,05
- 4 vitenskapelige artikler
- 11 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=961>.



Regionalt kompetansesenter RK-HB8:

## Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering

Ansvarlig: **Edith V. Lunde** (evlu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering (RKHR) ble etablert som ledd i en langvarig strategisk satsing på habilitering og rehabiliteringsfeltene der målsettingen er å styrke kunnskapsgrunnlaget, etablere samhandlingsarenaer og knytte fagmiljø sammen på tvers av helseforetaksgrenser og med samarbeidspartnere utenfor spesialisthelsetjenesten.**

**RKHR er tildelt fem hovedoppgaver: Forskning og fagutvikling, undervisning, nettverksbygging, funksjon som Regional koordinerende enhet og Regional vurderingseining for rehabilitering.**

**Virksomheten ved Regional vurderingseining for rehabilitering startet opp fra august 2010. Vurderingseininga skal sikre at henvisninger til rehabilitering, fra fastleger og avtalespesialister, blir vurdert i tråd med prioriteringsforskriften. Eininga skal også bidra til bedre samordning og oversikt over rehabiliteringstjenester, og til at færre pasienter må reise ut av regionen for spesialisert rehabilitering.**

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/hab-rehab/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/hab-rehab/Sider/enhet.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Forskning i habilitering: Prosjektet "Samhandling mellom kommune og helseforetak i løysing av komplekse oppgåver. Ein studie av tenesteyting til barn med funksjonsnedsetjing", fikk gjennom RKHR prosjektstøtte fra Helsedirektoratet til ca halvt års drift i 2011. Prosjektleder Rolf Horne ble tatt opp som Ph.D kandidat ved UIB fra april. Prosjektet inngår nå i doktorgradsarbeidet som opprinnelig startet opp som ledd i implementering av Regionalt forskningsprogram for habilitering (2009) og følges opp av RKHR gjennom Regionalt forskningsnettverk for habilitering. Studien fikk tildelt samhandlingsmidler fra Helse Vest RHF i 2011, men ikke forskningsmidler for 2012. Helse Førde HF dekker lønnskostnad for Horne i stipendiatperioden. RKHR inngikk avtale med forskningskoordinator i deltidsstilling til å følge opp aktiviteter i forskningsnettverket. RKHR videreutviklet nasjonalt samarbeid om forskning i feltet. Forskning i rehabilitering: Innledet og fulgt opp samarbeid med Universitetet i Bergen om rekruttering av professor/førsteamanuensis til kombinertstilling som ledd i utvikling av et regionalt tverrfaglig forskningsprogram for rehabilitering. Gjennom deltidsansatt forsker var RKHR involvert i veiledning av to stipendiater med forskningsprosjekter innen rehabilitering.

Fagutvikling og undervisning: RKHR var aktør/deltaker/bidragstøtter i en rekke fagutviklingstiltak i kommuner, sykehus og andre samarbeidende institusjoner. RKHR representerte Helse Vest RHF i nasjonal arbeidsgruppe for avklaring av ansvars- og oppgavedeling mellom kommune og spesialisthelsetjenesten på rehabiliteringsområdet i regi av Helsedirektoratet på oppdrag fra HOD. Boka Habilitering av barn og unge- tiltak for helsefremming og mestring ble publisert på Universitetsforlaget i november. Leder ved RKHR var hovedredaktør for boka som var innrettet mot bachelor- og videreutdanninger i helse- og pedagogiske fag. Boka ble lansert på nasjonal konferanse om habilitering av barn og unge der RKHR var medarrangør og også bidro i programmet. I ReHabiliteringsuka arrangerte RKHR regional fagkonferanse om Førebygging og helsefremming i habilitering og rehabilitering for 160 påmeldte deltakere.

Regional koordinerende enhet: RKHR videreførte arbeidet med å bygge og utvikle strukturer for samarbeid mellom koordinerende enheter for habilitering og rehabilitering i kommuner og helseforetak iht. føringer gitt i Forskrift for habilitering og rehabilitering. Arbeidet ble også tilrettelagt og gjennomført i lys av planlagte lov- og forskriftsendringer som følge av Samhandlingsreformen fra 2012.

Nettverksbygging: Drift av "Møteplassene" for aktører i habilitering og rehabilitering, som er bygd opp gjennom regional koordinerende funksjon, ble videreført. Det ble arrangert Møteplass i tre av de fire sykehusområdene som inngår i regional koordinerende enhet for til sammen 210 deltakere.

Regional vurderingseining for rehabilitering hadde første hele driftsår i 2011. Det innkom til sammen 3385 nye henvisninger for behandling og vurdering ved enheten. Pasienter som ble vurdert til å ha rett til eller behov for rehabilitering i spesialisthelsetjenesten, ble videre henvist til rehabilitering i private rehabiliteringsinstitusjoner som hadde ytelsesavtale med Helse Vest RHF eller annet RHF. Det var til sammen fem (innleide) overleger fra Avdeling for fysikalsk medisin og rehabilitering i Helse Bergen som stod for den medisinske faglige vurderingen av henvisningene. RKHR fulgte opp samarbeidsavtale (inngått 2010) med de fem private rehabiliteringsinstitusjonene i Helseregion Vest som hadde inngått ytelsesavtale. Som ledd i samarbeidsavtalen ble det arrangert tre felles samarbeidsmøter og avlagt besøk ved alle institusjonene for gjensidig dialog, informasjonsutveksling og kunnskapsutvikling. I løpet av året ble det gjennomført flere interne tiltak for å utvikle og forbedre kvaliteten i behandling og vurdering av henvisningene. Gjennom den nasjonale Informasjonstelefonen for reHabilitering ble det gitt en betydelig mengde råd, veiledning og informasjon til pasienter, pårørende, fastleger og annet helsepersonell om rehabilitering i Helseregion Vest, samt dialog, råd og informasjonsutveksling om konkrete henvisninger.

### **Evaluering**

RKHR har gjennom vel fire års virksomhet planlagt, igangsatt og fulgt opp tiltak innenfor de fem hovedoppgavene som er tildelt gjennom mandat fra Helse Vest RHF.

RKHR har startet systematisk prosess som på sikt forutsettes å bidra til økt forskning i habilitering og rehabilitering. I 2011 bidro RKHR til oppstart av stipendiatstilling ved UIB knyttet til forskningsprosjekt i habilitering. For 2012 planlegges oppstart av arbeid for utvikling av tverrfaglig forskningsprogram for rehabilitering i regionen. Programarbeidet vil bli knyttet til kombinertstilling mellom UIB og RKHR. RKHR vil følge opp planlagte tiltak knyttet til tilrettelegging for og oppfølging av tverrfaglig forskning på feltene

RKHR har bygget og utviklet samarbeidsstruktur for habilitering og rehabilitering, iht. føringer gitt av helsemyndigheter, gjennom funksjonen regional koordinerende enhet. Strukturen antas å bli nyttig under implementering av Samhandlingsreformen

RKHR skal evalueres av Helse Vest RHF i 2012.

Ved utg. av 2011 hadde RKHR åtte medarbeidere i til sammen 6,3 årsverk. I tillegg kom tre medarbeidere i bindeleddsstillinger i Helse Stavanger, Fonna og Førde som tils. utgjorde 1,3 årsverk. Stipendiat på heltid var knyttet til senteret i fire mnd.

Funksjonen Regional koordinerende enhet disponerte totalt 3,3 årsverk. Regional vurderingseining for rehabilitering disponerte 3 årsverk i tillegg til innleide legetjenester tilsv. ett årsverk og som ble dekket inn av fem overleger ved AFMR i Helse Bergen. Gjennom samarbeid med Universitetet i Bergen ble det startet prosess for rekruttering av professor/førsteamanuensis til kombinertstilling for forskning i rehabilitering. Stillingen vil få en nøkkelrolle i utviklingen av et regionalt forskningsprogram på feltet og forventes besatt i løpet av 2012. Kompetanseutvikling og oppbygging ble, i hovedsak, ivaretatt gjennom internt program og deltaking på møter/konferanser i regi av off. institusjoner. En medarbeider fullførte videreutdanning i kvalitetsforbedring og pasientforløp.

### **Nøkkeltall 2011**

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Helse Vest RHF: 0

Regional vurderingseining for rehabilitering mottok 3385 nye henvisninger i 2011. Pasienter som ble vurdert til å ha rett til eller behov for rehabilitering i spesialisthelsetjenesten, ble videre henvist til rehabilitering (behandling) i private rehabiliteringsinstitusjoner som hadde ytelsesavtale med Helse Vest RHF eller annet RHF. RKHR vil, iht. mandat, gi fullstendig rapport om aktivitetsdata og pasientflyt til Helse Vest RHF innen 15.2.2012.

**Utdanning av helsepersonell**

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 4 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 6 timer

**Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 7,60
- 1 forskningspublikasjon i 2011
- 3 forskningsprosjekter
- 6 kvalitetsverktøy
- 53 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=962>.

Regionalt kompetansesenter RK-HS9:

## Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR)

Ansvarlig: **Espen Andreas Enoksen** (eaen@sus.no), Helse Stavanger HF

---

**KORFOR driver forskning og fagutvikling, nettverksbygging og undervisning på fagfeltet rus. KORFOR fungerer som en nettverksorganisasjon som både initierer og deltar i prosjekter lokalt, nasjonalt og internasjonalt.**

**Oppdraget er å fremme forskning og kunnskapsformidling og bidra til fag- og tjenesteutvikling innen rusfeltet relatert til rusrelaterte helseskader, sosiale problemer og avhengighet av rusmidler.**

<http://www.sus.no/omoss/avdelinger/regionalt-kompetansesenter-for-rusmiddelforskning/Sider/enhet.aspx>

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Virksomheten til Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest (KORFOR) finansieres gjennom grunnbevilgning og spesielle prosjektmidler fra Helse Vest (Strategisk satsing på rusmiddelforskning i Helse Vest 2009 - 2013), egenfinansiering fra Helse Stavanger og prosjektmidler fra Helsedirektoratet. I tråd med tanken om at KORFOR skal være en regional nettverksorganisasjon benyttes over halvparten av vårt samlede budsjett til forskningsaktiviteter i de andre helseforetakene i regionen og hos private ideelle institusjoner innenfor rusfeltet. Nasjonalt er det etablert nære samarbeidslinjer til andre forskningsmiljø, og da særlig til SERAF, UiO. Det er også etablert et Advisory Board gjennom engasjement av fire personer i deltids gjesteforsker-stillinger: Professor Fanny Duckert (SERAF/UiO), Professor Emeritus Mats Berglund (Malmø), Professor Susan Michie (London University College) og Professor Robert West (Chief Ed. i Addiction – høyest rangerte tidsskrift innen vårt felt). I august 2011 ble det avholdt en workshop om avhengighet og identitet. Identitetsendring er et viktig tema i mange av forskningsprosjektene som KORFOR er involvert i. Innleggene fra workshopen skal videreutvikles slik at de kan publiseres som et eget supplement til Addiction i 2012.

Pr. 2011 er det i gang 8 ph.d. prosjekt og 1 post.doc. prosjekt med ulik KORFOR-relatert finansiering. I 2011 er det publisert 4 artikler i tidsskrift med referee-ordning og 3 artikler er allerede akseptert for publisering i 2012.

Utvikling av et kvalitetsregister for rusbehandling er en av KORFOR sine viktige oppgaver. Kvalitetsregisteret for rusbehandling skal bidra til å bedre behandlingsinnsatsen ved å gi innsikt i hvordan ulike dimensjoner i et behandlings- og misbruksforløp står i forhold til brukers egen aktivitet og hvordan dette påvirker mestring.

I forskningen bygger vi opp en prosjektportefølje hvor prosjektene har det til felles at det er prospektive forløpsstudier, med rekruttering av en stor og variert pasientpopulasjon. For å drive denne typen forskning bygger vi opp en infrastruktur i forhold til personell (forskningsassistent som holder tett kontakt med et stort antall pasienter over lang tid), og et system for kontinuerlig datafangst og datalagring. Utvikling av denne prosjektporteføljen skjer i et nært samarbeid med vårt Advisory board.

KORFOR har deltatt i grunnlagsarbeidet for utarbeiding av Stortingsmelding om den nasjonale ruspolitikken som kommer i 2012. Vi har levert en oppdatert rusreform evaluering, en kunnskapsoppsummering og beskrivelser av typiske endringsløp på rusfeltet.

KORFOR har også bidratt i utvikling og implementering av BrukerPlan i Helse Stavanger og i Helse Fonna sitt foretaksområde. Nå implementeres BrukerPlan også i andre deler av landet. BrukerPlan er et verktøy for kommuner som ønsker å kartlegge omfanget og karakteren av rusmiddelmissbruk i kommunen. At kommunene benytter seg av BrukerPlan er også nyttig for spesialisthelsetjenesten i kvalitetssikringsarbeid og for å dimensjonere tjenestene riktig. Helsedirektoratet har bevilget midler til dette utviklingsarbeidet.

KORFOR bidrar også når det gjelder å legge til rette for bruker- og pårørendemedvirkning i tjenesteutvikling og med kunnskap om viktigheten av selvhjelp og selvhjelpsarbeid knyttet til rusproblematikk. Personer med brukererfaringer deltar også som medforskere i forskningsprosjekt.

Helse Stavanger og Helse Bergen er medlem av det WHO affilierte nettverket av helsefremmende sykehus og helsetjenester (WHO-HPH). Dette har inspirert KORFOR til å engasjere seg i forskningsvirksomhet og fag- og tjeneste-utvikling, der rus- og avhengighet plasseres innenfor en ramme av livsstil og helse. I 2008 vedtok General Assembly i HPH å be om at KORFOR skulle ta på seg oppgaven å lede en såkalt Task Force innen temaet alkohol og alkoholintervensjoner i sykehus. Helsedirektoratet har bevilget midler til dette arbeidet. Det utvikles nå to internasjonale databaser: en erfaringsdatabase og en kunnskapsdatabase.

KORFOR arrangerer og bidrar på konferanser og seminarer, er aktive i forhold til lokale og nasjonale media og har en omfattende undervisningsvirksomhet. KORFOR veileder også Mastergradsstudenter. Hjemmesidene til KORFOR var de tredje mest besøkte på Stavanger Universitetssjukehus i 2011. I 2011 er det blitt avholdt et eget regionalt formidlingsseminar med over 30 foredrag knyttet til alle de forskningsprosjektene KORFOR er en del av.

## Evaluering

Vurdering ut fra senterets tredelte mandat:

1. **Forskning:** Et aktivt samarbeid med relevante kliniske miljø og forskningsmiljø i regionen og finansiering via grunnbevilgning og spesielle satsinger har gjort det mulig å få i gang et stort antall forskningsprosjekt, inkl. 8 phd. og 1 post.doc prosjekt. Utfordringen er å sikre den nødvendige faglige kvalitet og støtte for disse prosjektene. Det tilbys kvalitetssikring/støtte direkte fra senteret og fra relevante forskningsmiljø og de universiteter som prosjektene knyttes opp til. Det vil bli satset enda mer på forskning i samarbeid med kommunene.
2. **Formidling:** Gjennom forpliktende avtaler er etablert et godt system for å kunne tilby forelesere til både faste undervisningstilbud og tilfeldige kurs og konferanser. Det arbeides kontinuerlig med å bedre formidlingen via egen nettside.
3. **Fag- og tjenesteutvikling.** Fagpersoner tilknyttet senteret er meget aktive i fag- og tjenesteutvikling på alle nivå.

Senteret har en bemanning hvor tverrfaglighet er vektlagt (psykologer, sykepleiere, sosialantropolog, leger, statsviter og informasjonsfaglig/merkantile ressurser). I senteret er det god forskningskompetanse (fire ansatte med professor-kompetanse og en med førsteamanuensis-kompetanse) og god kompetanse i forhold til senterets øvrige oppgaver knyttet til kunnskapsformidling og bidrag til fag- og tjenesteutvikling.

## Nøkkeltall 2011

### Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 timer  
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 2 timer  
 Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 8 timer  
 Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 6 timer  
 Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 2 timer  
 Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 13 timer  
 Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 1 timer

### Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 5,00
- 1 vitenskapelige artikler
- 12 forskningspublikasjoner i 2011
- 25 forskningsprosjekter
- 50 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=963>.

Regionalt kompetansesenter RK-HS10:

## Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM)

Ansvarlig: **Ingelin Testad** (Ingelin.testad@sus.no), Helse Stavanger HF

---

**Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (Sesam) ble opprettet for å styrke regional samhandling, forskning og fagutvikling, nettverksbygging og undervisning innen fagfeltet eldremedisin. Eldremedisin omfatter fysiske, psykiske og sosiale forhold som kan oppstå i forbindelse med akutt sykdom, ved behandling av kroniske lidelser, rehabilitering og ved livets slutt.**

<http://www.sus.no/omoss/avdelinger/regionalt-kompetansesenter-eldremedisin-og-samhandling/Sider/enhet.aspx>

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Målsettinger

Et overordnet mål for SESAM er å utvikle gode kommunikasjonsmodeller, å samordne de kunnskaper og den ekspertise som alt foreligger i de ulike helseforetakene og utvikle og spre ny kunnskap slik at denne i størst mulig grad kommer den enkelte eldre i Helseregion Vest til gode.

SESAMs visjon er: Samhandling for Eldres helse og livskvalitet

SESAM har som hovedmålsetting å bedre arbeidsformene i forhold til:

- helsefremmende arbeid overfor eldre
- helhetlig helsetilbud til eldre med sammensatte lidelser, og
- utfordringer innen spesialisthelsetjenesten overfor eldre generelt.

Mer konkret er målsettingene til SESAM å drive forskning, fagutvikling og formidling ved å:

- Bidra til videreutvikling og etablering av fagnettverk lokalt, bistå utvikling av samhandlingsarenaer i helseforetaksområdene som kopler sammen pasientrettet virksomhet, forskning, fagutvikling og formidling,
- Bistå i arbeidet med en tettere kopling mellom forskning, fagutvikling og formidling i hele helseregionen
- Bidra til å initiere og koordinere forskning samt å formidle resultater slik at kunnskapsbasert kompetanse raskt kan tilflyte alle relevante aktører i regionen

### **Evaluering**

Regionalt kompetansesenter har nå hatt sitt oppstartsår med åpning av sentret 23.11.11.

Regionalt nettverk

SESAM er i gang med å inngå avtaler for å utvikle et Regionalt nettverk for eldremedisin og samhandling, med formål å støtte opp om informasjonsutveksling og samordning av fagutvikling, forskning og formidling innen feltet eldremedisin og samhandling i Helseregion Vest.

Oppdraget er å utvikle lokalt fagnettverk i alderspsykiatri/demens og geriatri. Hensikten med nettverkene er å skape en arena for kontakt mellom primær- og spesialisthelsetjeneste, helsemyndigheter, utdannings- og forskningsinstitusjoner, og å formidle kompetanse om fagfeltet.

Ansatte i SESAM 2011, lokalt og regionalt:

- Senterleder Ingelin Testad.100 %
- Lokal koordinator Kristin Aas Nordin.100 %
- Konsulent Siri Braut 100 %
- Prof./Forskningsleder Dag Årslund 40 %
- Psykolog/Phd.Jens Gisselgård 50 %

- Prosjektkoordinator Kristin O. Lexow 80 %
- Regional koordinator Allan Øvereng 50 %
- Fagkonsulent Hilde R. Marianayagam 20 %
- Fagkonsulent Ingrid L. Braut 20 %
- Fagkonsulent Siri Ueland 20 %
- Stipendiat Françoise Siepel 80 % (Lønnes ikke av SESAM)
- Forsker/Phd. Corinna Vossius 20 % (Lønnes av sykehuset Innlandet)
- Rådgiver/Phd. Bettina Husebø UiB 20 %
- Stipendiat Arne Endresen 20 %
- Prof.2Karina Aase 20 %
- Prof.2Aslaug Mikkelsen 20 % (Lønnes ikke av Sesam)
- Gjeste professor Clive Ballard.
- Arnt E. Ydstebø 20 %

I SESAM registeret er det 5,9 stillinger fordelt på mange små stillinger som ressurspersoner, rekrutteringsstillinger og stipendiatstilling. Ikke alle stillinger besatt. Ansettelse fortsetter 2012. I senter for eldre medisin lokalt har vi 4,5 stillinger, så totalt i SESAM har vi vel 10 stillinger.

## ***Nøkkeltall 2011***

### **Utdanning av helsepersonell**

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 30 timer  
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 147 timer  
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 6 timer  
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 12 timer

### **Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 5,90
- 35 vitenskapelige artikler
- 1 doktorgrad er avlagt i 2011
- 4 forskningsprosjekter
- 11 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden:  
<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=966>.

Andre sentre FS-HB1:

## Senter for genterapi

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

---

Genterapiprogrammet ble startet i 1999 ved hjelp av en bevilgning fra SHD. På denne tiden var det stor optimisme knyttet rundt mulighetene for snarlig implementering av genterapi i kreftbehandling. Internasjonalt har genterapi ikke slått til. Samtidig har midlene vi har fått bevilget medført en unik oppbygging av kompetanse innen transfeksjonsteknologi samt molekylærbiologi generelt, som nå anvendes i våre ulike prosjekter. Dette gir laboratoriene en sterk posisjon ved at en kan gjøre funksjonelle studier av gener og genkombinasjoner ved kreft. Introduksjon av "stamcelle-konseptet" har de siste årene åpnet helt nye perspektiver innen kreftforskningen, og vårt arbeid innenfor dette feltet har hatt stor nytte av den basiskunnskap som er ervervet gjennom Genterapi-programmet. Tilsvarende har programmet vært instrumentelt for oppsett av in vitro transfeksjonsmodeller med tanke på våre studier over mekanismene ved behandlingsresistens.

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Anti-angiogen terapi, utvikling av nye terapeutiske prinsipper.

Bjerkvigs gruppe har vært konsentrert rundt 2 forskningsfelt: 1) Å kartlegge hvordan maligne kreftsvulster utvikler resistens mot anti-angiogen terapi og 2) å kartlegge mekanismer rundt hjernesvulsters invasive vekst. Gruppen har i denne sammenheng utviklet en rekke dyremodeller som blir benyttet for å studere humane hjernesvulsters vekst og spredning. Via en rekke funksjonelle studier har en påvist sentrale mekanismer relatert til utvikling av resistens mot anti-angiogen behandling. Et nytt viktig funn var at svulstene gjennom utvikling av hypoxi forandrer metabolismen mot anaerob metabolisme (glykolyse) som igjen førte til økt invasjon i omliggende vev (PNAS, 2011). Gruppen er nå i ferd med å kartlegge metabolisme signalveiene i svulstene før og etter behandling. Ett annet hovedfokus å kartlegge om utvikling av resistens skyldes en generell adaptasjon av kreftcellene mot terapi, eller om det skjer en klonal seleksjon i svulstene ved resistens-utvikling.

Vi har funksjonelt vist at kreftceller som vokser infiltrativt i hjernen, ved å bruke co-option overuttrykker epidermal cell growth factor receptor (EGFR), - som er overuttrykt i > 50 % av humane gliomer. Ved å bruke dominant negative vektor teknologi (utviklet igjennom genterapi-programmet) har vi vist at vi kan slå på og av de invasive og angiogene egenskapene til kreftcellene. Dette arbeidet er innsendt for publikasjon. Våre funn gir oss også mulighet til å utvikle nye terapeutiske prinsipper hvor anti-angiogen terapi blir kombinert med hemming av EGFR og down-stream targets. Prekliniske studier vil bli iverksatt i løpet av 2012.

I 2011 har vi vist at endringer i et gen kalt MDM2, som regulerer en rekke beskyttelsesmekanismer mot skader i cellene, påvirker risiko for så vel bryst- som eggstokk og livmorkreft hos kvinner. I en stor studie som publiseres tidlig i 2011 i en internasjonal topp-journal (Cancer Cell) kunne vi vise disse endringene i risiko for bryst- samt eggstokkreft. I tillegg kunne vi gjennom laboratorie-studier kartlegge virkningsmekanismen bak funnet. Genforandringen hadde imidlertid ingen innvirkning på risikoen for prostata-kreft hos menn. Vår hypotese er at gen-forandringen påvirker kreftrisiko generelt hos kvinner men ikke menn, og vi har under planlegging ytterligere studier for å verifisere denne hypotesen. Mutasjoner i det såkalte brystkrefttype 1-genet (BRCA1) er assosiert med sterkt økt risiko for bryst- samt eggstokkreft. Vi har nå i tillegg kunnet vise at en liten prosent av befolkningen har inaktivering av dette genet ved hjelp av en annen mekanisme, såkalt promotor hypermetylering. BRCA1 metylering var assosiert med betydelig (5-6 ganger) økt risiko for eggstokk- men ikke for brystkreft. Funnene vakte oppsikt da vi rapporterte dem på den store årlige konferansen til the American Society of Clinical Oncology i Chicago i juni 2011. Vi arbeider i øyeblikket videre med å kartlegge mekanismene bak denne effekten samt når i livet metylering av hvite blodlegemer hos frisk individer inntreffer. Funnene kan få meget stor betydning for vår forståelse av kreftutvikling. I praksis vil de og kunne føre til nye prosedyrer for tidlig diagnose av eggstokkreft hos risiko-individer så vel som endret behandling.



## Evaluering

Viral vektor teknologi blir brukt til funksjonelle studier av genuttrykk. Slik teknologi er viktig for å kunne funksjonelt validere gen-data innhentet fra klinikken, i prekliniske modeller. Denne teknologien er i stadig utvikling og det er viktig at genterapiprogrammet fortsettes slik at ikke forskningsmiljøene skal miste, og bli forhindret fra å utvikle ny kompetanse innenfor feltet. Vi har vist at en variant i MDM2-genet gir sterkt redusert risiko for bryst- samt eggstokk- og livmor-kreft, men ikke prostatakreft. Vår hypotese er at den påvirker kreft hos kvinner men ikke menn generelt og vi vil i 2012 analysere effekten på kolorektalkanser hos begge kjønn. Videre har vi vist at normalvevsmetylering av BRCA1 genen er en sterk risiko-faktor for eggstokk-kreft. Funnet representerer en ny forståelse av risikomekanismer for kreft. For videre studier over MDM2 varianten samt BRCA1 metylering er det avgjørende at Senter for Genterapi beholder finansiell støtte i årene som kommer.

Nøkkelpersonell i gruppen har vært:

- Dr. Med. Hrvoje Miletic,
- Per Øystein Sakariassen, Ph.D
- Jian Wang, Ph.D
- Gro Røssland (stipendiat)
- Anja Torsvik (stipendiat)
- PhD. Stian Knappskog
- PhD. Elisabet Ognedal Berge
- Liv Gansmo (stipendiat)
- Anne Hege Straume (stipendiat)
- Johanna Huun (stipendiat)
- Inger Marie Løes (stipendiat)
- Bård Mannsåker (stipendiat)

Det er behov for stillinger innenfor bioinformatikk.

## Nøkkeltall 2011

### Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 1 timer

### Andre nøkkeltall:

- Årsverk: 25,00
- 17 vitenskapelige artikler
- 1 doktorgrad er avlagt i 2011

For mer detaljert informasjon om nøkkeltallene, se den publiserte rapporten på nettsiden: <http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=964>.

Andre sentre FS-HB2:

## Norsk senter for maritim medisin

Ansvarlig: **Alf Magne Horneland** (amho@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Norsk senter for maritim medisin (NSMM) har mandat frå St.prp. 1 2004-2005, og er det nasjonale senteret innan sjøfartsmedisin i Noreg. Maritim aktivitet er i sin natur global. Dette inneber at senteret sin aktivitet for ein stor del er nasjonalt og internasjonalt retta.**

**Senteret skal samla og formidla kunnskap om maritim medisin til styresmakter, reiarlag, skip, arbeidsgjevarar, arbeidstakarar og andre innan maritim sektor (skipsfart, offshore, fiskeri, losverksemd m.m.). Setja i gong og sjølv utføra forskning. Registrera førekomst av sjukdom og ulukker til sjøs. Gje undervisningsstøtte ved utdanning av sjøfolk. Vera kontaktpunkt for internasjonalt arbeid på feltet. Driva Radio Medico som ein del av senteret sin operative aktivitet.**

**Radio Medico vart formelt overført til NSMM sitt ansvar frå 1.1.2011.**

[www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/norsk-senter-for-maritim-medisin/Sider/enhet.aspx](http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/norsk-senter-for-maritim-medisin/Sider/enhet.aspx)

### **Beskrivelse av aktiviteten i 2011**

Aktiviteten ved senteret har også i 2011 vore høg i høve til talet på tilsette.

**Rådgeving:** Den tiltenkte avtalen med Sjøfartsdirektoratet er enno ikkje komen på plass. Frå NSMM si side er alt klart, men SDIR har nølt med å signera kontrakten, trass i at dei no nyttar NSMM til rådgeving i dei samanhengar der dei treng medisinske råd. I tillegg til dette leiar Alf Magne Horneland Fagnemnda. I 2011 har Alf Magne Horneland vore rådgjevar for SDIR i forhandlingar i ILO/IMO/WHO Joint Workinggroup on International Guidelines for Medical examination of seafarers under sesjonen i Geneve september 2011. Vi fungerer no også som rådgjevarar i skipsmedisinspørsmål for HelseDirektoratet. Vi får stadig spørsmål frå sjøfolk, sjømannslegar, bedriftslegar, sjukehusspesialistar og allmennlegar, juristar, skipskonstruktørar, kontrahentar og planleggarar vedrørande ulike maritimmedisinske spørsmål. Likeeins er det spørsmål frå ulike styresmaktsorgan.

**Kurs og konferansar:** Sjøhelsekonferansen er vår årlege konferanse for shipping-bransjen. Den vart arrangert 23.- 24.3.2011 med tema Maritime Labour Convention 2006. Neste gang er 18.-19.mars 2012. Konferansen skifter no språk til engelsk, og vert frå no av kalla Norwegian Sea Health Conference (NSHC).

I tillegg til dei kursa som er nemnt nedanfor er desse kursa halden: grunnkurs i maritim medisin (40 timar - to gonger årleg), medisinsk behandling om bord (75 timar - 1 gong årleg) i samarbeid med Bergen Maritime Fagskole, kjemikaliekurs (8 timar 1 gong årleg) og kurs i administrasjon og leiing (40 timar annakvart år).

Vi har delteke på Haugesundkonferansen, Sjøsikkerhetskongressen, fagseminara til Kystverket, Saniteten i Sjøforsvaret og snøggåtkongressen.

**Læremidlar:** "Textbook of maritime medicine" er no på nettet. Redaksjonskomiteen er europeisk og forfatarane frå heile verda og er det første internasjonale læreverket frå Haukeland Universitetssjukehus og den første læreboka i maritim medisin i verda. Sjå <http://textbook.ncmm.no/index.php>. Arbeidet med omsetjing til spansk er så godt som fullført, men vil verta seinka noko sidan han som stod for omsetjinga ved Universitetet i Cadiz brått døydde like før jul. Det er også planlagt ein russisk versjon.

Professor Tim Carter har teke over sjefsredaktøransvaret medan professor emeritus Aksel Schreiner held fram som koordinator av boka. Under planlegging er utgjeving av "Handbook for Medical Examiners", som vender seg til sjømannslegar i heile verda.

Professor Tim Carter er ansvarleg for dette. Denne har planlagt utgjeving i 2012, med støtte frå International Transport Workers Federation gjennom International Maritime Health Association.

**Utviklingsarbeid:** Inkorporeringa av Radio Medico har vore ein viktig aktivitet i 2011. Det er etablert sams journalarkiv. I interimperioden har arkivet vore basert på papirjournal, og det vart utarbeidd nytt journalformular. Det manglar framleis elektronisk journal. Integrasjon med kystradiostasjonane og hovudredningssentralane er ei plikt Noreg har etter IMO sitt rundskriv MSC.960. Denne vert no ivareteke ved at programvaren SARA som er sams for hovudredningssentralane og kystradiostasjonane vert utvida til å omfatta Radio Medico. Christian Michelsens Institutt har stått føre utviklinga som er styrt av Helse Vest IKT. Ved utgangen av 2011 er journalen nær ved å bli teken i bruk, og me reknar med at den kjem i bruk på nyåret 2012.

**Forskning:** Generelt er det vanskeleg å skaffa forskingsmidlar til senteret sitt arbeid. Ved hjelp av gåver frå Grieg Foundation vert forskning på kontrastsyn halden oppe også utover 2012, men er framleis ikkje fullfinansiert.

Kystverket har totalfinansiert prosjektet som handlar om kvile og søvn i lostenesta og HMS i lostenesta. Prosjektet går over 3 år (2009-2011). Studien om «Loss of Licence» i Offshore-industrien er godteken for publisering i International Maritime Health, og vert publisert på nyåret 2012. Det er gjort opp materiale basert på feltarbeid i cruiseferien, og det er levert fleire originalartiklar.

**Internasjonalt arbeid:** Vi gjev ut av tidsskriftet "International Maritime Health" i samarbeid med den maritim-medisinske foreninga i Polen og International Maritime Health Association. Assisterande sjefsredaktør er professor Eilif Dahl frå NSMM. Vi har etablert ein samarbeidsavtale med Medical University of Gdansk. Alf Magne Horneland har fleire roller i samband med IMHA: Visepresident. leiar av IMHA Working Group on Ship Medicine Chest, medlem av IMHA Working Group on Medical Fitness Standards, manager for IMHA Global Quality Assurance Program for Maritime Clinics, ansvarleg for telemedisin og ansvarleg for review av vitenskaplege arbeid.

Vi er med i nettverket av WHO Collaboration Centres on Maritime Health (Gdynia, Esbjerg, Hamburg og Cardiff). Vi har vore rådgjevarar for International Labour Organisation og for Sjøfartsdirektoratet i høve skipsmedisin og helseundersøkingar for sjøfolk.

Vi har i 2011 hatt presentasjonar i fleire internasjonale konferansar.

Inkorporering av Radio Medico: Inkorporeringa av Radio Medico byr på særlege utfordringar. Oppbygginga av ein telemedisinsk sentral som arbeider integrert med redningstenesta og kystradiostasjonane, samt utvikling av elektronisk pasient-journal som er tilpassa det maritime telemedisinske fagfeltet, er kostnadsrekna til 11.8 millionar kroner. Av dette har ein i 2011 fått tildelt 1 million over Helse Vest sitt budsjett. Det er løyvd 1 million i 2012 i Statsbudsjettet til teknisk oppgradering. Resten er i det uvisse. I dette året har me utvikla programvare for EPJ, og reknar med å ta dette i bruk tidleg på nyåret 2012.

### Evaluering

Vi er godt nøgde med produksjonen i 2011 med den budsjetttramma og dei årsverka me har. Den store utfordringa no er Radio Medico. Legane som arbeider der er til dels nær eller over pensjonsalder. Det er ikkje legestillingar i senteret som vakta kan knytast til, og det er vanskeleg å rekruttera legar til å gå i vakt på ei avdeling der dei ikkje elles er tilsett. Det gjer det også vanskeleg å etablere eit fagmiljø omkring Radio Medico. Nye stillingsheimlar trengst både for å sikra rekruttering og for å etablere eit fagmiljø i maritim telemedisin og å styrka det eksisterande miljøet i maritim medisin generelt. Det var lyst ut stilling for leiar i Radio Medico frå 1.6.2011, men stillinga har stått vakant heile året. (Det er tilsett leiar i 2012.)

Internasjonal aktivitet er framleis aukande. Spesielt gledeleg er kontakten med European Space Agency, der NSMM i november vart formelt invitert til å levera ein «full proposal» for ein «feasibility study» vedkomande ein ende-til-ende, brukarbasert løysing i maritim telemedisin. Prosjektet er støtta av International Maritime Health Association og International Transport Workers' Federation.

NSMM har vore rådgjevarar for Sjøfartsdirektoratet i ILO og representert IMHA i IMO. Det er også levert sjølvstendige prosjektforslag til ILO.

Ein manglar framleis ein formell avtale med Sjøfartsdirektoratet, men deltar i aukande grad i rådgjeving til SDIR. Også når det gjeld HDIR er NSMM i rådgjevingsposisjon, likeeins til SHT og til klaseselskapa (DNV). Fleire reiarlag har bedd om råd både av generell og meir spesiell natur. Senteret har i 2011 hatt følgjande tilsette:

Finansiert over ordinært budsjett – til saman 2,85 årsverk:

- Leiar Alf Magne Horneland (100 %)
- Nestleiar/forskingssjef Arne Johan Ulven (100 %)
- Professor emeritus Aksel Harald Schreiner (40 %)
- Professor John Timothy Carter (20 %) – tilsett i UiB
- Overlege dr. med Leif Aanderud (25 %)

Ekstern finansiering – til saman 0,60 årsverk:

- Professor Eilif Dahl (20 % - løn frå Rikshospitalet)
- Stipendiat Vilhelm F. Koefoed (40 % - Grieg Foundation))

Då senteret vart etablert i 2006 fekk Noreg for første gong ein organisasjon som skulle arbeida med fagområdet "maritim medisin". Ved å tilsetja legar med lang røynsle i ulike deler av fagfeltet i deltidsstillingar, har ein klart å byggja opp eit kompetansesenter med slagkraft, trass små midlar. Medrekna eksternt løna personell har vi no 3,45 årsverk. Gjennomsnittsalderen ved senteret er over 60 år. Det er derfor naudsynt å oppretta rekrutteringsstillingar, for å føra kompetansen vidare.

## **Nøkkeltall 2011**

- Nyhenviste pasienter som er behandlet
  - Helse Vest RHF: 1480

### **Utdanning av helsepersonell**

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 35 timer

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 50 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 120 timer

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 90 timer

### **Andre nøkkeltall:**

- Årsverk: 3,45
- 9 vitenskapelige artikler
- 7 forskningsprosjekter
- 8 kvalitetsverktøy
- 60 aktiviteter knyttet til veiledning og informasjon

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

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=965>.

**Del 3:**

**Forskningsprosjekter 2011**

**Årsrapporter**

Forskerutdanning - dr.grad 911696

## **Psykososial helse og livskvalitet ved akutt intermitterende porfyri og porphyria cutanea tarda**

Prosjektansvarlig: **Janice Andersen** (janice.andersen@isf.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS).

---

### **Helserelaterte utfordringer ved porfyrisykdommene AIP og PCT**

**Porfyri er en samlebetegnelse på en gruppe hovedsakelig arvelige sykdommer som skyldes redusert enzymaktivitet i hemesyntesen. Det er forsket lite på hvordan porfyri oppleves av dem som rammes, og det er derfor viktig med mer kunnskap slik at personer med porfyri og deres pårørende kan få et best mulig tilrettelagt tilbud.**

Akutt intermitterende porfyri (AIP) og porphyria cutanea tarda (PCT) er de to vanligste formene for porfyri på verdensbasis. AIP kan gi symptomer som akutte magesmerter, nedsatt muskelkraft, lammelser og psykiske plager. PCT gir blemmer, sår og skjør hud på områder som utsettes for sollys. Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) har startet et forskningsprosjekt som tar sikte på å undersøke psykososiale aspekter, livskvalitet og genetisk veiledning hos disse pasientene. Forskningsprosjektet er tredelt og består av både pasientintervjuer og spørreskjemadata.

Første del av prosjektet er ferdigstilt og består av en kvalitativ intervjuundersøkelse av ti unge personer som ble gentestet for AIP som friske mindreårige. Resultatene av studien viser at tidlig gentesting medførte relativt få psykososiale utfordringer. Deltakerne opplevde tidlig diagnose og mulighet til å ta forhåndsregler som positivt og nyttig, men det var likevel vanskelig å finne motivasjon til livsstilsendringer. For to av deltakerne var imidlertid risiko for å utvikle aktiv sykdom en kilde til bekymring. AIP ble oppfattet som en nokså vag sykdom, og mange ulike symptomer i familien ble tillagt porfyri. Deltakerne var fornøyd med eget kunnskapsnivå om sykdommen, og følte ikke selv at de hadde behov for mer informasjon, selv om de forventet at dette ville endre seg hvis de ble syke, fikk barn eller lignende.

I prosjektets neste del ønsker vi å undersøke data fra et spørreskjema som i 2010 ble sendt ut til 749 personer med AIP og PCT. Undersøkelsen tar for seg opplevelser og livsførsel knyttet direkte til porfyri, samt mer generelle spørsmål relatert til livskvalitet, mestring og subjektive helseplager. Gjennom dette forskningsprosjektet kan man få mer kunnskap om hvilke utfordringer denne pasientgruppen møter, og i hvilken grad behovene skiller seg fra andre sykdomsgrupper og befolkningen i sin helhet.

### **2 forskningspublikasjoner i 2011**

Andersen J, Sandberg S, Raaheim M, Gjengedal E.  
Psychosocial aspects of predictive genetic testing for acute intermittent porphyria in minors  
Porphyrin and Porphyrins Conference, Cardiff

Andersen J, Sandberg S, Raaheim M, Gjengedal E  
Psychosocial Aspects of Predictive Genetic Testing for Acute Intermittent Porphyria in Norwegian Minors.  
Journal of Inherited Metabolic Disease

Forskerutdanning - dr.grad 911539

## **Immunologisk og inflammatorisk respons ved malaria og HIV infeksjon**

Prosjektansvarlig: **Åse Berg** (aaseberg@lyse.net), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for trope- og importsykdommer.

---

**Vi ønsker å studere hva som skjer i kroppen når folk får malaria og hvordan denne prosessen påvirkes når immunforsvaret svekkes av samtidig HIV-infeksjon. Vi registrerer kliniske data og tar blodprøver fra pasienter med malaria, med HIV eller med begge infeksjonene ved en medisinsk avdeling ved Sentralsykehuset i Maputo i Mosambik.**

Malaria er en av de viktigste infeksjonssykdommer i verden der 1-3 millioner mennesker dør årlig i utviklingsland, og de fleste av dem i Afrika sør for Sahara. Her antar man at 25 millioner mennesker lever med HIV, hvorav 13-25 % av den voksne befolkningen i Mosambik. Mosambik er det landet i verden med høyest forekomst av både HIV og malaria sammen.

Alvorlig malaria karakteriseres av en sterk og noen ganger "overdrevet" immunrespons. Innsiden av blodåreveggen er dekket av et tynt lag med celler, endothelceller. Disse endothelcellene sammen med de hvite blodlegemene og blodplatene lager stoffer som er med og styrer reaksjonen til "immunforsvaret". Når det blir en hensiktsmessig reaksjon, ser man en balanse mellom en betennelsesreaksjon i kroppen og en betennelsesdempende reaksjon som gjør at kroppen får kontroll med malaria-infeksjonen, oftest ved hjelp av medisiner i tillegg. Andre ganger går det galt og pasienten dør. Det er disse stoffene vi ønsker å studere nærmere ved å ta blodprøver og sammenholde med de symptomene og funn pasientene har.

Prosjektet er et tverrfaglig samarbeid mellom Stavanger Universitetssykehus, Haukeland Universitetssykehus, Universitetet i Bergen, Universitetet i Oslo avd. Rikshospitalet og Sentralsykehuset i Maputo. Pasientene som inkluderes er mer enn 18 år, og har enten komplisert malaria og/ eller HIV og annen infeksjon, så sant pasientsamtykke er gitt.

Blodprøvene oppbevares ved Immunologisk institutt ved Universitetet i Oslo, avd. Rikshospitalet. Det er gjort HIV-RNA ved Folkehelseinstituttet i Oslo og malaria-PCR ved Tropesenteret ved Haukeland sykehus.

Malaria-sesongen 8.januar til 20.mars-2011: Kliniske data og blodprøver ble samlet inn fra 113 personer, hvorav 82 pasienter og 31 kontroller. Av de 82 pasientene hadde 28 pasienter både HIV og malaria, 18 hadde bare malaria, 31 hadde HIV og feber og 5 hadde kun feber uten verken HIV eller malaria. Av de 31 friske kontrollene var 1 positiv både for malaria og HIV og 6 andre var HIV positive. (Det å ha malaria-parasitter i blodet uten å ha tegn på sykdom, kalles "premunitet". Noen mener det gir beskyttelse mot alvorlig malaria, andre mener tvert imot.) Nevnte person hadde P.ovale-malaria, 1 pasient hadde P.malariae, ellers hadde alle med malaria P.falciparum. Av de 82 pasientene døde 14 (~17 %), hvor alle unntatt 1 var HIV positive. Sistnevnte var en ung HIV negativ kvinne som døde av hjernemalaria.

Malaria-sesongen fra 07.11.11 til så langt, dvs. til 14.01.12: 74 personer er inkludert, hvorav 61 pasienter og 13 friske kontroller. Av de 61 pasientene har 32 pasienter malaria, hvorav 9 er også HIV positive, 7 HIV negative og 16 er uten HIV-resultat. 24 pasienter er HIV positive. Videre datainnsamling er planlagt fram til i slutten av mars.

Invitro studier: For å studere immunforsvarsreaksjonen nærmere og som forberedelse til og etter hvert utdypning av funn som framkommer ved analyser av blodprøvene samlet i Mosambik, har vi begynt med laboratorieundersøkelser, "invitrostudier". Vi har dyrket endothelceller fra mennesker og stimulert disse med stoffer som malaria-parasittene skiller ut som er kjent for å irritere immunforsvaret. ("Malaria-antigener") Underveis har vi forsøkt dyrkning av malaria-parasitter, for å stimulere endothelcellene med levende og døde parasitter.

---

Forskerutdanning - dr.grad 911693

## **MR av kandidater for lumbal skiveprotese: reliabilitet, relasjon til plager og endringer over tid**

Prosjektansvarlig: **Linda Berg** (linbe3@online.no), Helse Bergen HF

---

### **Reliabilitet av MR-funn**

**Hos pasienter med langvarige ryggsmarter må MR-funn tolkes konsistent for å få gode vurderinger av kirurgisk behandling og av behandlingens effekter på ryggen.**

Tre erfarne radiologer vurderte uavhengig av hverandre MR-bildene til 170 pasienter fra den norske studien "Sammenligning av lumbal skiveprotese og ikke-operativ behandling ved kronisk degenerative ryggsmarter". Radiologene tolket flere MR-funn i lenderyggens mellomvirvelskiver, skjelett og ledd. Dette for å se hvor enige de var om forekomst og type av slike MR-funn (interobservatør enighet). To av radiologene vurderte 126 av undersøkelsene på nytt for å se hvor enige de var med seg selv (intraobservatør enighet).

Det var god eller moderat interobservatør enighet og god eller svært god intraobservatør enighet om de fleste funn, som Modic-forandringer og endringer i mellomvirvelskivene. Enigheten var noe lavere når det gjaldt degenerasjon i ryggens sideledd (fasettleddene), dels fordi dette var et sjeldent funn. De tre radiologene var uenige om hyppigheten av en del MR-funn. De var likevel ganske samstemte om hvorvidt det forelå et eller flere funn som kunne støtte beslutningen om operasjon. Dette var ikke undersøkt tidligere.

Samlet gir resultatene et godt grunnlag for å bruke MR-funnene i videre studier. Slike studier pågår for å finne ut hvordan kirurgisk behandling bør vurderes og hvordan MR-funnene eventuelt påvirker sykdomsforløpet og resultatet av behandlingen. Man bør også arbeide videre med å avdekke årsaker til uenighet om tolkning av MR-funn.

Vi undersøker nå reliabilitet ved vurdering av endringer i MR-funn over tid, noe som er svært lite undersøkt tidligere. Konsistent vurdering av slike endringer er nødvendig for å studere hvordan MR-funnene eventuelt endres etter behandling, og om disse endringene påvirker pasientens plager. Våre radiologiske data for endring i MR-funn brukes også i en klinisk studie for å sammenligne utviklingen av eventuelt uheldige MR-funn mellom pasienter operert med skiveprotese og pasienter behandlet med tverrfaglig rehabilitering.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Berg Linda, Neckelmann Gesche, Gjertsen Oivind, Hellum Christian, Johnsen Lars G, Eide Geir E, Espeland Ansgar  
Reliability of MRI findings in candidates for lumbar disc prosthesis.  
Neuroradiology 2011 Sep. Epub 2011 sep 23  
PMID: 21947249 – Inngår i doktorgradsavhandlingen



Forskerutdanning - dr.grad 911443

## **Livskvalitet og psykisk helse hos barn med cerebral parese i et langtidsperspektiv**

Prosjektansvarlig: **Hanne Marit Bjørgaas** (bjhm@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

---

### **Psykisk helse hos barn med cerebral parese ved skolestart**

**Halvparten av barn med cerebral parese oppfyller kriterier for en eller flere psykiatriske diagnoser ved skolestart. Det er særlig oppmerksomhetsvansker barna sliter med. Vi finner ingen signifikante forskjeller i forhold til type cerebral parese og funksjonsnivå, men kommunikasjonsvansker er av signifikant betydning.**

Studien Cerebral parese og psykisk helse er et Helse Vest prosjekt som omfatter barn med Cerebral Parese i tidlig skolealder. Cerebral Parese er en av de vanligste nevrologiske lidelsene hos barn, og omfatter 2-4 barn pr. 1000 innbyggere. Det er gjort Kiddie-SADS intervju av barnas foreldre. Kiddie-SADS er et barnepsykiatrisk diagnostisk intervju, der psykiatriske symptomer blir relatert direkte til diagnosekriteriene i diagnosemanualen DSM IV, og er et standard diagnostisk instrument som brukes i barne- og ungdomspsykiatrien. Av barn med cerebral parese født 2001-2003 og bosatt i Helse Vest, har 68 % deltatt i denne delen av studien, og vi finner at halvparten av barna tilfredsstillt kriterier for en eller flere barnepsykiatriske diagnoser. Dette samsvarer med internasjonale studier der det er brukt korte spørreskjema for å kartlegge psykisk helse hos barn med cerebral parese. Det er særlig oppmerksomhetsvansker disse barna sliter med, men studien viser også at de samme barna har angst og depresjonsproblematikk som er til stede, pr. i dag, men ikke av en slik alvorlighetsgrad at det fullt ut tilfredsstillt kriterier for en angst eller depresjonsdiagnose. Vi finner ingen signifikant korrelasjon mellom type cerebral parese og funksjonsnivå, men finner at kommunikasjonsvansker er av signifikant betydning i forhold til psykiatriske diagnoser.

Det er ønskelig å finne instrumenter som er såpass kortfattede at de lett kan implementeres i en travel klinisk hverdag for å identifisere barn som sliter med psykiske vansker, og vi er nå i gang med å undersøke om resultatene som kommer fram ved bruk av et kort spørreskjema (Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) samsvarer med de diagnosene de enkelte barna oppfyller kriteriene til.

Funnene vi har så langt indikerer at det er behov for økt fokus på psykisk helse hos barn med cerebral parese, og at et tettere samarbeid mellom barnehabiliteringstjenesten og barnepsykiatrien vil være hensiktsmessig.

## **Changes in DNA Methylation in the Development of Autoimmune Addison's disease**

Prosjektansvarlig: **Trine Elholm Bjånesøy** (trine.bjanesoy@student.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Senter for genterapi.

---

### **Endringer i DNA metylering hos pasienter med Autoimmun Addison's Disease (AAD)**

**Autoimmune's Addison disease (AAD) er en kronisk endokrin sykdom der binyrene er ut av stand til å produsere nok kortikosteroider på grunn av en autoimmun ødeleggelse av binyrebarken. En finner ingen enkel entydig årsak til at binyrene blir ødelagt av ens eget immunsystem men hypotesen er at det er en tredelt årsakssammenheng bestående av genetiske, endogene og ytre miljø faktorer. Vi ønsker å se om epigenetiske mekanismer kan være en medvirkende årsak.**

Epigenetiske mekanismer er faktorer og mekanismer som påvirker DNA slik at genuttrykket endres uten at selve DNA koden blir endret. Dette er en del av den naturlige genreguleringsmekanismen som er med på å spesialisere celler, slik at vi får celler med ulike egenskaper i ulike vev. DNA metylering er en epigenetisk mekanisme der en metylgruppe blir bundet til basen cytosin. En slik binding kan føre til at transkripsjonsfaktorer ikke kan reagere med DNA, og på denne måten hindre at spesifikke gener blir uttrykt. Endringer i det naturlige metyleringsmønsteret kan oppstå ved påvirkning fra miljøfaktorer og kan føre til utvikling av en mengde sykdommer blant annet kreft og autoimmune sykdommer. I dette prosjektet har vi samlet inn blodprøver fra pasienter med isolert AAD og sammenlignet de med prøver fra friske blodgivere. Pasientene er registrert i nasjonalt medisinsk kvalitetsregister med tilhørende biobank for AAD pasienter organisert av Professor Eystein Husebye. Vi har isolert CD4+ T-lymfocytter fordi disse cellene en nøkkelrolle både i humoral og celle mediert immunitet. Det primære målet for prosjektet er å detektere endringer i DNA metylering hos AAD pasienter. Metodene som brukes er en kromatin immunopresipitering som isolerer DNA fragmenter med DNA metylering med en påfølgende analysering med microarray teknikker for å identifisere gener med uttalt DNA metylering. Dette genererer store mengder data som er blitt analysert av statistiker Bettina Kulle Andreassen ved UiO. Vi har identifisert en rekke interessante genomiske områder som viser ulikheter i DNA metyleringsmønsteret mellom AAD pasienter og friske donorer. Neste trinn i prosjektet er å verifisere disse funnene med mer eksakte metoder for detektering av DNA metylering og å kartlegge hvor stor del av AAD pasientene som har disse epigenetiske avvikene.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Hoivik Erling A, Bjanesoy Trine E, Mai Oliver, Okamoto Shiki, Minokoshi Yasuhiko, Shima Yuichi, Morohashi Ken-Ichirou, Boehm Ulrich, Bakke Marit

DNA methylation of intronic enhancers directs tissue-specific expression of steroidogenic factor 1/adrenal 4 binding protein (SF-1/Ad4BP).

Endocrinology 2011 May;152(5):2100-12. Epub 2011 feb 22

PMID: 21343250 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911633

## **Three-dimensional mapping of complex fractionated atrial electrograms for radiofrequency ablation of chronic (longstanding persistent) atrial fibrillation**

Prosjektansvarlig: **Alessandro De Bortoli** (de.bortoli.alessandro@gmail.com), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste: kateterbasert ablasjonsbehandling av hjertearytmier.

---

### **Kateterablasjon er behandlingsvalg for kronisk atrieflimmer**

**Atrieflimmer (AF) er den mest vanlige hjerterytmeforstyrrelsen. Selv for kroniske atrieflimmer pasienter som vanligvis må ha livslangt antiarytmika medisiner er nå kateterablasjon et alternativt behandlingsvalg.**

Atrieflimmer (AF) er den mest vanlige hjerterytmeforstyrrelsen. Selv for kroniske atrieflimmer pasienter som vanligvis må ha livslangt antiarytmika medisiner er nå kateterablasjon et alternativt behandlingsvalg. For disse pasientene, ved siden av den elektriske isolasjonen av lungevener, videre behandlingsbehov er målrettet til spesielle signaler (complex fractionated electrograms – CFE) i forkammer for å forbedre resultatet av prosedyren.

I vår første studien gjennomgikk vi 108 kroniske AF pasienter fra vår behandlingssitusjon. Etter gjennomsnittlig 15 måneder oppfølgingstid 63 pasienter (58,2 %) fortsetter å ha normal sinusrytme mens de gjenværende 45 fikk tilbakefall med arytmier. Vårt hovedresultat gjelder korrelasjonen mellom kronisk AF durasjon og behandlingssuksess etter 15 måneder oppfølgingstid. Hvert foregående år med kronisk AF før behandling gir en 24 % ørhøyet risiko av tilbakefall. I framtiden vil dette mest sannsynligvis ha en viktig implikasjon i pasientseleksjonen for å gi den mest korrekte indikasjonen for behandling. Så konklusjon så langt er at jo tidligere disse AF pasientene får behandling, jo bedre er resultater.

For øyeblikket jobber vi med en ny studie hvor vi prøver å evaluere CFE signalene respons når vi har gitt en enkelt dose av en intravenøs antiarytmika medisin. Vi tror denne studien vil bidra til forståelsen av CFE signalene og mest sannsynligvis vil tillate oss å produsere like gode resultater med en kortere, og derfor sikrere, behandling av kronisk AF pasienter.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Solheim Eivind, Off Morten Kristian, Hoff Per Ivar, De Bortoli Alessandro, Schuster Peter, Ohm Ole-Jørgen, Chen Jian  
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: a marker of reverse atrial remodelling and successful ablation.

J Interv Card Electrophysiol 2011 Oct. Epub 2011 okt 13  
PMID: 21993599

Chen Jian, Hoff Per Ivar, Rossvoll Ole, De Bortoli Alessandro, Solheim Eivind, Sun Lizhi, Schuster Peter, Larsen Terje, Ohm Ole-Jørgen

Ventricular arrhythmias originating from the aortomitral continuity: an uncommon variant of left ventricular outflow tract tachycardia.

Europace 2011 Oct. Epub 2011 okt 6  
PMID: 21979993

Solheim Eivind, Off Morten Kristian, Hoff Per Ivar, De Bortoli Alessandro, Schuster Peter, Ohm Ole-Jørgen, Chen Jian  
Remote magnetic versus manual catheters: evaluation of ablation effect in atrial fibrillation by myocardial marker levels.

J Interv Card Electrophysiol 2011 Oct;32(1):37-43. Epub 2011 apr 8  
PMID: 21476086

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

De Bortoli A

Evaluation of long-term results of catheter ablation in non-paroxysmal atrial fibrillation: a retrospective study  
Abstract, EUROPACE

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Eivind Solheim

MD, PhD

Disputert: September 2011

Hovedveileder: Jian Chen

---

Forskerutdanning - dr.grad 911456

## **Improved diagnostics in Positron Emission Tomography (PET) through the extraction of temporal characteristics from tissue and detector system.**

Prosjektansvarlig: **Njål Brekke** (Njal.Brekke@kir.uib.no), Helse Bergen HF

---

**Målet ved prosjektet er å øke sensitiviteten og bildekvaliteten til kliniske PET-maskiner, ved å benytte seg av ny teknologi innen elektronikk og strålings-detektorer. Som et ledd i dette utvikles det en prototype-modul til PET.**

PET brukes i dag til å avbilde fysiologiske prosesser i kroppen, ved å injisere et radioaktivt sporstoff i kroppen til pasienten. En detektoring bestående av moduler som kan oppdage radioaktiv stråling fanger så opp strålingen fra sporstoffet, og en datamaskin kan så gjenskape 3-dimensjonale bilder av fordelingen av dette sporstoffet i kroppen.

Da PET-teknologien ble utviklet på 70-tallet var det forstått at bedre bildekvalitet kunne oppnås ved å bruke raskere detektorer som kan måle tidsforskjellen mellom når to gamma-stråler treffer detektorringen. Først i de siste 5 årene har teknologien kommet opp på det nivået som gjør slike målinger mulig i PET-sammenheng. Denne teknologien kalles Time Of Flight PET (TOF-PET).

For å lage et modul som senere kan utvides til en TOF-PET prototype, er det viktig å forstå alle aspekter ved deteksjon av gamma-stråler. For å oppnå merkbar endring i bildekvalitet må tidsoppløsningen på detektorene være i området 200-300ps, som tilsvarer tiden lys bruker på å bevege seg 6-9cm. Dette krever ekstremt rask elektronikk, veldig lavt støynivå og avanserte signalbehandlings-algoritmer.

Hittil har detektor-krystaller og elektronikk blitt karakterisert med det formål å finne optimale løsninger for moduler som brukes i detektor-ringene. Hele deteksjons-kjeden har blitt simulert for å finne ut hvilke parameter som mest påvirker tidsoppløsningen, slik at optimale komponenter kan finnes, og matches med hverandre. Elektronikk-komponenter og scintillasjons-krystaller har blitt valgt, og prosjektet er nå i en fase hvor elektronikk til den første prototypen er produsert, og man er nå i gang med målinger for å se hvor stor forbedring i bildekvaliteten det er mulig å få.

Video om prosjektet, produsert av UIB, finnes her: <http://vimeo.com/30662270>  
Denne har også blitt vist på NRK3 programmet kunnskapskanalen i januar 2012.

Forskerutdanning - dr.grad 911697

## Micros

Prosjektansvarlig: **Noreen Butt** (noreenbutt@hotmail.com), Helse Stavanger HF

---

### **MICROS- Microcirculation in Acute Coronary Syndromes**

**Studiens hovedformål er å undersøke effekt på mikrovaskulær funksjon ved tidlig inntak av rosuvastatin hos pasienter med STEMI hvor utblokking skal gjennomføres**

Ved akutt ST-elevasjonsinfarkt (STEMI) er nå primær perkutan koronar intervensjon (PPCI) sammen med medisinsk behandling (platehemming og antikoagulasjon) den optimale behandlingen for å åpne opp den okkluderte koronararterien og for å få reperfusjon til myokard. I mange tilfeller oppnår man ikke full reperfusjon til tross for at den okkluderte koronararterien er åpnet.

Fokus har derfor blitt rettet også mot mikrosirkulasjonen i myokard. Man vil ved åpning av karet kunne få mikrovaskulær obstruksjon pga. av reperfusjonsskade. Dette er også assosiert med inflammasjon og ødem i periferien. I henhold til guidelines skal pasienter med akutt koronar syndrom ha kolesterolsenkende (statin) før de utskrives fra sykehus. Det er allerede god dokumentasjon på de gunstige langtids-effektene av statin behandling, mens de akutte effektene ved STEMI er lite evaluert. Tidspunkt for når kolesterolsenkende (statin) behandling bør initieres ved STEMI er derfor ikke satt. MICROS-studien vil evaluere hvorvidt tidlig behandling med statin ved STEMI vil påvirke remodellering og infarktstørrelse. Vi vil utføre en pilot studie med 42 pasienter som sammenlignes med en historisk kontroll gruppe (KOMPIS studien publisert i European Heart Journal). Pasientene vil få høydose statin så tidlig som mulig etter at koronar angiografi bekrefter en åre sykdom. Mikrovaskulær obstruksjon vil evalueres ved hjelp av blodprøver MRI av hjertet.

Vi har nå fått inkludert en pasient i studien som følges opp videre i henhold til protokollen. Inklusjon av pasienter vil skje ved 2 andre sentra foruten Stavanger (Trondheim og Tromsø). På de to sistnevnte sentra har ikke inklusjonen helt kommet i gang enda.

Forskerutdanning - dr.grad 911543

## Adrenerg blokkade ved iskemi og reperfusjon

Prosjektansvarlig: **Geir Olav Dahle** (geir.olav.dahle@gmail.com), Helse Bergen HF

---

**Ved de fleste hjertekirurgiske inngrep benyttes hjerte-lungemaskin og hjertet stanses under deler av operasjonen. Prosjektet evaluerer i hvilken grad man kan bedre hjertefunksjonen ved å gi adrenerge blokkere som tilleggshandling til standardmetoden for midlertidig å stanse hjertet under åpen hjertekirurgi.**

Avstengning av blodtilførsel (iskemi) til hjertet og gjenoppretting av denne (reperfusjon) kan forårsake både reversibel og irreversibel hjerteskaade. Det er vist at adrenerg blokkade har en beskyttende effekt mot slike skader.

Ved hjertekirurgi er det som regel nødvendig å stanse hjertet midlertidig mens en hjerte-lunge-maskin overtar hjerte- og lungefunksjonen. Under mesteparten av denne stillstanden er hjertemuskelen uten blodtilførsel. For å beskytte hjertet benytter Haukeland Universitetssykehus kald repetert oksygenert blodkardioplegi (væske som hindrer hjertefunksjonen) som standard prosedyre. I tillegg til å tilføre oksygen med jevne mellomrom, reduseres hjertets oksygenbehov ved å sørge for absolutt hjertestans og nedkjøling. Til tross for god beskyttelse, ser en ofte en redusert hjertefunksjon, spesielt uttalt det første døgnet etter en slik operasjon. Vår forskningsgruppe har gjennom flere år utviklet en godt fungerende eksperimentell protokoll hvor man som forsøksdyr benytter griser i full kirurgisk narkose. Man har hele tiden forsøkt å legge dyremodellen så tett opp mot standard hjertekirurgiske prosedyrer for å optimalisere overføringsverdien mellom eksperimentell og klinisk hjertekirurgi. Den eksperimentelle protokollen gjør det mulig å standardisere viktige faktorer som for eksempel anestesi og tiden med hjertestans. I tillegg kan det benyttes en rekke metoder for å måle funksjon, blodstrøm og metabolisme i hjertet som ikke er tilgjengelig i humane studier. Disse kan i gi viktige bidrag til å forklare og forstå observerte forandringer i hjertefunksjonen.

I dette prosjektet undersøker vi om adrenerg blokkade gitt som tillegg til kald repetert oksygenert blodkardioplegi har en beskyttende effekt på hjertefunksjonen de første timene etter kardioplegisk hjertestans. I den første serien, som er i siste analysefase, ser vi at dyrene som får den kortlivede betablokkeren esmolol tilsatt til blodkardioplegi har en bedret hjertefunksjonen de tre første timene etter hjertet er startet opp igjen, sammenlignet med en tilsvarende gruppe som ikke får esmolol. Vi har videre startet en ny serie hvor vi undersøker den kombinerte beta- og alfa-blokkeren carvedilol på liknende måte. Parallelt med dette har vi satt i gang en metodologisk studie med en kombinasjon av ultralydmetodikk og venstre ventrikeltrykk for å vurdere hjertefunksjonen.

Det at adrenerg blokkade som tillegg til oksygenert blodkardioplegi bedrer postoperativ hjertefunksjon i denne eksperimentelle dyremodellen, er et viktig og nødvendig grunnlag for å kunne gjennomføre slike studier også i klinisk hjertekirurgi. Målet er å optimalisere hjertefunksjonen hos pasienter etter at de har gjennomgått en hjerteoperasjon.

### 3 forskningspublikasjoner i 2011

Moen, Christian Arvei; Salminen, Pirjo-Riitta; Dahle, Geir Olav; Hjertaas, Johannes Just; Grong, Ketil; Matre, Knut.

Multilayer strain can identify reperfusion from coronary stenosis

The 3rd National PhD Conference in Medical Imaging; 2011-11-21 - 2011-11-22

Dahle, Geir Olav; Salminen, Pirjo-Riitta; Moen, Christian Arvei; Kongsvik, Ruth; Eliassen, Finn; Matre, Knut; Jonassen, Anne K.; Haaverstad, Rune; Grong, Ketil.

Esmolol added to cold repeated oxygenated blood cardioplegia may increase cardiac function the first hours after declamping in 21st Annual Meeting of the Scandinavian Society for Research in Cardiothoracic Surgery (SSRCTS); 2011-02-03 - 2011-02-05

Dahle, Geir Olav; Moen, Christian Arvei; Salminen, Pirjo-Riitta; Brekke, Svein; Hjertaas, Johannes J.; Matre, Knut; Grong, Ketil.

Assessing load independent measures of contractility by pressure-strain loops during acute preload reduction

The 3rd National PhD Conference in Medical Imaging; 2011-11-21 - 2011-11-22

### 1 doktorgrad er avlagt i 2011

Tord Olav Fanneløp

A Porcine Model for Studies of Cardioplegia...

Disputert: November 2011

Hovedveileder: Ketil Grong

---

Forskerutdanning - dr.grad 911363

## **Risikoen for total hofteleddprotese hos kreftpasienter**

Prosjektansvarlig: **Eva Dybvik** (eva.dybvik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

---

**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 skjelett har det vært mindre fokus på.

Hofteproteser hos kreftpasienter er bare publisert for enkelt kasus. Kreftregisteret og Nasjonalt Register for Leddproteser er nasjonale registre med nær 100 % rapportering. Dette prosjektet bygger på en kobling mellom disse to registrene. Vi ønsker her å se nærmere på eventuelle langtidseffekter i bensystemet etter kreftbehandling av ulike kreftdiagnoser. Hovedmålet med prosjektet er å øke kunnskapen om sammenhengen mellom kreftsykdom og risikoen for å få en total hofteprotese.

Første artikkel er en metode artikkel, her beskrives datamaterialet og det blir gjort beregninger på antall hofteproteser blant kreftpasientene sammenlignet med antall hofteproteser hos den norske befolkning. Studien baserer seg på data for 741 901 kreftpasienter.

Analysene viser en liten økning i antall hofteproteser for kreftpasienter. Kreft lokalisasjonen har vært utgangspunktet for subanalyser, og kreft i bekkenområdet og lymfomer var de lokaliseringene som gav høyest risiko for hofteprotese. Artikkelen ble publisert i 2009.

I artikkel to ser vi nærmere på pasientene med kreft i bekkenområdet. Vår hypotese er at stråling mot bekkenet kan skade beinkvaliteten i hoftene, og øke behovet for hofteprotese. Vi har gjort en Case Control studie, og ser på pasienter med kreft i bekkenet mot en kontrollgruppe med brystkreft for å vurdere om strålebehandlingen pasientene har mottatt har påvirket behovet for hofteprotese. Studien baserer seg på 8507 pasienter. Artikkelen er i manusform.

I artikkel tre har vi snudd litt på problemstillingen. Vi ser nærmere på pasienter med hofteproteser, og sammenligner disse med normalbefolkningen i Norge for å se om det er større risiko for kreft etter en hofteprotese. Artikkelen er skissert.

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Dybvik E, Furnes O, Fosså SD, Lie SA

Does radiation therapy in cancer patients increase the risk of receiving a total hip arthroplasty?  
SICOT 2011 XXV Triennial World Congress; 2011 September 6. – 9.; Prague, Czech Republic

Forskerutdanning - dr.grad 911547

## Hofteledds dysplasi hos unge voksne

Prosjektansvarlig: **Ingvild Øvstebø Engesæter** (ingvilden@hotmail.com), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

---

**Årlig fødes rundt 1 500 barn i Norge med hofteledds dysplasi. Hofteledds dysplasi er også den vanligste årsaken til at unge voksne får en totalprotese i hofteleddet. Forbedret diagnostikk og behandling av hofteledds dysplasi bør kunne redusere dette tallet og minske hofteplagene for langt flere.**

Hofteledds dysplasi forekommer hos 2-3 % av alle nyfødte og er dermed den vanligste av hofteleddene hos barn. I Norge blir alle nyfødte klinisk undersøkt for tilstanden før utreise fra fødeklinikken. Risikogrupper, samt barn med kliniske funn får også tilbud om en ultralydundersøkelse av hoftene. Hofteledds dysplasi påvist ved fødsel meldes til Medisinsk Fødselsregister.

Hofteledds dysplasi medfører endrete mekaniske forhold i hofteleddet som igjen disponerer for utvikling av slitasjegikt. Langt kommet slitasjegikt gir smerter og redusert funksjonsnivå for pasienten. Siste behandlingsutvei er da en totalprotese i hofteleddet. Årlig får ca. 7000 personer i Norge en primær hofteprotese, 7 % skyldes hofteledds dysplasi. For den yngre aldersgruppen (<40 år) skyldes hele 1/4 hofteledds dysplasi. Alle hofteproteser satt inn i Norge rapporteres til Nasjonalt Register for Leddproteser.

I 1989 ble alle født ved Haukeland Universitetssykehus inkludert i en randomisert hoftestudie med hensikt å evaluere ulike screeningprogram for hofteledds dysplasi. I perioden 2007-2009 ble alle disse ungdommene invitert til en oppfølgingsstudie av hofteleddene (Hofte 89-studien). Studien forgikk ved Barneradiologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus og var et samarbeid mellom Radiologisk og Ortopedisk seksjon. Over 2000 ungdommer deltok på oppfølgingsstudien (spørreskjema, genprøve, to røntgenbilder og klinisk undersøkelse). Studien er den første av sin type i verden og vil gi betydelig informasjon om hofteledds dysplasi hos unge voksne.

Medisinsk Fødselsregister og Nasjonalt Register for Leddproteser er to nasjonale registre som begge er lokalisert i Bergen. Ved å koble de to registrene viste vi at barn registrert med hofteledds dysplasi i Fødselsregisteret hadde 2,6 ganger økt risiko for totalprotese i ung, voksen alder. Den absolutte risikoen var imidlertid lav. I en oppfølgingsstudie av den samme pasientgruppen viste vi at majoriteten av pasientene med en protese grunnet hofteledds dysplasi, fikk stilt sin dysplasidiagnose i barneårene; altså etter nyfødtundersøkelsen. I tillegg scoret pasientene dårligere med hensyn til livskvalitet sammenlignet med jevnaldrende i Sverige og Storbritannia.

Diagnosen hofteledds dysplasi stilles med bakgrunn i kliniske funn og røntgenfunn. Ved hjelp av et nyutviklet digitalt røntgenmåleprogram, har vi validert en rekke røntgenmål som er sentrale i diagnostikken av hofteledds dysplasi hos voksne. Røntgenbildene ble målt både i måleprogrammet og på tradisjonell måte i røntgenfremvisersystemet PacsWeb. Vi fant god repeterbarhet for målinger gjort med de to metodene, samt god overenstemmelse mellom de to metodene. Valideringen av røntgenmål for hofteledds dysplasi er sentral for videre arbeider som bygger på disse røntgenmålene.

### 5 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Engesæter Ingvild Ø, Lehmann Trude, Laborie Lene B, Lie Stein Atle, Rosendahl Karen, Engesæter Lars B  
Total hip replacement in young adults with hip dysplasia: age at diagnosis, previous treatment, quality of life, and validation of diagnoses reported to the Norwegian Arthroplasty Register between 1987 and 2007.  
Acta Orthop 2011 Apr;82(2):149-54. Epub 2011 mar 24  
PMID: 21434808 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Lehmann Trude G, Engesæter Ingvild Ø, Laborie Lene B, Rosendahl Karen, Lie Stein Atle, Engesæter Lars B  
In situ fixation of slipped capital femoral epiphysis with Steinmann pins.  
Acta Orthop 2011 Jun;82(3):333-8. Epub 2011 apr 20  
PMID: 21504367

Laborie Lene B, Lehmann Trude G, Engesæter Ingvild Ø, Eastwood Deborah M, Engesæter Lars B, Rosendahl Karen  
Prevalence of radiographic findings thought to be associated with femoroacetabular impingement in a population-based cohort of 2081 healthy young adults.  
Radiology 2011 Aug;260(2):494-502. Epub 2011 mai 25



PMID: 21613440

Engesæter Ingvild Ovstebø, Laborie Lene Bjerke, Lehmann Trude Gundersen, Sera Francesco, Fevang Jonas, Pedersen Douglas, Morcuende José, Lie Stein Atle, Engesæter Lars Birger, Rosendahl Karen  
 Radiological findings for hip dysplasia at skeletal maturity. Validation of digital and manual measurement techniques.  
 Skeletal Radiol 2011 Sep. Epub 2011 sep 25  
 PMID: 21946945 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Lehmann Trude G, Engesæter Ingvild Ø, Laborie Lene B, Lie Stein Atle, Rosendahl Karen, Engesæter Lars B  
 Total hip arthroplasty in young adults, with focus on Perthes' disease and slipped capital femoral epiphysis.  
 Acta Orthop 2011 Nov. Epub 2011 nov 23  
 PMID: 22112152

### **8 forskningspublikasjoner i 2011**

Halvorsen V, Engesæter IØ, Engesæter LB, Røhrl SM, Nordsletten L  
 Lav overlevelse av hofteproteser hos pasienter under 20 år  
 Ortopedisk høstmøte, Oslo oktober 2011

Laborie LB, Engesæter IØ, Lehmann TG, Engesæter LB, Rosendahl K  
 Acetabular immaturity and dysplasia in young adults  
 European Congress of Radiology, Wien mars 2011

Engesæter LB, Fenstad AM, Engesæter IØ, Havelin LI, Kärrholm J, Garrelick G, Pedersen A, Overgaard S  
 Paediatric hip diseases - Good results of later total hip arthroplasty.  
 Girdlestone Orthopaedic Society, Oxford juni 2011

Lehmann TG, Laborie LB, Engesæter IØ, Engesæter LB, Rosendahl K  
 Kan normale hofter bedømt med ultralyd ved fødsel utvikle dysplasi ved skjelettmodning?  
 Ortopedisk høstmøte, Oslo oktober 2011

Engesæter IØ, Laborie LB, Lehmann TG, Engesæter LB, Rosendahl K  
 Digital and manual radiological measurements for hip dysplasia  
 EFORT, København juni 2011

Lehmann TG, Laborie LB, Engesæter IØ, Sera F, Eastwood D, Dezateux C, Rosendahl K  
 Frequencies of 3 longitudinal dysplasia phenotypes based on sonographic assessments in the newborn and radiological assessments  
 International Congress of Pediatric Radiology, Lonon mai 2011

Laborie LB, Engesæter IØ, Lehmann TG, Engesæter LB, Eastwood DE, Sera F, Dezateux C, Rosendahl K  
 Long term effects of different ultrasound screening strategies for DDH  
 International Congress of Pediatric Radiology, Lonon mai 2011

Engesæter IØ, Lehmann TG, Laborie LB, Engesæter LB, Rosendahl K  
 Prevalence of hip dysplasia in 18-year-old Norwegians  
 International Congress of Pediatric Radiology, Lonon mai 2011

Forskerutdanning - dr.grad 911643

## Utvikling og validering av vwMTR som indikator på de-/remyelinisering i dyremodeller for multippel sklerose.

Prosjektansvarlig: **Sveinung Fjær** (sveinung@fjaer.com), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose.

### Påvise myelinendringer i hjernen med MR

**Myelin er en av nervesystemets sentrale bestanddeler - det beskytter nervenes utløpere, og sikrer rask overføring av nerveimpulser. Konvensjonelle magnetresonanstomografimetoder (MRI) kan ikke påvise endring av myelin i hjernen. I dette prosjektet vil vi validere en MR-metode som kan påvise myelinendringer.**

Magnetresonanstomografi (MRI) brukes både i diagnostikk og for å vurdere sykdomsprogresjon ved multippel sklerose (MS). Ved de vanligste MR-teknikkene påviser man en betennelsesreaksjon som er karakteristisk for MS, men man kan ikke bruke dem til å vurdere om det er endringer i en pasients myelinstatus. Ved å bruke en MR-avbildningsteknikk kalt magnetization transfer imaging (MTI), kan myelinkonsentrasjon indirekte påvises. I dette prosjektet har vi sett på en spesiell MTI metode, kalt magnetization transfer ratio (MTR). MTR er en relativt rask MTI-metode som gir en indikasjon på myelinkonsentrasjonen i hjernen. Vi ønsker å vise at denne metoden er egnet til å påvise endringer i myelinkonsentrasjon over tid i forskjellige områder av hjernen. Valideringen gjøres i to musemodeller for MS.

Den såkalte cuprizone-modellen for de- og remyelinisering gir store myelinendringer i hele hjernen. Foreløpige resultat viser at MTR kan påvise myelinendringer før konvensjonelle MR-tekniker viser noe, samt i områder som ser normale ut i konvensjonell MR. MR-resultatene er validert ved å se på myelinfargede snitt av musehjernene i mikroskop.

Den andre musemodellen som skal gjennomføres kalles eksperimentell autoimmun encephalomyelitt (EAE), og gir flere lokale områder med demyelinisering og vil være en god modell for å se om MTR klarer å påvise myelinendringer i små områder.

Som en del av prosjektet utvikles det programvare for å analysere MR-bilder av musehjerener. Dette innebærer å automatisk dele hjernen inn i anatomisk interessante områder og vurdere om det er myelinendring i området.

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Skrede Silje, Fernø Johan, Vázquez María Jesús, Fjær Sveinung, Pavlin Tina, Lunder Niclas, Vidal-Puig Antonio, Diéguez Carlos, Berge Rolf Kristian, López Miguel, Steen Vidar Martin  
Olanzapine, but not aripiprazole, weight-independently elevates serum triglycerides and activates lipogenic gene expression in female rats.

Int J Neuropsychopharmacol 2011 Aug. Epub 2011 aug 19

PMID: 21854679

### 3 forskningspublikasjoner i 2011

Fjær F, Dwyer M, Zivadnov R, Wergeland S, Bø L, Poloni G, Pavlin T, Lundervold A, Myhr KM

Magnetization Transfer Ratio (MTR) – An indicator of myelin change in the brain, validated in an animal model for MS

Innlegg MedIm PhD-Conference Oslo 2011

Fjær S, Lundervold A

GPU accelerated medical imaging

Poster MedViz 2011

Fjær F, Dwyer M, Zivadnov R, Wergeland S, Bø L, Poloni G, Pavlin T, Lundervold A, Myhr KM

Development and validation of vwMTR as an indicator of de-/remyelination in animal models for multiple sclerosis

Poster MedViz 2011

Forskerutdanning - dr.grad 911540

## **Søvn, skiftarbeid og helse hos sykepleiere - en longitudinell studie - SUSH**

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Flo** (elisabeth.flo@psykp.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer.

**I 2011 fortsatte forskningsarbeidet på søvnproblemer relatert til ulike arbeidstidsordninger. En valideringsstudie av " Bergen Shift Work Sleep Questionnaire" er gjennomført. Dette skjemaet er designet for å måle søvnproblemer i forhold til skiftarbeid. En studie av hvordan de ulike arbeidstidsordningene påvirker sykepleieres søvn er påbegynt.**

Til tross for at skiftarbeid har vært assosiert med en rekke helseproblemer er dette utbredt i vårt samfunn.

SUSH prosjektet er en flerårig studie av norske sykepleiere, der det samles inn informasjon om sivil status, arbeidsforhold, livsstil, helse, søvn og personlighetstrekk. Skiftarbeid organiseres ulikt og det er behov for å se nærmere på hvilke karakteristikk ved arbeidsorganiseringen som er bra eller uheldig for søvn, helse og trivsel. Selv om skiftarbeid har vært knyttet til negative helsemessige konsekvenser, er det mange skiftarbeidere som ikke opplever store problemer knyttet til arbeidstidsordningen sin. Prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk- Vest. I 2011 er to vitenskapelige artikler med fokus på skiftarbeid, søvn og helse avlevert til internasjonale fagfelleverderte tidsskrifter. Arbeidet med et tredje manuskript som ser nærmere på søvn og arbeidstidsordninger er påbegynt.

Den første studien har sett på diagnosen skiftarbeidslidelse; søvnproblemer knyttet til arbeidstidsordningen. Diagnosen ble vurdert med tre spørsmål som dekker symptomene for skiftarbeidslidelse. Sammenhenger mellom skiftarbeidslidelse og sivil status, arbeidsforhold, helseutfall, livsstil og personlighet ble studert. I alt 37,5 % av sykepleiere i studien hadde skiftarbeidslidelse. Utbredelsen av skiftarbeidslidelse varierte avhengig av arbeidstidsordning fra 6,2 % blant dagarbeidere til 44,3 % blant dem som jobbet treskiftsrotasjoner (dag/kveld/natt). Videre var nattarbeid, økende alder, økende antall skift med mindre enn 11 timer fri i mellom, økende antall netter jobbet de siste 12 månedene, insomni, angst og en langsommelig (lett trøtt) personlighet forbundet med økt risiko for skiftarbeidslidelse. Å være fleksibel med hensyn til sovevaner, og å være kvinne, var imidlertid forbundet med lavere odds for skiftarbeidslidelse. Vi konkluderte med at forekomsten av skiftarbeidslidelse blant sykepleiere var høy, og var forbundet med arbeidsforhold, helse og personlighet.

Det har til nå ikke vært utviklet et godt, validert spørreskjema for å vurdere sammenhengen mellom problemer med søvn og tretthet/søvnighet og ulike arbeidsskift. Spørreskjemaet "Bergen Shift Work Sleep Questionnaire" (BSWSQ) ble konstruert for å møte dette behovet. I valideringsstudien ble spørreskjemaets faktor struktur, test-retest reliabilitet og konvergent og diskriminerende validitet vurdert. BSWSQ viste tilfredsstillende overensstemmelse mellom den teoretiske bakgrunnen for spørreskjemaets utforming og de svar som deltagerne hadde gitt. Vi fant også tilfredsstillende test-retest validitet etter 3 måneder. Med andre ord, gitt samme arbeidstidsordning svarte deltagere relativt likt 3 måneder senere. Spørreskjemaet diskriminerte også mot andre ulike men beslektede tilstander. Det ble konkludert med at BSWSQ demonstrerte gode psykometriske egenskaper.

I en tredje studie benyttes BSWSQ for å se på hvordan ulike sykepleieres arbeidstidsordninger påvirker søvn og tretthet/søvnighet. Funn viser assosiasjoner mellom arbeidstidsordning og skiftrelaterte søvnproblemer. Nattarbeid viste høyest symptombelastning, men det er forskjeller mellom permanent nattarbeid og nattarbeid som del av en treskiftsrotasjon. Studien vil bli avlevert til et fagfelleverderte internasjonalt tidsskrift.

### **5 forskningspublikasjoner i 2011**

Flo E, Pallesen S, Magerøy N, Moen BE, Bjorvatn B.  
Skiftarbeid - Nattarbeid gir helseproblemer

Sykepleien. 2011;99(13):70-2

Flo E, Pallesen S, Magerøy N, Moen BE, Grønli J, Nordhus IH, Bjorvatn B  
Shift work disorder – operationalization, prevalence and related health outcome in nurses  
20th International Symposium on Shiftwork and Working Time, Stockholm 2011

Flo E, Bjorvatn B, Magerøy N, Moen BE, Pallesen S  
Bergen Shift Work Sleep Questionnaire: a new and comprehensive measurement of shift work related sleep disturbances  
20th International Symposium on Shiftwork and Working Time, Stockholm 2011

Flo E, Pallesen S, Magerøy N, Moen BE, Grønli J, Nordhus IH, Bjorvatn B  
Systematic study of insomnia symptoms in relation to work schedule  
The 14th Nordic Sleep Conference, Iceland, 2011

Flo E, Pallesen S, Magerøy N, Moen BE, Grønli J, Nordhus IH, Bjorvatn B  
Shift work disorder in nurses  
The 14th Nordic Sleep Conference, Iceland, 2011

Forskerutdanning - dr.grad 911639

## **NATs - deres betydning for tumorigenese og hemmerutvikling**

Prosjektansvarlig: **Håvard Foyn** (hfo085@student.uib.no), Helse Bergen HF

---

**NatA er et protein som er oppregulert i skjoldkirtelkreft. Undersøkelser viser at ved å fjerne NatA i kreftceller induseres celledød, nedsatt cellevekst og en økning i sensitivitet til kjemoterapi. Vi ønsker derfor i dette prosjektet å utvikle spesifikke hemmere med tanke på kreftbehandling.**

Med bakgrunn i undersøkelser av en vevsbank med skjoldkirteltumorer på Haukeland Universitetssykehus, ble det identifisert et nytt gen som var oppregulert i tumorvev relativt til normalt vev i 2002. Videre undersøkelser viste at proteinet genet kodet for var en del av et enzymkompleks (NatA) som modifiserte nye proteiner idet de ble syntetisert. I tillegg viste det seg at fjerning av NatA hos kreftceller førte til celledød, nedsatt cellevekst og en økning i sensitivitet til kjemoterapi.

Vi ønsker derfor i dette prosjektet å utvikle spesifikke hemmere mot NatA med tanke på kreftbehandling. Vi tror at hemming av NatA vil føre til tap av modifisering av enkelte nøkkelproteiner som igjen vil føre til celledød og nedsatt cellevekst. Vi tror også at slike hemmere kan være nyttige verktøy til å definere den nøyaktige mekanismen som ligger til grunn for de observerte effektene. Dette vil sette effektene i sammenheng med andre cellulære prosesser i kreftcellene noe som er viktig for å forstå NatA sin rolle i tumorigenese.

Nylig ble det gjort undersøkelser som definerte hvilke proteiner som ble modifisert av NatA. Og denne informasjonen bruker vi til å designe molekyler som ligner på mål-molekylene til NatA, men som ikke vil la seg modifisere. Dermed håper vi molekylene vil binde tett til og inaktivere NatA. Vårt mål er først å utvikle spesifikke hemmere mot NatA som er effektive in vitro. Det vil si at de er effektive i et forenklet miljø utenfor cellen ettersom det er enklere å kontrollere. Deretter ønsker vi å utvikle spesifikke hemmere som kommer seg igjennom cellemembranen og kan hemme NatA inne i cellen, såkalte cellepermeable hemmere. Er dette steget vellykket vil studier i mus bli initiert.

For å kunne gjennomføre dette har vi innledet et samarbeid med Paul Thompson fra The Scripps Research Institute i Florida. Hans gruppe har lang erfaring med å syntetisere lignende hemmere for andre enzymer. Som en del av samarbeidet er stipendiat Foyn nå gjesteforsker ved scripps Paul Thompsons lab for å lære og for å syntetisere hemmere. De foreløpige resultatene har vist at de første hemmerene som er syntetisert har en meget god hemmereffekt mot NatA in vitro. Dette representerer de første NAT-hemmerne som er utviklet per i dag. Vi tror og håper derfor at vi innen kort tid kan sette i gang fase 2 hvor vi utvikler cellepermeable hemmere.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Van Damme Petra, Evjenth Rune, Foyn Håvard, Demeyer Kimberly, De Bock Pieter-Jan, Lillehaug Johan R, Vandekerckhove Joël, Arnesen Thomas, Gevaert Kris

Proteome-derived peptide libraries allow detailed analysis of the substrate specificities of N(alpha)-acetyltransferases and point to hNaa10p as the post-translational actin N(alpha)-acetyltransferase.

Mol Cell Proteomics 2011 May;10(5):M110.004580. Epub 2011 mar 7

PMID: 21383206 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

## Betydning av de ulike promotorer samt promotor-polymorfismer for ekspresjon av ulike splice-varianter og hemning / stimulering av nedstrømsgener for MDM2

Prosjektansvarlig: **Liv Beathe Gansmo** (Liv.Gansmo@student.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### MDM2 spleisevarianter

**Kreft er et stor globalt helseproblem som medfører store kostnader og millioner av dødsfall hvert år. I følge Cancer Research UK ble det estimert at omtrent 12,7 millioner mennesker verden over ble rammet av kreft i 2008. Lungekreft var, og er, den kreftformen som rammer flest, mens brystkreft kommer inn som nummer to på listen med bortimot 1,4 millioner tilfeller.**

Brystkreft, som andre typer kreft, oppstår som et resultat av flere somatiske mutasjoner som akkumuleres over tid, der spesielt mutasjon i genet TP53 kan være en utløsende faktor. TP53 koder for proteinet p53, et nøkkelprotein i reguleringen av cellyklus. p53 er funnet mutert i ~ 50 % av alle registrerte krefttilfeller, og i tilfeller der p53 ikke er mutert har det ofte vist seg at det er feil andre steder i p53 signalveien (1). Både for høye og for lave nivåer av p53 kan være skadelig, derfor blir p53 nøye regulert. Et av proteinene som er viktig i reguleringen av p53 er Mdm2 (MURINE DOUBLE MINUTE 2). Mdm2 binder og merker p53 for nedbrytning og er dermed en negativ regulator av p53 (2,3). I flere svulstformer viser det seg at MDM2 genet er overuttrykt og at dette gir en effekt tilsvarende TP53 mutasjoner. Fra MDM2 genet blir det, i likhet med over 60 % av alle humane gener, dannet alternative spleisevarianter. For flere av disse genene er det postulert at alternative spleisevarianter er en viktig reguleringsmekanisme for proteinfunksjon. Selv om det har vært kjent i over 10 år at det uttrykkes multiple spleisevarianter av MDM2 både i tumor- og normalvev, vet man pr i dag svært lite om deres eventuelle fysiologiske funksjon (4). I dette prosjektet ønsker vi å undersøke om uttrykkningen av MDM2 spleisevarianter kan ha en sammenheng med kjemoterapieresistens og da hvilke mekanismer som ligger til grunn for dette. Vi vil også granske eventuelle effekter MDM2 spleisevarianter har på gener nedstrøms i p53 signalveien.

Vi har opparbeidet et normalmateriale bestående av ubehandlede og IR bestrålte (3GY) lymfocytter rensed fra blodprøver tatt av 220 friske unge menn. Fra dette materialet ble en sub gruppe på 12 benyttet til å lage et spleisevariantbibliotek, der vi karakteriserte spleisevarianter fra promotor P1 og P2 både fra ubehandlede og bestrålte prøver. I dette spleisevariantbiblioteket har vi pr. i dag over 90 ulike spleisevarianter. På bakgrunn av hvilke bindingsdomener for andre proteiner spleisevariantene manglet, har vi plukket ut noen spleisevarianter for analyse på RT-qPCR (kvantifisering) før og etter bestråling. Disse analysene er pågående. For å kunne undersøke spleisevariantenes effekt på gener nedstrøms for p53 holder vi nå på å klonere de overnevnte spleisevariantene inn i en ekspresjonsvektor. Disse konstruktene er i øyeblikket under utprøving.

1. Rinn JL, Huarte M. To repress or not to repress: This is the guardian's question. *Trends in Cell Biology* 2011;21:344-53.
2. Momand J, Zambetti GP, Olson DC, George D, Levine AJ. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell* 1992;69:1237-45.
3. Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 1997;387:296-9.
4. Bartel F, Taubert H, Harris LC. Alternative and aberrant splicing of MDM2 mRNA in human cancer. *Cancer Cell* 2002;2:9-15.

## Angiogenese og molekylærbiologiske markører ved aggressiv prostatakraft

Prosjektansvarlig: **Karsten Gravdal** (kngr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Formålet er å kartlegge molekylære, kliniske og patologiske faktorer knyttet til et aggressivt forløp med tanke på bedret terapi og prognostikk. Videre studeres mekanismer bak angiogenese (karnydannelse), da hemming av denne kan gi redusert svulstvekst. Problemstillingene studeres i et stort retrospektivt materiale av pasienter behandlet med radikal prostatektomi og innsamlet vev, urin og blod.**

### Problemstillinger

1. Undersøke forekomst og prognostisk betydning av angiogenese og karproliferasjon og faktorer som regulerer denne i prostatakraft.
2. Undersøke et utvalg celleadhesjonsmolekyler og deres prognostiske betydning i prostatakraft.
3. Kartlegge flere angiogene faktorer i tumormaterialet og forekomst av umodne kar, med fokus på både prognostisk og terapeutisk betydning. Har for eksempel aggressiv prostatakraft samme angiogene fenotype som mindre aggressive svulster?
4. Kartlegge hvilke biologiske faktorer (bl.a. transkripsjonsfaktorer) som regulerer "epithelial to mesenchymal transition" i prostatakraft.
5. Analysere et utvalg kandidatgener fra vårt DNA mikromatrisemateriale, med spesielt fokus på angiogen fenotype og prognostisk betydning.

### Delarbeid 1

Angiogenese er en forutsetning for vekst av svulster. Delstudien baserer seg foreløpig på 104 pasienter operert med radikal prostatektomi for prostatakraft. Økt karttetthet (MVD, microvessel density) var assosiert med et aggressivt forløp. På snitt fra 104 kasus ble det beregnet karproliferasjon (FVIII / Ki-67). Denne var relatert til økning av fibroblast relaterte vekstfaktorer og receptorer i tumorstroma overgangen. Status: Studien er publisert i Virchows Archiv (januar 2006).

### Delarbeid 2

Dette arbeidet er en analyse av 5 celleadhesjonsmolekyler, og det ble påvist at endringer av disse var assosiert med aggressiv prostatakraft, blant annet i multivariate overlevelsesanalyser. Status: Publisert i Clinical Cancer Research (desember 2007).

### Utvidelse av materialet

Siste 2-3 år ble det fikserte materialet utvidet fra 104 til 339 radikale prostatektomier i form av nøye utvalgte vevs-mikromatriser og vanlige vevsblokker fra samtlige kasus, tilsvarende fiksert vev fra 46 metastaser, 41 hyperplasier, 35 hormonrefraktære kasus og 40 kasus med PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia). I tillegg er det laget vevs-mikromatriser fra tumorområder hvor det er tatt ferskt frosset vev (118 kasus). Innsamling av kliniske data fra de 339 pasientene pågår. Totalmaterialet er således blitt stort og verdifullt, velegnet til forskning neste 20-30 år. Pasientmengden økes stadig og det antas at en med tiden vil inkludere minst 2000 pasienter.

### Delarbeid 3

Tredje arbeid konsentrerte seg også om karnydannelse og regulering av denne. Det ble på nytt beregnet karproliferasjon, men ved bruk av en ny metode som aldri før er brukt ved prostatakraft (kombinasjonen av Nestin, en markør for umodne endotelceller og Ki-67). Økt proliferasjon av umodne kar var en uavhengig prediktor for biokjemisk og klinisk recidiv. I tillegg ble den utvidete TMA serien immunfarget for den proangiogene liganden VEGF-A og hypoximarkøren HIF-1 $\alpha$ . Begge hadde prognostisk betydning ved lokalisert prostatakraft og HIF-1 $\alpha$  var spesielt økt i androgenuavhengige svulster. Status: Publisert i Cancer Research (juni 2009).

### Delarbeid 4

Dette påbegynte arbeidet er en fortsettelse av delarbeid 2, hvor formålet er å belyse hvilke faktorer, bl.a. embryonale transkripsjonsfaktorer som regulerer den observerte endring i celleadhesjonsmolekyler (beskrevet i delarbeid 2) knyttet til en invasiv fenotype ved prostatakraft. I løpet av 2010 ble det gjort en multippel gen ekspresjons studie på ferskfrosset tumorvev. Det er lagt

inn kliniske data som tillater levetidsanalyser på genekspressjon, og enkelte kandidatgener er blitt undersøkt videre med immunhistokjemi og planlegges implementert i dette delarbeidet. Status: Artikkel under ferdigstillelse.

Det ble disputert for den medisinske doktorgraden på disse 4 delarbeid, 28.9.2011.

### **Fremtidige arbeid**

Fersk frosset og fiksert vev, i tillegg til blod og urin vil også bli benyttet til undersøkelse av RNA, DNA og ulike proteiner med forskjellige metoder, bl.a. DNA mikromatriser, qPCR, immunhistokjemiske us. etc.

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Karsten Gravdal  
Angiogenesis and Epithelial-Mesenchymal Transition in Prostate Cancer  
Disputert: September 2011  
Hovedveileder: Lars A. Akslen



Forskerutdanning - dr.grad 911612

## **Long-term medical and social consequences of cancer in childhood and adolescence**

Prosjektansvarlig: **Maria Winther Gunnes** (maria.gunnes@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### **Introduction / background**

Cancer is rare before age 20. In Europe, the overall incidence rates among children and adolescents have, however, increased over the last three decades. In the 1990s, age-standardized incidence rates were 140 per million for children 0-14 years and 157 per million for ages 0-19 years (1). On the other hand, survival for childhood cancers has improved dramatically over the last half century. The 5-year survival of children and adolescents diagnosed with cancer in the 1990s in Europe were both 73% (2). In children, the most common tumor types were leukemia, CNS tumors and lymphomas. In adolescents, the highest incidence rates were seen for lymphomas, carcinomas, CNS tumors, germ-cell tumors and leukemia.

Improved survival for childhood and adolescent cancer patients is a great achievement of modern medicine, and can be credited to advances in research and medical and supportive care (3). As the number of long-term survivors of cancer in childhood and adolescence are growing rapidly, increased attention is being paid to the possible influences of the disease on long-term health and social performance (4;5). Of particular concern are the effects on mortality / survival rates, morbidity / health status (e.g. subsequent neoplasms), later scholastic achievements / educational level, occupational achievements / employment and earnings, marriage / divorce rates and parenthood (6-12). The risk of specific health related outcomes and physical as well as psychological functioning vary considerably among the survivors, and may be influenced by characteristics of the individual, the initial diagnosis and therapy, and follow-up regimen.

In 2007, 130 cases of childhood cancer (among children below 15 years of age) were diagnosed in Norway, and about 80 and 115 new cancer cases were diagnosed among adolescents aged 15-19 and 20-24, respectively (13). In 1996-00, overall five-year survival rates for childhood (0-14 years) and adolescent cancer patients (15-19 and 20-24 years) were about 80, 85 and 90%, respectively, in Norway.

### **General / specific aims**

The general aim of this project is to examine later medical and social disabilities in individuals diagnosed with cancer in childhood and adolescence (below 25 years of age).

More specifically, the project aims at exploring the relationship between cancer in childhood and adolescence and outcomes in adulthood in a national cohort by linking the information from the Cancer Registry of Norway to information in other national registries that include data on subsequent health outcomes, medical disabilities, education, income, family status, social security benefits and unemployment compensation. Such an extensive data linkage has previously been conducted successfully in our research group (14). The outcome measures will also be evaluated with regard to specific patient characteristics as age group, tumor topography and morphology.

## **Transkapillær væskebalanse hos barn- metodeutvikling og kliniske studier**

Prosjektansvarlig: **Hans Jørgen Timm Guthe** (hans.joergen.timm.guthe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Regulering av kroppsvann er en komplisert og dynamisk prosess med sentral betydning for liv og helse, særskilt hos barn og nyfødte. I dette prosjektet brukes etablerte metoder til økt forståelse av barns normale væskefysiologi samt å kartlegge mekanismer ved lekkasje av kroppsvann hos syke barn.**

Væskevolum og kroppsvann hos barn er under streng regulering fra nyfødtp perioden til ungdomsårene. Denne reguleringen er sentral for kroppens likevekt og sviktende regulering kan i sin ytterste konsekvens bety tap av liv og helse. Væskebalansen foregår primært som væskeskift over blodkarene og kan estimeres ved å måle kolloid osmotisk trykk (COP) og proteindistribusjon i vevsvæske og plasma. Dette er blitt studert og kartlagt i flere ulike dyremodeller og har dannet grunnlag for bedret forståelse av væskebalanse og væsketerapi ved ulike sykdomstilstander hos voksne mennesker. Data for bestemmelse av COP og proteininnhold hos barn mangler helt, og skyldes i hovedsak manglende metoder til å høste og analysere proteiner i vevsvæske samt etiske begrensninger i forhold til ikke terapeutisk forskning hos barn. I dag er metodene videreutviklet til å kunne analysere mindre volum vevsvæske og det er etisk større vilje til å la barn delta i kliniske studier.

Ved å sy veker inn i underhuden kan vi samle vevsvæske for bestemmelse av COP og proteininnhold. Tilsvarende kan en bestemme COP og proteininnhold i plasma fra en venøs blodprøve. Kjennskap til COP og proteininnhold i vevsvæske hos friske barn er en forutsetning for bedret forståelse av normal væskebalanse hos barnepopulasjonen. Informasjon om COP og protein i interstitial væske mangler helt for syke barn og bedret forståelse av kroppsvæskenes regulering er sentral i neonatal og pediatrik intensivbehandling.

Prosjektets første studie har sammenlignet verdier for COP, protein distribusjon og ekvibreringstid, hos friske voksne frivillige, i vevsvæske ved bruk av tørre og våte veker, for å etterprøve eksperimentelle dyremodeller. Videre har vi sett på om bruk av lokal anestesi påvirker mikrovaskulær permeabilitet og dermed COP i vevsvæske. Artikkelen er akseptert for publikasjon i PLoS One januar 2012.

I andre studie har vi målt COP og proteindistribusjon i vevsvæske hos friske barn mellom 2-10 år for å finne aldersrelaterte verdier for populasjonen. Preliminære funn viser at COP i interstitiet hos barn er lavere enn hos voksne og korrelerer med alder. Datainnsamling er nær avsluttet og artikkelen forventes publisert i 2012.

Tredje studie inkluderer nyfødte barn med fødselsasfyksi. Også i denne populasjonen måler vi COP, proteindistribusjon og cytokinnivå i vevsvæske. Datainnsamling er godt i gang.

Prosjektets fjerde studie inkluderer premature og barn født til termin hvor vi karakteriserer væskefordeling ved blodtransfusjoner hos premature barn ved hjelp av fortyningsteknikker og matematiske modeller.

Siste studie av prosjektet omhandler væskefordeling hos barn som gjennomgår åpen (med hjerte-lunge-maskin) eller lukket (uten bruk av hjerte-lunge-maskin) hjertekirurgi ved å måle COP og proteininnhold i vevsvæske. Studiet er et samarbeid med Rikshospitalet, Oslo. Datainnsamling for første pasientgruppe er utført, analysearbeid av preliminære data er i gang og artikkelen under bearbeidelse.

Forskerutdanning - dr.grad 911154

## **Plutselig død-genetisk risiko: Å leve med økt familiær risiko for hjertesykdom. Sårbarhet, mestring og forebygging**

Prosjektansvarlig: **Anniken Hamang** (anniken.hamang@isf.uib.no), Helse Bergen HF

---

**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. Kunnskap om helsestatus, generell angst og depresjon, og hjertefokusert angst er derfor viktig å undersøke hos individer som mottar genetisk utredning og veiledning for familiær lang QT syndrom og hypertrofisk kardiomyopati.

Studien startet inklusjon av pasienter i 2005 og prosjektet er nå i avslutningsfasen. Velkjente og validerte spørreskjema er benyttet for å måle pasientrapportert helsestatus, generell angst og depresjon, og hjertefokusert angst. Studien har vært prospektiv, og det er samlet inn data før genetisk veiledning, umiddelbart etter, etter 4 uker, 6 mnd. og ett år. 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). Prosjektet er godkjent REK og NSD. Resultatene av prosjektet er publisert i 3 artikler som er publisert henholdsvis i BMC Medical Genetics, Health and Quality of Life Outcomes, og Journal of Genetic Counseling.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Hamang Anniken, Eide Geir Egil, Rokne Berit, Nordin Karin, Bjorvatn Cathrine, Oyen Nina  
Predictors of Heart-Focused Anxiety in Patients Undergoing Genetic Investigation and Counseling of Long QT Syndrome or Hypertrophic Cardiomyopathy: A One Year Follow-up.  
J Genet Couns 2011 Jul. Epub 2011 jul 20  
PMID: 21773878 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Hamang Anniken, Eide Geir E, Rokne Berit, Nordin Karin, Øyen Nina  
General anxiety, depression, and physical health in relation to symptoms of heart-focused anxiety- a cross sectional study among patients living with the risk of serious arrhythmias and sudden cardiac death.  
Health Qual Life Outcomes 2011;9():100. Epub 2011 nov 14  
PMID: 22081957 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

---

Forskerutdanning - dr.grad 911320

## **Behandling av sosial fobi og panikkelidelse med en trinnvis behandlingsmodell**

Prosjektansvarlig: **Thomas Haug** (thomas.haug@psykp.uib.no), Annen institusjon med avtale med Helse Vest

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

---

### **Moderatorer for utfall av kognitiv atferds terapi og selvhjelp for angst** **Effekt av kognitiv atferdsterapi (KAT) ved behandling av angstlidelser er veldokumentert. En har imidlertid mindre kunnskap om hvilke faktorer som er forbundet med effekt av behandling. Det aktuelle prosjektet ser på faktorer forbundet med effekt av KAT både når behandlingen tilbys i form av ansikt-til-ansikt behandling og i form av selvhjelpsbehandling.**

Dette prosjektet er en del av en større randomisert kontrollert studie som sammenlikner effekten av manualisert ansikt-til-ansikt kognitiv atferds terapi (KAT) med en KAT basert trappetrinnsmodell ved behandling av panikkelidelse og sosial fobi i 9 voksenpsykiatriske poliklinikker i Helse Vest.

Trappetrinnsmodellen består av 3 trinn: psykoedukasjon, internett basert selvhjelpsbehandling og manualisert ansikt-til-ansikt KAT. Kartlegging etter hvert trinn i trappetrinnsmodellen avgjør om pasienten skal gå videre til neste trinn eller om vedkommende har oppnådd tilstrekkelig bedring og dermed går ut av studien.

Prosjektet tar sikte på å identifisere faktorer som er forbundet med effekt av behandling med selvhjelps programmer og ansikt-til ansikt kognitiv atferdsterapi for angst lidelser. Vi vil belyse dette gjennom 3 vitenskapelige arbeider.

Den 1. studien er en metaanalyse og metaregresjon av 56 publiserte randomiserte kontrollerte studier av selvhjelpsbehandling for angstlidelser. Resultatene fra denne studien indikerer at selvhjelpsbehandling har stor effekt sammenliknet med venteliste eller placebo behandling, og tilsvarende effekt som det en finner for ansikt-til- ansikt behandling. Videre indikerer resultatene at computerbasert selvhjelp er mer effektivt enn behandling med selvhjelps bøker, og en fant bedre utfall i studier som var utført på deltakere rekruttert gjennom massemedia og lignende, enn i studier som hadde rekruttert pasienter fra klinikken. Veiledning fra en terapeut synes bare i liten grad å ha innvirkning på utfallet av behandling. Resultatene fra denne studien indikerer at selvhjelps behandling kan være et vesentlig bidrag for at flere personer med angstlidelser kan få effektiv behandling.

Den 2. studien undersøker sammenhengen mellom utfall av KAT behandling for panikkelidelse og sosial fobi og, på den ene siden alliansen pasienten opplever å ha til sin terapeut, og på den annen side terapeutens kompetanse i utførelsen av den aktuelle behandlingen. Terapeutens og pasientens vurdering av den terapeutiske alliansen blir kartlagt gjennom spørreskjema underveis i behandlingen, og video av 1-2 timer fra hver behandling har blitt kodet og skåret av uavhengige eksperter i forhold til terapeutens kompetanse i å utføre den aktuelle behandlingen. Denne studien inkluderer 91 ulike pasienter behandlet av 22 ulike terapeuter. Analysene for denne studien er ikke ferdigstilt, men foreløpige resultater indikerer at høyere kompetanse hos terapeuten er assosiert både med bedre utfall av behandlingen og større sannsynlighet for at pasienten gjennomfører behandlingen. Bedre allianse mellom terapeut og pasient synes også å være assosiert med et bedre utfall, spesielt når alliansen blir målt sent i behandlingen.

I den 3. studien vil vi undersøke hvordan blant annet sosio-demografiske faktorer, komorbiditet, varighet og alvorlighet av symptomer, interpersonlige problemer og motivasjon henger sammen med effekt av henholdsvis ansikt-til-ansikt KAT behandling, og mer lavintensiv behandling som psykoedukasjon og veiledet selvhjelp. Vi vil starte med analyser knyttet til dette når data-innsamlingen fra hovedprosjektet er slutført våren 2012.

Samlet tar prosjektet sikte på å gi implikasjoner for hvilken behandling som passer for ulike pasienter med angstlidelser, hvordan behandling kan optimaliseres for å gi økt effekt, og dermed hvordan flest mulig pasienter kan få effektiv behandling for sin angstlidelse.

---

Forskerutdanning - dr.grad 911635

## **Impacts of a standardized checklist in surgery on patient safety, morbidity and mortality**

Prosjektansvarlig: **Arvid Steinar Haugen** (Arvid.Haugen@Helse-Bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **WHO's sjekkliste for Trygg Kirurgi**

**Uønskede hendelser og komplikasjoner forekommer hos 15 % av inneliggende pasienter ved norske sykehus. Vi undersøker om sjekklisten for Trygg Kirurgi kan bedre pasientsikkerhet og redusere dødelighet og komplikasjoner ved kirurgisk operasjoner.**

En global studie har vist klar reduksjon i dødelighet og alvorlige komplikasjoner etter innføring av standardiserte sjekklister ved kirurgiske operasjoner. Effekten var størst for lavkostnadsland, mens virkningsmekanismene var ukjente. I denne studien ønsker vi å finne ut om bruk av Verdens Helseorganisasjons (WHO's) sjekkliste for Trygg Kirurgi kan forbedre pasientsikkerhetsklimaet hos operasjonspersonell og redusere dødelighet og komplikasjoner ved kirurgi i Helse Vest.

Sjekklisten for Trygg Kirurgi består av tre deler, hvor operasjonsteamet samles og gjennomgår punktene; (1) "Forberedelse (før innledning av anestesi)", (2) "Time-out" (før operasjonsstart), (3) "Avslutning (ved operasjonsslutt)". Sjekklisten er designet for blant annet å bedre kommunikasjon og utveksling av kritisk informasjon i teamet og for å fungere som en sikkerhetsbarriere for uønskede hendelser.

I den første delstudien undersøkte vi hvordan pasientsikkerhetsklimaet ble oppfattet av 575 kirurgiske ansatte ved Haukeland Universitetssykehus før innføring av WHO sjekklisten. Vi fant at sammenlignet med USA og Nederland var oppfatningen av pasientsikkerhetsklimaet generelt mindre positivt hos norsk kirurgisk personale (kirurger, anestesileger, anesthesi- og operasjonssykepleiere, samt støttepersonale). Norsk personell skåret betydelig lavere enn amerikansk personell når det gjaldt: rapportering av uønskede hendelser, tilbakemeldinger ved slik rapportering og oppfatning av at man har en lærende organisasjon i forhold til pasientsikkerhet.

Undersøkelsen viste også at det kirurgiske personalet hadde en klar oppfatning av at toppledelsens engasjement/støtte for pasientsikkerhet kun i liten grad var synliggjort. Videre fungerte undersøkelsen som en validering av spørreskjemaet (Hospital SOPS) slik at det kan brukes ved denne type undersøkelser hos norsk kirurgisk personale. Studien er publisert i et amerikansk vitenskapelig tidsskrift og presentert på nasjonale og internasjonale konferanser.

Den andre delstudien undersøker i hvilken grad pasientsikkerhetsklimaet ble påvirket ved innføringen av den kirurgiske sjekklisten. Her sammenlignes pasientsikkerhetsklimaet før og etter innføring av sjekklisten for Trygg Kirurgi, med en kontrollgruppe som ikke brukte sjekklisten i samme periode. Arbeidet med dette er ferdig og studien planlegges publisert i 2012.

I den tredje delen av studien undersøkes effekten av sjekklisteinnføringen på dødelighet og alvorlige komplikasjoner for over 4000 pasienter i Helse Vest (Bergen og Førde). Arbeidet med innhenting av data er ferdig og data vil kvalitetssikres utover i 2012 med mål om publisering i løpet av året.

Studien er tilknyttet den regionale helsefaglige forskningsinnsatsen i Helse Vest: Strategisk forskningsprogram i kunnskapsbasert praksis innen helsefag. Satsningen skal blant annet generere ny kunnskap ved å studere, vurdere og forbedre fagutøvelsen innen rammen av kunnskapsbasert praksis. Studien er gjennomført av "Safe Surgery Study Group Bergen". En kvalitativ studie som utgår fra denne forskningsgruppen og er sendt inn til et vitenskapelig tidsskrift i 2011. Den beskriver anestesi og operasjonssykepleierens erfaringer ved bruk av WHO's sjekkliste for Trygg Kirurgi.

### **5 forskningspublikasjoner i 2011**

Haugen AS, Søfteland E, Eide GE, Nortvedt MW, Aase K, Harthug S  
Klima for sikkerhet i operasjonsavdelingen?

Forskernskolen for klinisk medisin, UIB, Haukeland Universitetssykehus, 26. januar 2011.

Haugen AS, Søfteland E, Eide GE, Nortvedt MW, Aase K, Harthug S  
Sikkerhetskultur i operasjonsavdelingen. Nasjonalt Forskningsnettverk for Pasientsikkerhet

---

Kunnskapssenteret, UIS, Safer. Stavanger: 12. april 2011.

Drageset S, Haugen AS  
Leiring av operasjonspasienten. Kap 16., Anestesisykepleieboka. Red: Inger Liv Hovind.  
Oslo: Akribe AS, 2011.

Haugen AS  
Fra sykepleier til forsker  
Inspira 2011;1:10-12.

Haugen AS, Søfteland E, Eide GE, Nortvedt MW, Aase K, Harthug S  
Perceptions of safety climate in anaesthesia and surgery. 31. Congress of the SSAI, Bergen June 15.-17. 2011  
[http://ssai2011.com/sitefiles/13/bilder/Kongress2011/SSAI/SSAI\\_program\\_June\\_6.pdf](http://ssai2011.com/sitefiles/13/bilder/Kongress2011/SSAI/SSAI_program_June_6.pdf)

Forskerutdanning - dr.grad 911369

## 10 års oppfølging av førstegangs psykosepasienter i TIPS-prosjektet

Prosjektansvarlig: **Wenche ten Velden Hegelstad** (wtv@sus.no), Helse Stavanger HF

---

**Første artikkel publiseres i april 2012 i American Journal of Psychiatry: 30.7 % av tidlig intervensjonspasienter var 10 år etter behandlingsstart symptomfri (minst de 6 siste månedene), var i vanlig betalt arbeid, bodde selvstendig, og hadde sosial omgang med venner (=recovered). For ikke-tidlig intervensjonspasientene var denne prosentandelen 15.1 %.**

Sammen med Ullevål Sykehus og Roskilde Amtssykehus (DK) undersøker TIPS-prosjektet ved Stavanger Universitetssykehus langtidseffekten av systematisk tidlig intervensjon på varigheten av ubehandlet psykose (VUP) og langtidsforløp. I Rogaland er det implementert og praktisert systematisk tidlig intervensjon ved psykose gjennom massive informasjonskampanjer og tidlig oppdagelsesteam, mens Ullevål og Roskilde har vært kontrollsektorer. Ved 1, 2, og 5-års oppfølging har pasienter fra tidlig intervensjonssektor hatt gjennomgående lavere symptomnivå enn pasienter fra kontrollsektorene. Det har også blitt vist lavere nivå av suicidal atferd hos tidlig intervensjonspasienter. I prosjektet som her rapporteres står resultater etter 10 års oppfølging sentralt:

År 2008 ble brukt til å organisere og starte opp datainnsamling for 10 års oppfølgingen, se tidligere framdriftsrapport.

301 pasienter var aktuelle for 10-års kontroll, hvorav 134 i Rogaland. Av de 134 i Rogaland er 114 intervjuet og utredet med alle kliniske intervjuer og basale somatiske mål; en undersøkelse på 3 a 4 timer. 60 er i Rogaland utredet nevropsykologisk, ytterligere 1,5-2 timer. Datainnsamling har tatt mye tid, den foregikk i tidsrommet 2009-2010, og dataene er av betydelig kvalitet og vekker internasjonal oppsikt.

Reliabilitetstester er gjennomført mellom sites (sommeren 2011). Tilberedning av datafil er ferdigstilt, datakvalitetssikring, - bearbeidelse og -analyse likeså. Resultater er lagt frem på forskerkonferanser ved UiB i februar og oktober 2010, og på en internasjonal psykoseforskningskonferanse i Amsterdam 2010. En artikkel er akseptert for publikasjon i American Journal of Psychiatry (Hegelstad et al., American Journal of Psychiatry, 2012, in press).

Stipendiaten har fullført to kurs i statistikk her ved SUS/UiS som det vil bli søkt om kan telle med i PhD-utdanningen og har 10 studiepoeng (vektall) til sammen fra dette samt obligatorisk metodekurs for PhD-studenter ved UiB som gir 8 vektall. Har også gjennomført obligatorisk stipendiatsamling på Solstrand oktober 2010, deltatt på Øyerkonferanse, og gjennomført skrivekurs (2 ect) og kurs i genetikk (2 ect). Stipendiaten søker også om godkjenning for vektall i PhD-utdanningen for to populærvitenskapelige foredrag november 2010 (Schizofrenidagene) og 2011 samt en populærvitenskapelig publikasjon i psykologistudentene i Oslo sitt magasin Impuls. Stipendiaten har i 2011 hatt 50 % tid til forskning, finansiert av Helse Stavanger, og skal dette året ferdigstille artikler og avhandling. Resultater vil også bli lagt fram på internasjonal konferanse i USA til høsten.

Forskerutdanning - dr.grad 911531

## **A whole-genome approach to monogenic and type 1 diabetes in children: Copy-number variation and exome screening**

Prosjektansvarlig: **Henrik Underthun Irgens** (henrik.underthun.irgens@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

---

### **Helgenomisk tilnærming til arvelig diabetes og barnediabetes**

**Diabetes er blitt en folkesykdom. Målene for prosjektet er å identifisere nye diabetesgener slik at en kan bedre diagnostikken og finne målrettet og bedre behandling av diabetes.**

Diabetes er en folkesykdom med epidemisk økende forekomst og høy grad av sykkelighet. Nylig har det vært et gjennombrudd når det gjelder identifikasjon av diabetesrisikogener. Selv om genom-vid assosiasjonsstudier av type 2 diabetes har vært vellykket for å finne vanlige gen-varianter assosiert med diabetes, synes verdien begrenset for å kunne predikere utvikling av diabetes og dens komplikasjoner. Kandidatgen og posisjonell kloning av gener som forårsaker monogen diabetes og diabetes type 1B har imidlertid ført til identifisering av minst ti diabetesgener hvor den prediktive verdien er svært høy. I tillegg har flere av disse genene vist seg å kunne føre til målrettet og bedre behandling og dermed redusere komplikasjoner man vanligvis ser ved diabetes. Derfor ønsker vi fortsatt å fokusere på familiestudier og monogen diabetes. Vi har som hypotese at det er uopptagede diabetesgener som kan identifiseres hos pasienter med monogen diabetes og type 1B diabetes ved en systematisk tilnærming med genom-vid kopinummervariantanalyse og dybdesekvensering av eksomet (alle genene). Ved hjelp av våre to nasjonale registre for monogen (MODY) og barnediabetes, ønsker vi å screene utvalgte tilfeller med kopinummervariantanalyse og dybdesekvensering. Vår forskning er tverrfaglig, har en translasjonell tilnærming, passer med Nasjonal strategi for diabetesområdet og drar fordel av FUGE-plattformer og nasjonale registre. Identifisering av nye diabetes gener er viktig for diagnose og kan lede til målrettet og bedre behandling av pasienter med diabetes.

#### **Foreløpige funn:**

Ved systematisk gjennomgang av barnediabetes registeret har en funnet at minimum forekomsten av MODY blant barn med diabetes er 1,3 %. Videre har en funnet forekomsten av MODY i barnebefolkningen er minimum 87,7/million. (Foreløpig upubliserte data.)

Ved heleksom sekvensering og kopinummervariantanalyse har en funnet en rekke gener som er interessante i forhold til arvelig diabetes. Ved gjennomgang av de 9 første familiene der det er gjennomført hel eksom sekvensering har en i 3 familier funnet forklaringen. I en familie førte funnet til bedret behandling ved at en kunne gå fra insulin til sulfunylurea.

Ved kopinummervariantanalyse har en funnet to familier der genet glycogenin 2 er borte. Dette genet ligger på X kromosomet og medfører dermed at menn i disse familiene kan mangle genet fullstendig. En har to varianter av glycogenin i kroppen, der glycogenin 1 er lokalisert i alle celler, mens glycogenin 2 er uttrykt primært i lever. Glycogenin har evnen til å danne en kort kjede av glukose molekyler og initierer således dannelsen av glykogen. En har trodd at glycogenin 2 er viktig for lagring av sukker som glykogen i leveren. Foreløpige undersøkelser tyder imidlertid på at dette ikke er tilfellet. Det viser seg at personer som mangler genet har evne til å mobilisere glukose fra leveren. Immunhistokjemi viser at glycogenin 1 er til stede, mens glycogenin 2 er fraværende. Det har imidlertid vært vanskelig å knytte dette til diabetes, selv om funnet ble gjort i to familier med stor forekomst av diabetes.

#### **Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen**

Barne- og ungdomsdiabetes

(Registeret er en vesentlig datakilde.)

---



## **Strålebehandling ved bløtvevssarkom - betydning for lokal kontroll og prognose.**

Prosjektansvarlig: **Nina Louise Jebesen** (njeb@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### **Betydning av adjuvant strålebehandling ved bløtvevssarkom**

**Prosjektet er basert på et skandinavisk forskningssamarbeid om den sjeldne kreftsykdommen bløtvevssarkom. I prosjektet undersøkes effekter av strålebehandling som tillegg til kirurgi ved lokalisert sykdom. Strålebehandling som tillegg til kirurgi bedrer lokal sykdomskontroll, men hvilken stråledose som er optimal er foreløpig ikke avklart.**

Bløtvevssarkom (bløtvevskreft) er en heterogen gruppe av ondartede svulster som kan forekomme overalt i kroppen og utgår fra ulike typer bløtvev (muskler, fett, bindevev ol.). Forekomst i Norge er ca. 140 nye tilfeller per år. De fleste bløtvevssarkom er lokalisert i ekstremitetene, oftest i låret. Hovedbehandlingen er kirurgi hvor man søker å bevare ekstremiteter (armer, ben) med tilfredsstillende funksjon. Adjuvant strålebehandling er et viktig supplement til kirurgi, og bidrar til å redusere risiko for lokalt tilbakefall. Skandinavisk Sarkomgruppe (SSG) omfatter spesialiserte sarkomsentre i de nordiske landene og utarbeider behandlingsretningslinjer for sarkom, samt leder kliniske behandlingsprotokoller. I 1986 ble et register opprettet for prospektivt å innhente data om alle sarkompasienter i Skandinavia, og registeret inneholder nå informasjon om ca. 10 000 sarkompasienter.

Data fra SSG-registeret var grunnlaget for en longitudinell gransking med hensyn til effekten av strålebehandling som tillegg til kirurgi på lokal tilbakefallsrate. Vår analyse av 1093 pasienter med bløtvevskreft lokalisert i ekstremiteter eller kroppsvegg viste at strålebehandling signifikant forbedret lokal sykdomskontroll, og at nytten av strålebehandlingen øker med økende antall risikofaktorer for lokalt tilbakefall (som for eksempel tumorstørrelse og malignitetsgrad).

Både cellegiftbehandling og strålebehandling har en stadig større betydning innen behandling av bløtvevssarkom. SSG gjennomførte mellom 1998 og 2007 en prospektiv multisenterstudie med postoperativ cellegiftbehandling og akselerert strålebehandling for bløtvevssarkom i ekstremiteter/kroppsvegg med høy risiko for tilbakefall. Til sammen 119 pasienter oppfylte inklusjonskriteriene. Analysene viser oppmuntrende resultater med hensyn på sykdomskontroll og total overlevelse, med et moderat og akseptabelt bivirkningsnivå. Resultatene fra studien er brukt i utformingen av en pågående SSG-studie hvor design av strålebehandling og doser av cellegift er justert i henhold til våre funn.

Der er ikke konsensus om hvilken stråledose som er optimal ved adjuvant behandling av bløtvevssarkom, og behandlingsanbefalinger fra SSG skiller seg noe fra europeiske og nordamerikanske. På bakgrunn av et utvalg bløtvevssarkompasienter fra SSG-registeret som har gjennomgått strålebehandling i tillegg til kirurgi, studeres sammenhengen mellom stråledose og fraksjoneringsregime (daglig stråledose x totalt antall behandlingsdager) og risiko for lokalt tilbakefall. I løpet av 2011 er detaljer om strålebehandlingen innhentet for 462 pasienter fra 5 skandinaviske sarkomsentre: Karolinaska sjukhuset (Stockholm), Sahlgrenska Universitetssjukhus (Göteborg), Universitetssjukhuset i Lund, Rikshospitalet–Radiumhospitalet og Haukeland universitetssjukehus. Statistiske analyser er fullført, og manus er under utarbeidelse.

## Maligne blodsykdommer ved primært Sjögrens syndrom

Prosjektansvarlig: **Svein Joar Auglænd Johnsen** (sveinjoar@hotmail.com), Helse Stavanger HF

---

**Primært Sjögrens syndrom er en autoimmun sykdom som i det vesentlige angriper eksokrine kjertler, det vil si tåre- og spyttkjertler. Den påfølgende betennelsesprosessen medfører ødeleggelse av kjertlene, med påfølgende nedsatt tåre- og spyttproduksjon. En rekke andre organer kan angripes, og kvinner rammes mye hyppigere enn menn.**

Det har gjennom tidene vært brukt en rekke forskjellige kriterier for å stille diagnosen primært Sjögrens syndrom. I 2002 ble det foreslått nye internasjonale kriterier for å stille denne diagnosen. Disse forutsetter at det er gjort standardiserte undersøkelser som viser typiske forandringer med tanke på tåreproduksjon, spyttproduksjon, auto-antistoffer og betennelsesforandringer i spyttkjertler for å stille diagnosen primært Sjögrens syndrom. Vi har gjort en studie i Rogaland og Hordaland som viser at denne tilstanden er sjelden, med en forekomst på 0,05 % i dette området.

Det er beskrevet en overhyppighet av lymfekreft av typen non-Hodgkins lymfom (NHL) hos pasienter med primært Sjögrens syndrom. Det er i midlertidig beskrevet svært varierende forekomst av lymfekreft hos disse pasientene. Målsettingen med mitt doktorgradsarbeid er å undersøke forekomst av og årsaker til at pasienter med primært Sjögrens syndrom utvikler lymfekreft.

For å kunne undersøke hyppigheten av lymfekreft hos disse pasientene har vi kartlagt og laget et register over alle pasienter i Rogaland og Hordaland med primært Sjögrens syndrom diagnostisert etter internasjonalt aksepterte kriterier, og har funnet en forekomst på 0,05 %. Vi har koblet dette registeret med Kreftregisteret, og i Rogaland og Hordaland har vi identifisert 7 (1,6 %) av totalt 443 pasienter med primært Sjögrens syndrom har utviklet lymfekreft i løpet av en observasjonstid på 3813 år. Dette har vi sammenlignet med risikoen i befolkningen generelt, og vi finner da at pasientene med primært Sjögrens syndrom har 9 ganger forhøyet risiko for lymfekreft etter korreksjon for forskjeller ed tanke på kjønn og alder.

Årsaken til at pasienter med primært Sjögrens syndrom utvikler lymfekreft er ikke kjent, men det er kjent at kronisk betennelse over lang tid kan medføre utvikling av en spesiell lymfekrefttype som heter MALT lymfom. Dette er også den krefttypen som er hyppigst ved primært Sjögrens syndrom. Vi tror derfor at det må være den kroniske betennelsen som er årsaken til at disse pasientene utvikler lymfekreft. Den videre planen er å lete etter mekanismer som kan forklare dette.

Vi har sammen med Kreftregisteret forsøkt å identifisere så mange pasienter som mulig med kombinasjon primært Sjögrens syndrom og lymfekreft på landsbasis i Norge. Videre har vi hentet inn vevsprøver som er tatt fra svulster og spyttkjertler fra disse pasientene, og disse vil undersøkes nærmere med avanserte metoder for å lete etter mekanismer som kan forklare utviklingen av lymfekreft. Spyttkjertelprøvene skal undersøkes med tanke på dannelse av lymfeknutelignende betennelsesforandringer. Videre ønsker vi å undersøke svulstene og spyttkjertlene med tanke klonalitet av betennelsescellene, det vil si om betennelsescellene er av forskjellig opphav eller om du har utgangspunkt i bare en celle. Dette vil bli gjort etter standardiserte metoder som brukes i kreftdiagnostikk og som kalles Biomed-2 PCR. Dette arbeidet påbegynnes nå.

Hensikten med prosjektet todelt. Først ønsker vi å avklare hvor hyppig lymfekreft forekommer ved primært Sjögrens syndrom. Videre ønsker vi ved å undersøke spyttkjertelbiopsier med avanserte molekylære metoder med den hensikt å kunne identifisere faktorer og aktiveringsveier som har betydning for kreftutviklingen. Dersom slike faktorer kan påvises vil man i fremtiden kanskje kunne gi utvalgte pasienter forebyggende behandling, for eksempel ved å fjerne B celler med anti-CD20 antistoff.

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Appel S, Eriksson P, Vasaitis L, Kvarnström M, Delaleu N, Lundmark P, Lundmark A, Sjöwall C, Brun J G, Jonsson M V, Harboe E, Gøransson L G, Johnsen S J, Söderkvist P, Eloranta M-L, Alm G, Baecklund E, Wahren-Herlenius M, Omdal R, Rönnblom L, Jonsson R, Syvänen A-C  
Association of EBF1, FAM167A(C8orf13)-BLK and TNFSF4 gene variants with primary Sjögren's syndrome.  
Genes Immun 2011 Mar;12(2):100-9. Epub 2010 sep 23  
PMID: 20861858

---

## Early breast cancer prognostication by genomics and proteomics

Prosjektansvarlig: **Kristin Jonsdottir** (kristin.jonsdottir@sus.no), Helse Stavanger HF

---

### Prognostisk verdi av biologiske markører i brystkreft pasienter

**I Norge får i underkant av 3000 kvinner diagnosen brystkreft hvert år. Av disse pasientene er ca. 60 % lymfeknute negative (LN) og de har en relativ god prognose. Behandling er operasjon og i tillegg gis stråling og medikamenter for å redusere risikoen for tilbakefall. Det er bare 15-25 % av alle LN pasienter som får tilbakefall uten strålebehandling, og bivirkningene av behandlingen kan ikke neglisjeres. Korrekt diagnose er viktig for å unngå under- og overbehandling av brystkreft pasientene.**

Vår forskningsgruppe med professor Jan Baak i spissen har tidligere vist at antall celledelinger (Mitotisk Aktiv Indeks= MAI) i svulstvev er den sterkeste prognostiske faktoren i lymfeknute negative brystkrefter, både for kvinner under 55 år og de mellom 55-70 år. Når protokollen for telling av celledelinger (proliferasjon) følges nøye, har MAI veldig god reproducerbarhet. Metoden er derimot vanskelig å automatisere og våre studier viser at manuell telling kan være unøyaktig når protokollen ikke blir fulgt.

Genetiske forandringer i celler er en viktig del av kreftutviklingen og kommersielle genekspresjons tester for å klassifisere kreftsvulsten, er nå tilgjengelig. Disse testene er basert på mikromatrise teknologi (høykapasitetsanalyse) og fungerer best på RNA isolert fra frosset vev. Dette gjør testene både dyre og vanskelige å tilpasse for alle typer svulster. Flere gener som har betydning på proliferasjon er inkludert i testene. Det er derfor svært interessant å se om slike tester kan forutse tilbakefall bedre enn vår enkle og billige måte å telle proliferasjon på. Vi har utført mikromatriseanalyser på frosset vev fra 95 brystkreftpasienter for å svare på dette spørsmålet, og statistiske dataanalyser pågår i samarbeid med biostatistiker Jørg Assmus, PhD, fra Kompetansesenter for klinisk forskning, Helse Vest. (Artikkel 4)

Myristoylated alanin-rich C kinase substrat Like-1 (MARCKSL1) er et membranbundet protein som er knyttet til spredning av celler, integrin aktivering og eksocytose. I en av våre studier ble 305 lymfeknute negative brystkreft pasienter undersøkt for MARCKSL1 uttrykk ved immunhistokjemi og kvantitativ real-time PCR. Resultatene ble sammenlignet med klassiske prognostiske markører som stadium, østrogen reseptor og proliferasjon. Pasienter med høyt uttrykk av MARCKSL1 proteinet (n = 23) viste en 44 % overlevelse vs. 88 % i gruppen med lavt uttrykk av MARCKSL1 proteinet. Kombinasjonen av MARCKSL1 protein og PPH3 (en proliferasjonsmarkør) har den sterkeste uavhengige prognostisk verdi, sett ut i fra en multivarians analyse. Denne studien viste at MARCKSL1 har en sterk prognostisk verdi i lymfeknute negative brystkreft pasienter med høy proliferasjon. (Artikkel 2)

I 1993 ble det oppdaget at ikke-kodende RNA molekyler spilte en viktig rolle i reguleringen av gener. Disse RNA molekylerne, såkalte mikroRNA, er 21-23 nukleotider i lengde og utgjør den største familien av ikke-kodende RNA molekyler. MikroRNA bidrar til nedbrytingen av budbringer RNA (mRNA) eller hindrer oversettingen av mRNA til protein. Hvilke biologiske prosesser hver av disse deltar i, er fortsatt noe ukjent. Noen mikroRNA har vist seg å fremme kreftutvikling.

I 2010 publiserte vi en artikkel (Artikkel 1) hvor vi presenterte ekspresjon av mikroRNA i lymfeknute negative brystkreftsvulster. Vi brukte mikroRNA mikromatrise teknologi for å undersøke profilen til 103 svulster. Hensikten med studien var å undersøke sammenhengen mellom uttrykk av mikroRNA i forhold til spredning av brystkreften og biologiske markører som i dag brukes til å definere type tilleggsbehandling. Resultatene viste at sammenhengen er sterkest mellom spesifikke mikroRNA og biologiske markører som østrogen reseptor-negative, cytokeratin 5/6-positive eller trippel negative svulster. Disse funnene har vi validerte med andre metoder og i annet materiale, formalinfiksert parafin innstøpt vev. Analysene bekrefter at blant annet mir-505 og mir-106b er sterkt assosiert til proliferasjon i lymfeknute negative brystkreft pasienter. Pågående forskning vil fortelle oss hvor disse mikroRNA er lokalisert i tumorvevet ved hjelp av in situ hybridisering. (Artikkel 3).

## **The effect of electroconvulsive therapy on cognitive functioning - a randomized controlled trial in bipolar depression.**

Prosjektansvarlig: **Ute Kessler** (ute.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **Kognitiv funksjon ved behandling av bipolar depresjon – ECT vs medikamenter**

**Bipolar lidelse er ofte forbundet med et betydelig funksjonstap og nedsatt kognitiv funksjon. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert multisenterstudie der vi sammenligner effekten av elektrokonvulsiv (ECT) og farmakologisk behandling på kognitiv fungering ved terapieresistent bipolar depresjon.**

Bipolar lidelse er en affektiv lidelse, karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet. Tilstanden er forbundet med kognitive vansker, betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Behandlingsalternativene og effekten av disse spesielt ved de depressive fasene er fortsatt utilstrekkelige for mange pasienter. Vi har derfor gjennomført en randomisert kontrollert studie der vi sammenlignet elektrokonvulsiv terapi (ECT) og medikamentell behandling ved terapieresistent bipolar depresjon. Vi har undersøkt effekten av begge behandlingsalternativene på kognitiv fungering. ECT er en effektiv behandlingsmetode ved unipolare alvorlige depresjoner, og antas på bakgrunn av klinisk erfaring å være den mest effektive behandlingen ved bipolar depresjon som responderer dårlig på medikamenter. Sikkerheten ved ECT er godt dokumentert. Kognitive bivirkninger er vanlig i forbindelse med og like etter ECT behandling. Selv om det foreligger studier som viser at ECT ikke gir langvarige kognitive bivirkninger, er dette fremdeles ikke godt nok undersøkt. I studien ble det inkludert 51 pasienter med alvorlig terapieresistent bipolar depresjon. Pasientene ble randomisert til ECT eller til medikamentell behandling og ble undersøkt med tanke på kognitive forandringer like etter behandling og etter seks måneder. Vi bruker nevropsykologiske tester som er designet for repeterte målinger og som er egnet for en symptombelastet pasientgruppe.

Studien er en nasjonal multisenterstudie som utgår fra BRAIN (Bipolar Research And Innovation Network) og Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet).

#### **Status og framdrift**

Inklusjonen av pasienter startet våren 2008 og ble avsluttet våren 2011 med inklusjon av 51 pasienter i den nevropsykologiske delstudien av prosjektet. Det er få studier som undersøkte hvorvidt ECT eventuell kan gi langvarige kognitive bivirkninger. Derfor valgte vi å invitere de inkluderte pasientene til en ny kontroll 2 år etter inklusjonen. Kontrollundersøkelsene vil være avsluttet i 2013. Studien og resultater fra baseline undersøkelsen ble presentert i ulike fora i Helse Vest, nasjonalt og internasjonalt.

#### **3 forskningspublikasjoner i 2011**

Kessler U, Vaaler AE, Schoeyen H, Oedegaard KJ, Bergsholm P, Andreassen OA, Malt UF, Morken G  
Pharmacological versus electroconvulsive therapy in treatment resistant bipolar disorder depression: study protocol of a RCT  
Ninth International Conference on Bipolar Disorder June 9-11, 2011, Pittsburgh, Pennsylvania, USA. Bipolar Disorders, June 2011, Volum 13, Suppl. 1, p 61

Kessler U, Hammar A, Schoeyen H, Morken G, Sundet K, Vaaler AE  
Impact of clinical parameters on neurocognition in therapy resistant depressed bipolar disorder inpatients  
Poster, DGPPN-Kongress 2011, Berlin

Kessler U, Schoeyen H, Vaaler AE, Ødegaard KJ, Bergsholm P, Andreassen OA, Malt UF, Morken G, Hammar A, Sundet K  
Neurocognitive profiles in therapy resistant depressed bipolar disorder inpatients  
Frie foredrag, Psykiatriveka Stavanger, 23.3.2011

## **Nye biologiske markører for aggressiv brystkreft, med vekt på molekylær klassifikasjon og tumor-vaskulær interaksjon**

Prosjektansvarlig: **Gøril Knutsvik** (goeril.knutsvik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

**Prosjektets formål er å kartlegge biologiske markører for aggressiv brystkreft med fokus på proliferasjon og molekylær klassifikasjon. Dette kan bidra til mer målrettet og individuell behandling. Problemstillingene studeres i et retrospektivt materiale av brystkreftpasienter diagnostisert ved mammografiscreening.**

### **Bakgrunn:**

Brystkreft er den hyppigste kreftsykdommen hos kvinner og utgjør om lag 23 % av all kreft hos kvinner. Primærbehandling er operasjon hvor hele eller deler av brystet fjernes. Tilleggsbehandling i form av cellegift, stråling og hormonbehandling benyttes i undergrupper for å unngå tilbakefall. Cellegift har mange og til dels alvorlige bivirkninger, bedre markører for å velge ut rett pasient til rett behandling og dermed å unngå overbehandling er viktig.

Gjennom de siste 10 år er det vist at brystkreft kan klassifiseres molekylært og på tvers av morfologiske diagnoser. Man har definert ulike markører for disse subgruppene, og det har spesielt vært fokus på de mer aggressive undergrupper så som basaloid fenotype og luminal B. Kjente prognostiske faktorer for brystkreft er eventuell spredning til lymfekjertler i armhulen, tumors størrelse og tumors histologiske grad. Videre er det vist at antall kreftceller i celledeling har betydning for prognosen. Behandling med kjemoterapi kan gi øket overlevelse hos pasienter som har kreftsvulster med høy celledeling. På bakgrunn av dette har Norsk Brystcancer Gruppe (NBCG) kommet med nye nasjonale retningslinjer fra 2010 hvor Ki-67, en markør for celledeling blir benyttet. Pasienter med kreftsvulster som har høy celledeling kan nå få tilleggsbehandling i form av cellegift (Taxaner).

### **Materiale/metode:**

Vi har samlet inn vevsmateriale fra 560 pasienter diagnostisert med brystkreft ved Mammografiprojektet i Hordaland fra 1996-2003. Vi ønsker å undersøke om det er faktorer i svulstvevet som kan identifisere de aggressive svulstene som trenger tilleggsbehandling. I første delarbeidet fokuserer vi på 2 celledelingsmarkører Ki-67 og Phosphohistone H3 (PHH3). Tynne snitt fra svulstvevet blir farget med Ki-67 og PHH3 og deretter vurdert med mikroskopi. Proliferasjon blir også vurdert ved å telle mitoser på HE-snitt. Videre har vi registrert kliniske data som omfatter svulstens størrelse og eventuell spredning til lymfekjertler i armhulen. Ved så å følge hvordan tilstanden utvikler seg hos den enkelte pasient kan vi beregne hvilken grad av proliferasjon som kan forutsi et godartet eller mer aggressivt forløp.

Vi er nå i ferd med å gjøre opp status på materialet, manuskript er under utarbeidelse.

Forskerutdanning - dr.grad 911444

## Analyse av blandede DNA chromatogrammer og anvendelsen av dette i medisinsk mikrobiologi

Prosjektansvarlig: Øyvind Kommedal (oyvind.kommedal@isentio.com), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene.

### Dyrkningsuavhengig påvisning av bakterier hos infeksjonspasienter Påvisning av bakterie-DNA i prøver fra pasienter med alvorlige infeksjoner gjør det mulig å identifisere bakterier uten å måtte dyrke dem i laboratoriet først. Vi har videreutviklet denne metodikken slik at den nå er nyttig hos langt flere pasienter enn tidligere.

Å kunne påvise og identifisere bakterier i pasientprøver uten å behøve å dyrke dem først er meget nyttig hos pasienter som har fått en eller flere doser med antibiotika før prøven ble tatt. Det er også nyttig i forhold til en lang rekke mikrober som er sårbare for kulde og oksygen og for bakterier med helt spesielle vekstkrav som for eksempel Chlamydia og Mycoplasma arter.

Vi påviser og leser bakterie-DNA i pasientprøver med en metode som kalles direkte sekvensering. Tidligere kunne man bare tolke et funn av bakterie-DNA i prøver som inneholdt en enkelt bakterieart. Som de eneste i verden har vi utviklet og kommersialisert et databasert DNA-analyse verktøy (RipSeq) som gjør det mulig å tolke en blanding av DNA fra flere ulike bakterie arter. Dette er avgjørende i forhold til en lang rekke alvorlige infeksjoner som ofte forårsakes av mer enn en bakterie. Eksempler på dette kan være infeksjoner i hjernen, i leveren eller i lungehulen. Disse pasientene har ofte fått antibiotika før man får tatt de nødvendige prøver og tradisjonell diagnostikk som baserer seg på dyrkning av levende bakterier blir dermed svært upålitelig og tidvis misvisende.

Våre studier viser at ved alvorlige infeksjonstilstander der pasienten har fått antibiotika før prøvetaking bør direkte sekvensering alltid anvendes. Vi har sett på over 250 pasientprøver og vist en rekke ganger at sekvensering alene finner bakterier som har direkte konsekvenser for behandling av pasienten. I tillegg har vi vist for flere typer infeksjoner at disse er mer komplekse enn det man tidligere har antatt basert på dyrkningssvar alene. Dette kan få konsekvenser for de generelle antibiotikaretningslinjene, det vil si den behandlingen man velger basert på erfaring før man har fått svar fra laboratoriet.

Vi har også arbeidet med å optimalisere selve sekvenseringsprosessen. Vi blant annet vist at det for komplekse infeksjoner ikke er tilstrekkelig med en enkelt sekvenseringsreaksjon som skal finne alle bakterier, men at man heller bør fordele deteksjonen på ulike sekvenseringsreaksjoner. Når vi testet dette på et utvalg alvorlige blandingsinfeksjoner fant vi 80 % flere bakterietyper med den nye fremgangsmåten. Vi har også arbeidet med alternativt primer design (dual priming oligonucleotides) for å unngå co-amplifikasjon av humant DNA når vi amplifiserer det bakterielle 16S genet fra pasientprøver (cross-kingdom amplification). Co-amplifikasjon av humant DNA er et stort problem og kan føre til både falskt negative og falskt positive prøvesvar.

Medisinsk mikrobiologi bør ha som mål å bli så pålitelig at svarene kan brukes til å skreddersy behandlingen for den enkelte pasient. Dette er viktig for å redusere antibiotikabruken og dermed faren for resistensutvikling, men også for å kunne redusere forekomsten av bivirkninger hos pasientene. Våre studier viser at tradisjonell dyrkningsbasert diagnostikk på langt nær er godt nok alene og at optimal bruk av DNA sekvenseringsutstyr som allerede finnes på de fleste universitetssykehus kan ta diagnostikken et langt og viktig skritt videre.

Publikasjon submittet 2011: Dual-priming oligonucleotides for broad-range amplification of the bacterial 16S rRNA gene directly from human clinical specimens. Øyvind Kommedal, Keith Simmon, Dilek Karaca, Nina Langeland, Harald G. Wiker. Journal of Clinical Microbiology

#### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Kommedal Oyvind, Lekang Katrine, Langeland Nina, Wiker Harald G  
Characterization of polybacterial clinical samples using a set of group-specific broad-range primers targeting the 16S rRNA gene followed by DNA sequencing and RipSeq analysis.  
J Med Microbiol 2011 Jul;60(Pt 7):927-36. Epub 2011 mar 24  
PMID: 21436365 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911442

## Kan hjertefunksjonen og kliniske symptomer hos hjertesviktpasienter bedres ytterligere ved optimalisering av pacemakerbehandling

Prosjektansvarlig: **Hans Morten Kristiansen** (hans\_morten\_kristiansen@hotmail.com), Helse Bergen HF

**Hjertesvikt rammer 2-3 % av den eldre befolkningen og ca. en firedel av disse har ledningsforstyrrelser i venstre ventrikkel. Mange av hjertesviktpasientene har besværlige symptomer og redusert levesteutsikt. Rutinebehandling av disse pasientene er hjertesviktmedikasjon og resynkroniseringsbehandling med biventrikulær pacemaker (CRT).**

Kardial resynkroniseringsbehandling hos selekterte hjertesviktpasienter gir en bedret 3 års overlevelse på 40 % sammenliknet med medikamenter alene. Til tross for dette er det 30-40 % som ikke responderer på behandlingen. Studier har vist at dersom en påviser faseforskjøvet sammentrekningsmønster av venstre ventrikkel (mekanisk dyssynkroni), elektrisk dyssynkroni, gunstig ledningsplassering av venstre ventrikkelledning og innstilling av pacemakeren postoperativt kan bedre responsraten på behandlingen. Det er imidlertid usikkert hva lokaliseringen av høyre ventrikkelledning har å si for pasienter med biventrikulær pacemaker. Høyre ventrikkelledning plasseres vanligvis i apeks eller i septale deler av høyre ventrikkel. I dette prosjektet ønsker vi å studere effekten av to valgte plasseringer av høyre ventrikkelledning hos hjertesviktpasienter som får kardial resynkroniseringsbehandling.

De elektrofysiologiske egenskapene og komplikasjonene forbundet med høyre ledningsplassering i apex og septum av høyre ventrikkel er retrospektivt studert hos 235 pasienter som har fått kardial resynkroniseringsbehandling ved vår avdeling. Data fra denne studien er akseptert til publikasjon.

Til en gruppe pasienter som er selektert til kardial resynkroniseringsbehandling har vi prospektivt randomisert høyre ventrikkels ledningsplassering, enten til apeks eller til høy bakre septal plassering. Preoperativt har vi foretatt avanserte ultralydundørsøkelser av hjertet for å påvise mekanisk dyssynkroni, fysiske funksjonstester med 6 minutters gangtest og evaluering av deres hjertesviktsymptomer. Basert på ultralydundørsøkelsen har vi analysert sammentrekningsmønsteret av venstre ventrikkel for best mulig plassering av venstre ventrikkelledningen. Peroperativt har vi målt elektrisk dyssynkroni mellom ventrikkelledningene. Postoperativt har vi gjort ultralydundørsøkelser med ulike innstillinger av pacemakeren for å oppnå best mulig hjertepumpefunksjon.

Vi har inkludert 104 hjertesviktpasienter til kardial resynkroniseringsbehandling. Åttifem pasienter fikk høyre ventrikkelledning randomisert enten til høy bakre septal eller apikal plassering. Nitten hjertesviktpasienter med kronisk pacemaker ble oppgradert til biventrikulær pacemaker og følger samme kontrollopplegg. De inkluderte pasienten følges poliklinisk med ultralydundørsøkelser, og hjertefunksjonen, samt mekanisk dyssynkroni vurderes ut i fra ultralydfilmene. To vitenskapelige artikler fra disse dataene er akseptert til vitenskapelig publikasjon.

Opplæringsdelen ble fullført i 2011. Tre vitenskapelige forskningspublikasjoner ble presentert i 2011. Tre vitenskapelige artikler ble i 2011 akseptert til publikasjon. Innlevering av PhD og disputas er planlagt i 2012.

### 3 forskningspublikasjoner i 2011

Kristiansen HM, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerestrand S.  
A Randomized Comparison of Mechanical Dyssynchrony and Hemodynamic Response in RV-A versus RV-HS in CRT. Europace 2011, Madrid, Spain.

Kristiansen HM, Hovstad T, Vollan G, Keilegavlen H, Faerestrand S.  
Interventricular Lead Electrogram Delay and Interlead Distance in a Randomized Study of RV-A versus RV-HS in CRT. Heart Rhythm 2011, San Francisco, USA.

Kristiansen HM, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerestrand S.  
A Randomized Study of Mechanical Dyssynchrony and Hemodynamic Effects in RV-A versus RV-HS in CRT. Heart Rhythm 2011, San Francisco, USA.

## Evidensbasert bruk og nytte av koagulasjonsanalyser

Prosjektansvarlig: **Ann-Helen Kristoffersen** (ann.kristoffersen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Doktorgradsprosjektet fokuserer på koagulasjonsanalyser og hvordan rekvirentene tolker og følger opp analyseresultater og hvilke konsekvenser laboratorieresultatene har for pasientene. I to studier undersøkes INR monitorering ved behandling med vitamin K antagonister (VKA) og i en studie undersøkes hvordan ulike koagulasjonsanalyser endres i svangerskapet.**

Første del (INR og VKA): I første og andre artikkel ble sykehistorier vedrørende pasienter som behandles med VKA brukt til å belyse ulike problemstillinger ved denne behandlingen. I den første studien ble to sykehistorier med påfølgende spørsmål sendt til leger i allmennpraksis i Norge (1). Sykehistoriene omhandlet en pasient med kunstig hjerteklaff og stabil antikoagulasjon og en annen pasient med blodpropp i lunge, høy INR og økt blødningsrisiko. Legene svarte på spørsmål vedrørende videre oppfølging med INR analysering og videre dosering av warfarin. Konklusjonen av den første studien var at det manglet detaljerte og praktiske anbefalinger, og at dette kunne medvirke til den store variasjon i hva legene svarte. Våren 2010 ble to nye sykehistorier sendt til leger i 13 land (inkl. Norge). Organisering og oppfølging av pasienter som behandles med VKA er noe forskjellig i ulike land, og resultatene ble derfor sammenlignet både mellom land og mellom ulike spesialiteter. I begge studiene fikk legene som deltok tilsendt en tilbakemelding der de fikk en sammenligning av egne svar med resultatene fra de andre legene i eget land. Rapporten inneholdt også informasjon om hva ulike guidelines anbefaler for problemstillingene i de to studiene. Studie 1 er publisert og studie 2 er sendt inn til fagfelleevaluering (submitted).

Andre del (koagulasjonsanalyser i svangerskapet): Konsentrasjonen av en del koagulasjonsfaktorer endrer seg i løpet av svangerskapet. Disse endringene skjer i normale svangerskap, og gjør det vanskelig å tolke resultatene av enkelte koagulasjonsanalyser ved mistanke om svangerskapskomplikasjoner. Vi ønsker i denne undersøkelsen å beskrive variasjonene av ulike koagulasjonsparametere i svangerskapet og etter fødsel. Variasjonen hos en enkelt gravid kaller vi "intra-individuell biologisk variasjon". For å kunne beregne denne variasjonen er det analysert blodprøver fra friske gravide tatt ved ulike tidspunkt utover i svangerskapet samt etter fødsel. Det er også tatt blodprøver av ikke-gravide kvinner som er analysert på de samme parametrene for å sammenligne variasjonen hos gravide og ikke-gravide kvinner. Den intra-individuelle variasjonen vi finner kan brukes til å vurdere hvilke forskjeller vi må ha mellom påfølgende prøver for å kunne si noe om sannsynligheten for at forskjellen vi finner er en del av den normale variasjonen. Vi kan se om en gravid kvinne følger sin forventede "normale" utvikling i konsentrasjonen av ulike koagulasjonsparametere. Vi bruker en metode som kalles "Multiples of the median" (MoM), der man uttrykker laboratorieresultatet som en andel av en normal medianverdi ved ulik svangerskapslengde hos friske gravide. Et manuskript vedrørende D-dimer i svangerskapet er sendt inn til fagfelleevaluering (submitted) og det pågår arbeid med to artikler til ut fra denne studien.

(1) Kristoffersen AH, Thue G, Sandberg S. Postanalytical external quality assessment of warfarin monitoring in primary healthcare. *Clin Chem* 2006;52:1871-8

### 1 forskningspublikasjon i 2011

Kristoffersen AH, Thue G, Ajzner E, Claes N, Horvath AR, Leonetti R, Kallion K, Kitchen D, Kitchen S, Kutt M, Meijer P, Muller M, Nilsson E, Perich C, Plum I, Rogic D, Tirimacco R, van der Meer FJM, Watine J, Sandberg S.  
How do clinicians monitor treatment with vitamin K antagonists: An international survey.  
ISTH congress, Kyoto, Japan 2011



Forskerutdanning - dr.grad 911449

## **Radiological indices of hip dysplasia and osteoarthritis at skeletal maturity in the 1989 Bergen Birth Cohort: associations with neonatal hip dysplasia, childhood growth and genetic predisposition**

Prosjektansvarlig: **Lene Bjerke Laborie** (lenebj80@hotmail.com), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

---

### **Røntgen tegn på medfødt hofteledds dysplasi hos unge voksne**

**Medfødt hofteledds dysplasi (HD) sees hos rundt 3 % av nyfødte. Tidlig diagnose er viktig fordi tilstanden ubehandlet senere kan føre til alvorlige problemer som at hoften går ut av ledd, og/eller slitasjegikt i ung voksen alder. Ultralyd av hoftene er viktig for diagnose, oppfølging og behandling av HD.**

Forskningsgruppen "Hofte-89" er et samarbeid mellom barneradiologi og -ortopedi, og ledes av Seksjonsoverlege Barneradiologi / Professor Karen Rosendahl og seksjonsoverlege Barneortopedi / Professor Lars B. Engesæter. Vi er 3 phd-stipendiater, samt samarbeid med en epidemiolog og en statistiker ved Great Ormond Street Hospital for Children i London.

HD hos unge voksne er en viktig indikator på slitasjegikt i hoftene.

Nyfødte med HD kan vellykket behandles med pute i noen måneder. Behandlingen kan imidlertid medføre komplikasjoner, og det er derfor ønskelig å finne de beste kriterier for behandling og oppfølging av tilstanden.

På verdensbasis er det kun publisert to randomiserte undersøkelser som evaluerer effekten av ulike ultralyd-screening strategier på forekomsten av senoppdaget HD; en fra Bergen og en fra Trondheim. Vår 18-års oppfølgings-studie er den første langtids-oppfølgningen, og vil gi betydelig ny kunnskap om hofteleddets utvikling og om grunn hofteskål i nyfødtp perioden gir økt risiko for utvikling av tidlig slitasjegikt.

I aktuelle studie inviterte vi i 2007-2009 alle dem som inngikk i den randomiserte undersøkelsen født i 1989 (n=4006), samt alle barn født i 88-90 perioden som hadde umodne eller dysplastiske hofteledd (n= 503). Totalt 2406 (53.4 %) 18-19 åringer møtte. Oppfølgingskonsultasjonen inneholdt undersøkelse av høyde, vekt, hoftebevegelser og generell leddbevegelse, utfylling av standardiserte spørreskjema, 2 røntgenbilder av hofteleddene, samt spyttprøve for DNA-testing av aktuell hoftesykdom. Vi har også innhentet vekstdata fra helsestasjonsundersøkelser i barne- og ungdomsalder. I tillegg innhenter vi opplysninger om barnas fødselsvekt, fosterleie, risikofaktorer for HD, og kliniske funn ved hofteundersøkelsen i nyfødtp perioden fra Medisinsk Fødselsregister (MFR). Lav-dose-røntgenteknikk og strålingsbeskyttelse ble benyttet, og prosjektet er godkjent av etisk komité.

Hovedmålsettingene med studien vår er å undersøke om et nyfødt barn med dysplastisk hofteledd (bedømt med ultralyd) har øket risiko for utvikle begynnende slitasjegikt i hofteleddet som 18-åring (bedømt med røntgen målinger) enn nyfødte med umodne eller normale hofteledd. Altså å sammenholde ultralydfunn ved fødsel med røntgenfunn ved moden skjelett alder. Dette er aldri tidligere gjort!

V vil også klargjøre om normale hofter ved fødsel (bedømt klinisk og ultralydmessig) likevel kan utvikle hofteledds dysplasi i løpet av barneårene. I tillegg vil vi undersøke effekten av generell og selektiv ultralydscreening versus klinisk screening alene på forekomsten av hofteledds dysplasi ved 18-års alder og forekomst av komplikasjoner til putebehandling av nyfødte. Videre vil vi undersøke forekomst av radiologiske tegn til andre gjennomgåtte barnehofte lidelser, som epifysiolyse og Calvé-Legg-Perthes. Vi ser også på ulike radiologiske tegn til det ganske nye konseptet femoroacetabulær impingement, som regnes å være en medvirkende årsak til osteoartritt. Impingement innebærer en suboptimal bevegelse av hoftekulen inne i hofteskålen grunnet anatomiske forhold enten på lårhalsen eller i hofteskålen, og prevalensene av disse funnene ble publisert i tidsskriftet Radiology i sommer. Vi

---

har benyttet et nytt digitalt røntgenmåleprogram for å måle over 2000 røntgenbilder mht. dysplasi, og jobber med å videreutvikle dette for å kunne måle spesifikke mål på impingement. Vi vil også se på sammenhenger mellom impingement og dysplasi.

#### **4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Lehmann Trude G, Engesæter Ingvild Ø, Laborie Lene B, Rosendahl Karen, Lie Stein Atle, Engesæter Lars B  
In situ fixation of slipped capital femoral epiphysis with Steinmann pins.  
Acta Orthop 2011 Jun;82(3):333-8. Epub 2011 apr 20  
PMID: 21504367

Laborie Lene B, Lehmann Trude G, Engesæter Ingvild Ø, Eastwood Deborah M, Engesæter Lars B, Rosendahl Karen  
Prevalence of radiographic findings thought to be associated with femoroacetabular impingement in a population-based cohort of 2081 healthy young adults.  
Radiology 2011 Aug;260(2):494-502. Epub 2011 mai 25  
PMID: 21613440 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Engesæter Ingvild Ovstebø, Laborie Lene Bjerke, Lehmann Trude Gundersen, Sera Francesco, Fevang Jonas, Pedersen Douglas, Morcuende José, Lie Stein Atle, Engesæter Lars Birger, Rosendahl Karen  
Radiological findings for hip dysplasia at skeletal maturity. Validation of digital and manual measurement techniques.  
Skeletal Radiol 2011 Sep. Epub 2011 sep 25  
PMID: 21946945

Lehmann Trude G, Engesæter Ingvild Ø, Laborie Lene B, Lie Stein Atle, Rosendahl Karen, Engesæter Lars B  
Total hip arthroplasty in young adults, with focus on Perthes' disease and slipped capital femoral epiphysis.  
Acta Orthop 2011 Nov. Epub 2011 nov 23  
PMID: 22112152

#### **5 forskningspublikasjoner i 2011**

Engesæter IØ et al  
Prevalence of Hip Dysplasia in 18-Year-Old Norwegians  
London IPR 2011

Lehmann TG et al  
Frequencies of 3 longitudinal dysplasia phenotypes based on sonographic assessments in the newborn and radiological assessments  
London IPR 2011

Laborie LB et al  
Long term effects of different ultrasound screening strategies for DDH  
International Congress of Pediatric Radiology (IPR) London 2011

Laborie LB et al  
New research that might inform screening policies for DDH  
Task Force DDH IPR 2011

Laborie LB et al  
Acetabular Immaturity and Dysplasia in Young Adults  
European Congress of Radiology Wien mars 2011

Forskerutdanning - dr.grad 911613

## **A proteomic approach to mechanisms for chronic fatigue**

Prosjektansvarlig: **Eivind Larssen** (el@iris.no), Helse Stavanger HF

---

**Prosjektet går ut på å finne mekanismer for kronisk fatigue ved hjelp av proteomiske metoder. Våre verktøy er kromatografi og massespektrometri. Vårt råmateriale er cerebrospinalvæske.**

Kronisk fatigue er en tilstand som rammer over 80 % av mennesker som har en autoimmun sykdom. Årsaken til dette er ikke kjent. Forskning tyder på at det er andre mekanismer som gjør seg gjeldene ved denne tilstanden enn ved autoimmune tilstander. Det er nærliggende å tro at det er mekanismer i hjernen som er årsak til kronisk fatigue og at dette vil gjenspeiles i cerebrospinalvæsken (CSF) som omkranser hjerne og ryggmarg. Molekylære endringer fra normalaktivitet i hjernen vil trolig kunne detekteres i CSF. Dette fordi molekyler krysser blod-hjerne barrieren.

CSF er en klar væske med ett proteininnhold på 0,2-0,5 mg/ml. De 4 mest dominerende proteinene i CSF utgjør mer enn 80 % av totalprotein i væsken. For å kunne detektere og identifisere proteiner av interesse, som ofte finnes i lave konsentrasjoner i CSF, må de dominerende proteinene fjernes.

Vi har utviklet et "High Abundance Protein" depletion system (HAP depletion system). Et automatisert system som fjerner 7 av de mest dominerende proteinene i CSF, og som samler opp fraksjonen som inneholder de resterende proteinene.

Vi har festet antistoffer mot de 7 mest dominerende proteinene til partikler (toyoppearl) og pakket disse i en kromatografisk kolonne. Denne blir så koblet til en væskekromatograf, som igjen er koblet til en "switch" ventil, en C18-trap kolonne, en sekundær pumpe og en fraksjonssamler.

Oppsamlet proteinfraksjon blir så trypsinert før identifisering på massespektrometer (LTQ-Orbitrap). Har brukt tid på trypsineringsmetode og for å få denne reproducerbar. Har kommet fram til at trypsinering i 80 % acetonitrile i 1 time gir veldig reproducerbare resultater.

Semikvantitative analyser av proteindata er gjort med hjelp av "spectral counts"

Hvert steg i analysen har blitt validert med tanke på reproducerbarhet. Optimaliserings- og valideringsperioden er nå inne i siste fase og pasientprøver vil bli analysert på disse systemene om kort tid.

Forskerutdanning - dr.grad 911642

## **Quality and safety within elderly health and care services - the role of transitions and interactions**

Prosjektansvarlig: **Kristin Laugaland** (kristin.a.laugaland@uis.no), Helse Førde HF

Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

### **Sikkerhet innen eldrefeltet - samhandling og overganger**

**God samhandling mellom helsetjenestene og helsepersonell er avgjørende for kvaliteten på pasientbehandling og pasienthelse.**

I årene fremover vil tallet på eldre øke kraftig. Stadig flere eldre med sammensatte helseproblemer vil medføre økende behov for samhandling mellom ulike tjenestenivå og personellgrupper. Sviktende samhandlingen kan gi uønskede hendelser, et dårligere helsetilbud, unødvendige innleggelse på sykehus, for tidlig utskrivelse, misnøye blant pasienter og pårørende og mangelfull oppfølging.

Det foreligger begrenset forskning innen samhandlingsfeltet i norsk sammenheng. Forskning innen feltet har primært vært opptatt av overføringer innenfor spesialisthelsetjenestene og i mindre grad på tvers av ulike tjenestenivå og innen primærhelsetjenesten. Eksisterende forskning avdekker imidlertid at fare for svikt er til stede i samhandlingen mellom fastlege, omsorgstjeneste og sykehus, der ansvar for pasient eller bruker overføres fra et sted til et annet. I følge internasjonal forskning opplever en av fem pasienter en uønsket hendelse knyttet til overgangen fra sykehus til hjem. Alvorlighetsgraden av hendelsene varierer fra unormale blodprøver og laboratorieverdier til uførhet og død.

Legemiddelrelaterte hendelser dominerer, hvor eldre representerer en sårbar og utsatt pasientgruppe ofte grunnet komplekse medikamentregimer. Det fremkommer i forskningslitteraturen at så mye som to tredjedeler av de uønskede hendelsene kunne vært unngått om de hadde blitt oppdaget på et tidligere tidspunkt.

Mangelfull kommunikasjon og dokumentasjon er sentrale utfordringer påpekt i forskningslitteraturen. Viktig informasjon om symptomer, medikamenter, behandling og oppfølging følger ikke alltid pasientene ved innleggelse eller utskrivelse fra sykehus. Forskning avdekker videre at informasjonsoverføringen i flere tilfeller kan være mangelfull og dermed utgjøre en helserisiko for pasientene, da viktige opplysninger står i fare for ikke å bli fulgt opp. Forskning indikerer også at svikt i samhandlingen i flere tilfeller skyldes uklare ansvarlinjer mellom tjenestenivå og en manglende helhetlig forståelse av hele behandlingsforløpet pasienten skal igjennom.

Doktorgradsprosjektet har fokus på sikkerhet i behandling, pleie og omsorg av eldre i grensesnitt mellom ulike helsetjenester og helsepersonell og inngår i et større forskningsprosjekt ved Universitetet i Stavanger om kvalitet og sikkerhet innen eldrefeltet.

Formålet med doktorgradsprosjektet er å synliggjøre kjennetegn på trygg overføring og samhandling mellom sykehus og kommunehelsetjenesten i forbindelse med utskrivelse av eldre pasienter (>75), samt utvikle en praktisk guide for sikre overføringer. Prosjektet har fokus på pasientsikkerhet og hvordan denne blir ivaretatt når pasienter skrives ut fra sykehus til kommunehelsetjeneste (sykehjem eller egen bolig med hjemmesykepleie). Prosjektet vektlegger helsepersonells, pasienters og pårørendes erfaringer og opplevelser knyttet til slike overføringsprosesser. Datainnsamlingen i prosjektet starter våren 2012 og baserer seg på deltakende observasjon av utskrivelsesprosessen samt individuelle intervjuer med pasienter, pårørende og helsepersonell.

#### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Laugaland K, Aase K, Barach P

Addressing risk factors for transitional care of the elderly - literature review

Healthcare Systems Ergonomics and patient safety 2011- albolino et al. (eds) 2011 Taylor @ Francis Group, London, ISBN 978-0-415-68413-2

## **Kognitiv svikt ved revmatisk sjukdom**

Prosjektansvarlig: **Maria Boge Lauvsnes** (mariaboge@hotmail.com), Helse Stavanger HF

---

**Kognitive forstyrrelser (reduisert hukommelse, konsentrasjonsevne og orienteringsevne) er utbredt ved mange autoimmune (revmatiske) sykdommer og årsaksmekanismene til det er ukjente. I dette prosjektet ønsker vi å undersøke en av de foreslåtte mekanismene for utvikling av kognitiv svikt.**

Musestudier har vist en sammenheng mellom kognitiv forstyrrelse og antistoffer mot en nervereseptor i hjernen, nærmere bestemt ei undergruppe av glutamatreseptorene; NR2, en slik sammenheng er også gjenfunnet i flere studier med pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE), men resultatene fra menneskestudier er ikke entydige. Videre har musestudier vist at denne type antistoffer kan gi krymping av en hjernestruktur forbundet med kognitiv funksjon (hippocampus). Jeg har i høst publisert en oversiktsartikkel der jeg legger fram aktuell kunnskap om kognitiv svikt ved SLE med særlig fokus på NR2-antistoff som en mulig mekanisme.

Av de fleste pasienter med SLE og primært Sjøgrens syndrom (PSS) i Sør-Rogaland, samt ei kontrollgruppe med friske personer, har vi utført meget omfattende tester med tanke på å avdekke kognitiv svikt, blodprøver, tapping av ryggmargsvæske og MRI av hjernen. Vi har optimalisert en metode for å undersøke forekomst av anti-NR2-antistoff i blod og ryggmargsvæske hos pasientene våre. Videre har vi analysert MR-bildene og målt volum av hippocampus ved hjelp av voksel-basert morfometri hos pasientene og kontrollene. Jeg holder nå på med statistiske analyser der jeg ser på om vi kan finne en sammenheng mellom forekomst av antistoff, nedsatt volum av hippocampus og kognitiv svikt hos våre SLEpasienter og å sammenfatte resultatene til en artikkel. Jeg gjør også analyser for å se om den foreslåtte mekanismen for kognitiv svikt hos SLEpasienter også kan være en av mekanismene for kognitiv svikt hos pasientene med primært sjøgren syndrom.

Det er i dag ingen behandling for kognitive forstyrrelser hos pasienter med autoimmune sykdommer. Identifisering av årsaksmekanismer for kognitiv svikt kan bane veien for terapeutiske forsøk med medikamenter som blokkerer NR2 antistoffenes funksjon og vil kunne ha stor betydning for pasientene.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Lauvsnes Maria B, Omdal Roald  
Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies.  
J Neurol 2011 Sep. Epub 2011 sep 10  
PMID: 21909801 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

## **Kognitiv atferdsterapi som forberedelse til kirurgisk behandling av overvekt. En randomisert kontrollert studie.**

Prosjektansvarlig: **Haldis Økland Lier** (hjol@helse-bergen.no), Helse Fonna HF

---

### **Pre- og postoperativ kognitiv terapi ved sykkelig overvekt**

**I dette prosjektet kartlegger vi forekomst av psykisk lidelse og livskvalitet hos pasienter som gjennomfører kirurgisk behandling av overvekt. I tillegg undersøkes effekt av et pre- og postoperativ psykologisk behandlingsprogram med fokus på støtte til å etablere og vedlikeholde hensiktsmessig livsstil.**

Kirurgisk behandling blir i økende grad anbefalt som behandling av sykkelig overvekt. Det er dokumentert vekttap, bedring av fedmerelatert sykdom, bedring av livskvalitet og økt langtidsoverlevelse ved behandlingen. Et godt behandlingsresultat er avhengig av at pasienten etablerer og vedlikeholder en hensiktsmessig livsstil med tanke på spisevaner og fysisk aktivitet. Det er tidligere funnet sammenheng mellom deltakelse i støttegrupper etter kirurgisk behandling og oppnådd vekttap.

141 pasienter som var på venteliste til kirurgisk behandling av overvekt ved Haugesund sykehus deltar i denne studien. 49 % hadde psykisk lidelse før kirurgisk behandling. 69 % ønsket å delta i det psykologiske behandlingsprogrammet før og etter kirurgi. Pasientene som ikke ønsket å delta hadde høyere forekomst av psykisk lidelse enn de som ønsket å delta. De som ville delta ble ved "loddrekning" delt in i en gruppe som gjennomførte behandlingsprogrammet og en kontrollgruppe som ikke fikk forberedelsesprogrammet. Behandlingsprogrammet bestod av seks gruppesamlinger før og to etter kirurgisk behandling, der en gjennom undervisning, trening på ferdigheter i problemløsning, dagbokskrivning for mat og trening og øvelser i bevisst oppmerksomhet ville styrke pasientenes tro på egen mestring av overvekten.

127 pasienter gjennomførte kirurgisk behandling, og 91 pasienter deltok på oppfølgingsundersøkelse etter et år. Et år etter kirurgisk behandling var gjennomsnittlig vekttap 44.5 kilo, 74 % hadde etablert en måltidsrytme med hyppige og små måltid, 87 % tok vitaminer som anbefalt, men bare 37 % hadde regelmessig og tilstrekkelig nivå av fysisk aktivitet (anbefaling: moderat fysisk aktivitet i gjennomsnitt en halv time daglig). Ved et års oppfølging var det ingen forskjell i vekttap, spisevaner eller nivå av fysisk aktivitet blant pasienter som hadde deltatt i det psykologiske behandlingsprogrammet og de som ikke hadde deltatt.

18 % av pasientene hadde en psykisk lidelse et år etter kirurgisk behandling. Pasienter som hadde psykisk lidelse før kirurgi og pasienter som rapporterte høyt nivå av skam før kirurgi hadde en klar økning av risiko for psykisk lidelse et år etter kirurgi. Pasienter uten psykisk lidelse etter kirurgi rapporterte livskvalitet omtrent som normalbefolkningen, mens de med psykisk lidelse etter kirurgi hadde redusert livskvalitet sammenlignet med normalbefolkningen.

Vi er nettopp ferdig med datainnsamling fra to års oppfølging. Tidligere studier har vist at psykisk lidelse som vedvarer etter behandling har en negativ påvirkning på vekttap/ vedlikeholdelse av vekttap. Våre data er ikke ferdig analysert ennå. Vi vil også ha oppfølging av pasientene fem år etter kirurgisk behandling.

### **Konklusjon**

Psykisk lidelse er vanlig hos pasienter før kirurgisk behandling av overvekt. Det er en markert nedgang i forekomst av psykisk lidelse et år etter behandling. Pasienter uten psykisk lidelse etter behandling oppnår livskvalitet som er sammenlignbar med generell befolkning, men pasienter som fortsatt har psykisk lidelse har redusert livskvalitet sammenlignet med generell befolkning. Vi fant ingen forskjell i vekttap, spisevaner eller nivå av fysisk aktivitet hos de som hadde deltatt i det psykologiske behandlingsprogrammet sammenlignet med de som ikke hadde deltatt. Funnene i vår studie gir ikke holdepunkt for at alle pasienter må delta i et psykologisk behandlingsprogram som forberedelse til kirurgisk behandling. Men noen vil ha behov for oppfølging etter kirurgi, psykologisk behandling etter kirurgisk behandling bør være tilgjengelig.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Lier Haldis O, Biringer Eva, Hove Oddbjørn, Stubhaug Bjarte, Tangen Tone

Quality of life among patients undergoing bariatric surgery: associations with mental health- A 1 year follow-up study of bariatric surgery patients.

Health Qual Life Outcomes 2011;9():79. Epub 2011 sep 26

PMID: 21943381 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Lier Haldis Ø, Biringer Eva, Stubhaug Bjarte, Tangen Tone

The impact of preoperative counseling on postoperative treatment adherence in bariatric surgery patients: A randomized controlled trial.

Patient Educ Couns 2011 Oct. Epub 2011 okt 27

PMID: 22035647 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Lier Haldis Ø, Biringer Eva, Stubhaug Bjarte, Eriksen Hege R, Tangen Tone

Psychiatric disorders and participation in pre- and postoperative counselling groups in bariatric surgery patients.

Obes Surg 2011 Jun;21(6):730-7.

PMID: 20396993 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

**1 forskningspublikasjon i 2011**

Lier HO, Biringer E, Hove O, Eriksen HR, Tangen T

Prevalence of tiredness and sleep problems pre- and postoperatively in patients undergoing bariatric surgery

The 14th Nordic Sleep Conference, Reykjavik, Iceland, May 4.-7. 2011

Forskerutdanning - dr.grad 911640

## Multiresistent *Klebsiella pneumoniae* hos nyfødte

Prosjektansvarlig: **Iren Høyland Löhr** (loih@sus.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene.

---

### **Utbrudd med multiresistent *Klebsiella pneumoniae* (K pneumoniae) rammet nyfødt-intensiv avdelingen ved Stavanger Universitetssjukehus (SUS) vinteren 2008-2009. 58 barn fikk påvist bakterien og ble kolonisert med denne i tarmen.**

Bakteriestammen som forårsaket utbruddet produserer enzymet ekstendert spektrum betalaktamase (ESBL), som gjør bakterien motstandsdyktig mot de fleste betalaktamantibiotika. I tillegg var bakterien resistent mot flere andre klinisk viktige antibiotikagrupper. Utbrudd med ESBL-produserende bakterier er tidligere beskrevet i ulike deler av verden, også på nyfødt-intensiv avdelinger. Utbruddet ved SUS fikk stor oppmerksomhet, da det hittil er det største ESBL-utbruddet på et norsk sykehus. Økt fokus på rask og nøyaktig identifisering av multiresistente tarmbakterier, samt økt fokus på smittevern, er avgjørende for å kunne forebygge spredning av resistent bakterier og håndtere nye utbrudd på en god måte. Vi vet lite om hvor lenge nyfødte som blir kolonisert med multiresistente bakterier i tarmen forblir bærere og dermed potensielt smittespredere i nærmiljø og på sykehus. I samarbeid med Nasjonalt kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) i Tromsø, har vi gjennomført en oppfølgingsstudie av barna som ble kolonisert med K pneumoniae-ESBL og deres familier. Med dette ønsker vi å bidra til ny kunnskap om bærerskap av multiresistente tarmbakterier og smittefaren det representerer for både sykehus og pasientens nærmiljø.

#### Delmål:

1. Utbruddet og iverksatte smitteverntiltak har blitt beskrevet. Bakterien som forårsaket utbruddet er karakterisert ved hjelp av ulike fenotypiske og genotypiske metoder. Manuskript nylig akseptert for publikasjon i APMIS: "First outbreak of extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Norwegian neonatal intensive care unit; associated with contaminated breast milk and resolved by strict cohorting"; Siren Rettedal, Iren Høyland Löhr, Olav Natås, Christian G. Giske, Arnfinn Sundsfjord, Knut Øymar.
2. Videre har vi undersøkt hvor lenge barna ble bærere av K pneumoniae-ESBL og i hvilken grad familiemedlemmer ble smittet. Analyser er gjennomført og manuskript er under skriving. Resultater presentert som poster på konferanse i Reykjavik i august 2011.
3. Plasmidstudier: mobile genetiske elementer (plasmider) som bærer ESBL-genet vil bli identifisert og karakterisert. Vi vil undersøke om plasmidet som bærer ESBL-genet kan overføres til andre tarmbakterier (E coli) i tarmen og om plasmidinnholdet i utbruddsstammen er stabilt eller endrer seg over tid. Analyser nylig påbegynt.

#### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Löhr IH, Rettedal S, Natås OB, Øymar K, Sundsfjord A

Long term faecal carriage of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* in discharged new-born after an outbreak in a neonatal unit

28th Annual Meeting of the Scandinavian Society for Antimicrobial Chemotherapy, Reykjavik, Iceland, August 18-21 2011



Forskerutdanning - dr.grad 911692

## **Adipose tissue metabolism and relevance to obesity and diabetes**

Prosjektansvarlig: **André Madsen** (ama016@webmail.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

---

### **Studier av regulering av adipogenese og metabolisme i fettvev**

**Hormonell regulering inngår i utviklingen (differensiering) av nye fettceller. Klassiske steroidhormoner virker ved å aktivere kjernereceptorer i målceller, som i respons tilpasser sitt genuttrykk. Vi har fattet interesse for et spesielt protein (steroid receptor coactivator 2; SRC-2), som i mennesker modulerer aktivitet av kjernereceptorer.**

Ettersom molekylærbiologi handler om å utforske biologiske mekanismer på/under cellenivå, er det å ha en passende cellemodell som kan utføres praktiske og målbare forsøk på, av uvurderlig betydning. Vi har derfor, i samsvar med norsk lovgivning, inngått samarbeid med en privat klinikk i Bergen som utfører fedmeoperasjoner. Ved fettsuging av pasienter avhentes utsugd fettvev, og herfra isoleres celler som har potensiale til å bli fettceller (såkalte pre-adipocytter). Disse cellene dyrkes frem, og selve differensieringen av fettcellene er gjenstand for forskning. Vi har med dette en ypperlig cellemodell med den styrke at den er relatert til menneskelig fysiologi. Konvensjonelle fettcelle-kulturer stammer fra rotter eller mus, og data fra forsøk med slike celler har ikke like stor grad av overførbarhet til menneskelig cellebiologi.

Vi benytter denne cellemodellen til å utføre ulike typer eksperimenter designet for å videre kartlegge funksjonen av SRC-2 i fettceller. Vi utfører kvantitative genuttrykksanalyser (qPCR) i kombinasjon med celleforsøk der genet for SRC-2 «slås av» ved en prosedyre kalt siRNA knock-down. Ved å hemme uttrykking av SRC-2 vil vi analysere hvordan SRC-2 påvirker fettcelleutviklingen, og for øvrig hvordan SRC-2 regulerer genuttrykk og metabolisme i modne menneskelige fettceller. Optimalisering av slike forsøk er for øyeblikket hovedfokus.

Preliminære data tyder også på protein-interaksjoner mellom SRC-2 og andre proteiner og enzymer som er av høy relevans for metabolisme; dette vil undersøkes nærmere med dertil egnete metoder.

Hittil i arbeidet med doktorgraden har undertegnede som tredjeforfatter også vært engasjert i praktisk laboratoriearbeid relatert til en kommende publikasjon om hvordan SRC-2 selv blir regulert av signalveier og andre proteiner i cellen. Manuskriptet til denne publikasjonen er sendt inn til journalen *Nucleic Acids Research* for vurdering.

## **Betydning av MDM2 splicevarianter for induksjon av apoptose/senescence i normalvev og brystkreftsvulster samt respons på genotoksisk stress (cytostatika og strålebehandling)**

Prosjektansvarlig: **Bård Mannsåker** (mannsake@yahoo.com), Helse Bergen HF

### **Fullstendig tittel på prosjektet er "Betydning av MDM2 splicevarianter for induksjon av apoptose/senescence i normalvev og brystkreftsvulster samt respons på genotoksisk stress"**

Prosjektet er et ph D – prosjekt som er en del av virksomheten ved Brystkreftgruppen ved Avd. for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland US. Brystkreftgruppen har i mer enn 15 år arbeidet med resistensmekanismer ved kjemoterapi med spesiell vekt på bruk av antracykliner ved brystkreft. Gruppen var således den første i verden som viste at mutasjoner i vaktmester-genet TP53 var assosiert med antracyklin-resistens ved brystkreft (1).

Ikke alle TP53-muterte svulster oppviser kjemoresistens. I tillegg kan kjemoresistens foreligge i enkelte tumorer med villtype TP53 samt villtype-status for andre gener som kan representere mekanismer for kjemoresistens mediert gjennom inaktivering av p53-signalveien. Basert på disse observasjonene har gruppen arbeidet med den hypotesen at TP53 må spille på "lag" med minst en alternativ signalvei med tanke på induert celledød under antracyklinbehandling. En klarlegging av slike mekanismer vil ha meget stor betydning med tanke på videre terapiutvikling for flere kreftsykdommer.

Som "alternativ signalvei" har gruppen konsentrert interessen rundt det såkalte retinoblastom-genet (RB1), samt gener involvert i aktivering / hemning av retinoblastom-proteinet (pRb). MDM2-genet som blir studert i dette doktorgradsprosjektet og dets protein (mdm2) har en mulig nøkkelrolle i denne funksjon, da mdm2-proteinet regulerer både p53 og retinoblastomproteinets funksjoner.

Mdm2-proteinet inaktiverer p53 både ved hjelp av direkte binding og ved ubiquitinerings (2). I tillegg er det eksperimentell evidens for at Mdm2 inaktiverer retinoblastom-proteinet (3). Det har vært kjent i vel 10 år at MDM2-genet uttrykker multiple alternative splice-varianter (4), en del med selektiv utsplicing av bindingssetet for enten retinoblastom-proteinet eller p53. Selv om splice-fenomenet er velkjent, og enkelte studier så langt har karakterisert potensielle biologiske effekter av splice-varianter, er kunnskapen med tanke på funksjonell betydning av splicing generelt og med henblikk på MDM2 spesielt så langt begrenset og fragmentarisk.

Mål for doktorgradsprosjektet er å karakterisere mønsteret for mdm2 i brystkreftsvulster og sammenholde dette med både normale lymfocytter, men også normalt humant brystvev. Deretter er planen å studere endringer i dette splice-mønsteret i relasjon til akutt antracyklin-eksponering i brystkreftsvulster med tanke på kartlegging av atypiske mønstre opp mot normalvev for deretter å kunne identifisere enkelt varianter og / eller mønster av splicevarianter som er assosiert med respons på behandling.

I løpet av prosjektets første 10 måneder har man brukt tid på å identifisere ulike splicevarianter av MDM2-transkript som kan være relevante for videre studier. Man har benyttet immortaliserte celler i kultur for kartlegging av splicemønsteret ubehandlet samt etter at cellene er utsatt for cytostatika i enkle eksperimentelle oppsett. Denne delen av studien er nå ferdigstilt og har gitt et godt grunnlag for videre analyser.

1. Aas T, Børresen A-L, Geisler S, Smith-Sørensen B, Johnsen H, Varhaug JE, et al. Specific P53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nature Med*1996;2:811-4.
2. Toledo F, Wahl GM. Regulating the p53 pathway: in vitro hypotheses, in vivo veritas. *Nature Reviews Cancer*2006 Dec;6(12):909-23.
3. Xiao Z-X, Chen J, Levine AJ, Modjtahedi N, Xing J, Sellers WR, et al. Interaction between the retinoblastoma protein and the oncoprotein MDM2. *Nature*1995;375:694-8.
4. Bartel F, Taubert H, Harris L. Alternative and aberrant splicing of MDM2mRNA in human cancer. *Cancer Cell*2002;2:9-15.

Forskerutdanning - dr.grad 911454

## Behandling og resultater ved trokantære og subtrokantære brudd - margnagle eller glideskrue?

Prosjektansvarlig: **Kjell Matre** (kjell.matre@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

### Behandling av hoftebrudd hos eldre.

**Over 9000 eldre pådrar seg hoftebrudd i Norge hvert år. Noe mindre enn halvparten av bruddene er på overgangen mellom lårhals og lårben (trokantære brudd). Behandlingen av disse er operasjon, men det er ingen enighet om hvordan dette skal gjøres. Man kan enten bruke en såkalt margnagle (inni marghulen) eller en plate på utsiden av lårbenet med en integrert skrue opp i lårhals og leddhode, en såkalt glideskrue.**

Vi har gjennomført en randomisert studie og en registerstudie for å se nærmere på resultatene ved de to operative metodene/implantatene.

Målet med den randomiserte kliniske studien var å evaluere en ny type margnagle ("Intertan"), som relativt nylig er introdusert på markedet, opp mot glideskruen, som er mest benyttet i Norge i dag. I den umiddelbare postoperative perioden hadde pasienter operert med margnagle noe mindre smerter ved mobilisering enn dem som var operert med glideskrue. Forskjellen var imidlertid ikke så stor at det hadde noen innvirkning på pasientenes liggetid i sykehus. Det var ingen forskjell på smerte i ro og vi fant ingen forskjell i funksjonen. Det var noen færre pasienter som fikk blodoverføring i naglegruppen (43%) sammenlignet med glideskrue-gruppen (51%). Oppfølging etter 3 og 12 måneder viste at den begrensede forskjellen i umiddelbar postoperativ smerte forsvant. Både funksjon og komplikasjonsrate var også tilnærmet lik etter ett års oppfølging. I motsetning til tidligere studier var det ikke flere reoperasjoner i gruppen operert med denne nye naglen.

Funnene vi har gjort gjelder også alle ulike undergrupper av de aktuelle bruddene

På bakgrunn av denne sammenlignende studien kan det se ut til at våre nasjonale behandlingsrutiner er tilfredsstillende og at det ikke er vesentlige forskjeller i resultatene for de to implantatene/metodene.

Med utgangspunkt i data fra det nasjonale hoftebruddregisteret har vi også analysert en undergruppe av disse trokantære hoftebruddene (revers oblique og subtrokantære brudd) og sammenlignet de 2 operasjonsmetodene margnagle og glideskrue. Ved denne undergruppen av hoftebrudd kan det se ut til at bruk av margnagle er fordelaktig da reoperasjonsraten er lavere enn ved bruk av glideskrue. Selv om forskjellene er små, ser det også ut til at smerte, tilfredshet og gangfunksjon taler i favør av margnagle. For denne typen brudd kan en endring av nasjonale behandlingsrutiner diskuteres.

Resultatene er presentert på kongresser i San Diego og København i løpet av 2011 og er også sammenfattet i 2 vitenskapelige artikler som er innsendt for publisering sent på året.

#### Innsendt for publisering 2011:

TRIGEN INTERTAN intramedullary nail versus sliding hip screw. A prospective, randomized multicentre study on pain, function, and complications in 684 patients with trochanteric and subtrochanteric fractures with 1 year follow up

By Kjell Matre, MD, Tarjei Vinje, MD, Leif Ivar Havelin, MD, PhD, Jan-Erik Gjertsen, MD, PhD, Ove Furnes, MD, PhD, Birgitte Espehaug, MSc, PhD, Stein Harald Kjellevoid, MD, Jonas Meling Fevang, MD, PhD

Sliding Hip Screw vs. Intramedullary Nail in Intertrochanteric (AO/OTA Type 31-A3) and Subtrochanteric Fractures. A Study of 2,716 Patients in the Norwegian Hip Fracture Register

By Kjell Matre, MD, Leif Ivar Havelin, MD, PhD, Jan-Erik Gjertsen, MD, PhD, Tarjei Vinje, MD, Birgitte Espehaug, MSc, PhD, Jonas Meling Fevang, MD, PhD

#### 4 forskningspublikasjoner i 2011

Matre K, Vinje T, Havelin LI, Gjertsen J-E, Furnes O, Espehaug B, Fevang J.

Pain, function, and complications after operations with a Sliding Hip Screw or an Intertan nail for trochanteric and subtrochant EFORT Copenhagen 2011

Matre K, Vinje T, Havelin LI, Gjertsen J-E, Furnes O, Espehaug B, Fevang J.

Is the sliding hip screw an option in the treatment of AO/OTA type A3 and subtrochanteric fractures? EFORT Copenhagen 2011

Matre K, Fevang J, Havelin LI, Vinje T, Gjertsen J-E, Espehaug B, Furnes O

Is The Sliding Hip Screw An Option In The Treatment Of AO/OTA Type A3 And Subtrochanteric Fractures? AAOS, San Diego, USA

Matre K, Fevang J, Havelin LI, Vinje T, Gjertsen J-E, Espehaug B, Furnes O  
Pain, Function And Complications After Operations With A Sliding Hip Screw Or A Nail - A RCT  
AAOS, San Diego , USA

**Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for  
forskningen**

Hoftebruddregister  
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

## **Molecular pathology of candidate proteins involved in mental disorders**

Prosjektansvarlig: **Thegna Mavroconstanti** (thegna.mavroconstanti@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

---

**ADHD is a prevalent, highly heritable psychiatric disorder that affects children but can also persist in adulthood. This condition is polygenetic and multifactorial and its genetic background remains mainly unknown. Despite the lack of unequivocal findings, many genes have been associated with this condition. A novel ADHD candidate gene is CDH13. The aim of this project is to study the association of CDH13 with ADHD and to identify the functional effect of CDH13 variants in cell models.**

Recent genome-wide association studies (GWAS) in ADHD and in related conditions such as substance use disorders suggest the involvement of novel candidate genes in these conditions. CDH13, a gene that codes for a cell adhesion protein that is highly expressed in the brain, was among the top findings in several GWAS in these disorders. We aim to study the association of CDH13 with ADHD by sequencing the gene in Norwegian ADHD patients followed by genotyping CDH13 variants in a larger European study. Biologically interesting CDH13 variants will be studied in cell systems in order to identify their effects compared to the normal protein.

By sequencing the CDH13 gene in 169 adult Norwegian ADHD patients and 63 controls we have identified 7 mutations. In silico analysis of the effects of the identified CDH13 variants predicted one variant to be possibly damaging and perhaps biologically more interesting than the other variants. In collaboration with groups in Germany and the Netherlands we are now in the process of genotyping CDH13 variants in a larger European population of ADHD patient and control groups. In addition, in another genotyping study in 600 patients and controls we also investigate the association of variants in other relevant candidate genes with ADHD.

Stable mammalian cell lines expressing the normal and mutant protein have been established by antibiotic selection. Protein expression levels however, were overall low. This was a cause of experimental delays. We are also working on a promising bacterial expression system and will soon start studying aspects of the purified protein. Methods are currently being established and optimized for the expression and the functional studies of the normal and mutated versions of CDH13 in cell culture models. The goal of this project is to functionally characterize CDH13 mutations found in ADHD patients and thereby provide insight into how particular mutations might be involved in the development of ADHD and related disorders.

Forskerutdanning - dr.grad 911545

## **Diabetesrelated psychosocial health, developing and implementing an evidence-based intervention in adults with type 1 diabetes 26-55 yrs**

Prosjektansvarlig: **Jannike Mohn** (Jannike.Mohn@hib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

---

### **Effekt av Guided Egenbeslutning (GEB) på HbA1c**

**'Guided egenbeslutning' (GEB) er en pedagogisk metode utviklet for å fremme en mer konstruktiv dialog mellom helsepersonell og personer med kroniske tilstander. Metoden har vist seg effektiv i en mindre studie blant voksne med diabetes i Danmark. Den testes nå ut i en større multisenterstudie med deltagere både i Danmark og Norge.**

Diabetes er en av vår tids store folkesykdommer. Beregninger viser at 380 millioner mennesker vil ha diagnosen i 2025. Effektiv behandling av sykdommen krever stor grad av egeninnsats for den enkelte. For å mestre de daglige utfordringene ved blodsukkerreguleringen påvirkes både dagliglivet og psykososiale forhold. Mer enn 50 % av personer med diabetes lever med for høyt blodsukkernivå (HbA1c), noe som på sikt kan gi store konsekvenser, både helsemessig og kostnadmessig. Det er derfor grunn til å tenke nytt om behandling og oppfølging i dagens helsevesen med bruk av behandlingsmodeller som i større grad fremmer pasientautonomi og innsikt i egen tilstand. Slik vil den enkelte bedre kunne være i stand til å hente ut egne ressurser. Det mangler imidlertid kunnskap om hvilke metoder som er mest effektive for ulike grupper pasienter.

Formålet med prosjektet er å undersøke om GEB-metoden kan bidra til å forbedre den enkeltes blodsukkerverdier og psykososiale helse. Gjennom å gi personer med diabetes veiledning av spesielt autoriserte sykepleiere vil en åpne for en annen type selvinnsikt og motivasjon som kan bidra til å få blodsukkerverdiene ned på et mer tilfredsstillende nivå. I studien randomiseres personer med type 1 diabetes til en intervensjons- eller kontrollgruppe (alder 26-55 år, HbA1c >8 %). Intervensjon består av 7 veiledede gruppesamlinger på Medisinsk poliklinikk, Haukeland Universitetssykehus. Før hver samling bruker deltakerne noe tid hjemme til egenrefleksjon basert på spesielt tilrettelagte refleksjonsark. Ved studiens start og etter 9 og 18 måneder samles det inn data om opplevelsen av autonomi og selvbestemmelse, velbefinnende, diabetesrelatert stress og selvbilde, samt opplevelse av samhandling med helsepersonell. I tillegg registreres egenkontroll (antall målinger av blodsukker) og HbA1c.

Etter prosjektstart 1. mars 2010 har det vært innhentet formelle godkjenninger, planlagt intervensjon og oppstart av datainnsamling. Et systematisk kompetanseoppbyggingsprogram for de seks sykepleierne som veileder i GEB-metoden ble gjennomført høsten 2010. Inkludert i programmet var også studiebesøk til Steno Diabetessenter, København. Februar 2011 startet inklusjon av deltakere. Til nå er 95 pasienter inkludert og randomisert i forholdet 1:1. Første GEB gruppeintervensjon startet juni 2011. Til nå har tre grupper gjennomført gruppesamlingene, to holder på og f.o.m. febr.2012 startes ytterligere to grupper. Sykepleiere med veiledningsansvar er godt i gang med den endring det er å arbeide på denne måten, og de får selv ukentlig veiledning av prosjektleder og psykiater tilknyttet prosjektet. En masterstudent med fordypning i diabetesfeltet vil forsøksvis bli tilknyttet prosjektet for å kartlegge sykepleierens opplevelse av og erfaring med å bruke GEB-metoden.

I datainnsamlingsfasen foreligger ingen foreløpige resultater, og det er ikke produsert vitenskapelige artikler.

## Regression Probability Prediction in Patients with High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN2-3)

Prosjektansvarlig: **Ane Cecilie Munk** (acmunk@lyse.net), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

### HPV infeksjon og celleforandringer i livmorhalsen – nye diagnostiske faktorer kan forutsi spontanhelbredelse

Bakgrunn for prosjektet: Celleforandringer på livmorhalsen, eller på fagspråket Cervikal Intraepitelial Neoplasia (CIN), er en tilstand som rammer mange kvinner verden over. CIN regnes som et forstadium til livmorhalskreft, og forårsakes av Human Papilloma Virus (HPV), som smittes via seksuell kontakt. Man regner med at rundt 80 % av alle kvinner smittes med dette viruset en eller annen gang i løpet av livet sitt. De fleste som blir smittet får ingen symptomer, men hos 15-30 % oppstår det celleforandringer. Mistanke om celleforandringer får man ved avvikende celleprøve/ cytologiprøve, og bekreftes ved hjelp av en vevsprøve/ histologisk prøve. Dersom det foreligger celleforandringer grad 2 eller 3, dvs. middels til sterke forandringer, må kvinnen etter nasjonale retningslinjer gjennom en operasjon (konisering). En kjegleformet bit av ytterste delen av livmorhalsen, der celleforandringene sitter, blir fjernet. I Norge gjennomføres ca 3000 slike operasjoner årlig, og disse blir rapportert inn til kreftregisteret. Grunnen til at operasjon anbefales, er at 30 % av kvinner med celleforandringer kan utvikle livmorhalskreft, dersom ingen tiltak iverksettes. Ved hjelp av dagens tilgjengelige diagnostiske metoder vet man ikke hvem av kvinnene med CIN som vil utvikle kreft, derfor opereres alle med CIN 2-3. På den annen side vet man at hos 32-43 % av disse kvinnene ville celleforandringene gått spontant tilbake. Derfor blir egentlig altfor mange kvinner unødig konisert. Kvinnene oppfatter operasjonen som både fysisk og psykisk belastende. Den alvorligste komplikasjonen er allikevel økt risikoen for komplikasjoner i et fremtidig svangerskap med senaborter og for tidlige fødsler, pga. en for svak livmorhals. Blir et barn født mye for tidlig, 24-27 svangerskapsuke, er sjansene store for varig invaliditet.

Forskningsgruppen, under veiledning av Prof. Jan Baak, har allerede skrevet flere artikler om CIN regresjon, og det er funnet pålitelige markører for regresjon av celleforandringer på retrospektivt materiell. Denne studien vil validere dette. Ut ifra dagens oversikt eksisterer det ikke lignende prospektiv studie med såpass mange pasienter inkludert.

Metode: Denne prospektive studien ble startet i januar 2007 og avsluttet i mai 2009, etter godkjenning fra REK, Datatilsynet og Sosial og Helsedirektoratet. 254 kvinner mellom 25 og 40 år ble inkludert etter at de ble henvist til gynekologisk poliklinikk, SUS, pga. mistanke om middels til sterke celleforandringer. De ble fulgte opp med biopsiering, blodprøvetaking og spørreskjema. Dersom pasientene hadde middels eller sterke celleforandringer ble de konisert etter 12 til 16 uker. En rekke epiteliale og immunologiske faktorer hos pasientene både på vevssnitt og i blodprøver, samt pasient spørreskjema om demografi og livsstil er nå undersøkt og lagt inn i en database.

Betydningen av prosjektet: Målet er å finne immunohistokjemiske fargemetoder som kan forutsi om en forandring er på vei tilbake. Dessuten vil man øke kunnskapen om hvilke faktorer og mekanismer som påvirker regresjon av celleforandringer, som igjen kan bidra til en mer nyansert diagnostisering av CIN forandringer. Med dette kan man i fremtiden spare mange kvinner for denne operasjonen.

Framdriftsplan: Den kliniske delen av studien er avsluttet, og pasientdata og prøvesvar lagt inn i en database. 2 artikler er skrevet der en er akseptert og en er inne til vurdering. 3 artikkelen er under skriving. Planlagt disputas november 2012.

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Uleberg Kai-Erik, Munk Ane Cecilie, Skaland Ivar, Furlan Cristina, van Diermen Bianca, Gudlaugsson Einar, Janssen Emiel A M, Malpica Anais, Feng Weiwei, Hjelle Anne, Baak Jan P A  
A protein profile study to discriminate CIN lesions from normal cervical epithelium.  
Cell Oncol (Dordr) 2011 Oct;34(5):443-50. Epub 2011 mai 15  
PMID: 21573931

Uleberg Kai-Erik, Munk Ane Cecilie, Brede Cato, Gudlaugsson Einar, van Diermen Bianca, Skaland Ivar, Malpica Anais, Janssen Emiel Am, Hjelle Anne, Baak Jan Pa  
Discrimination of grade 2 and 3 cervical intraepithelial neoplasia by means of analysis of water soluble proteins recovered from cervical biopsies.  
Proteome Sci 2011;9():36. Epub 2011 jun 28,  
PMID: 21711556

Forskerutdanning - dr.grad 911666

## **Translational Psychiatry - Genetic Variation and dysfunction of human Arc**

Prosjektansvarlig: **Craig Myrum** (craigmyrum@gmail.com), Helse Bergen HF

---

### **Molekylær forståelse av psykiatriske lidelser**

**Kan genetikk forklare forskjellen mellom en frisk og en syk hjerne? Prosjektet fokuserer på et nøkkelgen for hukommelse og høyere hjernefunksjoner.**

Bakgrunnen for prosjektet er oppdagelsen av genet Arc, som et nøkkelgen for hjernens tilpasningsevne, for eksempel er Arc kritisk for endringer i nevronale forbindelser ved dannelse av langtidshukommelse. Arc genet er av spesiell interesse fordi den er uttrykket kun i hjernen og kun i pattedyr. Hvordan kan funksjonen til Arc styres og finreguleres, slik at hukommelser blir dannet og atferdsmønstre blir justert og etablert? Påvirkes dette av genetiske variasjoner i Arc? Kan genetiske variasjoner i Arc forklare hjerne funksjonsavvik og psykiatriske tilstander på molekylært nivå? Denne tverrfaglige forskningen kombinerer molekylær og fysiologiske studier på dyr og cellekultur, med human genetikk. Prosjektet fokuserer på normal variasjon i kognisjon samt avvik ved ADHD. Hypotesen er at genetisk variasjoner i Arc er en felles faktor for en rekke tilstander fra ADHD og autisme, til schizofreni og mentalretardasjon.

Prosjektet har tre mål: 1) å kartlegge hvordan Arc funksjon reguleres normalt, 2) å identifisere Arc gen variasjoner tilknyttet kognitive forstyrrelser, og 3) å demonstrere hvordan sykdomsrelaterte genetiske variasjoner forstyrrer funksjonen til Arc.

I løpet av det første året av prosjektet er det gjort viktige fremgang på mål pkt. 1 og 2. Det er påvist et protein som binder Arc, og dette kan være av betydning for regulering av Arc funksjon. Det er videre påvist flere genvariasjoner i Arc, og kartlegging av sammenhengen mellom disse og kognitiv funksjon/ADHD pågår.

#### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Myrum, C., Soule, J., and Bramham, C.R.

A tandem-affinity tag approach to uncover novel interactions with the synaptic protein, Arc/Arg3.1.  
The European Brain and Behaviour Society Conference, Seville, Spain, September 2011



Forskerutdanning - dr.grad 911378

## Identification of novel autoantigens in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I (APS I)

Prosjektansvarlig: **Bergithe Oftedal** (Bergithe.oftedal@med.uib.no), Universitetet i Bergen

---

### Identifisering av nye autoantigener i pasienter med APS-I

**Autoimmunt polyendokrint syndrom type I (APS-I) er en recessiv arvelig sykdom med alvorlige endokrine manifestasjoner. Dette prosjektet fokuserer på å finne nye autoantigener i denne pasientgruppen og å kartlegge genetiske og cellulære mekanismer bak sykdommen.**

Kroppen forsvaret seg normalt mot fremmede stoffer og infeksjoner, men en sjelden gang angripes egne celler, vev og organer av antistoff mot egne vev (autoantistoffer). Dette resulterer i ødeleggelse og nedsettelse av funksjon, og autoimmune sykdommer oppstår. Autoimmunt polyendokrint syndrom type I (APS-I) er en recessiv arvelig sykdom med alvorlige endokrine manifestasjoner. Ved sykdom ødelegges binyrebarken og andre vev, og sykdommen kjennetegnes ved binyrebarksvikt, svikt i biskjoldbruskkjertelen og kronisk candidainfeksjon i hud og slimhinner. Diagnostiseringen skjer i dag på grunnlag av kliniske symptomer i tillegg til analyse av ulike autoreaktive antistoffer i serum fra blod hos pasientene, etterfulgt av mutasjonsanalyse av autoimmune regulator (AIRE) genet.

APS I-pasienter har høye nivåer av ulike autoantistoffer, og studier av disse kan gi ny informasjon om sykdommen, samt være gode diagnostiske markører. Vi leter etter nye autoantistoffer ved å bruke cDNA-bibliotek fra ulike vev, samt å etablere gode metoder for måling av disse autoantistoffene hos pasientene med tanke på diagnostisk bruk.

### Identifisering av nye autoantigener ved APS I

Jeg har benyttet immunscreening av cDNA bibliotek fra milt, tenner og hjerne. Flere kandidatproteiner har blitt identifisert, og jeg står nå igjen med en gruppe ulike kandidatproteiner, som trenger videre verifisering ved hjelp av radioimmunoassay, og eventuell optimalisering av dette.

### Nye autoantistoffanalyser

Det er blitt laget et radioimmunoassay for å detektere autoantistoffer mot ulike interleukiner; IL-17F og IL-22, på grunnlag av at de ved hjelp av andre metoder har vist å være autoantigener i pasienter med APS I og har en mulig korrelasjon til candidainfeksjon i hud og slimhinner.

### Mutasjoner i pasienter med APS I

Det er nylig funnet en dominant mutasjon i en norsk familie med APS I i denne ellers recessive sykdommen. Funksjonelle studier av denne mutasjonen pågår, og vil kunne gi mer informasjon om både APS I og reguleringen av det sykdomsfremmende genet, autoimmun regulator, AIRE.

### Kurs og formidling

Opplæringsdelen i forskerutdannelsen er godkjent.

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Hapnes Liv, Willcox Nick, Oftedal Bergithe E V, Owe Jone F, Gilhus Nils Erik, Meager Anthony, Husebye Eystein S, Wolff Anette S Bøe  
Radioligand-Binding Assay Reveals Distinct Autoantibody Preferences for Type I Interferons in APS I and Myasthenia Gravis Subgroups.  
J Clin Immunol 2011 Nov. Epub 2011 nov 30  
PMID: 22127461

Oftedal B E V, Kämpe O, Meager A, Ahlgren K M, Lobell A, Husebye E S, Wolff A S B  
Measuring autoantibodies against IL-17F and IL-22 in autoimmune polyendocrine syndrome type I by radioligand binding assay using fusion proteins.  
Scand J Immunol 2011 Sep;74(3):327-33.  
PMID: 21535082 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

---

Forskerutdanning - dr.grad 911546

## **White-matter hyperintensities in mild dementia: Novel technology and prognostic significance**

Prosjektansvarlig: **Ketil Oppedal** (ketil.oppedal@gmail.com), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

---

### **Teksturanalyse av MR bilder gir ny kunnskap om mild demens**

**I De senere årene har man vist at forandringer i hjernens blodårer har betydning ved demens. I dette prosjektet vil vi utvikle nye metoder for å studere forandringer i hjernens hvitsubstans, og bruke metodene til å studere slike forandringer hos pasienter med ulike former for mild demens.**

Med bakgrunn i en økning av antall eldre i befolkningen vil antall personer med demens øke dramatisk i Norge i de neste 30 årene. Allerede i dag utgjør utgiftene til pleie og omsorg til personer med demens mellom 15 og 20 milliarder kroner per år. Den hyppigste årsaken til demens er Alzheimers sykdom. Selv om det er gjort store framskritt som har gitt betydelig økt forståelse av sykdomsmekanismene ved Alzheimers sykdom, vet man ikke hva som er årsaken til sykdommen, og det finnes derfor heller ingen behandling som kan forebygge eller begrense sykdomsutviklingen.

I motsetning til det man lenge har ment, har senere års forskning vist at sykdommer i hjernens små blodårer, cerebrovaskulær sykdom, vist seg å være en viktig faktor, ikke bare til vaskulær demens, men også en årsaksfaktor ved Alzheimers sykdom. Postmortem studier har indikert at slik cerebrovaskulær sykdom har sammenheng med degenerative forandringer i arteriolene relatert til åreforkalkning. I motsetning til nevrodegenerative forandringer, finnes det behandling som kan forebygge eller begrense slike forandringer.

Demens med Lewy legemer utgjør 15-20 % av alle tilfeller med demens. Det er mindre kunnskap om underliggende sykdomsprosesser ved denne sykdommen enn ved Alzheimers sykdom, og det finnes svært lite kunnskap om cerebrovaskulære faktorerens betydning for denne sykdommen.

De fleste metoder for å kvantifisere slike forandringer er manuelle. De er derfor tidkrevende og til dels subjektive. I dette prosjektet vil vi ta i bruk en automatisk metode for å kvantifisere, og ved hjelp av teksturanalyse og mønstergjenkjenningsteknikker, klassifisere og analysere lesjoner i hvit substans i hjernen hos pasienter med mild demens. Vi tar utgangspunkt i MR bilder fra Demensstudien på Vestlandet. Vi ønsker å sammenligne pasienter med mild Alzheimers sykdom, demens med Lewy legemer og normale kontroller. Studien vil kunne bidra med ny kunnskap om underliggende mekanismer ved de viktigste demenssykdommer med potensiell terapeutisk relevans.

Teksturanalyse går ut på å karakterisere overflatestrukturen til et objekt som f.eks. en kreftcelle. Ved hjelp av teksturmål kan man blant annet måle hvor regulært eller kornete mønsteret er, og hvor mye kontrast det er i området osv. Vi ønsker å gjøre teksturanalyse i de cerebrovaskulære lesjonsområdene og sammenligne med frisk hvit substans. Resultatene fra disse analysene, sammen med resultater fra kliniske undersøkelser, kognitive tester samt andre biologiske markører vil gi oss mer kunnskap om de cerebrovaskulære faktorenes betydning for demens med Lewy legemer. Hvit substanslesjoner i MR bilder av 77 pasienter og 37 friske eldre er blitt segmentert. Vi har beregnet volum av hvit substanslesjoner i ulike regioner i hjernen og sammenlignet mellom ulike demensformer, og mellom demente og normale kontroller. Resultatene har vært presentert på internasjonal konferanse og vil bli publisert i løpet av første kvartal 2012. Ved å beregne en tekstoregenskap kalt Local Binary Pattern i lesjonsområdene har vi ved hjelp av mønstergjenkjenningsteknikker lyktes i å klassifisere demente fra normale kontroller med stor presisjon. Resultatene vil bli publisert og presentert på internasjonal konferanse i løpet av andre kvartal 2012. Vi vil fortsette å utvikle metoder for å studere hvit substanslesjoner i demens ved hjelp av teksturanalyse i lesjonsområdene og i frisk hvit substans. Resultatene vil bli publisert og presentert på konferanser i siste halvdel av 2012.

#### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Oppedal K, Firbank MJ, Sønnesyn H, Beyer M, Brønnick K, Tysnes OB, Aarsland D  
Periventricular White Matter Lesions in Early Lewy Body Dementia  
AAICAD 2011

---

Forskerutdanning - dr.grad 911644

## **A study of circadian clock genes in chronotypes and bipolar disorder**

Prosjektansvarlig: **Teresa Maria Osland** (teresa.osland@med.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

---

**I denne studien ønsker vi å øke vår forståelse av samspillet mellom gener og døgnrytme. I tillegg vil vi utforske en potensiell rolle for døgnrytmen i behandlingen av bipolar lidelse med litium.**

Fysiologiske parametre som søvn-våkenhet syklus, kroppstemperatur, blodtrykk, hormoner og metabolisme er eksempler på døgnrytmer. Disse kjennetegnes ved at de når sine maksimal- og minimalverdier én gang i løpet av 24 timer. I pattedyr styres døgnrytmen ved hjelp av et intrikat samspill mellom såkalte "klokkegener". Varianter i klokkegener kan være knyttet til forskjeller i døgnrytmemønsteret (kronotype), som beskriver i hvilken grad man er A-menneske ("morgenfugl") eller B-menneske ("nattugle").

Flere studier har vist at en polymorfisme (normal genetisk variant) i klokkegenet PERIOD3 (PER3) har vært forbundet med kronotype, mens andre studier ikke har funnet en slik sammenheng. Vi genotypet friske norske studenter, og fant ingen assosiasjon i vårt materiale. Dette kan ha sammenheng med populasjonsforskjeller, eller det kan skyldes at slike klokkegen-normalvarianter kun har begrenset innvirkning på kronotypen.

Døgnrytmeforstyrrelser er et av kjennetegnene ved bipolar lidelse, som er en alvorlig sinnslidelse kjennetegnet av stor variasjon i stemningsleiet, der pasientene kan ha maniske og depressive perioder. Litium er et hyppig brukt stemningsstabiliserende medikament i behandlingen av bipolare pasienter, men virkningsmekanismene er kun delvis kjent. Litium har blitt vist å påvirke døgnrytmen, og dette kan ha betydning for dets terapeutiske effekt. Vi har derfor brukt cellekultur (fibroblast-celler fra mus) for å undersøke effekten av litium på aktiviteten til et utvalg av klokkegener.

Flertallet av genene vi undersøkte, hadde et syklisk uttrykksmønster i både kontroll- og litiumbehandlede prøver, med en periode på rundt 24 timer. Vi fant at en hovedeffekt av litium var å opp- eller nedregulere ekspresjonsnivået (amplituden) på svingningene, og denne effekten kan bidra til de stemningsstabiliserende egenskapene til litium.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Osland Teresa M, Bjorvatn Bj Rn, Steen Vidar M, Pallesen St le  
Association study of a variable-number tandem repeat polymorphism in the clock gene PERIOD3 and Chronotype in Norwegian university students.  
Chronobiol Int 2011 Nov;28(9):764-70. Epub 2011 sep 15  
PMID: 21919721 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Osland Teresa M, Fernø Johan, Håvik Bjarte, Heuch Ivar, Ruoff Peter, Lærum Ole Didrik, Steen Vidar M  
Lithium differentially affects clock gene expression in serum-shocked NIH-3T3 cells.  
J Psychopharmacol 2011 Jul;25(7):924-33. Epub 2010 sep 13  
PMID: 20837565 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911670

## **Å leve med Huntingtons sykdom; en studie av pårørendes hjelpebehov, mestringsstrategier og erfaringer med helsetjenesten**

Prosjektansvarlig: **Merete Røthing** (merete.rothing@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

---

### **Pårørende sin situasjon ved Huntingtons sykdom (HS)**

**Skal helsevesenet kunne tilby hensiktsmessige tiltak til familier rammet av Huntingtons sykdom må en ha kunnskap om den i tillegg til kunnskap om pårørendes situasjon. Hensikten med denne undersøkelsen er å bidra med slik kunnskap gjennom intervju med voksne pårørende om deres erfaringer og behov.**

Helsetjenesten har store utfordringer i møte med personer med kroniske sykdommer. Særlige utfordringer oppstår ved sjeldne sykdommer. God kvalitet i helsetjenestene er avhengig av at alle aktørene samarbeider etter om tiltak basert på kunnskap om fagfeltet og de berørtes situasjon. Samarbeidende parter er helsepersonell fra ulike instanser, pasienten og pårørende. Huntingtons sykdom er en arvelig, nevrodegenerativ sykdom, som skyldes feil i et gen. Symptomene deles gjerne inn i ulike kategorier som; forstyrrelser i bevegelsesapparatet, følelseslivet og tankeprosesser. Det er en fremadskridende sykdom som medfører funksjonsfall og økende behov for omsorg og hjelp. Foreløpig finnes ingen helbredende behandling, men flere lindrende tiltak. Det er ca. 350 personer med symptomer på HS i Norge. I tillegg kommer personer som er bærere av genet, men er symptomfrie. De fleste får diagnosen ved 35 – 50-årsalderen.

Hele familien blir rammet når en person får HS, og det er en kompleks situasjon. Pårørende er sentrale støttespillere for den syke og kan være viktige samarbeidspartnere for helsepersonell. Det er krevende å ha omsorgsfunksjoner over lang tid og samtidig ivareta egen helse.

Dette prosjektet har som mål å bidra med kunnskap som grunnlag for et helhetlig og koordinert tjenestetilbud til personer med HS og deres pårørende. Det er pårørende sin situasjon som søkes belyst. Studiedesignet er valgt ut fra prosjektets formål med kvalitative metoder valgt for datasamling og analyse av funn. Studien er nå i en fase med datainnsamling. Intervjuguide er tematisert ut fra tre forskningsspørsmål; hvilke erfaringer har pårørende med helsetjenester, hvordan mestrer de sin situasjon og hvilke hjelpebehov har de. Informanter er voksne. Deltakere er rekruttert gjennom nevrologiske avdelinger på ulike sykehus og ved hjelp av Landsforeningen for Huntingtons sykdom.

Prosjektarbeidet startet i september 2011. Studien er godkjent av Regional etisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Studien gjennomføres som et doktorgradsarbeid med tilknytning til Universitetet i Bergen, Institutt for samfunnsmedisinske fag. Forskningsarbeidet er forankret i Helse Fonna HF. Arbeidet er planlagt slutført høsten 2014.

## Apoptose og post-iskemisk myokardfunksjon

Prosjektansvarlig: Pirjo-Riitta Salminen (piri@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### Programmert celledød og hjertefunksjon

**Gjenopprettingen av blodsirkulasjonen til hjertemuskelen medfører en irreversibel celledød og stimulerer programmert celledød. I dette dyreeksperimentelle prosjektet vil vi undersøke om behandling med insulin og insulinlignende vekstfaktorer reduserer hjerteskadene og derved bedrer hjertets pumpefunksjon.**

Åpning av tette blodårer og gjenoppretting av blodsirkulasjonen til hjertemuskelen inngår i behandlingsrutinene ved akutt hjerteinfarkt. Ved ustabil angina pectoris kan sirkulasjonen til deler av hjertet, særlig i indre vegglag, være redusert og bedres ved utblokkering og innsetting av stent eller ved bypassoperasjon. Ved alle hjerteoperasjoner der en gjør bruk av hjerte-lunge-maskin, vil hjertet under deler av operasjonen stanses og være uten sirkulasjon i kortere eller lengre tid før sirkulasjonen og funksjonen gjenoprettes. I denne tiden må hjertemuskelen beskyttes mot skade. I alle disse tre situasjonene vil det være et mål å forhindre eller redusere graden av irreversibel skade og infarktutvikling samt unngå eller redusere graden av varig eller forbigående funksjonsnedsettelse i hjertet. Dette danner bakgrunnen for prosjektet.

I dyreeksperimentelle studier er det vist at gjenoppretting av sirkulasjon og oksygentilførsel i seg selv kan medføre vevsskade (eng.: reperfusion injury). I isolerte rottehjerter har en funnet at lavdose insulin og insulinlignende vekstfaktorer IGF-I og IGF-II gitt ved gjenoppretting av blodstrømmen etter forbigående oksygenmangel reduserer infarktutvikling og graden av programmert celledød (apoptose). Dette er assosiert med påvirkning av enzymer som er viktig for regulering av celledød.

I tre forskjellige dyreeksperimentelle modeller ønsker vi å undersøke om behandling med IGF-II/insulin bedrer hjertefunksjonen globalt og lokalt og reduserer utvikling av celledød og infarkt. Forsøksserien, der vi har simulert en åpen hjerteoperasjon med hjerte-lunge-maskin og en time hjertestans, viser at i gruppen behandlet med IGF-II, forekommer mindre apoptotisk celledød i venstre ventrikkels indre vegglag og hjertets funksjon er noe bedret. Samtidig er hjertemarkøren troponin-T lavere i denne gruppen, som tyder på mindre skade på hjertet. Resultatene ble publisert i tidsskriftet "The Annals of Thoracic Surgery" i 2011. Den andre forsøksprotokollen omhandler akutt hjerteinfarkt. I denne serien har vi tettet en kransblodåre og åpnet den igjen etter 40 eller 60 minutter. Like før åpning av blodåren har man gitt behandling enten med insulin eller IGF-II. I motsetning til vår første protokoll, viser denne serien ingen betydningsfull effekt av behandling. Manus om forsøksserien er under arbeid. Vi er i gang med den siste planlagte forsøksserien med innsetting av en shunt og en gradert forsnevring i en kransarterie. Serien blir fullført mars 2012.

Disse dyremodellene vil kunne belyse betydningen av tilleggsbehandling med IGF-II/insulin i situasjoner som tilsvarer dagens behandling av pasienter som hjerteopereres, pasienter med akutt infarkt og pasienter der koronararteriene oppblokkes/stentes ved alvorlig koronarstenose/ustabil angina pectoris.

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Moen Christian Arvei, Salminen Pirjo-Riitta, Grong Ketil, Matre Knut  
Left ventricular strain, rotation, and torsion as markers of acute myocardial ischemia.  
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011 Jun;300(6):H2142-54. Epub 2011 mar 25  
PMID: 21441314

Salminen Pirjo-Riitta, Jonassen Anne Kristin, Aarnes Eva-Katrine, Moen Christian Arvei, Stangeland Lodve, Eliassen Finn, Kongsvik Ruth, Matre Knut, Haaverstad Rune, Grong Ketil  
Antiapoptotic intervention in repeated blood cardioplegia: a porcine study of myocardial function.  
Ann Thorac Surg 2011 Mar;91(3):784-91.  
PMID: 21352998 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

### 5 forskningspublikasjoner i 2011

Moen, Christian Arvei; Salminen, Pirjo-Riitta; Grong, Ketil; Matre, Knut.  
Multilayer radial strain measurements can detect early reperfusion from ischemia. An experimental porcine study.  
European Journal of Echocardiography 2011 ;Volum 12. Suppl. 2 s. ii83-ii83

---

Moen, Christian Arvei; Salminen, Pirjo-Riitta; Dahle, Geir Olav; Hjertaas, Johannes Just; Grong, Ketil; Matre, Knut  
Multilayer strain can identify reperfusion from coronary stenosis.  
The 3rd National PhD Conference in Medical Imaging; 2011-11-21 - 2011-11-22

Dahle, Geir Olav; Salminen, Pirjo-Riitta; Moen, Christian Arvei; Kongsvik, Ruth; Eliassen, Finn; Matre, Knut; Jonassen, Anne K.;  
Haaverstad, Rune; Grong, Ketil.  
Esmolol added to cold repeated oxygenated blood cardioplegia may increase cardiac function the first hours after declamping in  
a  
21st Annual Meeting of the Scandinavian Society for Research in Cardiothoracic Surgery (SSRCTS); 2011-02-03 - 2011-02-05

Dahle, Geir Olav; Moen, Christian Arvei; Salminen, Pirjo-Riitta; Brekke, Svein; Hjertaas, Johannes J.; Matre, Knut; Grong, Ketil  
Assessing load independent measures of contractility by pressure-strain loops during acute preload reduction..  
The 3rd National PhD Conference in Medical Imaging; 2011-11-21 - 2011-11-22

Salminen PR  
Antiapoptotic Intervention and Reperfusion Injury  
BIT's 3rd International Congress of Cardiology (ICC-2011), December 4-6, 2011, Beijing, China

Forskerutdanning - dr.grad 911533

## **Safe & Sound - Output settings in obstetric ultrasound**

Prosjektansvarlig: **Ragnar Kvie Sande** (ragnar.sande@gmail.com), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

---

### **Safe & Sound - Effekten av ultralydenergi på fostermålinger**

**Ultralyd vert rekna for å vere trygt, ein del undersøkingar peikar likevel mot mulege skadelege effektar. I denne studien ser vi på om vi kan redusere denne risikoen ved å redusere energien som vert brukt under undersøkingane.**

Ultralyd vert rekna for ei trygg undersøking, og vert i stadig større grad nytta til å undersøke barn i mors liv. Studiene som vi baserer oss på når vi antar at ultralyd er trygt, er imidlertid av noko eldre dato. Dagens praksis er endra på fleire punkt i forhold til dette, mellom anna er det tillatt med høgare energi, vi brukar i større grad energikrevjande modaliteter som Doppler, og vi undersøker foster på eit tidlegare tidspunkt i svangerskapet enn før. I denne studien ynskjer vi å undersøke om vi kan gjere målingar som gjev nødvendig informasjon dersom vi reduserer energien betydeleg i forhold til dagens praksis.

Vi har gjort ei serie målingar på ca. 100 foster, frå 12 til 36 veker. Vi har gjort både vanlege lengdemål og blodstraumsmålingar med Doppler. Vi har gjort målingane fyrst med vanleg brukt energi, deretter har vi gjentatt dei same måla med 50 % og 10 % av den vanlege energien. Deretter har vi analysert om det er systematiske endringar i måla når vi reduserer energien.

Vi har så langt publisert ein artikkel der vi viser at ved Dopplermålingar i veke 12 kan energien reduserast til 10 % av vanleg brukt nivå og ein kan likevel få fullgode målingar. Vi planlegg å sjå vidare på om desse funna kan overførast på Dopplermålingar i resten av svangerskapet og på vanlege lengdemål gjort i eit gråskalabilde.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Sande Ragnar Kvie, Matre Knut, Eide Geir Egil, Kiserud Torvid  
Ultrasound safety in early pregnancy: Reduced energy setting does not compromise obstetric Doppler measurements.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2011 Nov. Epub 2011 nov 21  
PMID: 22102527 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911641

## **Deep infection after prosthetic joint surgery in patients with rheumatoid arthritis**

Prosjektansvarlig: **Johannes Cornelis Schrama** (schrama@online.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

---

Vår første artikkel er publisert i et bra tidsskrift i april 2010. Denne handler om en sammenlikning av risiko for revisjon/ reoperasjon (bytte av deler eller hele implantat) på grunn av infeksjon mellom reumatoid artritt pasienter og vanlige artrose (slitasje) pasienter. Materialet til det nasjonale registeret for leddproteser ble brukt. De viktigste funnene var at vi ikke fant forskjell i risiko for revisjon i totale hofte proteser men en uttalt forskjell i totale kne proteser. For reumatoide artritt pasienter var denne risikoen mye høyere her. Ellers fant vi at risiko for infeksjon med følgende revisjon ikke hadde økt etter året 2000. Dette året hadde introduksjonen av TNF-alfa hemmer funnet sted. Disse nye medikamenter i behandling til reumatoide artritt pasienter er mistenkt til å øke infeksjonsrisikoen. Våre funn viste at det ikke var noen økning av risiko for revisjon grunnet infeksjon etter introduksjon og mye bruk av disse nye medikamenter ved reumatoid artritt pasienter. Det tredje funn var at reumatoid artritt pasienter med et implantat (total hofte protese eller totale kne protese) fra ca. 6 år etter primær implantasjon hadde en større risiko for revisjon for infeksjon. Dette passer godt med teorien at disse pasienter blir mer utsatt for hematogene (blood-born) infeksjoner.

Vår andre artikkel ligger til vurdering hos et annet tidsskrift (etter to ganger blitt avvist). Denne artikkelen handler om sammenlikning av bakteriologien mellom infiserte totale hofte proteser (1987-2008) i Norge. Vi har samlet inn bakteriologien ved infiserte proteser (veiledet av materialet fra nasjonalt register for leddproteser i Bergen) fra de 10 sykehus hvor flest revisjoner har blitt utført. Fra 730 mikrobiologiske funn var 228 pasienter (med samme alder og kjønnsfordeling som resten) ubrukelige pga. manglende data eller uriktige data. Fra de resterende 502 funn var 165 negative i forhold til oppvekst. Vi sammenliknet de forskjellige mikrobiologiske funn i en gruppe med artrose (vanlig slitasje) og med reumatoid artritt pasienter. Dette er interessant fordi en artikkel tidligere har beskrevet at reumatoid artritt pasienter mulig har en annen bakteriologi. Dette kunne ha betydning for evt. forebyggende tiltak hos reumatoid artitt pasienter. Det finnes nemlig en behandling med en intranasal (inn i nese) salve som utrydder visse bakterier fra en protesekandidat. Dette kunne være interessant hvis en kunne anvende det hos reumatoid artritt pasienter. Våre funn med sammenlikning av bakteriologien viste at det ikke var en forskjell i bakteriologien mellom de to pasientgruppene.



## Metabolic side effects of antipsychotic drugs

Prosjektansvarlig: **Silje Skrede** (silje.skrede@med.uib.no), Helse Bergen HF

---

### Metabolske bivirkninger av antipsykotika

**Arbeidet med å forbedre dyremodellen for bivirkninger av schizofrenimedisiner går fremover, og avdekker nye årsaksforhold.**

I løpet av året har prosjektet resultert i en rekke nye resultater fra dyrestudier, og disse har blitt publisert i internasjonale tidsskrifter. Prosjektet fokuserer på to hovedaspekter ved metabolske bivirkninger som oppstår ved behandling med medisiner mot schizofreni. Pasienter som får slike medikamenter, opplever økt appetitt og kan oppleve massiv vektoppgang på grunn av høyt matinntak. Overvekt er sannsynligvis blant risikofaktorene som medfører redusert levealder blant schizofrene, og bidrar også sterkt til at pasienter avbryter behandlingen. Vi har undersøkt hvilke mekanismer i hjernen som "skruer på" appetitten. Våre studier har vist at medikamentene virker gjennom aktivering av sentrale molekyler i hypothalamus, den delen av hjernen som integrerer og styrer energibalansen i kroppen. Signalmolekylene AMPK, NPY og AgRP aktiveres alle av olanzapin, ett av medikamentene som er kjent for å gi størst vektoppgang. AMPK er en viktig komponent i fettstoffsiftet i hjernen, og vi har tidligere vist at olanzapin og andre antipsykotiske medikamenter påvirker fettstoffsiftet ute i kroppen, det vil si i andre vev enn hjernen. Det er derfor svært interessant at påvirkning av fettstoffsiftet i hjernen kan bidra til ett av de mest synlige aspektene ved metabolske bivirkninger.

Selv om matinntak og vektoppgang er viktig, har tidligere kliniske studier tydet på at enkelte metabolske forstyrrelser, blant annet forhøyede nivåer av fettstoffer (triglyserider og kolesterol) i blod og diabetes, kan være forårsaket av direkte medikamenteffekter i perifere vev, f.eks. i lever og i fettvev. Slike vektuavhengige effekter har ikke tidligere vært vist i dyremodeller. Vi gjennomførte derfor flere rottestudier der vi gav rottene olanzapin, men der noen dyr hadde begrenset mattilgang. Disse dyrene gikk ikke opp i vekt. Likevel hadde de forhøyede nivåer av triglyserider i blod, noe som støtter teorien om at metabolske bivirkninger ikke nødvendigvis er sekundære til overvekt. Samtidig påviste vi at gener som styrer fettstoffsiftet var påvirket av olanzapin, uavhengig av ernæringsstatus. Våre funn kan bidra til forståelsen av mekanismene bak metabolske bivirkninger, og kanskje for forebyggende behandling av metabolske bivirkninger, noe vi også er i ferd med å undersøke i vår dyremodell.

#### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Ferno Johan, Skrede Silje, Vik-Mo Audun Osland, Jassim Goran, Le Hellard Stephanie, Steen Vidar Martin  
Lipogenic effects of psychotropic drugs: focus on the SREBP system.  
Front Biosci 2011;16():49-60. Epub 2011 jan 1  
PMID: 21196158

Fernø Johan, Varela Luis, Skrede Silje, Vázquez María Jesús, Nogueiras Rubén, Diéguez Carlos, Vidal-Puig Antonio, Steen Vidar M, López Miguel  
Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation.  
PLoS One 2011;6(6):e20571. Epub 2011 jun 13  
PMID: 21695181

Jassim Goran, Skrede Silje, Vázquez María Jesús, Wergedal Hege, Vik-Mo Audun O, Lunder Niclas, Diéguez Carlos, Vidal-Puig Antonio, Berge Rolf K, López Miguel, Steen Vidar M, Fernø Johan  
Acute effects of orexigenic antipsychotic drugs on lipid and carbohydrate metabolism in rat.  
Psychopharmacology (Berl) 2011 Jul. Epub 2011 jul 12  
PMID: 21748251

Skrede Silje, Fernø Johan, Vázquez María Jesús, Fjær Sveinung, Pavlin Tina, Lunder Niclas, Vidal-Puig Antonio, Diéguez Carlos, Berge Rolf Kristian, López Miguel, Steen Vidar Martin  
Olanzapine, but not aripiprazole, weight-independently elevates serum triglycerides and activates lipogenic gene expression in female rats.  
Int J Neuropsychopharmacol 2011 Aug. Epub 2011 aug 19  
PMID: 21854679 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

---

## **Comparisation of Percutaneous Catheter Based Intracoronary Pharmacological and Ischemic Induced Postconditioning Protocols Evaluated by Novel MRI Methods of Assessing Myocardial Infarct Size**

Prosjektansvarlig: **Grete Slettom** (grete.slettom@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **Reperfusjonsskade ved akutt hjerteinfarkt**

**I en serie av studier vil vi lage en eksperimentell modell for gris som i størst mulig grad likner den kliniske settingen ved et akutt hjerteinfarkt. Vi vil bruke modellen til å undersøke fenomenet reperfusjonsskade, blant annet ved å anvende billedfremstilling av infarktstørrelse med MR og gadolinium kontrast. Ulike strategier for å redusere reperfusjonsskade vil også bli prøvd ut.**

Størrelsen på et akutt hjerteinfarkt bestemmes i hovedsak av forsyningsområdet for blodkaret som går tett, total ischemitid før karet åpnes og reperfusjonsskade som følge av at blodstrømmen gjenopprettes. Den eksakte årsaken til reperfusjonsskade er ikke klarlagt. Biokjemiske og metabolske endringer som omfatter blant annet inflammasjon, økning i intracellulært kalsiumnivå, påvirkning av mitokondriefunksjon, oksidativt stress og raske pH endringer antas å medvirke til død av hjertemuskelceller (apoptose). Rask og målrettet intervensjon er viktig om en skal kunne redusere reperfusjonsskade som i dyremodeller er beskrevet å kunne utgjøre opptil 50 % av den endelige infarktstørrelsen.

Hensikten med prosjektet er å undersøke reperfusjonsskade i en større dyremodell. For at overførbareheten til den kliniske hverdagen skal bli størst mulig, er det viktig at den eksperimentelle modellen tar i bruk de samme metodene som brukes i utredning og behandling av akutt hjerteinfarkt hos pasienter. Vi har derfor valgt å gjøre en perkutan kateterbasert intervensjon (PCI) og å framstille infarktstørrelse ved hjelp av kardial MR. For å kunne si mer om de biokjemiske prosessene som foregår lokalt i hjertet ved ischemi og reperfusjon, vil vi analysere diverse hjerte biomarkører, cytokiner og metabolitter i blod og vevsprøver. Til slutt vil se om intervensjon med insulin eller repetert ischemi (ischemisk poskondisjonering) gitt umiddelbart etter åpning av den okkluderte kransåren, reduserer infarktstørrelsen hos gris. Prosjektet er et samarbeid mellom Hjereteavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus, Universitetet i Bergen og Universitetssykehuset i Stavanger og er godkjent av Forsøksdyrvalget (FOTS).

Så langt har vi etablert en eksperimentell modell hvor vi kan gi insulin direkte inn i en hjertekransåre via perkutane katetre, og vi har undersøkt sikkerhet og toleranse for ulike insulin doser i forskjellige kliniske situasjoner. Dermed kan vi gi insulin direkte til det ischemiske område med det samme blodstrømmen gjenopprettes, og vi vet nøyaktig hvor mye insulin som når målområdet. Resultatene er publisert i artikkelen "Percutaneous Catheterbased Intracoronary Infusion of Insulin – a Dose Finding Study in the Porcine Model", Slettom G, Jonassen AK, Tuseth V, Pettersen RJ, Larsen TH, Seifert R, Nordrehaug JE, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, Jun 2011.

Videre har vi undersøkt hvordan de etablerte insulin dosene påvirker biokjemiske signalveier som fremmer overlevelse av hjertemuskelceller (hindrer apoptose) Foreløpige resultater er presentert på internasjonal kongress i abstraktet "Cardioprotective Potential of Insulin in the Porcine Myocardium". Vi har optimalisert teknikken vår for bestemmelse av infarktstørrelse, og har nylig startet opp med den endelige intervensjonsstudien hvor insulin gis intrakoronart ved umiddelbar reperfusjon ved akutt hjerteinfarkt hos gris.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Slettom Grete, Jonassen Anne K, Tuseth Vegard, Pettersen Reidar J, Larsen Terje H, Seifert Reinhard, Nordrehaug Jan E  
Percutaneous catheter-based intracoronary infusion of insulin--a dose finding study in the porcine model.  
Basic Clin Pharmacol Toxicol 2011 Jun;108(6):414-20. Epub 2011 feb 22  
PMID: 21223509 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

---

## **Predictors of longitudinal changes in pulmonary diffusion capacity in the general population**

Prosjektansvarlig: **Michael Langballe Storebø** (michael.storebo@gmail.com), Helse Bergen HF

---

### **Endringar i lungene sin diffusjonskapasitet (DLCO)**

**Måling av DLCO er ei rutineundersøking innan lungemedisinen, og vert nytta til å vurdere gassutvekslinga mellom lunger og blod. Kunnskap om korleis DLCO utviklar seg gjennom livet og kva som påverkar utviklinga, er enno særst avgrensa. Vi vil difor analysere DLCO-målingar gjort over 20 år for å gjere måling av DLCO til eit endå betre klinisk verkty.**

Så langt finnast det berre to undersøkingar med måling av diffusjonskapasitet over tid. Dei har bestått av to målingar med åtte års mellomrom. Hordalandsundersøkinga er eit langsiktig forskingsprosjekt som vart byrja i 1985. Då prosjektet starta, meldte over 4000 personar frå Bergen og omegn seg. Om lag 900 av dei har måla lungefunksjon inkludert DLCO i løpet av prosjektida, og svara på spørjeskjema knytt til helse, arbeidsliv, utsetjing for farlege gassar og så vidare. Undersøkinga gjev unike data som kan gje ny kunnskap for lungelækjarar.

Analysane vi har gjort i 2011 viser at alder, kjønn, høgd, vekt og røykjevanar har mykje å seie for korleis gassutvekslinga i lungene utviklar seg. Vi er no også i gang med å undersøke kva det å vere eksponert for støv og gassar i arbeidslivet har å seie. Dei fyrste resultatane vert presentert for ålmenta på American Thoracic Society sin årlege kongress i mai 2012.

Tolking av mål på diffusjonskapasitet er avhengig av tal som viser kva som er normale verdiar, eit såkalla normalområde. Normalområdet er avhengig av fleire eigenskapar hjå pasienten, men alder, kjønn og høgd er dei viktigaste. Med auka kunnskap om korleis diffusjonskapasiteten utviklar seg gjennom livet, vil vi truleg i framtida få meir presise normalområde som igjen gjev meir presis diagnostikk.

Måling av diffusjonskapasitet har ein relativt stor variabilitet, og dette gjev vanskar både i høve til måling av den enkelte pasient og store undersøkingar for å bestemme normalverdiar. Prosjektet vårt inneheld ein eksperimentell del, der vi vil sjå på årsaker til variabiliteten. Fysisk aktivitet påverkar fordelinga av blod i kroppen, og gjennom dette også gassutvekslinga i lungene.

I 2008 publiserte forskingsgruppa vår ein artikkel som viste at blodkar i huda ikkje bidreg til omfordeling av blod i så stor grad at det påverkar diffusjonskapasiteten. Artikkelen var den fyrste som undersøkte diffusjonskapasitet etter fysisk aktivitet hjå kvinner, og vi oppdaga ein skilnad mellom kjønna.

Tidlegare forsøk har vist at diffusjonskapasiteten hjå kvinner endrar seg i dei ulike fasane i menstruasjonssyklus. I tillegg er det skilnader i blodtrykket mellom menn og kvinner etter fysisk aktivitet.

I 2011 har vi gjennomført forsøk for å undersøke vidare om mekanismane bak denne kjønnskilnaden er knytt til kvinnelege kjønnsormon sin innverknad på lungekretsløpet. Diverre har det vore vanskeleg å få rekruttert kvinner i den aktuelle gruppa, så forsøka held fram fyrste halvdel av 2012.

## **Inflammatory mechanisms and T-cell function in occupationally related lung diseases with special reference to isocyanates.**

Prosjektansvarlig: **Lizhi Sun** (lizhi.sun@med.uib.no), Helse Bergen HF

---

### **Toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma**

#### **Inflammatory and immunological responses to TDI, ovalbumin (OVA) and ovalbumin peptide OVA 323-339 in mouse models**

Among three major diisocyanates: toluene diisocyanate (TDI), diphenyl diisocyanate (MDI) and hexamethylene diisocyanate (HDI), TDI has been regarded as the leading cause of diisocyanate-induced asthma. The principal feature of TDI-induced asthma is the airway inflammation with influx of neutrophils, lymphocytes and eosinophils. This in turn leads to the variable airway hyper-responsiveness. TDI-induced asthma can share many similar features with allergic asthma, such as increased total and specific IgE serum levels, activated CD4+ T cells, eosinophils and mast cells, increased levels of IL-4 and IL-5 and airway remodelling.

So far, the pathogenic mechanism of TDI-induced asthma is still far from clear. It has been commonly accepted that TDI sensitization involves binding of TDI to carrier molecules. Specific IgE to diisocyanate has been regarded to be helpful in the diagnosis of occupational asthma. Particularly, increased immunoglobulin IgG1 was suggested to be associated to TDI exposure and the protein-conjugated TDI can be a useful marker for progress of TDI-asthma. In the past decades, the reports on the phenotype of immune response to TDI have been quite controversial. Maestrelli et al. reported that increased levels of Th2 cytokines were detected in the airways and bronchial mucosa of TDI asthmatics. However, some authors such as Lummus et al. observed Th1-like response characterized by an increase in the number of neutrophils and the levels of IFN- $\gamma$  and IL-8.

In order to better address those issues, we established a TDI BALB/c mouse model by subcutaneous sensitization and intranasal challenge to investigate the inflammatory and immune responses that occurred in the development of TDI-induced asthma. In this model, the Th2 mode was involved in the murine model of asthma induced by TDI since the TDI mice demonstrated Th2-like immune responses with significantly increased serum total IgE, IL-4 and decreased IFN- $\gamma$ . Airway remodelling was initiated in the early phase of the development of the TDI asthma. However, neutrophil-dominant pulmonary inflammation in TDI-induced mouse model asthma suggested a different inflammatory phenotype from the eosinophil-dominant allergic responses induced by high molecular weight chemicals, such as OVA and OVA 323-339.

There are several different routes of exposure from which the professional workers finally could develop asthma. The skin might function as one of most possible initiative site for sensitization and later on, the final target tissue, airways became hyper-sensitive and asthma occurred. In this context, the improved mouse model by repeated epicutaneous sensitization and intranasal challenge was established. Similar inflammatory and immune responses were triggered as in the mice by subcutaneous sensitization. Furthermore, followed exposure to TDI, increased airway hypersensitivity indicated by Penh using plethysmography was observed. It seems that IgG1 may not be ignored as well as IgE in the development of TDI-induced asthma, at least in mouse model of asthma.

Compared to the response against OVA, the observed lower total IgE production to OVA323-339 stimulation implied OVA 323-339 might not function as OVA in vivo. In addition to the differential in vitro proliferative response, we can come to the conclusion that OVA 323-339 could not be taken as a substitute of OVA neither in vivo nor in vitro due to their differential immune response.

## Molecular biology of melanoma brain metastasis: Potential new therapeutic targets

Prosjektansvarlig: **Terje Sundstrøm** (terje.sundstrom@gmail.com), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### Føflekkreft som sprer seg til hjernen

**Føflekkreft er den typen kreft som har størst evne til å spre seg til hjernen. Behandling av hjernemetastaser er problematisk og pasientene har dårlig prognose og alvorlige plager. Vårt mål er å utvikle mer målrettet og effektiv behandling for disse pasientene.**

Antallet pasienter med hjernemetastaser (spredning av kreft til hjernen) øker. Dette skyldes at behandling av primære kreftsvulster blir stadig bedre og pasientene overlever lengre med sin kreft. Hjernemetastaser har store konsekvenser for pasientene med alvorlige symptomer som personlighetsendringer, hukommelsessvikt, talevansker og lammelser. Behandlingen er problematisk og begrenses av dårligere effekt av cellegift på grunn av blod-hjerne-barrieren og vanskelige avveininger i forhold til skader av stråling og kirurgi på omkringliggende hjernestrukturer.

Føflekkreft (malignt melanom) er blant de kreftformer som har økt mest i forekomst i den vestlige verden over flere tiår. Føflekkreft har størst tendens til å spre seg til hjernen av alle typer kreft, og prognosen med hjernemetastaser er svært dårlig.

Nye studier har vist at det er mulig å utvikle genetisk skreddersydd behandling til noen pasienter med metastatisk føflekkreft. Dessverre blir pasienter med svulster i hjernen ofte utelatt fra større kliniske studier, og dette gjør det vanskelig å vurdere effekten av nye kreftmedisiner på spredning til hjernen. Vi vet også for lite om hvilke mekanismer som er involvert i metastasering til hjernen. Dette skyldes i hovedsak mangel på relevante dyremodeller.

Vi har utviklet en robust dyremodell for å studere spredning av føflekkreft. Vi injiserer humane kreftceller direkte i den arterielle blodstrømmen hos mus, og studerer cellenes spredningsmønster og vekstpotensial i hjernen. Kreftcellene er hentet fra både primærsvulster i huden og hjernemetastaser. Cellene merkes med små jernpartikler som gjør det mulig å følge enkeltceller i hjernen på MR, og ved matematisk modellering kan vi kvantifisere antall kreftceller i hjernen. Dette gjør modellen spesielt egnet til effektvurdering av nye medisiner. Cellene merkes også med fluorescerende molekyler som gjør at svulstutvikling i ulike organer kan følges med bl.a. bioluminescens-teknologi. Modellen ble presentert på AACR i 2011, og som direkte konsekvens har vi nå inngått et samarbeid med produsenten av et av de mest lovende medikamenter mot føflekkreft med metastaser (Vemurafenib).

I 2012 jobber vi videre med å identifisere og validere gener og proteiner som er involvert i hjernemetastasering av føflekkreft. Upubliserte data viser at kreftceller fra hjernemetastaser sprer seg mer aggressivt til hjernen enn kreftceller fra primærsvulster, og ved f.eks. seriepassering av hjernemetastaser i mus (flere runder med hjernemetastasering) kan vi øke antall hjernesvulster og forsterke den hjernesøkende gensignaturen til kreftcellene.

Vi er også i gang med å utvikle mer effektive måter å angripe eller levere medisiner til svulster i hjernen på. Dette gjør vi f.eks. ved hjelp av nanopartikler eller liposomer som passerer blod-hjerne-barrieren. Vår samarbeidspartner Professor Ferrara ved UC Davis i USA er ledende på målrettet levering av medisiner. De produserer syntetiske liposomer som kan binde seg spesifikt til føflekkreftceller. Disse liposomene kan fylles med en terapeutisk substans, f.eks. cellegift, og levere denne direkte og i høy konsentrasjon til kreftcellene, mens den systemiske og uønskede påvirkningen av medisinen reduseres. Vår dyremodell er oppe og går ved UC Davis og undertegnede skal i 2012 ha et lengre forskningsopphold der med bl.a. utprøving av liposomal leveringsteknologi.

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Wang J, Daphu I, Pedersen P-H, Miletic H, Hovland R, Mørk S, Bjerkvig R, Tiron C, McCormack E, Micklem D, Lorens J B, Immervoll H, Thorsen F

A novel brain metastases model developed in immunodeficient rats closely mimics the growth of metastatic brain tumours in patients.

Neuropathol Appl Neurobiol 2011 Feb;37(2):189-205.

PMID: 20819169

---

Forskerutdanning - dr.grad 911538

## The diabetic gut

Prosjektansvarlig: **Eirik Søfteland** (sofe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

## Forskning på gastrointestinale diabeteskomplikasjoner

**Diabetesnevropati kan også ramme mage-tarmkanalen. Vi arbeider nå med flere store prosjekter for å finne forklaringen på mage-tarmplager ved diabetes. DIAMARK - vårt hovedprosjekt - diskuteres i detalj nedenfor.**

### DIAMARK

#### Bakgrunn

Nevropati er en av de aller vanligste diabeteskomplikasjonene, og rammer opp til 70 % av alle personer med diabetes (DM). Alle deler av nervesystemet kan affiseres, men mest omtalt er den perifere sensorimotoriske nevropati, dvs. som gir redusert følelse, smerte og redusert kraft i ekstremitetene. Mindre omtalt og undersøkt er autonom nevropati, dvs. som affiserer det autonome nervesystemet. Dette er nervetrådene som regulerer de indre organers funksjoner, slik som hjerterytmen, mage/tarmtømming, urinblære, svettekjertler og seksuelle reflekser. Undersøkelser viser at uavklarte plager fra disse organene er hyppigere ved DM enn den øvrige befolkningen, men dessverre er dette lite kjent blant klinikere, og et forsømt tema innen forskningen. En av årsakene kan være at området krysser svært mange fagfelt (endokrinologi, gastroenterologi, kardiologi, nevrologi, radiologi etc.). Det omtalte prosjektet planlegges i forlengelse av et årelangt samarbeid mellom medisinske avdelinger på Haukeland Universitetssykehus og Aalborg sykehus/Århus Universitetssykehus i Danmark. Vi fokuserer i denne studien på biomarkører ved DM-relaterte komplikasjoner i mage-tarmkanalen. 40-75 % av personer med DM har uavklarte mage/tarmplager, slik som kvalme, oppkast, tidlig metthet, oppblåsthet, smerte, forstoppelse og/eller diaré. Patogenesen er kompleks (motor dysfunksjon, autonom nevropati, blodsukkerkontroll, psykologiske faktorer, bindevevsendringer etc.) Det er vanskelig å undersøke og diagnostisere tilstanden, da det finnes få validerte biomarkører. En utfordring er nervesystemets komplekse oppbygging med forskjellige reseptorer og baner for forskjellige stimuli. Å undersøke grad av autonom nevropati i andre deler av nervesystemet kan gi et indirekte svar. En annen mulighet er å måle mage-, eller tarmtømmingshastigheten (denne kan være forsinket). En av våre tidligere studier har vist forsinket nerveledningshastighet fra spiserør til hjernen, og at det samme signalet bearbejdes forskjellig i hjernen til undersøkelsespersoner vs. friske kontroller. Vi bygger nå videre med en grundig undersøkelse av følelsesevnen og signalbearbejdelsen hos personer med DM og mage/tarmplager. Målet er å avklare hvordan symptomene utvikler seg, hvilke biomarkører som kan brukes til tidligere diagnostikk og hvilken behandling som ville være den beste.

#### Metoder

20 pasienter med DM og mage/tarmkomplikasjoner og 15 friske inviteres til å delta. Vi bruker glukose clamp for å sikre likt nivå av glukose og insulin for alle. En tynn sonde legges i spiserøret, og vi måler følsomheten for varme, trykk og elektrisk stimulasjon. Samtidig tar vi opp 128-kanalers EEG for å registrere hjernens bearbejdelse av signalene. Deretter anlegges en tynn rektumsonde, og de samme undersøkelser gjentas. Ved en annen anledning tar vi 24-t EKG (Holter) for å se på hjertefrekvensvariabiliteten som et mål på autonom nevropati. Det tas også blodprøve til måling av relevante markører (GLP-1, ghrelin etc). Det utføres 3 Tesla MR-opptakelse av hjernen. Signalene fra EEG kan deretter overføres til pasientens unike MR-bilde, for å bedre muligheten til klargjøre den nøyaktige utbredelsen av aktivitet i deltagerens hjerner.

#### Oppsummering

Studien undersøker ved avanserte metoder sentrale og perifere følelsesmekanismer hos personer med mage/tarmkomplikasjoner av DM i håp om å kunne bedre diagnostikk og behandling hos denne forsømte pasientgruppen.

Status pr 2011: Inkludert 15 pasienter og 15 friske kontroller, gjennomført protokoll. Ingen data er bearbejdet foreløpig, dette forventes i 2012.

Øvrige pågående prosjekter i 2011-12: DINGO: utredning av sammenheng mellom autonom nevropati (definert ovenfor) og forsinket magetømming

Bergen DPN: sammenligning av perifer tykkfibernevropati ("vanlig diabetesnevropati") og følsomhet i tarmslimhinne samt over bein og muskel.

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Søfteland E, Dimceviski G, Graversen C, Nedrebø B G, Drewes A M, Frøkjær J B  
Effects of isolated hyperinsulinaemia on sensory function in healthy adults.  
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011 Nov;119(10):604-9. Epub 2011 nov 8  
PMID: 22068552 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerutdanning - dr.grad 911694

## **Prevalens og prognostiske konsekvensar av ortostatisk hypotensjon og kvitsubstansforandringar ved mild demens.**

Prosjektansvarlig: **Hogne Sønnesyn** (soho@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

---

### **Blodtrykksfall og kvitsubstansforandringar ved mild demens**

**Talet på personar med demens er sterkt aukande, både i Norge og resten av verda, noko som skuldast at folk lever stadig lengre. I tillegg til sviaktande kognitiv og dagleg funksjon, kan dei som blir råka av demens få ei rekke andre problem.**

I dette prosjektet studerer vi førekomsten av ortostatisk hypotensjon, det vil seie unormalt stort blodtrykksfall ved overgang frå liggande til ståande stilling, og av kvitsubstansforandringar ("white matter hyperintensities") i hjernen, påviste ved magnettomografiundersøking (MR), ved mild demens. I tillegg vil vi prøve å finne ut om det kan vere nokon samanheng mellom ortostatisk hypotensjon og kvitsubstansforandringane, og vi ser på kva konsekvensar ortostatisk hypotensjon og kvitsubstansforandringane eventuelt kan ha, bl.a. i høve til falltendens, depresjon og dagleg funksjonsevne. Å få meir kunnskap om dette er viktig, mellom anna fordi det vil kunne gjere det lettare å gi ei best mogleg tilpassa behandling for desse ofte kompliserte pasientane, med betre funksjon, livskvalitet og lågare kostnader som resultat.

Pasientane i prosjektet er med i Demensstudien på Vestlandet (DemVest), der omkring to hundre eldre personar med nydiagnostisert mild demens blei inkluderte frå hovudsakleg alderspsykiatriske og geriatriske poliklinikkar i Rogaland og Hordaland i perioden 2005 til 2007. Desse pasientane er så blitt følgde opp med årlege kontrollar.

I den første delstudien i prosjektet, som blei publisert i 2009, fann vi at 41% av dei med mild demens hadde ortostatisk hypotensjon, mot 14% i ei elles tilsvarende gruppe utan demens. Vi undersøkte også om personane med demens oftare hadde ein viss type forandring (forlenga frekvenskorrigert QT-tid, som aukar risikoen for alvorlege hjerterytmeforstyrningar) på elektrokardiogrammet sitt (EKG). Vi fann, i motsetnad til enkelte tidlegare studiar ingen skilnader m.o.t. desse EKG-forandringane mellom dei eldre med mild demens og dei eldre utan demens.

I den neste studien i prosjektet, som nyleg er godteken for publisering, har vi sett på om kvitsubstansforandringane betyr noko når det gjeld risikoen for å få depresjon ved mild demens, og for korleis dette utviklar seg det første året. Kvitsubstansforandringane trur ein elles skuldast nedsett blodtilførsel til dei aktuelle områda av hjernen, og desse forandringane kan bl.a. råke sambandet mellom område i hjernen som regulerer stemningsnivået. Vi fann at graden av depresjon, målt ved hjelp av ein vanleg brukt skala ved inklusjon i studien, auka parallelt med volumet av kvitsubstansforandringane. Tilsvarende fann vi at pasientar med depresjon hadde klart høgare volum av desse forandringane enn dei ikkje-deprimerte. Vidare kan resultatane tyde på at høgare volum av kvitsubstansforandringar ved inklusjon var assosierte med større risiko for nyoppstått eller vedvarande depresjon ved eittårskontrollen. Den auka risikoen for depresjon ved inklusjon ved aukande volum av kvitsubstansforandringar var til stades også når vi tok omsyn til andre kjende risikofaktorar for å utvikle depresjon ved demens.

#### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Sønnesyn H, Oppedal K, Greve OJ, Fritze F, Auestad BH, Nore SP, Beyer MK, Aarsland D

Prognostic implications of white matter hyperintensities for depressive symptoms in mild dementia

Free oral communication, 2011 International Psychogeriatric Association International Congress, Haag, Nederland



## **Bukspyttkjertelfunksjon og insulinrespons hos pasienter med CEL-MODY og relaterte MODY-former**

Prosjektansvarlig: Erling Tjora (erling.tjora@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **Bukspyttkjertelfunksjon ved MODY og andre diabetesformer**

Det er kjent at produksjon av bukspytt kan svikte ved diabetes. Dette er særlig uttalt ved noen former for arvelig diabetes, såkalt MODY. Ved hjelp av nye metoder kan vi nå måle mengde av og innhold i bukspyttet, for å på den måten si noe om fordøyelsesfunksjonen til bukspyttkjertelen.

Hos noen diabetikere reduseres produksjon i bukspyttkjertelen av bukspytt til tarm, med svikt i fordøyelsesfunksjon som resultat. Vår gruppe har nylig beskrevet et dominant arvelig syndrom med utvikling av diabetes i ung voksen alder (såkalt MODY) og svikt i bukspyttkjertelens funksjon fra barnealder. Sykdommen skyldes mutasjon i genet for karboksylesterlipase (CEL). En annen MODY form, HNF1 $\beta$ -MODY er karakterisert med en utviklingsforstyrrelse i bukspyttkjertelen som gir en svært liten kjertel. Det er sannsynlig at disse pasientene også har svikt i bukspyttproduksjon.

Måling av bukspyttkjertelfunksjon har vært gjort i mange år, men metodene har vært vanskelige å få til, og vært svært ubehagelige for pasienten. Det er nylig utviklet metoder der man ved hjelp av en 15 minutter gastroskopi kan få et godt estimat av bukspyttkjertelfunksjonen og samtidig få prøver av bukspyttblandet tarmsaft til andre analyser enn funksjon. For å få kjertelen til å danne bukspytt, stimuleres den med et hormon som naturlig finnes i kroppen, såkalt sekretin. Ved å måle bikarbonat og fordøyelsesenzymmer i denne tarmsaften, kan vi si noe om kjertelens evne til å lage bukspytt, samtidig som vi kan måle andre komponenter i væsken for å si noe om sykdomsmekanisme. Vi gjør også magnettomografiske undersøkelser der vi ser på vevsegenskaper i bukspyttkjertelen. Ved denne undersøkelsen får vi også ved ny metodikk undersøkt mengde bukspytt som produseres etter sekretinstimulering. På den måten får vi et kvantitativt mål på bukspyttkjertelproduksjon.

Vi har undersøkt pasienter med CEL-MODY, og sammenlignet dem med en gruppe av friske kontroller. Resultatene viser at CEL-MODY pasientene har betydelig redusert funksjon i bukspyttproduksjon, både når det gjelder bikarbonat og fordøyelsesenzymmer. Svikten er så uttalt at det er sannsynlig at pasientene trenger tilskudd av fordøyelsesenzym.

Vi har også undersøkt pasienter med HNF1 $\beta$ -MODY. Vi har funnet redusert funksjon hos disse pasientene også, men ikke så uttalt som ved CEL-MODY. Funksjonen er overraskende god, sett i forhold til kjertelens størrelse. Det er derfor mer tvilsomt om denne pasientgruppen alltid trenger tilskudd av fordøyelsesenzymmer.

Vi har også analysert bukspytt fra CEL-MODY pasienter med tanke på signaturstoffer som kan si noe om sykdomsmekanisme. Dette har vært gjort med såkalt proteomikkanalyse. Resultater foreløpig taler i retning av at bukspyttkjertelen skades betydelig av betennelse og at det som følge av dette er uttalte reparasjonsprosesser. Vi ønsker å utrede videre om disse prosessene kan øke risiko for kreft i bukspyttkjertelen hos pasienter med CEL-MODY.

#### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Tjora E, Engjom T, Erchingen F, Raeder H, Dimcevski G, Njølstad PR

Direct endoscopic testing of exocrine pancreatic function in CEL-MODY

Oralt innlegg. Internasjonal konferanse, European pancreatic club, Magdeburg, juni 2011. Abstract i Pancreatology 2011;11:122

## **Prospective study of endometrial cancer treatment in relation to molecular markers in curettage specimens**

Prosjektansvarlig: **Jone Trovik** (jone.trovik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### **Markører for individuell behandling ved gynekologisk kreft**

**Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. Målet for prosjektet er å finne frem til markører i kreftvev fra livmorslimhinnen som kan danne grunnlag for individuelt tilpasset behandling.**

Kreft i livmorslimhinnen er en av de vanligste underlivskreftformer hos kvinner og øker stadig. Den blir ofte diagnostisert i tidlig stadium fordi unormale blødninger, spesielt blødning etter overgangsalder, får kvinnen til å søke lege og da tas det prøve fra livmorhulen (utskrap) som vil kunne bekrefte om det foreligger kreft. Er kreften kun påvist i selve livmoren blir den fjernet ved operasjon hvor man samtidig fjerner eggstokker og tar prøver fra lymfekjertlene i bekkenet for å lete etter spredning.

Ved tidlige stadier av kreftsykdommen blir 80-90 % kurert med operasjon. Har kreften spredd seg utenfor livmoren, f.eks. til lymfekjertlene, er det uttrykk for mer aggressiv sykdom med dårligere prognose, dvs. større risiko for tilbakefall. Da vil en ofte gi tilleggsbehandling med stråleterapi eller cellegift. Slik tilleggsbehandling gis også til høyrisikopasienter basert på histologisk type og grad selv om de har en svulst kun i livmoren.

Vi ønsker å undersøke om faktorer i svulstvevet funnet i vevsprøven før selve operasjonen kan identifisere de svulstene som er spesielt aggressive. Slike biomarkører er bl.a. hormonreseptorer (signalmottakere for kvinnelige kjønnshormon), ulike proteiner høyt uttrykt i kreftceller, såkalte onkoproteiner, samt proteiner som vanligvis bremser celledeling og som kreftceller oftest har lite av, såkalte krefthemmingsproteiner. Det er tidligere vist at onkoproteinet Stathmin, er knyttet til aggressiv kreft i livmorslimhinnen og kan være markør for effekt av cellegift (Taxaner) samt ny, målrettet kreftbehandling (PI3Kinase-hemmere).

Ved å samle og undersøke vevsprøver fra utskrapet hos kvinner med livmorslimhinnekreft, registrere funn ved operasjon, bl.a. lymfeknutespredning som forekommer hos ca. 10 %, og så følge hvordan tilstanden utvikler seg hos den enkelte pasient, kan vi beregne om de ulike biomarkørene kan forutsi et godartet eller mer aggressivt forløp. Hvis man finner tydelige forskjeller kan det gi grunnlag for mer spesifikk behandling for den enkelte pasient for eksempel om man ved lav risiko for lymfeknutespredning trygt kan la pasienten opereres ved mindre spesialiserte enheter uten samme mulighet for lymfeknute fjernelse som ved et regionssykehus. Videre ser vi om andre biomarkører tilgjengelig for helt spesifikk behandling viser overuttrykk som f.eks. antiøstrogen ved østrogenreseptorpositivitet. Eventuelt kan pasienter med svulster i tidlig stadium som vanligvis ikke ville fått tilleggsbehandling, men som har svært aggressive biomarkører, likevel ha nytte av cellegift eller strålebehandling.

På bakgrunn av dette har vi derfor startet denne prospektive internasjonale multisenterstudien der vi studerer biomarkører i utskrap i relasjon til forekomst av lymfeknutespredning, andre tumorbiologiske forhold og sykdomsforløp. 10 ulike sentra deltar, og materiale fra 1400 pasienter er nå inkludert og tilrettelagt for markør analyser. Så langt har vi undersøkt uttrykket av østrogen- og progesteronreseptorer, svulsthemmeren p53 og kreftproteinet Stathmin. Vi har funnet at kombinert tap av østrogen- og progesteronreseptorer ga tydelig høyere forekomst av lymfeknutespredning: 27 % mot 10 %, og betydelig redusert 5 års kreftoverlevelse: 55 % mot 89 %.

Vi har også vist at flere kvinner med overuttrykk av Stathmin i svulstvev hadde lymfeknutespredning: 17 % mot 11 % ved lav Stathmin, og at tydelig færre levde 5 år etter kreftbehandling; 75 % mot 87 %. Vi er nå i gang med å analysere om høyt uttrykk av Stathmin gir mindre effekt av cellegiften Taxol hos disse pasientene.

---

Vi har også fulgt opp samtlige kvinner fra Hordaland behandlet for livmorslimhinnekreft ved Haukeland Universitetssykehus siste 30-år. Det har vært en tydelig økt forekomst av denne kreftformen; fra 286 pasienter 1981-90, 307 i 1991-2000 og til 484 ila. 2001-2010. 5-års overlevelse har økt fra 76 % til 87 %. Andelen av pasienter som blir behandlet utelukkende med operasjon har økt fra 22 % til 79 % mens tilleggsbehandling i form av strålebehandling er redusert fra 75 % til 12 %.

### 9 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Trovik Jone, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Anne C, Njolstad Tormund S, PubMed.ItemsChoiceType2[], Vandenput Ingrid, Amant Frederic, Akslen Lars A, Salvesen Helga B  
Stathmin overexpression identifies high-risk patients and lymph node metastasis in endometrial cancer.  
Clin Cancer Res 2011 May;17(10):3368-77. Epub 2011 jan 17  
PMID: 21242118 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Vandenput Ingrid, Trovik Jone, Vergote Ignace, Moerman Philippe, Leunen Karin, Berteloot Patrick, Neven Patrick, Salvesen Helga, Amant Frédéric  
The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I-II serous and clear cell carcinomas and carcinosarcoma of the endometrium: a collaborative study.  
Int J Gynecol Cancer 2011 Feb;21(2):332-6.  
PMID: 21270614

Mauland K K, Trovik J, Wik E, Raeder M B, Njolstad T S, Stefansson I M, Oyan A M, Kalland K H, Bjørge T, Akslen L A, Salvesen H B  
High BMI is significantly associated with positive progesterone receptor status and clinico-pathological markers for non-aggressive disease in endometrial cancer.  
Br J Cancer 2011 Mar;104(6):921-6. Epub 2011 feb 22  
PMID: 21343929

Spurdle Amanda B, Thompson Deborah J, Ahmed Shahana, Ferguson Kaltin, Healey Catherine S, O'Mara Tracy, Walker Logan C, Montgomery Stephen B, Dermitzakis Emmanouil T, PubMed.ItemsChoiceType2[], Fahey Paul, Montgomery Grant W, Webb Penelope M, Fasching Peter A, Beckmann Matthias W, Ekici Arif B, Hein Alexander, Lambrechts Diether, Coenegrachts Lieve, Vergote Ignace, Amant Frederic, Salvesen Helga B, Trovik Jone, Njolstad Tormund S, Helland Harald, Scott Rodney J, Ashton Katie, Proietto Tony, Otton Geoffrey, PubMed.ItemsChoiceType2[], Tomlinson Ian, Gorman Maggie, Howarth Kimberley, Hodgson Shirley, Garcia-Closas Montserrat, Wentzensen Nicolas, Yang Hannah, Chanock Stephen, Hall Per, Czene Kamila, Liu Jianjun, Li Jingmei, Shu Xiao-Ou, Zheng Wei, Long Jirong, Xiang Yong-Bing, Shah Mitul, Morrison Jonathan, Michailidou Kyriaki, Pharoah Paul D, Dunning Alison M, Easton Douglas F  
Genome-wide association study identifies a common variant associated with risk of endometrial cancer.  
Nat Genet 2011 May;43(5):451-4. Epub 2011 apr 17  
PMID: 21499250

Staff Anne Cathrine, Trovik Jone, Eriksson Ane Gerda Zahl, Wik Elisabeth, Wollert Kai C, Kempf Tibor, Salvesen Helga B  
Elevated plasma growth differentiation factor-15 correlates with lymph node metastases and poor survival in endometrial cancer.  
Clin Cancer Res 2011 Jul;17(14):4825-33. Epub 2011 mai 26  
PMID: 21616994 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Vandenput Ingrid, Trovik Jone, Leunen Karin, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn, Akslen Lars, Moerman Philippe, Vergote Ignace, Salvesen Helga, Amant Frédéric  
Evolution in endometrial cancer: evidence from an immunohistochemical study.  
Int J Gynecol Cancer 2011 Feb;21(2):316-22.  
PMID: 21734474

Werner H M J, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff A C, Amant F, Salvesen H B, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification.  
Gynecol Oncol 2011 Nov. Epub 2011 nov 17  
PMID: 22100838

Knappskog Stian, Trovik Jone, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Annetine C, PubMed.ItemsChoiceType2[], Romundstad Pål, Hveem Kristian, Vatten Lars, Salvesen Helga B, Lønning Per E  
SNP285C modulates oestrogen receptor/Sp1 binding to the MDM2 promoter and reduces the risk of endometrial but not prostatic cancer.  
Eur J Cancer 2011 Nov. Epub 2011 nov 24  
PMID: 22119201

Halle Mari Kylesø, Werner Henrica Maria Johanna, Krakstad Camilla, Birkeland Even, Wik Elisabeth, Trovik Jone, Salvesen Helga B  
Stratification based on high tumour cell content in fresh frozen tissue promotes selection of aggressive endometrial carcinomas.  
Histopathology 2011 Dec. Epub 2011 des 14  
PMID: 22168220

Forskerutdanning - dr.grad 911610

## **Long-term cognitive and health related consequences of preterm birth**

Prosjektansvarlig: **Håvard Trønnes** (havard.tronnes@isf.uib.no), Helse Bergen HF

---

### **Langvarige helsemessige konsekvenser av for tidlig fødsel**

**Flere for tidlig fødte barn overlever, men de langvarige helsemessige konsekvensene er i mindre grad kartlagt. Vi vil undersøke sammenhengen mellom for tidlig fødsel og ulike sykdommer senere i livet.**

Moderne nyfødtmedisin har i løpet av de siste tiår kunnet vise til imponerende resultater i form av stadig bedret overlevelse for barn født før termin. Et eksempel er barn født før 28 ukers svangerskapsalder, mer enn 12 uker før forventet fødsel. På begynnelsen av 1970-tallet overlevde kun 20 % av disse barna, mens 80 % overlever i dag. Den økte overlevelsen over tid ses ikke bare hos de minste for tidlig fødte barna, men kan gjenfinnes over hele spekteret av for tidlig svangerskapsalder.

Den stadige bedring i overlevelse har imidlertid også medført bekymring over at disse barna har en økt risiko for sykdom. Avhandlingen tar sikte på å identifisere langtidseffekter av det å bli født for tidlig.

Avhandlingens første delprosjekt tar for seg sammenhengen mellom svangerskapsalder og cerebral parese. Selv om de fleste tilfellene av cerebral parese har ukjent årsak, er det å bli født for tidlig en av de sterkeste risikofaktorene. Det å bli født for tidlig er i seg selv unormalt, og bak hver for tidlig fødsel er det en sykkelig prosess. Eksempler på slike prosesser er svangerskapsforgiftning, tvillinger og infeksjon. Det er uavklart om det er det å bli født for tidlig i seg selv eller om det er svangerskapskomplisjonen som utløser den for tidlige fødselen som gir CP, eller om det er en kombinasjon. Ved hjelp av registerdata fra Medisinsk Fødselsregister, NAV og Statistisk Sentralbyrå kan vi identifisere tilfellene med CP og analysere dem opp mot et stort antall svangerskapskomplisjoner. Artikkelen planlegges å bli publisert i løpet av 2012.

Det neste delprosjektet vil bli å se på sammenhengen mellom astma og for tidlig fødsel. Astma har en økende forekomst i vår del av verden. Ved bruk av den samme metoden med koblede registerdata kan vi se på mange ulike faktorer som kan påvirke risikoen for astma. Artikkelen planlegges å bli publisert i 2012/2013.

## Nevroborreliose hos barn

Prosjektansvarlig: **Dag Tveitnes** (dag.tveitnes@lyse.net), Helse Stavanger HF

---

### **Flåttbitt kan gi borreliainfeksjon. Etter ubehandlet hudinfeksjon vandrer borreliabakteriene oftest til nervesystemet og gir nevroborreliose (NB). Denne form for hjernehinnebetennelse synes økende.**

Skogflått finnes langs kysten i Sør-Norge. I Europa er Sør-Skandinavia i tillegg til Sentral-Europa regnet for områdene med høyest risiko for borreliasmitte. Sør-Rogaland er i et nasjonalt midtsjikt for borreliasmitte. NB er en meldepliktig infeksjon til Folkehelse og rapporter viser at barn er oftere smittet enn voksne. Studier har også vist at barn har andre sykdomsbilder enn voksne ved NB med hyppigere hjernehinnebetennelse og lammelse i ansiktsmuskulatur (facialisparese).

Nasjonalt er det ingen og internasjonalt er det få store studier på NB hos barn. Derimot er det med utgangspunkt i Agder-fylkene gjennomført forskning på NB hos voksne som har ført til internasjonal oppmerksomhet.

NB diagnostikk er vanskelig. Sykdomsbilder kan være vage og varierte. Spinalvæsken må undersøkes med ryggmargsprøve (spinalpunksjon) som kan være ubehagelig for barna. Bakterien kan bare unntaksvis dyrkes eller påvises direkte med DNA metode. En er derfor avhengig av noe usikre antistofftester.

Målet for studien er:

- beskrive hyppighet av NB hos barn i vår region, beskrive forekomst av symptom og studere sammenheng mellom klinisk presentasjon og laboratoriefunn.
- studere hyppighet av nyoppstått facialisparese, studere årsaker og da spesielt hvor ofte facialisparese er forårsaket av NB.
- studere hyppighet av hjernehinnebetennelse. Kartlegge årsaker og sammenligne karakteristika ved NB og hjernehinnebetennelse ved andre bakterier og virus.

Metode: I 1995 ble det innført ny prosedyre som bl.a. medførte at alle barn med nyoppstått facialisparese og tegn på NB er blitt spinalpunktet. I ettertid har vi studert utvalgte journalopplysninger til alle barn under 14 år innlagt på barneavdelingen ved Stavanger Universitetssykehus med NB og facialisparese i perioden 1996 til 2006, og med hjernehinnebetennelse i perioden 2001 til 2009.

Resultat: NB forekommer hos ca 1 av 4700 barn i Sør-Rogaland hvert år. Hyppigst får 6-7 åringer NB (ca 1 av 2000). Internasjonalt er dette blant de høyeste publiserte forekomster. Nesten alle (98 %) hadde hjernehinnebetennelse og 2/3 hadde nyoppstått facialisparese. NB ble diagnostisert fra april til desember. Grad av hjernehinnebetennelse og styrke i antistoffutslag økte proporsjonalt med lengde av sykdomsvarighet. Barn med facialisparese ble raskere diagnostisert enn barn uten facialisparese.

Videre har vi funnet at facialisparese oppstår hos barn hele året men med klar opphopning om sommer og tidlig høst. Total hyppighet er høyere enn hva andre har rapportert. Vi fant videre at 6-7 åringer hadde størst risiko for facialisparese, tilsvarende som for NB. Vi fant da også at av alle barn som fikk facialisparese så skyltes 2/3 av alle tilfellene NB. Så godt som alle facialisparese tilfeller forårsaket av NB hadde samtidig hjernehinnebetennelse.

Som avslutning på prosjektet har vi studert karakteristika hos alle barn med hjernehinnebetennelse innlagt ved SUS i perioden 2001 til 2009. Sammenlignet med tidligere rapportert forekomst i Norge og aktuelle rapporter fra utlandet fant vi en lav forekomst av hjernehinnebetennelse forårsaket av bakterier og virus. En mulig årsak til lavt antall tilfeller kan være effekten av endringer i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet. Etiologisk årsak ble påvist i 89 % av tilfellene med hjernehinnebetennelse. 2/3 av tilfellene med hjernehinnebetennelse skyltes NB. Klinisk bilde og laboratoriefunn kan i stor grad skille NB fra annen hjernehinnebetennelse i barnealder.

Alle data er nå publisert.

## Helserelatert livskvalitet hos ekstremt for tidlig fødte barn

Prosjektansvarlig: **Bente Johanne Vederhus** (bente.vederhus@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Årlig i Norge fødes vel 300 barn ekstremt for tidlig (under 28. svangerskapsuke), og i dag overlever størstedelen av dem, ca. 80 %. Med avtagende svangerskapsalder og fødselsvekt øker risikoen for funksjonsnedsettelse og sykdom. Fortsatt vet vi lite om hvordan de små for tidlig fødte barna utvikler seg fysisk og psykisk, og hvordan vi kan forutsi barnas behov for oppfølging på skolen og senere i livet.**

Hensikten med studien er å følge opp og sammenligne helse og helserelatert livskvalitet hos barn og ungdommer som er født ekstremt for tidlig med kontrollgrupper født til termin. En stor utfordring er å forstå langtidskonsekvensene av å være født veldig for tidlig, hvilke faktorer som påvirker utviklingen og hvordan avvik kan forebygges og begrenses.

I dette prosjektet følges to grupper barn, med svangerskapsalder under eller lik 28 uker eller fødselsvekt under eller lik 1000 gram født i Hordaland eller Sogn & Fjordane i 1982-85 og i 1991-92, ved henholdsvis 17 og 25 og 10 og 17 års alder. Kontrollgruppene er barn født til termin med samme kjønn og alder som den prematurt fødte. Prosjektet er et delprosjekt av Oppfølging av ekstremt premature barn og kontrollbarn i Helse Vest, og den ene armen av Lungefunksjon, arbeidskapasitet og helserelatert livskvalitet etter ekstrem prematur fødsel.

**Delstudie 1. Health related quality of life after extremely preterm birth: a matched controlled cohort study.** I denne studien fant vi at blant de 35 undersøkte prematurt fødte barna rapporterte foreldrene ved 10 års alder om redusert livskvalitet på 8 av 12 områder sammenlignet med kontrollbarna, spesielt gjaldt det for de prematurt fødte guttene. Forskjellene var knyttet til barnas generelle helse, atferd og psykososiale funksjon og belastning på foreldre og familie. Lære- og eller konsentrasjonsproblemer var rapportert hos 71 % av de for tidlig fødte, mens kun hos 20 % av barna født til termin, og det påvirket barnas livskvalitet. En tredjedel av prematurforeldrene hadde ikke fått den hjelpen de trengte under barnets oppvekst. Forhold før og etter fødsel hadde liten sammenheng med livskvalitet ved 10 års alder.

**Delstudie 2. Pain tolerance and perception of pain and health in adolescents born extremely preterm.** I denne studien ble smertetoleranse ved 17-18 års alder undersøkt målt med tiden en holdt hånden i isvann. De prematurt fødte ungdommene hadde betydelig lavere smertetoleranse enn sine jevnaldrende kontroller med en dobbelt risiko for å trekke hånden fra isvannet. De prematurt fødte guttene avvek spesielt fra sine jevnaldrende kontroller. I prematurgruppen var det de som hadde vært utsatt for flest smertehendelser og som hadde mottatt smertebehandling som viste smertetoleranse tilnærmet kontrollgruppen. Graden av smerteintensitet under isvanntesten ble rapportert likt i prematur- og kontrollgruppen. Den reduserte smertetoleransen i prematurgruppen syntes ikke ha betydning for subjektive smerte- eller helserelaterte plager som var likt fordelt i de to gruppene.

**Delstudie 3 og 4. Health related quality of life and functioning – a 7 year follow-up study of children born extremely premature.** I den yngste kohorten vil data om atferd og helserelatert livskvalitet ved 10 og 17 år sammenlignes, og i den eldste kohorten vil helserelatert livskvalitet følges ved 17 og 25 år.

### 2 forskningspublikasjoner i 2011

Bente Vederhus, Geir Egil Eide, Gerd Karin Natvig, Trond Markestad, Marit Graue, Thomas Halvorsen  
Pain tolerance and subjective health complaints after extreme preterm birth  
Poster på EANS summer school 2011, Lund, Sweden

Bente Johanne Vederhus  
From neonatal to adult pain?  
Foredrag på Perinataldagene i Trondheim 2-4 nov.2011

Forskerutdanning - dr.grad 911536

## **Forebygging av fysiske, psykiske og kognitive vansker hos ekstremt for tidlig fødte barn**

Prosjektansvarlig: **Maria Vollsæter** (maria.vollsaeter@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **Forebygging av vansker hos ekstremt for tidlig fødte barn**

**De siste par tiårene har overlevelsen av ekstremt for tidlig fødte barn, dvs barn som er født før 28 fullgåtte svangerskapsuger, økt betraktelig. Dette gjelder i særlig grad de minste barna, som fødes nær grensen av levedyktighet. Det er derfor viktig å undersøke hvordan det går med disse barna ettersom de blir ungdommer og voksne.**

Formålet med prosjektet er å undersøke hvordan det går med barn som vokser opp etter å ha vært født ekstremt prematurt. Individene i denne studien er alle ekstremt premature (født før fullgåtte 28 svangerskapsuger eller med fødselsvekt under 1000 gram) barn født i Helse Vest i årene 1999 og 2000. Barna er inkludert i Prosjekt Ekstrem Prematuritet, en oppfølgingsgruppe ved Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus, ledet av barnelege og professor Trond Markestad. Det foreligger detaljerte opplysninger for alle disse barna hva gjelder forhold i svangerskapet, rundt fødsel, for tiden på nyfødtavdelingen og ved oppfølging ved 2 og 5 års alder, både for fysisk og psykisk helse. Barna undersøkes igjen det året de fyller 11 år, altså i år og neste år. Totalt i Helse Vest dreier dette seg om 87 ekstremt for tidlig fødte barn. Videre er det plukket ut et tilsvarende antall friske kontroller, som er de nærmest fødte barna av samme kjønn, født til termin og med en fødselsvekt mellom 3 og 4 kg. Barna vil bli undersøkt ved Barneklubben, Haukeland, samt ved barneavdelingen i Stavanger, avhengig av bosted.

Barna blir undersøkt av barnelege med klinisk undersøkelse, og de får målt blodtrykk og detaljerte antropometriske mål (høyde, vekt, mageomkrets, tykkelse av hudfolder). De gjennomgår detaljerte lungefunksjonstester for å kartlegge lungene og luftveienes funksjon. De tar blodprøver og urinprøver for å kartlegge markører på kronisk eller aktiv inflammasjon i kroppen, samt blir prikktestet med tanke på allergier og/eller atopisk status.

I prosjektet ønsker man å undersøke hvordan det går med disse for tidlig fødte barna, sammenlignet med barn født til termin på samme tidspunkt. Det er bekymring for lungefunksjonen til disse barna etter som de vokser opp, og man ønsker å undersøke hvorvidt barna har mer hyperreaktive luftveier, samt om de er i risikozonen for å utvikle kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) tidlig i voksenlivet. Videre ønsker man å undersøke om de barna som var små for alderen (small for gestational age SGA) ved fødselen, har økt risiko for å utvikle en uhensiktsmessig fordeling av fett i kroppen, og dermed om de har økt risiko for metabolsk syndrom og hjerte-kar sykdom i voksen alder. Man ønsker også å kartlegge hvorvidt disse for tidlig fødte barna har kroniske markører på inflammasjon i blod- og eller urin, for å komme nærmere en forklaring på nedsatt lungefunksjon og risiko for hjerte og karsykdommer.

Man har i 2011 kommet videre i arbeidet med å undersøke både barna og de friske kontrollene fra fødselsåret 1999 og året 2000, og det gjenstår nå bare få barn som hittil ikke er undersøkt. Oppslutningen blant de ekstremt for tidlig fødte barna og deres foreldre, er fremdeles nærmere 90 %. En god oppslutning vil gi statistisk tyngde til prosjektet. Data vil i år bli gjennomgått og analysert statistisk, og etter hvert kan man sammenligne dataene fra denne kohorten med data fra tidligere kohorter. I forskningsgruppen Prosjekt Ekstrem Prematuritet, ledet av dr. med Trond Markestad, er det flere publikasjoner.

## **Role of the extracellular microenvironment and lymphatics in disease development and progression**

Prosjektansvarlig: **Marek Wagner** (marek.wagner@biomed.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### **The role of lymphatics in tumor development and progression**

**The present project is focused on deciphering the role of lymphatics in solid tumor growth and metastasis by exploiting the novel mouse model of lymphedema, K14-VEGFR-3-IgG. By using this new model, we will be able to provide novel information on the role of lymphatics in tumor growth and metastasis.**

The lymphatic vasculature forms a vessel network in the interstitium of most tissues that has an important homeostatic role in the body. This network drains filtered fluid and proteins and returns it to the blood. In addition, it has an important role in the body's immune defense since extravasated activated antigen presenting cells that enter the blind-ended lymphatic capillaries are transported to lymph nodes and may here initiate key immune responses. In spite of the well-known importance for the lymphatic system in maintaining fluid balance and its involvement in many diseases, including cancer, the first growth factors and molecular markers specific for lymphatics were discovered only 15 years ago. This new knowledge is of crucial importance for the present project.

The lymphatic vasculature is also an important route for the metastatic spread of cancer cells. Whereas it was previously thought that lymphatic metastasis involved passage of malignant cells along pre-existing lymphatic vessels near a tumor, recent work in animal models suggest that lymphangiogenesis can be induced by solid tumors and may promote tumor spread. The location of tumor lymphatics is of importance for metastasis as some studies have indicated that intratumoral lymphatic vessels are nonfunctional and that peritumoural lymphatics are more important for this process.

Stimulation of lymphangiogenesis accelerates tumor progression in mice, but there is a lack of data on how an impaired lymphangiogenic response would affect tumor growth. To determine this issue further, we assessed cancer progression in K14-VEGFR3-IgG mice, which overexpress soluble VEGFR-3, thereby competing for VEGF-C/D binding resulting in regression of lymphatic vessels and lymphedema. Surprisingly, orthotopically implanted B16F10 mouse melanoma grew faster in mice where lymphangiogenesis was impaired. Apart from playing key role in tissue-fluid homeostasis as a tissue-drainage system, lymphatic vasculature contributes to the immunosurveillance by providing a route for immune cells to the lymph nodes in order to trigger an adaptive response. Tumors from K14-VEGFR3-IgG are typified by decreased number of immune cells, especially macrophages when compared with tumors from WT mice. These initial experiments have led us to propose the hypothesis that the presence of lymphatic vessels delays, if not inhibits, an early phase of tumor development by providing a route for immune cells to the lymph nodes, which in turn initiates key immune responses. Macrophages represent the major inflammatory component of the stroma of many cancer types and its composition is a key factor in determining the clinical outcome. Based on environmental stimuli, macrophages can assume a range of different phenotypes. Classically activated, M1 phenotype capable of lysing tumor cells, stimulating adaptive immunity and alternatively activated, M2 phenotype, showing greatly reduced levels of this activities, associated with tissue remodeling and angiogenesis represent extremes of this range. As tumors develop in vivo, the stromal cells may be altered in ways that facilitate tumor growth and metastasis. Macrophages undergo a phenotypic switch from a classically activated (M1) to an alternatively activated (M2) phenotype within tumor stroma. We are trying to establish the mechanism of macrophage activation and phenotypic switch.



Forskerutdanning - dr.grad 911375

## **Kognitiv atferdsterapi for angstlidelser hos barn og unge**

Prosjektansvarlig: **Gro Janne Henningsen Wergeland** (gjwergeland@gmail.com), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

---

**Hovedmålet med studien er gjennom en randomisert, kontrollert studie å evaluere effektiviteten av en kognitiv atferdsterapeutisk behandlingsmodell, FRIENDS, gitt som gruppe- eller individuelt behandlingstilbud for barn og unge med angstlidelser ved 7 barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker i Helseregion Vest.**

### **Bakgrunn**

Prosjektet inngår i nettverksprosjektet "Kartlegging og behandling – angst hos barn og voksne." Prosjektansvarlige er Professor Odd E. Havik, Institutt for klinisk psykologi, Det psykologiske fakultet og Professor Einar R. Heiervang, Institutt for klinisk medisin, UiO.

Angstlidelser er blant de vanligste psykiske lidelsene i samfunnet, både hos barn og voksne. Barn og unge med angst har dårligere psykososial fungering og livskvalitet enn andre barn, presterer dårligere på skolen, har dårligere sosiale ferdigheter og fungerer dårligere i fritidsaktiviteter. Angstlidelser er vanlige, de rammer unge individer, og medfører risiko for et kronisk forløp og for psykiske og somatiske komplikasjoner. Kognitiv atferdsterapi har vist god effekt i studier gjennomført på universitetsklinikker og er en anbefalt terapiform for angstlidelser. Imidlertid etterlyses det studier utført i klinikker hvor terapeuter og pasienter er mer representative for vanlig klinisk praksis (effectiveness - studier). Det er også uavklart om gruppebehandling kan gi like god effekt som den mer ressurskrevende individuell behandling.

### **Metode**

182 barn og ungdom i alderen 8-15 år ble randomisert til enten 10 ukers venteliste eller 10 ukers behandling, der behandlingen ble gitt som enten individuell terapi eller gruppeterapi. Ventelistegruppen mottok aktiv behandling i etterkant av venteperioden. Hvorvidt pasientene fylte diagnosekriteriene for sosial angst, separasjonsangst eller generalisert angst ble undersøkt før og etter behandling samt ved ett års oppfølging. Symptomnivå av angst og depressive symptomer ble kartlagt ved samme tidspunkt.

### **Progresjon**

Inklusjon av pasienter i studien startet i mars 2008 og ble avsluttet i september 2010, ved oppnådd mål for antall inkluderte pasienter. Alle pasientene var ferdigbehandlet i mai 2011. Innsamling av 1 års oppfølgingsdata vil bli avsluttet i mars 2012.

Prosjektet har fra tidligere et etablert samarbeid med Child Anxiety and Phobia Program, Inst. of Psychology, Florida International University. Dette samarbeidet ble videreført gjennom et 7 mnd. langt forskningsopphold våren 2011. Hovedformålet med oppholdet var å få opplæring og veiledning i statistisk bearbeidelse av data fra studien. I løpet av oppholdet ble det etablert et rammeverk for analyseplan for dataene og det er et pågående samarbeid om flere publikasjoner. Det planlegges et nytt forskningsopphold sommeren 2012.

### **Vitenskapelig betydning**

Det har til nå ikke blitt gjennomført større kliniske studier som har vurdert effekt av kognitiv atferdsterapi rettet mot barn og unge med angstlidelser i Norge. Studien er unik, også på internasjonalt nivå, da det er en stor studie gjennomført i ordinær klinikk. Barn og unge med angstlidelser har ubehandlet ofte en dårlig prognose, og effektiv behandling er utviklet men i liten grad tilgjengelig. Det er derfor særlig viktig å prøve ut slik behandling i ordinære poliklinikker, både for å vurdere effekten av behandlingen på vanlige, ikke-selekterte barn og unge med angstlidelser og for å vurdere forskjeller i effektivitet ved gruppeterapi sammenlignet med mer kostnadskrevende individuell terapi.

### **6 forskningspublikasjoner i 2011**

Bjaastad, J. F., Wergeland, G. J., Høye, A., Fjermestad, K., Haugland, B. S. M., Oeding, K., Öst, L. G., Havik, O. E. & Heiervang, E.  
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in mental health clinics and in schools as indicated prevention.

---

Symposium presented at the 10th Nordic Public Health Conference, Turku, Finland.

Heiervang, ER, Wergeland, GJ & Torsheim, T  
Effectiveness of CBT for Youth Anxiety Disorders in Mental health Clinics  
Muntlig presentasjon, ESCAP, Helsinki, Juni, 2011

Fjermestad K, Wergeland GJ, Rey Y, Havik OE, Heiervang ER,  
Should anxious children and anxious adolescents be treated similarly  
Muntlig presentasjon, ADAA, 31st Annual conference, New Orleans, 24 – 27.3, 2011

Wergeland, GJ., Fjermestad, KW., Haugland, BSM., Öst, LG. Havik OE & Heiervang, E.  
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in Western Norway child mental health clinics  
Muntlig presentasjon, 41st EABCT Annual Congress, Reykjavik, 2011.

Wergeland, GJ, Fjermestad, KW, Haugland, BSM, Bjelland, I. Havik OE & Heiervang, ER.  
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in Western Norway child mental health  
Poster, The 15th World Congress of Psychiatry, Buenos Aires, 18-22 September, 2011

Wergeland GJ, Havik OE, Heiervang ER  
Diagnostic agreement between ADIS and DAWBA  
Poster, NordCAP, September, 6-9, 2011, Oslo.

Forskerutdanning - dr.grad 911445

## **Påvisning og kvantifisering av de- og remyelinisering ved bruk av magnetisk resonanstomografi i Cuprizone-modellen for multippel sklerose.**

Prosjektansvarlig: **Stig Wergeland** (stig.wergeland@gmail.com), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose .

### **Påvisning av myelintap med MRI**

**Myelin er en av nervesystemets sentrale bestanddeler - det beskytter nervernes utløpere, og sikrer rask overføring av nerveimpulser. Pasienter med multippel sklerose (MS) opplever et gradvis tap av myelin etterhvert som sykdommen skrider fram, uten at man tidligere har hatt mulighet til å påvise dette.**

Billeddannelse ved bruk av magnetisk resonanstomografi er et viktig diagnostisk hjelpemiddel for pasienter med MS - det brukes både for å stille diagnosen og for å følge sykdomsutviklingen. Ved de vanligste MR-teknikkene påviser man en betennelsesreaksjon som er karakteristisk for MS, men man kan ikke bruke dem til å vurdere om det er endringer i en pasients myelinstatus. Nyutviklede MR-teknikker som magnetisation transfer imaging (MTI) muliggjør dette. I prosjektet "Påvisning og kvantifisering av de- og remyelinisering ved bruk av magnetisk resonanstomografi i Cuprizone-modellen for multippel sklerose" er hovedformålet å undersøke denne metodens egnethet og følsomhet for å fange opp endringer i myelininnholdet i hjernen. Ved å benytte en modellsykdom for MS kan man indukere myelintap og nydannelse av myelin i hjerner hos mus, og man kan sammenligne myelininnholdet vurdert med MTI med histopatologiske undersøkelser. Ettersom ingen modellsykdom etterligner MS fullstendig, har vi benyttet to ulike modeller, som hver spiller ulike sider av sykdomsmekanismene ved MS.

Forsøk i den såkalte cuprizone-modellen for de- og remyelinisering er gjennomført, og resultatene er under bearbeidelse. Foreløpige resultat viser at MTI er en metode som har potensial til å oppdage myelintap før det vises på ordinære MR-sekvenser. For å styrke gyldigheten av resultatene pågår det nå en tilsvarende studie hvor vi benytter modellsykdommen eksperimentell autoimmun encephalomyelitt for å etterligne MS.

I forkant av hovedeksperimentet ble det gjennomført en histopatologisk studie av cuprizone-modellen, med fokus på tidsforløpet og regionale ulikheter i hjernen under sykdomsforløpet. I desember 2011 ble studien akseptert for publikasjon i tidsskriftet APMIS.

Der er også gjennomført en intervensjonsstudie med bruk av cuprizone-modellen, hvor det ble undersøkt om ulikt innhold av vitamin D3 i dietten påvirker utfallet av cuprizone-modellen. Under forsøket ble arbeidet med etablering og utprøving av gode MTI-protokoller videreført. Forsøket viste at høye doser av vitamin D3 beskytter mot skade på myelinet i cuprizone-modellen. Dette underbygger data fra humane epidemiologiske studier, som har vist en sammenheng mellom vitamin D-status og risiko for å utvikle MS, samt vitamin D-status og sykdomsaktivitet hos MS-pasienter. Studien er publisert i online-tidsskriftet PLOS One.

Parallelt med arbeidet med MTI i dyremodeller for de- og remyelinisering har vi gjort opp resulater fra en randomisert, blindet studie på effekten av omega-3 fettsyrer som behandling for MS. Resultatene fra denne studien viser at omega-3 fettsyrer ikke har effekt på sykdomsaktiviteten hos MS-pasienter. Studien er innsendt til vurdering for publikasjon i tidsskrift med fagfelleevaluering.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Wergeland Stig, Torkildsen Øivind, Myhr Kjell-Morten, Aksnes Lage, Mørk Sverre Jarl, Bø Lars

Dietary vitamin D3 supplements reduce demyelination in the cuprizone model.

PLoS One 2011;6(10):e26262. Epub 2011 okt 20

PMID: 22028844 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

#### **3 forskningspublikasjoner i 2011**

Torkildsen Ø, Wergeland S, Bakke S, Beieske AG, Bjerve K, Bjørnarå B, Bjørnå IK, Bru A, Dalene F, Eikeland R, Henriksen OA, Hovdal H, Kierulf H, Kleveland G, Kristensen T, Lilleås F, Midgard R, Olsen IC, Pedersen T, Schepel J, Myhr KM

Omega-3 Fatty Acids Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Poster ECTIRMS 2011 Amsterdam

Torkildsen Ø, Bakke SJ, Beiske AG, Bjerve K, Bjørnarå B, Bjørnå I, Bru A, Dalene F, Edland A, Eikeland R, Henriksen O, Hovdal H, Kleveland G, Kierulf H, Kristensen T, Lilleas F, Midgard R, Olsen IC, Pedersen T, Schepel J, Wergeland S, Myhr K-M  
Omega-3 Fatty Acids Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis  
Innlegg EFNS 2011. EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 2011 vol:18 pg:49 -49

Wergeland S, Torkildsen O, Myhr KM, Aksnes L, Mork SJ, Bo L.  
Dietary Vitamin D3 Supplement Reduces Demyelination in the Cuprizone Model.  
Poster AAN 2011. Neurology 2011;76(9):A387.

Forskerutdanning - dr.grad 911548

## **Real Time Elastografi og høyfrekvent B-Mode ultralyd til diagnostikk og stadieinndeling av endetarms svulster**

Prosjektansvarlig: **Jo Erling Riise Waage** (jo.erling.riise.waage@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

---

### **Endorektal ultralyd og elastografi av svulster i endetarmen**

**Kreft i tykk- og endetarm er en hyppig kreftform i Norge, og antallet tilfeller øker. For å velge rett behandling er det viktig å optimalisere vurderingen av svulstene. Elastografi er en ny metode som kan vurdere hardhet i vev. Vi har undersøkt svulster i endetarmen men lovende resultater, og inklusjon til oppfølgingsstudiene pågår.**

Kreft i endetarmen og tykktarmen utgjør cirka 15 % av alle krefttilfeller i Norge. Den viktigste behandlingen er operasjon, og nye teknikker har de siste årene redusert forekomsten av lokalrecidiv hos pasienter med endetarmskreft operert ved Haukeland Universitetssykehus fra 30 % til 5,5 %. Det har også kommet nye metoder, både med tanke med operative inngrep og onkologiske behandlingsmuligheter som stråling og cellegift. For å best mulig skreddersy behandlingen til hver enkelt pasient ønsker vi å bedre vurderingen som gjøres før man avgjør behandlingsstrategi.

Prosjektet fokuserer primært på elastografivurdering av endetarmssvulster, men inkluderer også metodologisk evaluering av elastografi. Den første delstudien som vurderte gjennomførbarhet av metoden i en poliklinisk setting er nå publisert i *Colorectal Disease*. I tillegg er en metodestudie som vurderer valg av referanseområde for strain ratio målinger (semikvatifisering av elastisiteten) akseptert for publikasjon og tilgjengelig som E-pub ahead of print.

Inklusjon av pasienter til klinisk/elastografivurdering av svulster i endetarmen er fullført. Et abstract basert på strain ratio evaluering i dette pasientmaterialet som består av 126 "consecutive patients" og ble presenter som poster til European Colorectal Congress 2011. I dette materialet er vi i gang med å gjennomføre blindet evaluering av elastografi video-looper med tanke på potensialet for visuell elastografi-evaluering i tillegg til post-prosessering. Dette arbeidet er planlagt publisert som artikkel 4. Inklusjon av pasienter som har mottatt strålebehandling for vurdering av effekt slutføres i disse dager. I tillegg pågår det fremdeles inklusjon av pasienter med identifiserbare lymfeknuter preoperativt som ikke skal ha strålebehandling. Målsetningen med dette prosjektet er å vurdere om strain ratio måling og/eller visuell evaluering av lymfeknuter med elastografi kan bedre lymfeknutestagingen.

Overordnet vil prosjektet bidra til å evaluere hvorvidt endorectal elastografivurdering av endetarmssvulster kan bidra til en bedre og mer differensiert behandling, særlig med tanke på organbevarende kirurgisk intervensjon.

#### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Havre R F, Waage J R, Gilja O H, Odegaard S, Nesje L B  
Real-Time Elastography: Strain Ratio Measurements Are Influenced by the Position of the Reference Area.  
*Ultraschall Med* 2011 Jun. Epub 2011 jun 10  
PMID: 21667433 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Waage J E R, Havre R F, Odegaard S, Leh S, Eide G E, Baatrup G  
Endorectal elastography in the evaluation of rectal tumours.  
*Colorectal Dis* 2011 Oct;13(10):1130-7.  
PMID: 21040360 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

---

Forskerutdanning - dr.grad 911638

## **HIV og pasientsikkerhet ved ortopedisk skadekirurgi**

Prosjektansvarlig: **Sven Young** (sven.young@kir.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

---

### **Pasientsikkerhet etter skadekirurgi i fattige land**

**5,8 mill mennesker dør hvert år av skader, mer enn alle som dør av AIDS, Tuberkulose og Malaria til sammen. 90 % av disse dødsfallene skjer i fattige land. For hver som dør er det 3 til 10 ganger så mange som får varig uførhet. Like vel er ikke skader eller kirurgi nevnt i FNs tusenårsmål.**

Mange kirurger, og mange store FN organisasjoner og andre internasjonale aktører i bistandsbransjen, tror fortsatt at ortopedisk kirurgi er for dyrt og for risikabelt å drive med i fattige land med dårlig infrastruktur. Spesielt har frykten for infeksjoner etter ortopedisk skadekirurgi på grunn av tilsynelatende dårlig hygiene vært et argument mot å bruke midler på denne typen behandling.

Dette prosjektet prøver igjennom et samarbeid med en Amerikansk organisasjon, SIGN Fracture Care International, å kartlegge risiko for pasienter etter ortopedisk skadekirurgi i 55 lav- og mellom-inntektsland.

Første artikkel, publisert i Acta Orthopaedica i 2011, kartla om man kunne bruke den store databasen som SIGN har opparbeidet til forskning på dette tross i at bare ca. en av fem pasienter kommer til kontroll etter sin skade. Vår analyse viste at vi nok kan stole på tallene i stor nok grad til å kunne drive mer målrettet forskning om risiko for infeksjon etter slik kirurgi. I tillegg fant vi svært lav forekomst av infeksjon etter ortopedisk skadekirurgi. Det er altså mye som tyder på at frykten for å drive med, og støtte, ortopedisk skadekirurgi i fattige land er ubegrunnet.

Neste artikkel er under utarbeiding og søker, med utgangspunkt i SIGNs database, å beskrive i mer detalj hvilke risikofaktorer som fører til infeksjon etter ortopedisk kirurgi i lav-inntektsland.

I en lokal prospektiv studie av alle som gjennomgår operasjon for lårbeinsbrudd ved Kamuzu Central Hospital i Malawi håper vi å kunne bekrefte funnene fra registerstudiene og bl.a. også se hvordan HIV påvirker risiko for komplikasjoner etter kirurgi.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Young Sven, Lie Stein Atle, Hallan Geir, Zirkle Lewis G, Engesæter Lars B, Havelin Leif I  
 Low infection rates after 34,361 intramedullary nail operations in 55 low- and middle-income countries.  
 Acta Orthop 2011 Dec;82(6):737-43. Epub 2011 nov 9  
 PMID: 22066554 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

## **Measurements of Radiation Dose outside the Treatment Volume in Radiation Therapy with Photons, Protons and Ions**

Prosjektansvarlig: **Kristian Ytre-Hauge** (Kristian.Ytre-Hauge@Helse-Bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **Måling av stråledoser utanfor målvolumet i strålebehandling**

**Hovudmålet med dette prosjektet er å samanlikne stråledoser frisk vev mottek ved strålebehandling med fotonstråling, protonstråling og karbonstråling. Dei to sistnemnte vert gjerne kalla partikkelterapi. Spesielt studerer vi dose frå nøytroner som er sekundærstråling som bl.a. kan føre til stråleindusert kreft.**

Fotonstråling er den type strålebehandling som blir nytta i Norge i dag, medan partikkelterapi, som ikkje er tilgjengeleg i Norge, blir nytta i langt mindre skala på verdsbasis. Hovudgrunnen til dette er avgrensa tilgang til denne type behandlingssenter.

Partikkelterapi vert rekna som eit nytt verktøy i kreftbehandling med stort utviklingspotensiale, men som ofte vil bli nytta i kombinasjon med andre meir tradisjonelle behandlingsformer.

Eit viktig framsteg i prosjektet i løp av 2011 er at Monte Carlo datasimuleringar har blitt tatt i bruk. Monte Carlo programmet Fluka gjer det mulig å bekrefte dei funna vi gjer gjennom målingar og gir stor fleksibilitet med tanke på undersøking av dei grunnleggande fysiske mekanismane som resulterer i at enkelte typar strålebehandling gir høgare dose til friskt vev enn andre. Blant anna har ein lineærakselerator nytta til strålebehandling ved HUS blitt modellert slik at vi no kan studere korleis sekundærstråling oppstår og blir avsett i kroppen. Monte Carlo simuleringar av partikkelterapi er også eit viktig tema, og vil gi eit grunnlag for teoretisk samanlikning av fotonterapi og partikkelterapi.

Likevel har vi stort fokus på eksperimentelle målingar og gjennomførte 2 eksperiment ved GSI (karbonstrålesenter) i Tyskland i løp av 2011. I tillegg blei detektortesting gjennomført ved kjernereaktoren ved IFE på Kjeller. Og eit meget nyttig opphald ved PSI protoncenter i Sveits gav god innsikt i både den kliniske kvardagen og dei tekniske løysingane knytta til protonterapi.

Det er for tidleg å trekke konklusjonar angående målingane og samanlikningar mellom foton og partikkelterapi, men saman med planlagde målingar og simuleringar som skal gjennomførast i 2012 skal det vere mogleg å få eit godt bilde av fordelar og ulempar med dei ulike behandlingsformene med tanke på stråledoser til friskt vev.

Forskerutdanning - dr.grad 911439

## **Management of benign external hydrocephalus (BEH) – surgical treatment or expectation? What are the consequences?**

Prosjektansvarlig: **Sverre Morten Zahl** (sverre.zahl@gmail.com), Helse Bergen HF

---

### **Benign ekstern hydrocephalus. Kirurgi eller ikke?**

**Benign ekstern hydrocephalus er en type vannhode som ses hos små barn. Den kjennetegnes ved stort hode, men ellers få symptomer. Tilstanden har tradisjonelt blitt sett på som godartet, men dokumentasjonen mangler.**

Benign ekstern hydrocephalus (BEH) er en undergruppe av vannhode, og ses hos barn mellom 0-1 år. De fleste oppdages fordi hodet vokser unormalt mye. Røntgenbilder av hodet viser et væskesjikt mellom hjernen og hodeskallen. Dette til forskjell fra vanlig vannhode, der det ofte er de væskefylte hulrommene i hjernen (ventriklene) som er forstørret.

De fleste eksperter anbefaler at disse barna ikke behandles med kirurgi slik som andre barn med vannhode, ettersom tilstanden går over av seg selv. Det foreligger imidlertid ingen forskning som beviser dette. Tvert i mot har små studier antydnet at noen av disse barna kan slite med dårlige motoriske ferdigheter og reduserte skoleprestasjoner lenge etterpå. I teorien kan disse barna ha fått en skade i ung alder som gir en langvarig nedsatt funksjon.

Ved Haukeland Universitetssjukehus og ved Rikshospitalet har man periodevis behandlet disse barna aktivt med kirurgi, og periodevis har de blitt behandlet konservativt med observasjon.

Dette prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom de nevrokirurgiske avdelingene ved disse to sykehusene. Vi ønsker å sammenligne de opererte barna med de ikke-opererte, for å se om det foreligger forskjeller i ulike mentale og fysiske funksjoner. Disse testene vil bli utført av sykehusenes egne nevropsykologer.

Målene med studien er å se om kirurgi kan bedre langtidsprognosene til noen av barna, om evt. disse barna kan identifiseres tidlig, eller om risikoen som alltid hefter ved operativ behandling vil oppveie evt. positive effekter. Resultatene vil kunne få konsekvenser for hvordan barn med benign ekstern hydrocephalus skal behandles i framtiden.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Zahl Sverre Morten, Egge Arild, Helseth Eirik, Wester Knut  
Benign external hydrocephalus: a review, with emphasis on management.  
Neurosurg Rev 2011 Oct;34(4):417-32. Epub 2011 jun 7  
PMID: 21647596 – Inngår i doktorgradsavhandlingen



Korttidsstipend 911656

## **Mestring, sosial støtte og psykologiske reaksjoner i den preoperative fase av brystkreft**

Prosjektansvarlig: **Sigrunn Drageset** (sigrunn.drageset@hib.no), Helse Bergen HF

**Å leve i usikkerhet er svært belastende. Mange kvinner venter på diagnose eller operasjon. Økt kunnskap om hvordan dette oppleves er viktig for bedre å kunne identifisere mestringsstrategier og forstå pasientens situasjon. Helsearbeidere vil kunne gi en bedre informasjon til, behandling og oppfølging av denne pasientgruppen, samtidig som det vil være viktig for kvalitetsarbeidet i helsetjenesten.**

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge. Studier viser at mestringsevne og psykologiske reaksjoner som angst i den diagnostiske fasen har stor betydning for det psykologiske forløp etter brystkreftdiagnose og operasjon. Derfor synes det viktig å få mer kunnskap om hvordan disse kvinnene opplever sin situasjon og hva de opplever som hjelper.

Hensikten med doktorgradsprosjektet er å beskrive sammenhengen mellom mestring, sosial støtte, psykologiske reaksjoner og demografiske karakteristika i den preoperative fase av brystkreft. I prosjektet som helhet benyttes "mixed method" ettersom jeg bruker kvantitativ metode (survey) og kvalitativ metode (intervjuer) på samme problemstilling. Hovedproblemstilling i prosjektets første del er knyttet til hvordan pasientene forsøker å mestre å få en mulig kreftdiagnose, og hvordan angst, mestringsstrategier og sosial støtte henger sammen med ulike demografiske forhold. Undersøkelsen ble utført i et utvalg av 117 kvinner med mistanke om brystkreft. Hovedproblemstilling i prosjektets andre del belyser kvinnenes opplevelse av hvordan de mestrer det å ha fått en brystkreftdiagnose og hvordan det sosiale nettverket kan være av betydning for mestring. Det ble utført individuelle intervjuer med 21 kvinner dagen før operasjon. Prosjektet har hittil resultert i to publiserte artikler fra den kvantitative studien og tre publiserte fra den kvalitative studien.

Forskningsmidlene har bidratt til at jeg i denne perioden har publisert en populærvitenskapelig artikkel og den siste av de tre kvalitative artiklene som skal inngå i avhandlingen. I tillegg har jeg deltatt på en verdenskonferanse i kreftforskning med poster og abstract. Jeg har skrevet sammendrag av avhandlingen og målet mitt er å levere avhandlingen innen februar og disputere i løpet av 2012.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Drageset Sigrunn, Lindstrøm Torill C, Giske Tove, Underlid Kjell  
 "The Support I Need": Women's Experiences of Social Support After Having Received Breast Cancer Diagnosis and Awaiting Surgery.  
 Cancer Nurs 2011 Nov. Epub 2011 nov 30  
 PMID: 22134160 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Drageset Sigrunn, Lindstrøm Torill Christine, Giske Tove, Underlid Kjell  
 Being in suspense: women's experiences awaiting breast cancer surgery.  
 J Adv Nurs 2011 Sep;67(9):1941-51. Epub 2011 apr 6  
 PMID: 21466581 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

### **5 forskningspublikasjoner i 2011**

Drageset Sigrunn, Lindstrøm Torill Christine, Giske Tove  
 Women's experiences of social support awaiting primary breast cancer surgery  
 Forskerskolen i klinisk medisin/ Postgraduate School of Clinical Research, Universitetet i Bergen/Department of Clinical Medicine. KKF Forskningsrapport 2011-01

Drageset Sigrunn  
 "Vond ventetid" Kvinner med nylig diagnostisert brystkreft sine opplevelser  
 Sykepleien nr. 12, 52-54 (2011)

Drageset Sigrunn, Lindstrøm Torill Christine, Giske Tove  
 Between breast cancer and surgery. Women's experiences of social support.  
 The IPOS 13th World Congress of Psycho-Oncology Integrating the Psychosocial Domain into Routine Cancer Care: Bridging Continents and Cultures for Global Cancer Support, Abstracthefte, okt. 2011

Drageset Sigrunn, Lindstrøm Torill Christine, Giske Tove  
 Between breast cancer and surgery. Women's experiences of social support  
 Psycho-Oncology 20(Suppl.: 105-300 (2011) DOI: 10.1002/pon

Drageset Sigrunn  
 Mestring, sosial støtte og psykologiske reaksjoner hos kvinner med nylig diagnostisert brystkreft  
 Forskningsseminar, Omsorgens grunnlag, fenomener og vilkår. Senter for omorgsforskning Vest, Abstracthefte, mars 2011

Korttidsstipend 911660

## **Multiplexed phospho-protein analysis of immune cells in multiple sclerosis**

Prosjektansvarlig: **Sonia Gavasso** (sonia.gavasso@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose .

### **Personalized immunogenicity testing in multiple sclerosis**

**Many drugs used in therapy will be recognized as foreign by the immune system. In some cases the efficacy of the drug can be completely inhibited by the formation of antibodies that neutralize the drug. It is therefore essential to develop tests to monitor the possible adverse activation of a patient's immune system to the drug itself.**

Many drugs used in medicine are identical or derivatives of substances that a human body can produce itself. However, no matter how sophisticated the technology of production of such drugs is, the immune system can and will recognize the drug as foreign in a considerable number of patients. When such a situation arises during treatment the immune system eventually produces antibodies that impair or neutralize the efficacy of the drug. In such a case the patient no longer benefits from taking the drug. It is therefore essential to develop tests to monitor the possible adverse activation of a patient's immune system to the drug itself.

In multiple sclerosis, a debilitating disease of the central nervous system, patients are treated with interferon-beta, a compound that in humans is induced by viral infections. The interferon-beta preparations are produced in cell lines and are known to trigger an adverse immune response to the compound in many treated patients. Currently adverse effects are monitored in patients by laborious laboratory methods which are satisfactory in identifying patients with a severe immunogenic response to the drug. However, the question of when the efficacy of the drug is offset by the immunogenic response in a specific patient is still debated. We have developed a new method to address this problem that uses patient blood cells to evaluate adverse immune effects to the drug. This approach potentially allows a personalized test to identify patients that no longer or sub optimally benefit from the drug.

The method is based on analysis of the potential activation of the interferon-beta signaling pathway in primary immune cells from treated patients. Highly specific monoclonal antibodies that only recognize activated forms of molecules in this pathway are combined with single cell analysis by flow cytometry. This multiplexed approach identified immune cell subtypes in patients that are particularly promising as biomarkers for an adverse immune response to the drug in treated patients.

The idea and method and a detailed protocol have been published in previous years (see below) and the recent manuscript has been accepted for publication. Further data that has been generated in 2011 will additionally be submitted for publication in 2012: Individual phenotypic evaluation of the in vivo effect of recombinant interferon-beta in patients with multiple sclerosis. The thesis will be submitted in March/April 2012.

1: Gavasso S, BT Gjertsen, E Anderssen, KM Myhr, C Vedeler. Immunogenic effects of recombinant interferon-beta therapy disrupt the JAK/STAT pathway in primary immune cells from patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, accepted December 2011.

2: Gavasso S. Flow cytometry and cell activation. *Methods Mol Biol.* 2009;514:35-46. PubMed PMID: 19048212.

3: Gavasso S, Myhr KM, Vedeler C. Multiplexed phosphoprotein analysis in immune cells. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2006;183:58-60. Review. PubMed PMID: 16637932.

### **2 forskningspublikasjoner i 2011**

Gavasso S

Phospho-specific flow cytometry and immunogenicity evaluation in primary cells from MS patients treated with interferon-beta Danish Society for Flow cytometry in collaboration with the Norwegian Society. Halmstad, 4-5 April 2011

Gavasso S, Marøy T, Gjertsen BT, Anderssen E, Myhr KM, Vedeler CA  
Monitoring drug response in patients with signaling pathway specific flow cytometry  
ECTRIMS, Amsterdam, 19-22 October 2011

Korttidsstipend 911586

## **Mikrometastaser til benmarg ved brystkreft: sammenligning av påvisningsmetoder og kombinasjon med systematisk proliferasjonstelling i primærsvulst**

Prosjektansvarlig: **Bjørnar Gilje** (bjgilje@gmail.com), Helse Stavanger HF

---

### **Mikrometastaser og proliferasjon ved brystkreft**

#### **Påvisning av mikroskopisk spredning til beinmarg sammenholdt med systematisk proliferasjonsmåling i primærsvulsten etter kurativ operasjon for brystkreft.**

Stadieinndeling og adjuvant behandling ved brystkreft: Pasienter som opereres for brystkreft vil i mange tilfeller ha behov for tilleggsbehandling i form av strålebehandling, cellegift, antistoff og/eller hormonbehandling. Dette styres ut fra svulstens størrelse, spredning til lokale lymfeknuter og de histologiske parametere som differensieringsgrad, hormonreseptorstatus og HER-2 status. Påvisning av mikrometastaser til beinmarg etter primærbehandling med kirurgi er foreløpig ikke tatt inn i klassifiseringen av brystkreft, men den prognostiske verdien er etter hvert veldokumentert. Tidligere publikasjoner har i hovedsak tatt for seg mikrometastaser i beinmarg sammenholdt mot standard klassifisering. Det er nå gode holdepunkter for at en mer systematisk evaluering av proliferasjon i primærsvulsten gir en bedre prognostisk verdi enn den etablerte histologiske differensieringsgrad gjør. Vi ønsket derfor å sammenligne vårt materiale med systematisk telling av mitoser – mitotisk aktivitets index (MAI) - for å finne ut om de gir tilleggsinformasjon i forhold til hverandre. Vi har i vårt materiale på 179 pasienter funnet at MAI og beinmargsstatus er de to mest betydningsfulle prognostiske parametrene når vi ser på brystkreftspesifikk overlevelse. Vi har her brukt mRNA markørene CK19, TWIST og hMAM sammenslått som et multimarkørpanel som er sammenlignet med MAI. Vi viser at MAI og beinmargsstatus er uavhengige prognostiske markører i vårt pasientmateriale. I analysene viser det seg at disse to markørene gir bedre prognostisk informasjon enn de etablerte prognostiske parameterne. Denne artikkelen ble publisert i Breast Cancer Research and Treatment i april 2011. Det andre delprosjektet er en sammenligning av beinmargsstatus på 313 beinmargsprøver fra SATT-studien (Nasjonal studie hvor kvinner med påvist mikrometastaser til beinmarg har fått ekstra adjuvant cellegiftbehandling).

Standard i denne kliniske intervensjonsstudien har vært å vurdere tilstedeværelsen av mikrometastaser ved hjelp av mikroskopisk deteksjon etter immuncytokjemisk farging av cellene. Vi har gjort qPCR baserte analyser på disse prøvene hvor vi har analysert nivå av hMAM, TFF-1, CK19 og TWIST1 som er sammenholdt mot resultatene fra immuncytokjemi. Dette arbeidet er i ferd med å ferdigstilles, og vi har her funnet at metodene til dels finner forskjellige pasienter og at vi med qPCR finner langt flere med mikrometastaser til beinmarg enn vi gjør med immuncytokjemi. Preliminære resultater ble presentert som poster i september 2011 og de endelige resultatene er planlagt publisert i løpet av våren 2012. Denne publikasjonen vil bli fulgt opp med en oppdatering om 1-2 år hvor de kliniske overlevelsesdataene er inkludert.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Gilje Bjørnar, Nordgård Oddmund, Tjensvoll Kjersti, Janssen Emiel A M, Sjøland Håvard, Smaalund Rune, Baak Jan P A  
Mitotic activity and bone marrow micrometastases have independent prognostic value in node positive breast cancer patients.  
Breast Cancer Res Treat 2011 Jul;128(1):137-46. Epub 2011 apr 8  
PMID: 21476002 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Korttidsstipend 911587

## **Subjective food hypersensitivity. Explorative studies on pathogenetic role of serotonin and therapeutic effect of seal oil**

Prosjektansvarlig: Kine Gregersen (kgr@nifes.no), Helse Bergen HF

### **Effekt av selolje og potensiell rolle av EC celler**

**Uforklart matoverfølsomhet er assosiert med IBS-lignende mage-tarm plager, men også subjektive helseplager er høyt forekommende. Dette prosjektet skulle undersøke eventuell patogenetisk rolle av enterochromaffine (EC) celler og mulig effekt av selolje på mage-tarm plager og somatiske plager.**

Pasienter med subjektiv matoverfølsomhet fikk en 10 dagers behandling med 30 ml selolje per dag, via en nasoduodenal sonde. Pasientene rapporterte en signifikant bedring av generelle magetarm plager etter selolje behandlingen sammenlignet med soyaolje. Pasientene følte generelt mindre ubehag etter et testmåltid og de følte seg mindre oppblåste i magen. Magens evne til å tilpasse seg testmåltidet, som ble undersøkt ved hjelp av ultralyd, ble ikke signifikant påvirket av seloljebehandlingen. Den symptomatiske forbedringen hos pasientene kan derfor ikke forklares med bedret akkommodasjon av magen; nedsatt akkommodasjonsevne er mest sannsynlig ikke årsak til pasientenes magetarm symptomer (Clin Med Gastroenterol 2008;1:33-41).

Effekt av 10 dagers selolje behandling på både mage-tarm plager, subjektive helse plager og helse relatert livskvalitet ble også undersøkt ved hjelp av spørreskjema som ble fylt ut før og etter endt behandling og også 1 måned etter behandlingsslutt. Pasientene rapporterte en signifikant bedring av mage-tarm plager, somatiske plager og økt livskvalitet, både etter 10 dagers selolje behandling og også etter 1 måned (Int J Gen Med 2010;3:383-92). Den positive effekten observert i denne studien kan være mediert via den velkjente anti-inflammatoriske effekten av langkjedete omega-3 fettsyrer, men andre mekanismer som effekter på tarmfloraen kan også være involvert. Videre studier er nødvendig for å bekrefte reell effekt, og for å undersøke eventuelle mekanismer.

Serotonin er kjent for sin nøkkelrolle ved flere funksjoner i mage-tarm kanalen, som for eksempel sekresjon og motilitet. Over 90 % av kroppens serotonin finner man i enterochromaffine celler i tarmen. Frigivelse eller lekkasje av serotonin inn i tarmlumen har blitt demonstrert tidligere, men hvorvidt lumnalt serotonin har noen fysiologisk funksjon er ikke klart. Serotonin har blitt assosiert med ulike mage-tarm forstyrrelser, som f.eks. irritabel tarm syndrom og inflammatorisk tarmsykdom.

Vi ønsket å undersøke hvorvidt lumnalt serotonin kunne være med å forklare patogenesen av matoverfølsomhet. Vi utviklet derfor en metode for å analysere serotonin i tarmskyllevæske ved hjelp av LCMS/MS. Dette er den første rapporterte LCMS/MS metoden som kan direkte måle serotonin i tarmskyllevæske fra pasienter med ulike mage-tarm plager (Talanta 2008;75:466-72). Hvorvidt bestemmelse av serotonin i tarmskyllevæske vil være en nyttig patofysiologisk indikator for mage-tarm-kanalen gjenstår å se. Det er gode muligheter for at metoden kan videreutvikles for analyse av andre mediatorer i tarmskyllevæske.

Nedsatt EC celle funksjon har blitt foreslått som en mulig patogenetisk forklaring på mage-tarm forstyrrelser. I tillegg til å skille ut serotonin, så representerer EC cellene en viktig kilde for sirkulerende chromogranin A (CgA). Unormale nivåer av serotonin og CgA kan være en indikator på nedsatt EC celle funksjon. Vi har gjennomført en studie hvor vi har analysert serotonin i tarmskyllevæske og CgA i blod fra pasienter med matoverfølsomhet. CgA i serum var signifikant lavere hos pasientene sammenlignet med friske kontroller, mens det var ingen forskjeller i nivå av serotonin i tarmskyllevæske. Svekket sekresjon av CgA kan spille en viktig rolle i funksjonelle magetarm lidelser, og videre studier bør undersøke dette nærmere (Int J Gen Med 2011;4:1-6).

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Lied Gülen Arslan, Lillestøl Kristine, Lind Ragna, Valeur Jørgen, Morken Mette Helvik, Vaali Kirsi, Gregersen Kine, Florvaag Erik, Tangen Tone, Berstad Arnold  
Perceived food hypersensitivity: a review of 10 years of interdisciplinary research at a reference center.  
Scand J Gastroenterol 2011 Oct;46(10):1169-78. Epub 2011 jun 17  
PMID: 21679125

Gregersen Kine, Valeur Jørgen, Lillestøl Kristine, Frøyland Livar, Araujo Pedro, Lied Gülen Arslan, Berstad Arnold  
Subjective food hypersensitivity: assessment of enterochromaffin cell markers in blood and gut lavage fluid.  
Int J Gen Med 2011;4():555-60. Epub 2011 aug 10  
PMID: 21887108 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Korttidsstipend 911661

## Effekt av stråling og antracyclin på T- og AML-celle proteomet

Prosjektansvarlig: Jill Anette Opsahl (jill.opsahl@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

---

**Korttidsstipend fra Samarbeidsorganet (Helse Vest) er benyttet første halvår 2011 for ferdigstilling av PhD grad samt ferdiggjøring av artikkel 3 som inngår i avhandlingen med tittel: «The cellular distress proteome. A quantitative proteomics study of oxidatively stressed cells.»**

En artikkel var publisert og et manus var sent inn til vurdering i forkant av perioden med korttidsstipend. Korttidsstipendet ble brukt til følgende: Ferdigstilling av avhandling og manuskript for artikkel tre i PhD grad. Artikkel tre omhandler bruk av gammastråling og hvordan overlevelsesproteinet Gimap5 beskytter celler mot celledød som følge av forhøyet oksidativt stress, gjennom ukjente mekanismer. For artikkel tre gjenstod store mengder bioinformatisk arbeid som innebærer databehandling og tolking av data..

Jill Anette Opsahl disputerer 20. mai for ph.d-graden ved Universitetet i Bergen med avhandlingen: "The cellular distress proteome. A quantitative proteomics study of oxidatively stressed cells."

Såkalt oksidativt stress er en form for kjemisk ubalanse i kroppen som kan medføre dannelse av ustabile forbindelser kalt frie radikaler. Dette kan forårsake store skader i en celle. I friske celler vil proteiner med antioksidanteffekt ufarliggjøre de frie radikalene, men ved for høye doser over lang tid vil cellene dø. Denne mekanismen for celledød er svært viktig å studere, fordi kreftceller ser ut til å kunne tåle et høyere nivå av oksidativt stress over lengre tid enn det friske celler gjør.

Proteomikk er studien av proteiner i cellen, og hvordan proteinene forandrer seg under sykdom eller ytre påvirkning. I sitt doktorgradsarbeid har Jill Anette Opsahl brukt proteomikk for å beskrive hvordan cellens proteiner forandrer seg under økt oksidativt stress og ved celledød. Ved å undersøke hvilken effekt ulike former av oksidativt stress har på proteinene i cellen kan vi øke vår forståelse for hvordan oksidativt stress påvirker cellene i kreft og nevrodegenerative sykdommer.

Opsahls arbeid viser at oksidativt stress påvirker alle hoveddelene, og er involvert i de fleste prosesser i cellen. Økt oksidativt stress påvirker cellens struktur ved å modifisere viktige proteiner i cellens skjelett. Dette kan bidra til å øke cellens egenskaper til å kunne fri seg fra naboceller, som er svært viktig for kreftcellers egenskap til å spre seg

### Oppsummering:

Det gjenstår å bekrefte funnene med utfyllende proteomikkmetoder før vi kan publisere resultatene. Delarbeid fra dette prosjektet er tenkt publisert med oppfølgende forsøk som inngår i prosjekt 911740. Undertegnede takker Helse Vest for bevilgningen. Helse Vest vil bli takket for støtte i fremtidige publikasjoner med resultater som utkommer fra denne studien.

### 1 doktorgrad er avlagt i 2011

Jill Anette Opsahl

The cellular distress proteome. A quantitative proteomics study of oxidatively stressed cells

Disputert: Mai 2011

Hovedveileder: Stein Ove Døskeland og Kari Espolin Fladmark

Korttidsstipend 911658

## **Clinical and molecular studies of mitochondrial disease**

Prosjektansvarlig: **Petter Schandl Sanaker** (pts@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **Korttidsstipend fra Samarbeidsorganet er benyttet første halvår 2011 for ferdigstilling av PhD grad samt ferdiggjøring av 3. og 4. artikkel som inngår i PhD-arbeidet.**

2 artikler var i forkant publisert. Tiden i korttidsstipend ble brukt til følgende:

- Ferdigstilling av manuskript for 3. artikkel i PhD arbeidet. Studien dreier seg om korreksjon av en spleisefeil i dyrkede muskelceller fra pasient med mitokondriemyopati som følge av mutasjon i ISCU-genet, ved hjelp av syntetiske RNA-molekyler (antisense oligonukleotider). Arbeidet var gjort under tidligere stipendperiode (NFR/UiB). Dette manuskriptet ble antatt for publisering i GENE høsten 2011.
- Supplerende analyser for 4. artikkel i PhD arbeidet. Studien tar for seg intercellulær fordeling og arvegang av en mitokondrie-DNA-mutasjon (maternell arvegang) hos en pasient med mitokondriemyopati. Hovedresultatene fra studien er at mutert og vill-type mitokondrie-DNA kan fordele seg helt og holdent mellom celler (intercellulær heteroplasm), noe som ikke er beskrevet tidligere i primære pasientceller. Sammenholdt med funn av svære endringer i mutasjonsgrad over 3 generasjoner, antyder resultatene at en slik intercellulær fordeling også kan være tilstede i kjønnscelelinjer og kan påvirke arveligheten ved disse tilstandene. Her forelå også laboratorieresultater før påbegynt stipendperiode, men på grunn av ny klinisk utvikling hos studiepasienten ble materialet supplert med nye analyser, som ble utført 1. kvartal 2011. 2. kvartal 2011 ble manus ferdigstilt, med ytterligere forbedring utover høsten 2011, da jeg var tilbake i klinisk arbeid ved Nevrologisk avdeling. Manus ble innsendt til American Journal of Human genetics i november 2011 men ble avvist etter redaktørens vurdering. manus ble på nytt innsendt 23/12 til Human Mutation.
- Sammenskriving av PhD. 1. og 2. kvartal 2011 ble sammenskriving av PhD arbeidet utarbeidet. Dette ble endelig ferdigstilt november 2011 og innlevert MOFA/UiB for vurdering desember 2011. Komité er oppnevnt og disputas er anslått til 9.-10. februar 2012.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Sanaker Petter Schandl, Toompuu Marina, McClorey Graham, Bindoff Laurence A  
 Antisense oligonucleotide corrects splice abnormality in hereditary myopathy with lactic acidosis.  
 Gene 2011 Dec. Epub 2011 des 1  
 PMID: 22155317 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Korttidsstipend 911659

## **Analysis by proteomics, electrochemiluminescence (ECL), and nuclear magnetic resonance (NMR), of proteins and small molecules secreted by cervical punch biopsies containing CIN2-3 lesions**

Prosjektansvarlig: **Kai Erik Uleberg** (kuleberg@hotmail.com), Helse Stavanger HF

---

### **Nye mulige biomarkører for forstadier til livmorhalskreft**

**Undersøkelser har vist at opptil 40 % av forstadier til livmorhalskreft kan forsvinne spontant uten behandling. Målet for prosjektet har vært å utvikle en metode som kan identifisere og forutsi disse forstadier av livmorhalskreft som forsvinner spontant.**

Ved å analysere proteininnholdet i oppbevaringsvæske fra biopsier av kvinner med forstadier til livmorhalskreft, Cervikal Intraepitelial Neoplasi grad 2 eller 3 (CIN2-3) har vi funnet proteiner som kan brukes som biomarkører for regresjon eller ikke, og som kan skille mellom CIN2 og CIN3.

På verdensbasis er livmorhalskreft, etter brystkreft, den hyppigst forekommende kreftformen blant kvinner. Forstadier til livmorhalskreft kalles Cervikal Intraepitelial Neoplasi grad 1, 2 eller 3 (CIN1-3), og disse kan utvikle seg til kreft hvis de ikke behandles. CIN2-3 påvises i små vevsprøver (biopsier), og behandles kirurgisk. Ca. 3000 slike behandlinger utføres i Norge hvert år, og mange av dem er kvinner i fertil alder. Inngrepet medfører en økt risiko for spontanaborter eller for tidlige fødsler i senere svangerskap. Dermed er en reduksjon i antall slike overflødige operasjoner et viktig mål.

Målet for prosjektet har vært å finne biomarkører som kan identifisere kvinnene med en CIN2-3 lesjon som går i regresjon. Videre finne biomarkører som kan gjøre diagnostikken av CIN-lesjoner mer reproducerbar. I arbeidet er proteininnholdet i et unikt prøvemateriale analysert, og et høyt antall proteiner identifisert. I ett av studiene som inngår i arbeidet er det vist forskjeller i proteininnhold mellom CIN2 og CIN3. I dette studiet ble det også identifisert en helt ny biomarkør som kan brukes til å skille mellom gradene CIN2 og CIN3. Videre ble to proteiner identifisert som mulige biomarkører til å påvise CIN2-3 lesjoner som går i regresjon. Funn av nye biomarkører vil kunne bidra til bedre diagnostikk, færre kirurgiske inngrep og økt forståelse for de biologiske mekanismene bak slike celleforandringer.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Mæland Nilsen Mari, Uleberg Kai-Erik, Janssen Emiel A M, Baak Jan P A, Andersen Odd Ketil, Hjelle Anne  
From SELDI-TOF MS to protein identification by on-chip elution.  
J Proteomics 2011 Nov;74(12):2995-8. Epub 2011 jul 23  
PMID: 21798383 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Uleberg Kai-Erik, Munk Ane Cecilie, Brede Cato, Gudlaugsson Einar, van Diermen Bianca, Skaland Ivar, Malpica Anais, Janssen Emiel Am, Hjelle Anne, Baak Jan Pa  
Discrimination of grade 2 and 3 cervical intraepithelial neoplasia by means of analysis of water soluble proteins recovered from cervical biopsies.  
Proteome Sci 2011;9():36. Epub 2011 jun 28  
PMID: 21711556 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Uleberg Kai-Erik, Munk Ane Cecilie, Skaland Ivar, Furlan Cristina, van Diermen Bianca, Gudlaugsson Einar, Janssen Emiel A M, Malpica Anais, Feng Weiwei, Hjelle Anne, Baak Jan P A  
A protein profile study to discriminate CIN lesions from normal cervical epithelium.  
Cell Oncol (Dordr) 2011 Oct;34(5):443-50. Epub 2011 mai 15  
PMID: 21573931 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Uleberg Kai-Erik, Munk Ane Cecilie, Brede Cato, Malpica Anais, Diermen Bianca van, Gudlaugsson Einar, Feng Weiwei, Janssen Emiel AM, Hjelle Anne, Baak Jan PA  
Prediction of spontaneous regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia Lesions (CIN) grades 2 and 3 by proteomic analysis  
Submitted to Cellular Oncology

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Kai-Erik Uleberg  
Proteomic analysis of proteins secreted by biopsies containing CIN2-3 lesions  
Disputert: Oktober 2011  
Hovedveileder: Jan PA Baak

---

Forskerutdanning - postdoc 911385

## **Phenotypic heterogeneity of human glucokinase (MODY2) mutations. Structure, function and regulatory mechanisms**

Prosjektansvarlig: **Ingvild Aukrust** (Ingvild.aukrust@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

---

### **Fenotypisk studie av diabetes-relaterte glukokinase mutasjoner**

**Glukokinase er et nøkkelenzym i leverens regulering av blodsukkernivået og i frisettingen av insulin fra betacellene i bukspyttkjertelen. Studien omhandler funksjonelle studier av GK og mutante former av enzymet som gir en spesiell form av diabetes - GCK-MODY.**

Blodsukkernivået er nøye regulert for at viktige funksjoner i kroppen skal ivaretas slik at det ikke skal utvikles sykdom. Lever og bukspyttkjertel står sentralt i denne reguleringen hvor deres felles enzym glukokinase omdanner glukose til glukose-fosfat. Glukokinase er et nøkkelenzym i leverens regulering av blodsukkernivået (normalt 4-8 mmol/l) og i reguleringen av betacellenes frisetting av insulin ("glukose sensor funksjon"). Det meste av enzymet (95 %) finnes i leveren, der det har en sentral funksjon i lagringen av glykogen ved økt blodsukkernivå.

Det er kjent mer enn 600 mutasjoner i genet som koder for glukokinase. Heterozygote, inaktiverende mutasjoner resulterer oftest i en mild form av diabetes (MODY type 2 - Maturity-Onset Diabetes of the Young, også kalt GCK-MODY), mens homozygote, inaktiverende mutasjoner fører til en mer alvorlig form for diabetes, permanent neonatal diabetes. De fleste GCK-MODY mutasjoner forårsaker diabetes fordi glukokinasen hos disse pasientene har en redusert aktivitet, og glukose vil da ikke lenger brytes ned effektivt. For andre GCK-MODY pasienter fører mutasjonen til diabetes med ukjent mekanisme. Derfor leter vi etter nye, alternative mekanismer for hvordan glukokinasen er regulert i cellen og undersøker om disse er feilregulert hos pasientene og kan således belyse årsaksmekanismen ved GCK-MODY.

Glukokinase er et viktig målprotein i behandling av type 2 diabetes, hvor man prøver å finne molekyler som ved binding til glukokinasen kan aktivere enzymet og således senke blodsukkernivået. Vi har oppdaget en ny mekanisme, SUMOylering av glukokinase, som øker enzymets aktivitet og stabilitet i beta-celler og kan således spille en viktig rolle i reguleringen av cellenes insulin sekresjonen. Vårt arbeid viser at SUMO proteinet kan være en potensiell fysiologisk aktivator/stabilisator for glukokinase, og kan dermed være av betydning for forskningen rettet mot glukokinase i behandling av type 2 og GCK-MODY diabetes.

Videre jobbes det med å undersøke en interessant sammenheng mellom beta-cellens glukose metabolisme og programmert celledød (apoptose). Dette arbeidet ble startet da Ingvild Aukrust var gjesteforsker (i ett år) ved Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, i Boston (USA) under veiledning av Dr. Rohit N. Kulkarni fra august 2010. I mitokondriene er glukokinase funnet i et kompleks sammen med bl.a. det apoptose-fremmende proteinet BAD, og denne interaksjonen ser ut til å være med på å regulere beta-celledød (apoptose), noe som er svært relevant ved både type 1 og type 2 diabetes. Vi ønsker primært å studere om noen av GCK-MODY mutantene viser en endret binding til mitokondriet og BAD proteinet, og om dette kan forklare mekanismen bak sykdommen hos disse pasientene.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Molnes Janne, Teigen Knut, Aukrust Ingvild, Bjørkhaug Lise, Søvik Oddmund, Flatmark Torgeir, Njølstad Pål Rasmus  
Binding of ATP at the active site of human pancreatic glucokinase--nucleotide-induced conformational changes with possible implications for its kinetic cooperativity.  
FEBS J 2011 Jul;278(13):2372-86. Epub 2011 mai 31  
PMID: 21569204

#### **2 forskningspublikasjoner i 2011**

Negahdar M, Aukrust I, Johansson BB, Molnes J, Molven A, Søvik O, Kulkarni RN, Flatmark T, Njølstad PR and Bjørkhaug L.  
GCK-MODY associated with protein misfolding, cellular self-association and degradation.  
EASD-meeting, Bratislava, Slovakia.

Aukrust I, Bjørkhaug L, Molnes J, Haas W, Gygi SP, Søvik O, Flatmark T, Kulkarni RN and Njølstad PR.  
SUMOylation of pancreatic glucokinase regulates its cellular stability and activity.  
EASD-meeting, Bratislava, Slovakia.

---



## Role of integrins in epithelial mesenchymal transition in cancer

Prosjektansvarlig: **Malgorzata Barczyk** (malgorzata.barczyk@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

---

**In this project we are exploring the role of collagen-binding integrins with major focus on alpha11 integrin in carcinoma derived fibroblastic cells that have undergone epithelial to mesenchymal transition (EMT) and acquired mesenchymal phenotype. We predict that blocking of particular integrins might prevent induction of EMT, which may be a strategy to prevent metastatic spread.**

Collagen has been inferred as an EMT-stimulating factor [1] and classical collagen receptor alpha2 beta1 integrin [2, 3] has been shown to regulate EMT by mechanism involving secretion of TGF-beta3. Preliminary data suggest that levels of integrin alpha11, which is also a collagen-binding receptor, increase during EMT [4] but its role in EMT context is still unknown. Our goal is to determine if alpha11 integrin-collagen interaction can induce and/or regulate EMT.

As a model to examine integrins role in EMT we chose human lung carcinoma cell line A549, human prostate epithelial cells and their counterparts that have undergone partial EMT in vitro. A549 cell line was reported before to undergo EMT when stimulated with TGF-beta1 [5], a major regulator of EMT. Human prostate epithelial cells EP156T and their counterparts, EPT1, were described and characterized by professor K-H Kalland group [6]. Microarray analysis has shown that EPT1 cells express higher levels of integrin alpha11 mRNA compared to EP156T cells.

We started our project in September 2010. In the starting phase of our project we found that EPT1 cells express higher levels of alpha11 protein compared to EP156T cells, which confirmed our predictions based on previous finding from mRNA analysis. The levels of integrin alpha11 protein remain low in A549 cells when cultured in vitro. The culture of A549 cells in presence of TGF-beta1 induced EMT as expected but also expression of alpha11 integrin chain. The cells showed changes in the expression levels of genes as well as increased ability to migrate on collagen I which is characteristic for EMT. The ability to migrate was reduced when cells were pretreated with siRNA to ITGA11 and further reduced when such cells were incubated with alpha2 integrin blocking antibody. These preliminary data indicate that alpha11 integrin is not only marker of EMT but affects the functional phenotype of cells, which have undergone EMT.

At the present stage we are generating A549 cells over-expressing integrin alpha11 chain. This strategy will allow us to determine if epithelial cells over-expressing alpha11 integrin are more prone to acquire characteristics of a mesenchymal phenotype. New established cell lines will be tested for up-regulation of mesenchymal phenotype markers and tested in functional assays such as collagen gel contraction and migration. As the next part of the project, we are planning on ITGA11 promoter studies in A549 cells overexpressing alpha11 integrin and in their non-transfected counterparts.

### References:

1. Egeblad, M., L.E. Littlepage, and Z. Werb, The fibroblastic coconspirator in cancer progression. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2005. 70: p. 383-8.
2. Shintani, Y., et al., Collagen I-mediated up-regulation of N-cadherin requires cooperative signals from integrins and discoidin domain receptor 1. *J Cell Biol*, 2008. 180(6): p. 1277-89.
3. Shintani, Y., et al., Collagen I promotes epithelial-to-mesenchymal transition in lung cancer cells via transforming growth factor-beta signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008. 38(1): p. 95-104.
4. Zhu, C.Q., et al., Integrin alpha 11 regulates IGF2 expression in fibroblasts to enhance tumorigenicity of human non-small-cell lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(28): p. 11754-9.
5. Kasai, H., et al., TGF-beta1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT). *Respir Res*, 2005. 6: p. 56.
6. Ke, X.S., et al., Epithelial to mesenchymal transition of a primary prostate cell line with switches of cell adhesion modules but without malignant transformation. *PLoS One*, 2008. 3(10): p. e3368.

Forskerutdanning - postdoc 911464

## **Can imaging markers predict the clinical course in early Parkinson's disease and cognitive impairment?**

Prosjektansvarlig: **Mona K Beyer** (bemk@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

### **Hjerneforandringer ved redusert hukommelse og Parkinson**

**Hvilke forandringer finner man på MR bilder av hjernen til pasienter med tidlig Parkinson's sykdom, og hva kan det si oss om sykdommen?**

Parkinson's sykdom er en kronisk sykdom som hovedsakelig rammer aldersgruppen fra 55-65 år og oppover. Symptomene på sykdommen er skjelving, stivhet og langsomme bevegelser. Sykdomsforløpet hos pasienter med Parkinson's sykdom kan være veldig forskjellig fra pasient til pasient. Dette går blant annet på hvor raskt sykdommen utvikler seg. Det er kjent at noen Parkinson-pasienter har tidlig hukommelsesreduksjon. Redusert hukommelse er et av de tidlige symptomene ved Alzheimers sykdom, og er typisk assosiert med reduksjon i størrelse av hippocampus. Hippocampus er en hjernestruktur som har vært kjent som viktig for hukommelsen i lang tid. Ved Parkinson's sykdom har forskere tidligere funnet motstridende resultater når det gjelder hippocampus-forandringer. Noen har funnet ut at demens er knyttet til mindre volum av hippocampus, mens andre ikke har funnet tilsvarende forandringer. Vi har studert dette nærmere ved å se på om det finnes tidlige hjerneforandringer i hippocampus som kan knyttes til redusert hukommelse hos pasienter i Parkvest studien.

I Parkvest prosjektet på Sør- og Vestlandet undersøkte man alle pasienter med Parkinson's sykdom i en periode fra 2004 - 2006 med oppfølgende undersøkelser i 2007-2009, og 2010-2011. Disse har vært til omfattende undersøkelser hos sykepleier og nevrolog, og i tillegg er det tatt MR bilder av hjernen. Sentrene som er med i prosjektet er Sørlandet sykehus, Arendal, Stavanger Universitetssjukehus, Haugesund sykehus, Haukeland sykehus og Førde sentralsjukehus. Bildeanalysene er gjort i samarbeid med forskere ved Mary S Easton Center for Alzheimer's Disease Research, ved David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles.

Et av målene med prosjektet er å se om vi kan finne forandringer som kan forutsi tidlig utvikling av demens. I løpet av 2011 er analyser av sammenhengen mellom detaljerte hukommelsestester og forandringer i hippocampus studert.

Fra før har vi sett at Parkinson-pasientene har forandringer i begge hippocampus sammenlignet med personene i kontrollgruppen. Nå har vi i tillegg funnet ut at det er spesifikke forandringer i hippocampus som kan knyttes til gjenhenting og gjenkjenning av nylig innlært materiale. Et viktig funn er at svekket prestasjon ved innlæring av nye ting ikke er knyttet til forandringer i hippocampus ved Parkinson's sykdom. Svekket innlæring skyldes dermed forandringer i andre deler av hjernen, enten i hjernens struktur eller rent funksjonelle forandringer. Dette passer godt med tidligere kliniske studier og man tenker seg at forandringer i frontallappene kan være en mulig forklaring. Dette må eventuelt bekreftes i nye studier.

#### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Tjensvoll Anne B, Harboe Erna, Gøransson Lasse G, Beyer Mona K, Greve Ole J, Herigstad Anita, Kvaløy Jan T, Omdal Roald  
Migraine is frequent in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study.  
Cephalalgia 2011 Mar;31(4):401-8. Epub 2010 jun 7  
PMID: 20974597

Dalaker Turi O, Zivadinov Robert, Ramasamy Deepa Preeti, Beyer Mona K, Alves Guido, Bronnick Kolbjorn S, Tysnes Ole-Bjorn, Aarsland Dag, Larsen Jan P  
Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease.  
Mov Disord 2011 Feb;26(2):297-301. Epub 2010 des 13  
PMID: 21412836

Apostolova Liana, Alves Guido, Hwang Kristy S, Babakchian Sona, Bronnick Kolbjorn S, Larsen Jan Petter, Thompson Paul M, Chou Yi-Yu, Tysnes Ole B, Vefring Hege K, Beyer Mona K  
Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment.  
Neurobiol Aging 2011 Aug. Epub 2011 aug 1  
PMID: 21813212

**4 forskningspublikasjoner i 2011**

Beyer MK; Dalaker TO, Apostolova LG

Imaging and behavior in Parkinson's disease: structural imaging.

Cambridge University Press 2011, In press

Beyer MK, Brønnick KS, Hwang KS, Tysnes OB; Larsen JP, Thompson PM, Apostolova LG

Memory impairment is associated with hippocampal atrophy in newly diagnosed Parkinson's disease

The Alzheimer's Association International Conference 2011, 16-21 Juli 2011, Paris Frankrike

Beyer MK, Brønnick KS, Hwang KS, Tysnes OB; Larsen JP, Thompson PM, Apostolova LG

Memory impairment is associated with hippocampal atrophy in newly diagnosed Parkinson's disease

Imaging Consortium 2011, 16. Juli 2011, Paris, Frankrike

Beyer, MK, Brønnick KS, Hwang KS, Tysnes OB, Larsen JP, Thompson PM, Apostolova LG

Cognitive impairment in early PD is associated with greater left than right hemispheric involvement

The Movement Disorder Society's (MDS) 15th International Congress of Parkinson's

Forskerutdanning - postdoc 911575

## **Characterization of protein complexes in brains from patients with Parkinson's disease - a functional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease**

Prosjektansvarlig: **Benny Bjørkblom** (benny.bjorkblom@uis.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

---

**Postdoktorstipend "Characterization of protein complexes in brains from patients with Parkinson's disease - a functional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease" har som hovedfokus å finne ny kunnskap om de cellulære mekanismer som resulterer i nervecelledød ved Parkinson's sykdom.**

Parkinson's sykdom er en neurodegenerativ sykdom som rammer ca. 1 % av befolkningen over 65 års alder samt øker med alderen. Sykdommen kjennetegnes primært av bevegelsesforstyrrelser, men en del av PD pasientene utvikler også tidlig demens. Botemiddel mot sykdommen savnes ennå pga. årsaken til nervecelledød hos disse pasientene er ukjent. Forskningsprosjektet fokuserer på å finne informasjon om de intracellulære mekanismer som resulterer i nervecelledød og videre anvende denne kunnskap for identifisering av sykdomsspesifikke biomarkører samt utvikle metoder for detektering av disse markører i kliniske material. Prosjektet utføres i samarbeid mellom forskningsgrupper ved Nasjonalt Kompetansesenter for Bevegelsesforstyrrelser ved Stavanger Universitetssjukehus og Centre for Organelle Research ved Universitetet i Stavanger.

Under år 2011 har vi kunnet realisere nødvendige og viktige delmål for prosjektet. Disse resultat har let til identifisering av en helt ny molekylær mekanisme relevant før celleoverlevelse ved eksponering av ytre risiko faktorer. Det er kjent at mutasjoner i PARK7 genot forårsaker tidlig Parkinsons sykdom. PARK7 genot koder for DJ-1, et protein som fungerer som en antioxidant og kan beskytte nerveceller fra celledød. Prosjektet har vist at en rekke metaller interagerer med DJ-1 og at dette har en effekt på DJ-1 aktivitet og videre celleoverlevelse. Vi har og med hjelp av ett spesielt utviklet cellemodellssystem kunnet vise at denne molekylære mekanisme for DJ-1 er satt ut av spill ved mutasjoner i PARK7 genot som forekommer i Parkinsons sykdom. I tillegg til dette har prosjektet som mål å utvikle metoder for å detektere prosesser der DJ-1 proteinet aktiveres og kan brukes som en markør for celledødsstress. Våre resultat viser og at spesifikk proteinmønster samt protein modifikasjoner relaterte til Parkinsons sykdom kan observeres og linkes til nervecellestress. Analyse av disse mønstre, som tidligere ble observert i modellsystemer, blir nå evaluert i det kliniske materialet. Forskningsarbeidet er blitt utført ved forskningslaboratoriet ved Stavanger Universitetssjukehus, Centre for Organelle Research og av samarbeidspartnere i Norge og utenlands.

Under 2011 har to artikler blitt publisert og ytterligere en artikkel relatert til dette prosjektet er blitt fremlagt for publisering. Innsamling av data og sammenstilling av flere publikasjoner er imidlertid underveis.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Westerlund Nina, Zdrojewska Justyna, Padzik Artur, Komulainen Emilia, Bjørkblom Benny, Rannikko Emmy, Tararuk Tanya, Garcia-Frigola Cristina, Sandholm Jouko, Nguyen Laurent, Kallunki Tuula, Courtney Michael J, Coffey Eleanor T  
Phosphorylation of SCG10/stathmin-2 determines multipolar stage exit and neuronal migration rate.  
Nat Neurosci 2011 Mar;14(3):305-13. Epub 2011 feb 6  
PMID: 21297631

Løvdal Trond, Hovda Maria Befring, Bjørkblom Benny, Møller Simon G  
Propidium monoazide combined with real-time quantitative PCR underestimates heat-killed Listeria innocua.  
J Microbiol Methods 2011 May;85(2):164-9. Epub 2011 feb 12  
PMID: 21324348

Forskerutdanning - postdoc 911466

## Identifisering av gener assosiert med arvelig øyesykdom

Prosjektansvarlig: **Cecilie Bredrup** (cecilie.bredrup@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Arvelige øyesykdommer er et betydelig helseproblem. Vi kjenner over 500 gener assosiert med slike tilstander. Dette har gitt en økt forståelse av de genetiske mekanismer bak sykdommene og et bedre diagnostisk tilbud for pasientene. I tillegg har det ført til studier på genterapi for flere tilstander. Videre gir det økt kunnskap om øyets utvikling.**

Den genetiske mekanismen bak flere arvelige øyesykdommer er enda ukjent. Dette postdoktorprosjektet som går over 6 år (i 50 % stilling) utgår fra samarbeidet mellom Oftalmogenetisk forskningsgruppe ved Øyeavdelingen og Genjaktgruppen ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin. Målsetningen er å identifisere gener assosiert med arvelige øyesykdommer. Vi har identifisert genforandringer hos flere familier med ulike arvelige øyesykdommer og studert hvordan sykdom oppstår, også i modellorganismer, for noen av disse. Gruppen har etablert samarbeid med andre forskergrupper i inn- og utland.

I de to første årene av prosjektet har vi funnet frem til flere familier med arvelige øyesykdommer som kan egne seg for nærmere studier. En av disse er en familie med en sjelden autosomal recessiv tilstand hvor det er en svikt i cilie, små antennelignende strukturer på overflaten av de fleste celler. Pasientene har retinitis pigmentosa, nyresvikt og skjelettforandringer, et sykdomsbilde kalt Sensenbrenner sykdom. Affiserte familiemedlemmer viste seg å være blandet heterozygote, det vil si at de hadde arvet en mutasjon fra far og en annen (i samme gen) fra mor. Det var derfor nødvendig å gjøre dypsekvensering, for å identifisere genforandringen som forårsaket sykdom i familien. Dypsekvensering ble gjort hos våre samarbeidspartnere ved Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences. Vi kunne da vise at Sensenbrenner sykdom i familien var assosiert med mutasjoner i WDR19 som koder for IFT144. Dette er en del av det intraflagellare transportsystemet i cilier. Ved å dyrke affiserte og friske hudceller kunne vi påvise ciliedysfunksjon i celler med genforandringen. Vi fant deretter mutasjoner i samme gen hos en pasient med det nært beslektete Jeune syndrom og også hos en familie med isolert nyresykdom. Dette er første gang WDR19 ble funnet assosiert med human sykdom.

Vi har også arbeidet med en familie som har en sjelden autosomal dominant sykdom som gir nedsatt syn grunnet hornhinneuklarheter. Pasientene har også keloiddannelse i hud. Vi har fått godkjenning til å gjøre dypsekvensering på pasientene og holder på å analysere data fra dette. Parallelt med dette er morfologiske og funksjonelle studier påbegynt.

Vi har også startet arbeidet med en familie hvor det i to generasjoner forekommer en medfødt forandring på synsnerven. Pasientene er ellers friske. Slike forandringer kan være assosiert med genforandringer i PAX6, noe denne familien ikke har. Familien er interessert i nærmere genetisk utredning og vi er i ferd med å søke om de nødvendige godkjenninger til å gjøre dypsekvensering på far og hans foreldre for å identifisere den sykdomsfremkallende mutasjon som vi antar er nyoppstått hos ham.

Parallelt har vi videreført arbeidet med medfødt stromal hornhinnedystrofi. Vi beskrev som de første, at mutasjoner i genet som koder for decorin er assosiert med sykdommen. Vi har vist at genforandringen fører til et forkortet protein som akkumulerer i hornhinnen og gir uklarheter. Decorin er et proteoglykan som, blant annet, antas å være med å regulere tykkelsen på kollagenfibrillene i hornhinnen. Vi arbeider nå med å se på konsekvensene av tilstedeværelsen av et forkortet decorin på kollagenfibriller i hornhinnen. Det er antatt at ulike proteoglykaner kan erstatte hverandres funksjon. Vi bruker medfødt stromal hornhinnedystrofi som en modell for å studere slike mer generelle sider av decorins rolle i hornhinnen.

### 3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Kjeka Ole, Jansson Ragnhild W, Bredrup Cecilie, Krohn Jørgen  
Early panretinal photocoagulation for ERG-verified ischaemic central retinal vein occlusion.  
Acta Ophthalmol 2011 Dec. Epub 2011 des 16  
PMID: 22176715

---

Bredrup Cecilie, Saunier Sophie, Oud Machteld M, Fiskerstrand Torunn, Hoischen Alexander, Brackman Damien, Leh Sabine M, Midtbø Marit, Filhol Emilie, Bole-Feysot Christine, Nitschké Patrick, Gilissen Christian, Haugen Olav H, Sanders Jan-Stephan F, Stolte-Dijkstra Irene, Mans Dorus A, Steenbergen Eric J, Hamel Ben C J, Maignon Marie, Pfundt Rolph, Jeanpierre Cécile, Boman Helge, Rødahl Eyvind, Veltman Joris A, Knappskog Per M, Knoers Nine V A M, Roepman Ronald, Arts Heleen H  
Ciliopathies with skeletal anomalies and renal insufficiency due to mutations in the IFT-A gene WDR19.  
Am J Hum Genet 2011 Nov;89(5):634-43. Epub 2011 okt 20  
PMID: 22019273

Weiss J S, Møller H U, Lisch W, Kinoshita S, Aldave A J, Belin M W, Kivelä T, Busin M, Munier F L, Seitz B, Sutphin J, Bredrup C, Mannis M J, Rapuano C, Van Rij G, Kim E K, Klintworth G K  
[The IC3D classification of the corneal dystrophies].  
Klin Monbl Augenheilkd 2011 Jan;228 Suppl 1():S1-39. Epub 2011 feb 2  
PMID: 21290351

Forskerutdanning - postdoc 911615

## **Cardiac dysfunction in pressure overload - links to overt heart failure**

Prosjektansvarlig: **Dana Cramariuc** (dana.cramariuc@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Dette postdoktorprosjektet har som hovedmål å identifisere tidlige tegn på subklinisk hjertesykdom ved hypertensjon og fedme med hjelp av ekkokardiografi. Prosjektet inkluderer 1 studie på fedme-opererte pasienter og 2 dyreforsøksstudier.

Vestlandsstudien er et forskningsprosjekt (REK 2010/3287) som inkluderer pasienter som opereres for fedme i Førde, Voss og Haugesund. Ekkokardiografi blir tatt av kardiolog på de deltagende sykehus før operasjon og ved kontroll 6 mnd. postoperativt. Bildene lagres digitalt og sendes vårt ekkokardiografiske kjernelaboratorium for spesialanalyse av postdoktor Dana Cramariuc. Hovedmålet med dette prosjektet er å identifisere hvordan rask og betydelig vektreduksjon påvirker hjertets struktur og funksjon. Andre mål er å bedømme subkliniske forandringer i hjertets funksjon ved fedme med nye ekkokardiografiske metoder (speckle tracking echocardiography).

De første pasientene er inkludert i løpet av høsten 2011 på Voss sykehus. Det er planlagt et møte i studien den 03. februar 2012 for ny gjennomgang av protokollene i studien samt oppstart av pasientinkludering ved Haugesund Sykehus. Sykehuset opererer ca. 100 fedmepasienter med Laparoscopic Gastric Bypass (LGBP) årlig, og vi regner da med at det planlagte antall prosjektpasienter kan nåes i løpet av våren 2013.

FATCOR er en pågående studie ved Hjernteavdeling, Haukeland Universitetssykehus som undersøker hjerte- og karforandringer hos overvektige pasienter. På grunn av den langsomme inkludering i Vestlandsstudien har Dana Cramariuc fra august 2011 vært hovedansvarlig for taking, lagring og analyse av ekkokardiografiske bilder i FATCOR. Det er hittil inkludert 190 pasienter i FATCOR.

Rottestudiene som var planlagt i samarbeid med professor Rolf K. Berges forskergruppe (Lipidgruppen) har ikke latt seg realisere fordi nødvendig dedikert smådyrsultralydapparat (VisualSonics) ikke kunne finansieres før høsten 2011, 2 år forsinket. I Lipidgruppen er nå postdoktor Lena Burri sluttet, og gruppen har skiftet fra rotte til mus som forskningsmodell. For å realisere de planlagte studier for å identifisere subkliniske ekkokardiografiske markører for utvikling av hjertesvikt har vi derfor under planlegging et forskingssamarbeid med Professor Kjersti Ytrehus, leder for Cardiovascular Research Group ved Tromsø Universitetssykehus hvor alt nødvendig utstyr forefinnes. Samarbeidsprosjektet har fått støtte som nytt flerårig prosjekt fra 2012, og vil forhåpentligvis også få støtte fra NFRs NASATS midler. Dana Cramariuc har gjennomført basal opplæringen i bruk av VisualSonics november 2011. En 2-ukers opplæring hos en utenlandsk gruppe med erfaring i denne typen ekkokardiografi planlegges i våren 2012. Prosjektet inkluderer også et samarbeid med Professor Giovanni de Simone forskergruppe på Federico II University i Napoli, Italia, som vil bidra med ekspertise og en PhD stipendiat for å få gjort de ekkokardiografiske optak i Tromsø. Vi planlegger oppstart av første dyreeksperimentelle studie i april 2012.

Publikasjoner 2011: I tillegg til artikkellisten nedenfor, er det fire manuskripter som er sendt inn eller under skriving basert på data presentert i 2011 av Dana Cramariuc på Vårsmøte i kardiologi (pris for beste presentasjon); ved European Heart Meeting i august 11 (posterpresentasjon); og American Heart Association Scientific Sessions i november 11 (posterpresentasjon).

Veiledning: Dana Cramariuc er biveileder for 2 PhD-kandidater Åshild E Rieck og Barbara Lund. Hun organiserer regelmessige veiledningssamtaler. Åshild E Rieck hadde midtveisevaluering i mai 2011. Hennes 2. artikkel er innsendt og den 3. artikkelen er under skriving. Barbara Lund har publisert sin første PhD-artikkel i 2010 og har vært i svangerskapspermisjon fra mai 2011.

Undervisning: Dana Cramariuc har deltatt i timeplanfestet undervisning av medisinerstudenter i 2011 i form av kliniske pasientdemonstrasjoner og innføringskurs i ekkokardiografi for medisinstudenter i hhv 6. og 4. studieår, samt forelest på det nasjonale Kurs om hypertensjon og Ekkokardiografi I for spesialistkandidater i hjertesykdommer.

Kurs: Dana Cramariuc gjennomførte et kurs om avansert overlevelsesstatistikk: "Videregående statistikk: Levetidsanalyse" (kursnummer 25558) organisert av Den norske legeförening i perioden februar-april 2011.

### 3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Cioffi Giovanni, Faggiano Pompilio, Vizzardi Enrico, Tarantini Luigi, Cramariuc Dana, Gerds Eva, de Simone Giovanni  
Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis.  
Heart 2011 Feb;97(4):301-7. Epub 2010 aug 18  
PMID: 20720251

Bahlmann Edda, Nienaber Christoph A, Cramariuc Dana, Gohlke-Baerwolf Christa, Ray Simon, Devereux Richard B, Wachtell Kristian, Kuck Karl Heinz, Davidsen Einar, Gerds Eva  
Aortic root geometry in aortic stenosis patients (a SEAS substudy).  
Eur J Echocardiogr 2011 Aug;12(8):585-90. Epub 2011 apr 19  
PMID: 21508001

Cioffi Giovanni, Cramariuc Dana, Dalsgaard Morten, Davidsen Einar Skulstad, Egstrup Kenneth, de Simone Giovanni, Gerds Eva  
Left atrial systolic force in asymptomatic aortic stenosis.  
Echocardiography 2011 Oct;28(9):968-77. Epub 2011 aug 19  
PMID: 21854438

### 3 forskningspublikasjoner i 2011

Bahlmann E, Devereux RB, Nienaber CA, Cramariuc D, Gohlke-Baerwolf C, Ray S, Wachtell K, Kuck KH, Gerds E  
Post-stenotic dilatation in asymptomatic aortic stenosis  
Circulation 2011; 124(21) Supplement A9572

Cramariuc D, Rieck ÅE, Cioffi G, Rossebø AB, Gohlke-Baerwolf C, Ray S, Gerds E  
Impact of valvuloarterial impedance on cardiovascular outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis  
Circulation 2011; 124(21) Supplement A11598

Cramariuc D, Hjertaas JJ, Segadal L, Davidsen ES, Matre K and Gerds E  
Impact of aortic valve stenosis and hypertension on radial strain in multiple myocardial layers  
Eur Heart J 2011;32 Suppl 1: 1008



Forskerutdanning - postdoc 911649

## **Cardiac mechanic response to pressure overload**

Prosjektansvarlig: **Einar Skulstad Davidsen** (einar.davidsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **Prosjektet favner delarbeider med lesing av ultralydopptak fra tidligere studier og nye opptak med nye teknikker.**

Dette postdoktorarbeidet ble påbegynt nå i 2011, som 50 % stilling, - slik det var blitt søkt om. Et års forskningsopphold ved forskningssenter i utlandet inngår som krav for tildelingen, og det ligger i sakens natur at det må bli 100 % stipendtid mens man er utenlands. Fordi 2012 planlegges til dette forskningsoppholdet utenlands, har det meste av 2011 vært 0 % stipend-tid, slik at gjennomsnittet 2011-2012 skal bli 50 %.

Man har allikevel fått forberedt protokoller, og søkt om og fått godkjenning fra REK for prospektivt delarbeid. Pilotundersøkelser er gjort, og protokollene er deretter blitt justert og utvidet noe. Datainnsamlingen er nå også begynt, og filer for lagring utarbeidet og tilpasset, og de første dataene er tastet.

På bakgrunn av ovenstående er naturlig nok ingen vitenskapelige resultater ferdige ennå. Inklusjonen vil følge klinisk tilflyt i avdelingen, inntil man har det planlagte antall deltakere. Data vil bli innsamlet og tastet fortløpende, og deretter prøvd i henhold til hypotesene som er beskrevet i prosjektet. Prosjektet forventes utfra forløp hittil å fortsette langs opprinnelig plan med de samme hypotesene i grunn.

Utenlandsoppholdet er planlagt, med besøk til aktuelle og andre forskningssentre. Avtalen om et års forskningsopphold er nå inngått med et universitetssykehus i Lyon, hvor planen er å ankomme og begynne forskningsarbeidet i begynnelsen av 2012. De nøyaktige datoer er avtalt. Aktuelle prosjekter er gjennomgått, vurdert og avgjort i forberedende samtaler og brevvekslinger i år.

Forskerutdanning - postdoc 911581

## **Fostersirkulasjon og vekst, en ultralydstudie av sirkulatoriske prioriteringer, medikamenters påvirkning og potensielle prognostiske faktorer**

Prosjektansvarlig: **Cathrine Ebbing** (cathrine.ebbing@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

---

**Overvåkingen av fostre med langsom eller rask vekst krever betydelige ressurser i helsevesenet. Sirkulasjonsfysiologien ved langsom vekst er mye kjent, mens det er sparsom kunnskap om fostre som vokser raskt. Ekstrem prematuritet er en av de største utfordringene innen obstetrikk og pediatri. I dette prosjektet fokuserer vi på disse risikogruppene.**

Preeklampsi (PE) og svangerskapsindusert hypertensjon (PIH) og intrauterin vekst restriksjon er vanlige årsaker til maternell og perinatal sykелighet og dødelighet. Hos mødre med PE og PIH er det vanlig å senke blodtrykket med blodtrykksmedisiner. Effekten av slik behandling på fosterets sirkulasjon er lite kjent og har til nå hovedsakelig blitt undersøkt i fosterets hjerne og navlesnor. Dette prosjektet undersøker effekten av medikamenter på fosterets sirkulasjon og redistribusjon som er en viktig forsvarmekanisme ved morkakesvikt og hypoksi. Kunnskapen kan brukes til å identifisere svangerskap hvor en bør være tilbakeholdende med antihypertensiv behandling.

Ved truende prematuritet fremmer betametason gitt til mor den føtale lungemodningen og bedrer neonatal sykелighet og overlevelse, men den føtale sirkulatoriske responsen på betametason er ufullstendig beskrevet. En stor andel av de ekstremt prematurt fødte barna har hatt veksthemming med sirkulatoriske forandringer i fosterlivet, og hvordan betametason påvirker slike fostres sirkulasjon er ukjent. Prosjektet kartlegger fostersirkulatoriske responser på betametason med spesielt fokus på placentaperfusjon og føtalt redistribusjonsmønster. Slik kunnskap kan i neste omgang tenkes brukt som prognostiske tegn og til å identifisere svangerskap som i fremtiden kan dra nytte av anti-inflammatorisk behandling. Vi har startet inklusjon ved vårt senter og har i år innledet et samarbeid med Fostermedisinsk senter ved Karolinske sjukhuset i Stockholm.

Ved Haukeland Universitetssykehus fødes det årlig ca. 30 ekstremt premature barn, (ved Stavanger universitetssykehus ca. 20). Ivaretagelse av vordende mødre og deres fostre, og senere de ekstremt premature barna er tett knyttet sammen. Vårt prosjekt er en del av "Baby-PEP" prosjektet ved Kvinneklinikken-Barneklinikken ved Haukeland universitetssykehus og Stavanger Universitetssykehus for å identifisere prenatale og postnatale prognostiske faktorer for overlevelse, vekst og sykелighet av ekstremt premature barn. Vi har i det inneværende året inkludert i underkant av 30 mor-barn parene til dette tverrfaglige prosjektet, og er i prosess med å inkludere også mor-barn par i Stavanger. Forekomsten av store nyfødte (makrosomi) har de siste årene vært økende. Makrosomi er en viktig risikofaktor for dårlige utfall som traumatisk fødselsskade på mor og barn. Epidemiologiske studier har vist at å bli født makrosom gir økt risiko for fedme og fedmerelaterte lidelser senere i livet. Mens det har vært mange publiserte studier av fostre med langsom vekst, er forståelsen av sirkulasjonsfysiologien og mekanismene bak rask fostervekst lite utforsket. Prosjektet har gitt ny forståelse av sirkulasjonsfysiologien ved rask fostervekst.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T  
Fetal hemodynamic development in macrosomic growth.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2011 Sep;38(3):303-8.  
PMID: 21557374

### **3 forskningspublikasjoner i 2011**

Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T  
Makrosom fostervekst er forbundet med mer enn proporsjonal økning av navleblodstrøm til morkake og fosterlever  
Årsmøtet i Norsk Gynekologisk Forening Ålesund 09.september 2011 Gynekologen 2011; 24-3:42

Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T  
Blodstrøms hastigheten i arteria cerebri media avhenger av fosterstørrelsen  
Norsk Gynekologisk Forening sitt årsmøte 2011; Gynekologen 2011; 24-3:48

Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T  
Size of fetal head affects middle cerebral artery peak velocity  
(P12.2) 21st World congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38 suppl 1:38:209

---

Forskerutdanning - postdoc 911467

## Estrogen Receptor Coactivators in Breast Cancer

Prosjektansvarlig: **Ingvild Sveinsgjerd Fenne** (ingvild.fenne@med.uib.no), Helse Bergen HF

---

### Østrogenreseptor- koaktivatorar i brystkreft

**Brystkreft er den vanlegaste kreftforma blant kvinner i den vestlege verda. Dette prosjektet fokuserer på brystkreft og å forstå dei cellulære mekanismane som bidreg til utvikling- og vekst av brystkreft. I tillegg er vi interesserte i å kartlegge årsaker til at så mange kvinner utviklar resistens mot anti-hormonell behandling av brystkreft.**

Ved hjelp av eksperimentelle forsøk med brystkreftcellekulturar har vi studert korleis binding av det kvinnelege kjønnshormonet østrogen til østrogenreseptor aktiverer reseptoren og stimulerer til mellom anna vekst av brystkreftceller. Forsøka har vist at østrogenreseptoren er avhengig av å binde til ei gruppe aktivatorprotein kalla koaktivatorar for å stimulere til vekst. Ein av koaktivatorane vi har studert er SRC-2/GRIP1 som blant anna er viktig for aktivering av østrogenreseptor. Vi har kartlagd den intracellulære signalvegen for korleis denne koaktivatoren vert brote ned i celler, og nyleg har vi studert korleis nedbrytinga av SRC-2/GRIP1 via denne signalvegen påverkar genuttrykket i brystkreftceller. Vi finn at fleire gen som er kjende for å vera involverte i cellesyklus/vekst, invasjon og/eller migrering av brystkreftceller vert sterkt endra som følgje av nedbryting av SRC-2/GRIP1. Dette understrekar ei viktig rolle for SRC-2/GRIP1 som regulator av genuttrykket i brystkreftceller. Dei molekylære mekanismane som bidreg til utvikling av resistens mot anti-hormonell behandling av brystkreft er per i dag ikkje kjende. Men nylege studiar har vist at nivået av koaktivatorprotein og av spesifikke vekstfaktorreseptorar kan auka i svulstvev hos pasientar under behandling. Dette kan ha betydning for respons på behandling og/eller utvikling av resistens. I ein annan del av prosjektet, som er ein del av eit internasjonalt samarbeid, har vi fokus på dette ved at vi kartlegg og samanliknar genuttrykket i svulstvev frå pasientar som har gjennomgått ulike typar anti-hormonell behandling.

### 2 forskningspublikasjoner i 2011

Moi, L.H., Flågeng, M.H., Fenne, I.S., Gjerde, J., Lien, E.A., Mellgren, G.  
Steroid Receptor Coactivators and Their Expression, Regulation and Functional Role in Endocrine Responsive and Resistant Breast  
In Tech, November 2011

Fenne, I.S., Hauglid Flågeng, M., Helland, T., Dankel, S., Mellgren, G.  
Characterization of Global Gene Expression in Breast Cancer Cells after cAMP/PKA-mediated downregulation of Steroid Receptor Coa  
Nuclear receptor meeting (Embo) September 2011

Forskerutdanning - postdoc 911652

## **Growth-Factor Signalling and Estrogen Receptor Coactivators during Endocrine Treatment of Breast Cancer**

Prosjektansvarlig: **Marianne Hauglid Flågeng** (marianne.hauglid@med.uib.no), Helse Bergen HF

---

### **Antihormonell behandling av brystkreft**

**Resistensutvikling under antihormonell behandling av brystkreft er eit problem. Dette kan vere relatert til koplinga mellom vekstfaktor- og østrogen-reseptor-signalvegar. Prosjektet ønskjer å kartleggja og forstå kva mekansimar som er involvert i resistensutvikling for dermed å kunne effektivisere behandling.**

Brystkreft er den hyppigaste kreftforma hjå kvinner med over 2700 nye tilfelle i Noreg kvart år. Endokrin behandling av brystkreft, også kalla antihormonbehandling, er effektiv, men over tid så sluttar fleire brystkreftsvulstar å respondere på behandlinga og begynner å vekse igjen. Kvifor dette skjer er ikkje heilt kartlagd, men ei kopling mellom østrogenreseptor- og vekstfaktor-signalvegar er føreslåtte som ein av mekanismane.

Hormonet østrogen bind til østrogenreseptor og stimulerer blant anna vekst av brystkreftceller. Aktiviteten til reseptoren vert regulert av nokre cellulære protein kalla koaktivatorar, og auka nivå av desse koaktivatorane kan vere assosiert med resistens mot endokrin behandling. Vekstfaktorreseptorar og då spesielt onkogenet HER-2/neu er i tillegg også assosiert med dårlig respons på endokrin behandling. Vi har tidlegare vist at nivået av koaktivatorane og HER-2/neu auke under antiøstrogen behandling.

I dette prosjektet ønskjer me å studere koplinga mellom hormon og vekstfaktor- signalvegar og dei molekylære mekanismar som er blitt foreslått involvert. I desse studia vil me ta i bruk brystkreftcellekulturar, samtidig som me vil studere gen-uttrykk i vev frå brystkreftpasientar. De foreløpige analyser viser svært interessante assosiasjonar mellom østrogennivå hjå brystkreftpasientar og gen-uttrykk av vekst-faktor reseptorer i ubehandla svulstar. Desse resultatata viser ei tydeleg kopling mellom vekstfaktorreseptorar og østrogennivå i både vev og plasma. I tillegg så viser foreløpige resultat frå andre pågåande analyser at vekstfaktor reseptoren EGFR/HER-1 og eit ligand for vekstfaktor reseptorane Neuregulin (NRG)-1 auke under antiøstrogen behandling. Resultata gjev auka kunnskap om endringar i svulstvev under endokrin behandling av brystkreft, noko som er nødvendig for å forstå mekanismar som ligg til grunn for både effekt av behandling og for utvikling av resistens mot behandling.

### **4 forskningspublikasjoner i 2011**

Moi LLH, Flågeng MH, Fenne IS, Gjerde J, Lien EA, Mellgren G  
Steroid Receptor Coactivators and Their Expression, Regulation and Functional Role in Endocrine Responsive and Resistant Breast  
Breast Cancer - Carcinogenesis, Cell Growth and Signalling Pathways. INTECH 2011 ISBN 978-953-307-714-7. s. 715-732

Moi LLH, Flågeng MH, Dankel SN, Hoang T, Gjerde J, Sagen JV, Lien EA, Mellgren G  
Steroid Receptor Coactivators and Endocrine Treatment in Breast Cancer  
Nuclear Receptors. Nova Science Publishers, Inc. 2011 ISBN 978-1-61209-980-4. s. 35-66

Flågeng MH, Knappskog S, Lønning PE, Mellgren G  
The nuclear receptor coactivator PELP1/MNAR is positively correlated with estrogen levels in breast cancer pat  
Nuclear receptors - from molecular mechanisms to health and disease; 2011-09-16 - 2011-09-20

Fenne IS, Flågeng MH, Helland T, Dankel SN, Mellgren G  
Characterization of Global Gene Expression in Breast Cancer Cells after cAMP/PKA-mediated downregulation of SRC-2  
Nuclear receptors: From Molecular Mechanism to Health and Disease; 2011-09-16 - 2011-09-20

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Flågeng Marianne Hauglid  
Steroid receptor coactivators and epidermal growth factor receptors in breast cancer.  
Disputert: April 2011  
Hovedveileder: Mellgren Gunnar, Lien Ernst A

---

Forskerutdanning - postdoc 911583

## **Biology of sleep disorders in patients with Parkinson's disease**

Prosjektansvarlig: **Michaela Dreetz Gjerstad** (gjmi@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

**Søvnforstyrrelser er hyppig hos pasienter med Parkinsons sykdom og kan være tilstede lenge før de typiske motoriske plager oppstår. Prosjektet kartlegger både forekomst og utvikling av de forskjellige søvnforstyrrelser og evaluerer sammenhengen mellom de enkelte søvnplager og videre utvikling av Parkinsons sykdom.**

Parkinsons sykdom (PS) er kjennetegnet ved et motorisk syndrom med skjelvinger, 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. Prosjektet kartlegger både forekomst og hyppighet av søvnforstyrrelser ved tidlig PS og evaluerer sammenhengen mellom den enkelte søvnforstyrrelse og videre utvikling av sykdommen. Den medikamentelle behandlingen mot parkinsonisme kan ha positive og negative innvirkninger på søvn derfor var det viktig å vurdere nydiagnostiserte PS pasienter før behandlingsstart.

"Restless legs syndrome" (RLS) beskriver en uimotståelig trang til å bevege underekstremiteten, ofte assosiert med ubehagelig sanseopplevelse (kribling, svie, press). Trangen forsvinner eller minsker når pasienten er i bevegelse og forverres når pasienten i ro. Symptomene tilkommer eller forverres om kvelden og kan være i den grad forstyrrende at pasienten hindres i å sovne.

Det har lenge vært diskutert i hvilken grad RLS er assosiert med PS siden flere studier har vist opptil 4 ganger økt forekomst av RLS hos pasienter med PS og idiopatisk RLS behandles med samme type medikamenter som PS. Samtidig har pasienter med RLS ikke noe økt risiko for utvikling av PS.

I den aktuelle studien ble 200 nydiagnostiserte og ubehandlede pasienter med PS og 173 alders- og kjønnsmatched kontrollpersoner uten PS inkludert. Før behandlingsstart ble pasientene grundig utredet for søvnplager på nattes- og dagtid med hjelp av standardisert søvnintervju ("John Hopkins telephoning interview for restless legs syndrome", "Parkinson's disease sleep scale", "Stavanger sleep questionnaire", og "Epworth sleepiness scale"). Undersøkelsene ble gjentatt etter 1 og 3 år. I 2011 er data før behandlingsstart vurdert og publisert.

Pasienter med PS anga betydelig mer rastløshet i underekstremiteten enn kontrollpersoner (relativ risiko 2,84,  $p = 0.001$ ). Derimot var det ingen signifikant forskjell i forekomst av RLS mellom gruppene. Funnene tyder på at RLS og rastløse ben ved Parkinsons sykdom har forskjellig genese og understreker et behov for forenklet og bedret diagnostisk verktøy. Analyser av data om utvikling av rastløshet og RLS ved PS etter 1 og 3 år med behandling er under arbeid. Funnene vil kunne gi opplysning om innvirkning av den medikamentelle behandlingen på begge symptomene.

Samme pasient og kontrollgruppe har blitt undersøkt med et søvnskjema for evaluering av generelle søvnplager ved PS (Parkinson's disease sleep scale). Funnene viser at pasienter med PS skiller seg, utenom motoriske plager, lite fra kontrollgruppen før og 1 år etter påbegynt medikamentell behandling. Funnene viser at det brukte spørreskjema ikke er egnet for å skille mellom pasient og kontroll ved tidlig PS. Resultatene forventes publisert i begynnelsen av 2012.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Gjerstad M D, Tysnes O B, Larsen J P

Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease.

Neurology 2011 Nov;77(22):1941-6. Epub 2011 nov 9

PMID: 22076542

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Gjerstad MD, Tysnes OB, Larsen JP

Change of RLS in patients with early parkinson's disease after one year of dopamienrgic treatment

September 2011

Forskerutdanning - postdoc 911462

## **Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy.**

Prosjektansvarlig: **Ingfrid S. Haldorsen** (ingfrid.haldorsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### **Funksjonell MR og PET ved livmorkreft**

**Livmorkreft er den vanligste formen for underlivskreft hos kvinner i Norge. Karydannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Dette prosjektet søker ved hjelp av funksjonell MR- og PET undersøkelser å kartlegge karydannelse i svulsten, sier Ingfrid S. Haldorsen ved Radiologisk Avd., Haukeland Universitetssykehus.**

Livmorkreft er den hyppigste formen for underlivskreft i vestlige land og forekomsten øker. Hos 15-20 % av pasientene har sykdommen et aggressivt forløp. Karydannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Vevsundersøkelser av svulster har avdekket en rekke markører som har sammenheng med økt karydannelse i kreftsvulsten. I hvilken grad de ulike markørene er uttrykt i svulstvevet har vist seg å påvirke forekomst av tilbakefall av sykdom og mulighetene for helbredelse ved livmorkreft. Undersøkelser med nye avanserte MR metoder og PET med bruk av egnede radioaktive isotoper kan kartlegge funksjonelle aspekter ved en kreftsvulst slik som grad av karydannelse i svulsten. Aktuelle funn kan også gi nyttig informasjon om svulstens aggressivitet og pasientens leveutsikter.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft henvist til Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus har siden 2009 fått tilbud om preoperativ MR undersøkelse. De funksjonelle MR opptakene blir undersøkt spesielt med tanke på å kartlegge karydannelsen i kreftsvulsten. Aktuelle karakteristika påvist ved MR sammenholdes med kjente markører for karydannelse fra vevsundersøkelsen av svulsten utført etter operasjonen. Vi høster nå nyttig erfaring i dette arbeidet, og har så langt inkludert over 130 pasienter i MR studien, sier Ingfrid S. Haldorsen.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft får nå også tilbud om preoperativ PET undersøkelse, og 20 pasienter er til nå undersøkt. Dette muliggjør en unik sammenlikning av de funksjonelle egenskapene i svulsten fremstilt ved MR- og PET undersøkelsene; aktuelle bildefunn skal igjen sammenholdes med markører for karydannelse fra vevsundersøkelsen av svulsten, slik at vi kan høste ny kunnskap om den kliniske betydningen av aktuelle bildefunn.

På sikt håper vi at funksjonell MR- og PET undersøkelser kan muliggjøre tidlig igangsettelse av skreddersydd behandling tilpasset svulstens egenskaper hos den enkelte pasient. Dette håper vi vil føre til en betydelig forbedret prognose i fremtiden også for pasienter med den mer aggressive kreftformen, avslutter Ingfrid S. Haldorsen.

### **4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Gonc E Nazli, Ozturk Burcu Bulum, Haldorsen Ingfrid S, Molnes Janne, Immervoll Heike, Raeder Helge, Molven Anders, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R  
HNF1B mutation in a Turkish child with renal and exocrine pancreas insufficiency, diabetes and liver disease.  
Pediatr Diabetes 2011 Jul. Epub 2011 jul 19  
PMID: 21767339

Husby Jenny A, Espeland Ansgar, Kalyanpur Arjun, Brocker Carsten, Haldorsen Ingfrid S  
Double reading of radiological examinations in Norway.  
Acta Radiol 2011 Jun;52(5):516-21. Epub 2011 mar 17  
PMID: 21498308

Haldorsen I S, Espeland A, Larsson E-M  
Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging.  
AJNR Am J Neuroradiol 2011 Jun-Jul;32(6):984-92. Epub 2010 jul 8  
PMID: 20616176

Haldorsen Ingfrid S, Ræder Helge, Vesterhus Mette, Molven Anders, Njølstad Pål R  
The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus.  
Nat Rev Endocrinol 2011 Nov. Epub 2011 nov 29  
PMID: 22124438

**2 forskningspublikasjoner i 2011**

Haldorsen IS, Husby JA, Werner HJM, Magnussen IJ, Rørvik J, Helland H, Trovik J, Espeland A, Salvesen HB  
Modest agreement between radiologists on pelvic MR imaging findings in endometrial carcinomas  
Muntlig presentasjon ved Radiological Society of North America, Chicago, USA, 27.11-2.12.2012

Haldorsen IS, Salvesen H  
Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques  
Poster ved Radiological Society of North America, Chicago, USA 17.11-2.12.2011

Forskerutdanning - postdoc 911465

## **Benmargendotelceller i utviklingen av akutt myelogen leukemi**

Prosjektansvarlig: **Kimberley Joanne Hatfield** (mmakh@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

---

**Benmargen består av et unikt mikromiljø hvor det er et intrikat samspill mellom ulike celletyper. I dette prosjektet studerer vi interaksjoner mellom endotelceller og blodkreftceller for å få en bedre forståelse av rollen til endotelceller i den aggressive kreftformen akutt myelogen leukemi.**

Akutt myelogen leukemi (AML) rammer årlig omtrent 120 personer i Norge, og gjennomsnittlig overlevelse uten intensiv cellegiftbehandling er kun 3-4 måneder. Ved AML skjer det en ukontrollert vekst av umodne og ikke-funksjonelle, hvite blodceller (såkalt myeloide celler) i benmargen. Benmargen består av et unikt mikromiljø, som inkluderer stromale benmargceller (bl.a. osteoblaster, fibroblaster og endotelceller), ekstracellulære proteiner og blodkar. I de siste årene er det vist at det finnes spesialiserte mikromiljø i benmargen hvor de hematopoietiske stamcellene, dvs. cellene som gir opphav til alle typer blodceller, oppholder seg, og det finnes trolig ett eller flere slike mikromiljø i benmargen for leukemiske stamceller også.

I dette prosjektet benytter vi primære AML celler fra pasienter for å studere samspillet mellom AML celler og humane endotelceller. Endotelceller er en type celler som kler innsiden av alle blodkar og de er i nær kontakt med AML celler i benmargen og i blodet. Leukemicellene kan bli stimulert med ytre signaler, for eksempel vekstfaktorer, slik at de deler seg fortere og/eller ikke dør så lett. Endotelceller skiller ut slike stimulerende vekstfaktorer som kan både gi økt leukemisk vekst og samtidig beskytte leukemicellene mot celledød. Det er også antatt at endotelcellene spiller en viktig rolle i benmargen sitt mikromiljø hvor de kan interagere med både normale stamceller og de leukemiske stamcellene.

Vi har utført langtidsdyrking av humane endotelceller og primære AML celler fra pasienter, hvor cellene dyrkes i direkte kontakt med hverandre i over 5 uker. Deretter har vi undersøkt hvordan endotelceller påvirker leukemicellene sin vekst mht. de primitive progenitor cellene, ved å benytte en kolonidannende assay. Videre skal vi kartlegge hvilke vekstfaktorer som utskilles fra endotelcellene i løpet av langtidsdyrkingen og hvilke av disse faktorene er viktige stimulatorer av leukemicellene. Prosjektet vil gi nyttig kunnskap om samspillet mellom endotelceller og blodkreftceller i AML; interaksjoner mellom disse celletypene antas å være viktig i sykdomsforløpet og kan også spille en rolle i utvikling av kjemoresistens etter cellegiftbehandling.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Bruserud Øystein, Hatfield Kimberley J, Reikvam Håkon

Heat shock protein 90 (HSP90) inhibition in acute myeloid leukemia--targeting of disease heterogeneity through direct and indirect antileukemic effects.

Leuk Res 2011 Sep;35(9):1156-8. Epub 2011 jul 30

PMID: 21802728

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley J, Ersvaer Elisabeth, Hovland Randi, Skavland Jørn, Gjertsen Bjørn T, Petersen Kjell, Bruserud Øystein

Expression profile of heat shock proteins in acute myeloid leukaemia patients reveals a distinct signature strongly associated with FLT3 mutation status - consequences and potentials for pharmacological intervention.

Br J Haematol 2011 Dec. Epub 2011 des 13

PMID: 22150087

Hatfield Kimberley Joanne, Lassalle Philippe, Leiva Rafael Alexander, Lindås Roald, Wendelboe Øystein, Bruserud Øystein

Serum levels of endothelium-derived endocan are increased in patients with untreated acute myeloid leukemia.

Hematology 2011 Nov;16(6):351-6.

PMID: 22183069



Forskerutdanning - postdoc 911580

## **Clinical and genetic studies of familial parkinsonism and tremor**

Prosjektansvarlig: **Kristoffer Haugarvoll** (kristoffer.haugarvoll@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

---

**This project aims at identifying genetic causes of tremor and parkinsonism, in order to provide novel insight into the molecular basis of these common age-related disorders.**

The aim of this project is to identify genetic causes of familial parkinsonism and essential tremor (ET) using next-generation, massively parallel, sequencing technology. Single nucleotide polymorphism (SNP)-chip based copy number variation (CNV) analysis and, massively parallel, deep-sequencing are being used to comprehensively screen probands for known genetic causes of parkinsonism in order to select the best candidates for gene discovery. Identity-by-descent (IBD) is being assessed using genome-wide SNP-data to identify candidate founder haplotypes in autosomal dominant disease (late-onset parkinsonism and ET), or homozygosity regions in autosomal recessive disease (early-onset parkinsonism). Exome sequencing is being employed to identify the disease causing mutation by sequencing in affected family members. Standard sequencing (Sanger sequencing) will be to verify mutations, and candidate mutations will subsequently be sequenced in additional families and control individuals, to prove segregation with disease.

Essential tremor (ET) is the most common movement disorder, affecting 2-4% of the adult population. ET is characterized by postural and action tremor. The prevalence increases with age and ET has been associated with dementia.

ET is an autosomal dominant disease and 40-70% of ET patients have affected first-degree relatives. Despite this clear pattern of inheritance, and the linkage of three chromosomal regions to ET, a gene for ET has yet to be identified.

We hypothesize that the homogenous population of Western Norway is particularly useful in order to identify causative mutations in ET. Genealogical information can be used to link families. In addition, founder mutations may be identified. In the first stage of this study we have conducted comprehensive clinical evaluation within tremor and parkinsonism families.

Sequence analysis is ongoing in genealogically related families with autosomal dominant essential tremor (ET). In addition, we have been identifying familial forms of parkinsonism. Familial probands from families with Parkinson disease (PD) will be screened for known genetic causes of PD and subsequently we plan to apply high throughput sequencing to identify novel genetic causes of disease. During 2011 we have published the finding of a novel genetic mutation in the tyrosine hydroxylase gene - leading to autosomal recessive parkinsonism with dystonia (levodopa-responsive dystonia). In addition, we have established the diagnosis of a rare complex neurological disease with tremor as part of the phenotype utilizing high throughput sequencing. We plan to publish these results in 2012. Furthermore, we have identified a novel SGCE-mutation as a cause of myoclonus dystonia in a family with tremor. These findings are currently being verified and publication is planned during 2012.

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Haugarvoll K, Bindoff LA

A Novel Compound Heterozygous Tyrosine Hydroxylase Mutation (p.R441P) with Complex Phenotype  
Journal of Parkinson's Disease, Volume 1, Number 1 / 2011

## **Novel approaches in the treatment of AML: Nanoparticles as a delivery tool for both promising drug candidates and conventional drugs**

Prosjektansvarlig: **Lars Herfindal** (lars.herfindal@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

---

### **Nye måtar for behandling av leukemi**

**Me vil utvikla nye behandlingsmåtar mot leukemi ved hjelp av nanopartiklar og nye stoff frå marine mikroorganismar. Samstundes prøver me å læra meir om leukemiceller i kultur og korleis dette er endra i ein kreft-vert situasjon. Dette kan gje verdifull informasjon når me skal utvikla nye lækjemiddel, og når desse skal evaluerast i dyremodellar.**

#### **Bruk av multi-funksjonelle liposom for å få målretta behandling av leukemi.**

Me har no greidd å laga multifunksjonelle liposom med følgjande eigenskapar: A) dei inneheld cellegifta daunorubicin (DNR) og proteinsyntese-hemmaren emetin (Eme). Me kan manipulera innhaldet av DNR og Eme slik at me får maksimal effekt på kreftcellene. Kombinasjonen av desse er synt å vera meir effektiv mot leukemi enn DNR åleine, men med få bieffektar (Gausdal et al. 2008, Blood). B) Liposoma er laga med ein lipidsamansetnad som gjeve maksimal stabilitet for å unngå lekkasje av cellegift i blodbana. C) Liposoma er kledde med poly-etylen-glykol (PEG) som gjer at dei ikkje vert kjende att av immunsystemet. Dette aukar sirkulasjonstida til liposoma i kroppen, og betrar behandlinga. D) Liposoma er merka med folsyre på utsida. Dei fleste leukemiceller uttrykker folsyrereseptor (FR2). Liposomar med folsyre på overflata vil binda til leukemicellene, men ikkje til normale celler. Ein vil soleis få akkumulert liposom i vev infiltrerte av leukemiceller, slik som beinmarg. Desse multifunksjonelle liposoma vart utvikla ved forskingsopphald ved laboratoriet til Dr. G. Barrat (Univ. Paris 11).

For å vurdere om liposoma faktisk fører til auka opptak av cellegifter, nytta me prostatacancer-celler. Desse uttrykker prostata-spesifikt membran antigen (PMSA) som også bind folsyre. Me fann at desse cellene hadde over dobbelt så høgt nivå av DNR i kjerna viss dei vart behandla med folsyre-merka liposom i forhold til celler som var behandla med liposom utan folsyre. Under dette arbeidet fann me også at prostatacancer-celler var spesielt sensitive for kombinasjonen DNR og Eme, og me vil difor undersøka vidare om dei multifunksjonelle liposoma kan nyttast i behandling av prostatacancer i tillegg til leukemi.

#### **Utvikling av nye anti-cancer lækjemiddel frå naturstoff.**

Me har arbeidd vidare med eit naturstoff (Idn) som har svært gode eigenskapar mot akutt myelogen leukemi. Cellebiologiske studiar saman med datasimulering (samarbeid med førsteamanuensis Knut Teigen ved Institutt for Biomedisin) har me funne at Idn bind til DNA slik at DNA vert brote, og ein får syntese av døds-induserande protein i leukemicellene. Dette arbeidet er under vurdering for publisering i tidsskriftet "Cancer Letters".

Idn er lite løyseleg i nøytral pH, men løyseleg i svært surt eller alkalisk miljø. Ved å gje Idn oralt, vil stoffet løysast i magesyra, og ein får auka opptaket gjennom magesekken. Basert på innleiande dyreforsøk, vil me prøva å minka storleiken på Idn-partiklane ved nanospray. Dette vil auka den totale overflata til Idn tilgjengeleg for magesyre, og truleg også opptaket.

#### **Utgreiing av leukemiceller si mekanisme for spreing til ulike organ.**

Dette arbeidet er no fullført, og me ferdigstiller no eit manuskript til vurdering for publikasjon i tidsskriftet "Blood". Me har funne at interaksjonen mellom strukturproteina aktin og myosin er viktig for at leukemiceller skal kunna overleva i matriksar som t.d. beinmargen, samt for deira evne til å vandra ut og inn av blodbana ved å pressa seg mellom cellene i blodkara.

Denne informasjonen kan gje ny kunnskap om korleis leukemiceller spreier seg i kroppen, og kan også vera grunnlag for nye behandlingsmåtar for leukemi.

Cellene med fluoresent merka cytoskjelett vil også om kort tid nyttast til å studera utvekst av såkalla nanotubes.

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Herfindal Lars, Myhren Lene, Kleppe Rune, Krakstad Camilla, Selheim Frode, Jokela Jouni, Sivonen Kaarina, Døskeland Stein  
O  
Nostocyclopeptide-M1: a potent, nontoxic inhibitor of the hepatocyte drug transporters OATP1B3 and OATP1B1.  
Mol Pharm 2011 Apr;8(2):360-7. Epub 2011 jan 24  
PMID: 21214185

**1 forskningspublikasjon i 2011**

Herfindal L  
Bioactive compounds from culturable marine microorganisms  
Bioprospect 2011, Tromsø

Forskerutdanning - postdoc 911579

## **Lifestyle and environmental risk factors for COPD**

Prosjektansvarlig: **Ane Johannessen** (ane.johannessen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

---

**Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) vil i 2030 være verdens tredje hyppigste dødsårsak, ifølge WHO. Sigarettøyking er den viktigste risikofaktoren, men også andre miljømessige eksponeringer og livsstilsfaktorer er viktige for å forstå hvorfor så mange utvikler KOLS.**

I dette prosjektet ønsket vi å kartlegge hvordan risikofaktorer i miljøet rundt oss og risikofaktorer knyttet til livsstilen vår, er med på å utløse KOLS. KOLS er en sykdom som er forbundet med høy morbiditet og tap av livskvalitet for pasienten. Den kjennetegnes av en gradvis forverret lungefunksjon og en abnorm betennelsesreaksjon på skadelige partikler i lungene. Den er svært utbredt, bare i Norge regner vi med at ca. 370 000 personer er KOLS-syke.

Forskningsprosjektet "Lifestyle and environmental risk factors for COPD" baserer seg på data fra to studier i Hordaland hvor data allerede er samlet inn (Hordalandsundersøkelsen og BergenKOLS) samt en internasjonal longitudinell studie hvor datainnsamlingen gjennomføres i disse dager: Respiratory Health in Northern Europe (RHINE) / European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Denne studien ble gjennomført i 1990, 1999 og igjen nå i 2011-12.

Prosjektet som helhet tar for seg følgende risikofaktorer: sosioøkonomisk status i voksen alder og i barndom, passiv røyk i barndom, mangel på fysisk aktivitet hos voksne og luftforurensing i boligområder.

I 2010 publiserte vi en artikkel på den første av disse risikofaktorene: sosioøkonomisk status i voksen alder og dennes forbindelse med nedgang i lungefunksjon. I 2011 har vi skrevet artikkel 2 i prosjektet: "Association of childhood environmental tobacco smoke with COPD and respiratory symptoms in adults." Denne ble antatt for publikasjon i *Respirology* i oktober 2011, men blir ikke formelt publisert før i 2012 og resultater fra denne gjengis dermed heller i neste årsrapport (for 2012).

I tillegg har mye av tiden i 2011 for undertegnede gått med til datainnsamling i RHINE/ECRHS. Jeg er dataansvarlig for studien, hvilket blant annet innebærer å administrere utsending av spørreskjemaer, innkommende spørreskjemaer, purringer, lage databasene data skal registreres i, og administrere kvalitetssikring av innkomne data (inkonsistensanalyser og manuell kvalitetssjekk).

Det forventes at datainnsamling blir ferdigstilt i 2012, og at analysene for de tre resterende artiklene i postdoktorprosjektet samtidig kan påbegynnes.

Forskerutdanning - postdoc 911272

## **Fosterstørrelse og vekst**

Prosjektansvarlig: **Synnøve Lian Johnsen** (sljo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**For å kunne overvåke fosterets utvikling trenger man 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.**

### **Mors vektøkning i svangerskapet og fosterstørrelse i andre trimester.**

Mors vektøkning i svangerskapet er assosiert til fostervekst og fosterstørrelse ved fødsel. Mekanismene bak denne sammenhengen er ikke fullstendig klarlagt. Det er tidligere vist at hos tynne kvinner med lave fettlagre og hos kvinner med lav vektøkning i svangerskapet, øker kompensatorisk placentablodstrømmen til fosterleveren, noe som påvirker leverens fysiologi og stimulerer proliferasjon og vekst i resten av kroppen. Fosterets abdominalomkrets (AC) representerer i stor grad leverstørrelsen. Tidligere studier har ikke kunnet vise noen assosiasjon mellom mors vektøkning og fosterets AC før uke 25. Med denne studien ville vi teste hypotesen at mors vektøkning i svangerskapet påvirker positivt fosterets AC i andre trimester. Ved undersøkelse hos 515 lavrisikosvangerskap fant vi en positiv assosiasjon mellom mors vektøkning i svangerskapet og fosterets abdominalomkrets i svangerskapsuke 15-25)  $p=0.001$ ).

### **Internasjonale standarder for fostervekst**

Kvinneklubben ved Haukeland Universitetssykehus har deltatt i en multisenter studie for utvikling av internasjonale vekststandarder i svangerskapet. Studien er i regi av WHO og 15 ulike land skal delta. Man skulle registrere fostervekst i populasjoner med god ernæring og ulik etnisk og geografisk bakgrunn og utarbeide et felles referanseverktøy for fostervekst og aldersbestemmelse. Kvinneklubben ved Haukeland universitetssykehus startet opp med denne studien høsten 2009, som første studiested i verden. Ved utgangen av 2011 er samtlige studiedeltagere inkluderte og studien er i sin avsluttende fase.

### **Betinget vekstvurdering**

For å kunne si noe om fosterets vekst kreves flere målinger, slik at man kan vurdere utviklingen over tid. Vi har etablert en ny vekstmetode hvor vi bruker en konkret måling av fosterets størrelse på et gitt tidspunkt til å predikere forventet størrelse ved neste tidspunkt. Dette er en individtilpasset modell som vi tror gir en bedre beskrivelse av vekst enn vanlige persentiler. Vi holder nå på med en prospektiv klinisk studie for å teste ut om en slik individtilpasset modell bedre identifiserer risikosvangerskap enn den tradisjonelle metoden basert på størrelse. Stipendiatmidler til dette prosjektet er på plass og ca. 50 kvinner er inkluderte i studien.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Hellebust Henriette, Johnsen Synnøve Lian, Rasmussen Svein, Kiserud Torvid  
Maternal weight gain: a determinant for fetal abdominal circumference in the second trimester.  
Acta Obstet Gynecol Scand 2011 Jun;90(6):666-70.  
PMID: 21418160

Forskerutdanning - postdoc 911384

## **Fosterets leversirkulasjon. Fordelingen av venøs og arteriell blodstrøm ved vekstforstyrrelser, fosteranemi og tvilling-tvilling transfusjonssyndrom**

Prosjektansvarlig: **Jørg Kessler** (joerg.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **Blodsirkulasjon i leveren ved fostersykdom**

**Leveren er et sentralt metabolsk organ gjennom hele livet og mye tyder på at rammer for leverens funksjon allerede blir satt i fosterlivet. Vi ønsker derfor å studere dette organet ved viktige sykdomstilstander hos fosteret, sier Jørg Kessler ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus.**

Vi arbeider med hypotesen at leveren er et sentralt metabolsk organ gjennom hele livet, påvirkes i fosterlivet og at faktorer hos mor, morkaken og det ufødte barnet setter rammer for funksjon senere i livet. Etter etablering av målemetoder og omfattende kartlegging av leversirkulasjonen hos friske fostre ønsker vi nå å studere dette organet ved klinisk betydningsfulle patologiske tilstander, både for å kartlegge sirkulasjonsendringer og muligens foreslå nye diagnostiske metoder.

Høy fødselsvekt er en betydelig risikofaktor for fødselskomplikasjoner og utvikling av diabetes senere i livet. Ut fra leverens betydning for produksjon av vekstfaktorer er det naturlig å anta at ikke kun veksthemmete, men også fostre med hurtig vekst viser forandringer i leversirkulasjonen.

For å studere denne gruppen har vi fulgt 40 mødre som tidligere har født barn med fødselsvekt over 4200 gram med gjentatte ultralyd undersøkelser gjennom andre halvdel av svangerskapet, forteller Kessler. Vi fant at barn som var store ved fødsel hadde en betydelig økt venøs blodtilførsel til leveren, spesielt fra morkaken. Mens barn med normal fødselsvekt vokset til tross for manglende økning av leverblodstrømmen de siste ukene av svangerskapet var økte leverblodstrømmen kraftig helt fram til termin hos barn med høy fødselsvekt. I motsetning til normale vektige barn, som nær termin gradvis sender mer portvene blod til leveren, er hurtig fostervekst forbundet med en kontinuerlig høy tilførsel av oksygenrikt blod fra morkaken gjennom hele svangerskapet. Vår studie støtter konseptet at blodforsyningen til fosterets lever - i tillegg til tilførsel av oksygen og næring - har betydning for fostervekst. Disse dataene er nå publisert.

Vi planlegger også å studere leversirkulasjonen ved såkalt tvilling – tvilling transfusjonssyndrom, en sjelden, men alvorlig komplikasjon ved eneggede tvillingsvangerskap. Behandlingen er i dag sentralisert til få sentre i Europa og prosjektet bygger derfor på et samarbeid med Universitetssykehuset i Hamburg.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Kessler Jörg, Rasmussen Svein, Godfrey Keith, Hanson Mark, Kiserud Torvid  
Venous liver blood flow and regulation of human fetal growth: evidence from macrosomic fetuses.  
Am J Obstet Gynecol 2011 May;204(5):429.e1-7. Epub 2011 feb 26  
PMID: 21354546

Forskerutdanning - postdoc 911699

## **Multi-metabolite profiling of brain tissue and serum for novel diagnostics of multiple sclerosis**

Prosjektansvarlig: **Tarja Annikki Rajalahti Kvalheim** (Tarja.Rajalahti@kj.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multippel sklerose.

---

### **Profildiagnostikk og sykdomsmarkører ved multippel sklerose**

**Multippel sklerose (MS) er en kronisk, uhelbredelig sykdom i sentralnervesystemet. Det finnes ingen MS-spesifikke sykdomsmarkører og diagnosen bygger på en rekke undersøkelser. I denne studien er ny metode brukt for å finne slike markører. Metoden er basert på spektral profilering av metabolitter i blod og multivariat dataanalyse.**

Det er antatt at forandringer i kroppsvæsker kan reflektere forandringer i et organ allerede i tidlig fase av en sykdom. Disse forandringene kan være små og vanskelig å identifisere. I spektral profilering måler man sammensetning av prøver på molekylært nivå ved hjelp av avanserte kjemiske instrumenter. Massespektrometri, kromatografi og kjernemagnetisk resonans (NMR) spektroskopi er metoder som er blitt brukt i denne sammenhengen. Spektral profilering produserer mye data ettersom hver prøve beskrives med spektrum av flere tusen variabler. Å finne de molekylene som endrer seg ved MS, kan sammenlignes med å lete etter en nål i en høystakk. Man trenger dataanalytiske verktøy for å finne forandringene i de spektrale profilene og plukke ut mulige markører.

I denne studien brukes NMR profildiagnostikk og andre kjemiske analyseteknikker for å undersøke om det finnes forskjeller i lipoproteiner og metabolitter i blod fra personer med MS, sammenliknet mot kontrollpersoner (andre nevrologiske sykdommer og nevrologisk friske).

NMR analyser av prøver startet ikke som planlagt i 2011 siden prosjektet startet senere enn planlagt (mai 2011). Jeg har nå etablert et samarbeid med MR-senteret ved NTNU i Trondheim. Blodprøver samlet i tidligere MS-relaterte prosjekter skal analyseres der i løpet av vinter/vår 2012. Vi har nå ca. 400 prøver (både MS-pasienter og kontrollpersoner). Samling av nye blodprøver starter i 2012.

Jeg har arbeidet videre med matematiske metoder som kan peke ut et fåtall interessante markørkandidater i et hav av uinteressante molekyler. Målet er å kunne øke presisjon i beregningene og dermed finne markørkandidatene med større sikkerhet. Dette skjer i samarbeid med forskere i Nederland (Universitetet i Amsterdam). Metoder skal tas i bruk i programvaren Sirius. Metoden er generell og er under utprøving i andre medisinsk relatert prosjekter også. Resultater av metodeutvikling og utprøving er under bearbeiding til 2 publikasjoner.

I september deltok jeg en konferanse arrangert av internasjonal Metabolic Profiling Forum (Metabomeeting 2011, Helsinki, Finland, 25.-28.9.2011). Resultater ble presentert i form av en poster: "Strategies for selecting biomarkers from spectral and chromatographic profiles".

Forskerutdanning - postdoc 911698

## **Nevroinflammasjon hos pasienter med Parkinsons sykdom**

Prosjektansvarlig: **Johannes Lange** (johannes.lange@sus.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

---

**Parkinsons sykdom rammer stadig flere eldre. Mens et markert tap av dopaminerge nevroner er et kontant kjennetegn, er årsaken til selve tapet ennå ikke klar. Nevroinflammasjon er en potensiell bidragsyter til nevrodegenerasjon ved Parkinsons sykdom og skal undersøkes videre i detalj i dette prosjektet.**

Parkinsons sykdom er en multifaktoriell nevrodegenerativ sykdom med stor klinisk heterogenitet. Motoriske og psykiske symptomer i varierende omfang kan redusere livskvaliteten betydelig. Ved klinisk sykdomsdebut er nevrodegenerasjonen allerede langt kommet og 60 – 70 % av dopaminerge nevroner i substantia nigra uopprettelig tapt. I dag kan kun symptomer behandles men ikke sykdommen selv. En økt forståelse av prosesser som har betydning for sykdomsutvikling som for eksempel nevroinflammasjon er viktig for utredning av behandlingsalternativer.

Nevroner er sårbare og har særlig behov for beskyttelse mot enhver skade. Mikroglia, hjernens residerende makrofager, overvåker omgivelsene deres permanent og aktiveres når skadelige hendelser oppdages. Deretter vandrer de til sårstedet og produserer en rekke inflammatoriske signalstoffer som settes fri. Disse cytokiner er små regulatoriske peptider som påvirker målcellene med tanke på å enten reparere eller eliminere skaden. Inflammatoriske reaksjoner er som vanlig tett regulært og både tidlig og lokalt begrenset. Men en vedvarende inflammatorisk reaksjon er ulempe og påfører selv skade og kan fremme nevrodegenerasjon.

ParkVest-studien ved Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser (NKB) ved Stavanger Universitetssjukehus i samarbeid med flere senter i Sør- og Vest-Norge er en stor prospektiv studie av Parkinsons sykdom med rundt 200 pasienter med Parkinsons sykdom nylig diagnostisert mellom 2004 og 2006. Pasienter oppfølges i 10 år og det blir tatt blod og spinalvæske flere ganger gjennom hele studietiden. Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk.

Måling av cytokiner i spinalvæske fra pasienter med nylig diagnostisert Parkinsons sykdom, fra referansegrupper og oppfulgte pasienter med Parkinsons sykdom etter tre års behandling ble avsluttet. Manuskriptet med funn om forskjell i Interleukin-6- og -10-konsentrasjoner i spinalvæske fra pasienter og kontroller skal sendes til et peer-reviewed tidsskrift om kort tid.

Som nevnt ovenfor blir dopaminerge nevroner rammet mest ved Parkinsons sykdom. Et viktig delmål av prosjektet er derfor etablering av en cellekultur-basert sykdomsmodell for Parkinsons sykdom. SH-SY5Y celler må derfor differensieres med hjelp av kjemikalier slik at de tilsvarer dopaminerge nevronale celler. Disse skal utsettes for substanser som i dyr og mennesker induserer Parkinsonisme og påvirker de differensierte SH-SY5Y celler på samme måte. Med en slik cellekultur-basert sykdomsmodell skal vekselvirkning mellom cytokiner og dopaminerge nevronale celler undersøkes. Videre skal samspill mellom nevroner og glia-celler undersøkes i denne forstand. Alternative cellekultur-basert sykdomsmodeller skal utredes i tillegg. Eksperimenter framføres på Centre for Organelle Research (CORE) ved Universitetet i Stavanger.

Prosjektet ble startet i andre halvåret 2011 og etablering av cellekultur-basert sykdomsmodell for Parkinsons sykdom er på vei. Grundighet og kritisk evaluering av oppretting av cellekultur-basert sykdomsmodell er essensielt for prosjektet. Det er forventet å bli ferdig ved overgang til andre kvartal 2012. Evaluering må også skje jevnlig i eksperimentfasen som er forventet å starte i andre kvartal 2012.

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Lange J

Parkinson's disease research at Stavanger University Hospital

Invitert foredrag, Roehampton University London, Department of Life Sciences

---



Forskerutdanning - postdoc 911459

## Epigenetisk dysregulering og mosaisisme som årsak til medfødte utviklingsavvik

Prosjektansvarlig: **Helle Lybæk** (helle.lybak@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

### På leting etter årsak til psykomotorisk utviklingshemming

**Psykomotorisk utviklingshemming forekommer i en stor gruppe individer i vårt samfunn. Dette prosjektet går ut på å utvikle og benytte ny metodikk for gen- og kromosomundersøkelse i pasienter med psykomotorisk utviklingshemming slik at vi kan få større forståelse om denne sykdommen og derved forbedre det diagnostiske tilbud til denne pasientgruppen.**

Barn og voksne med psykomotorisk utviklingshemming med eller uten medfødte misdannelser utgjør ca. 2 % av vår befolkning. En stor del av den kliniske virksomheten ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus, er rettet mot denne pasientgruppen. Flertallet av pasientene har en genetisk årsak til sine problemer, men på grunn av begrenset sensitivitet ved dagens diagnostiske analysemetoder, er det ofte at den til grunnliggende kromosomfeil eller genfeil ikke kan detekteres. Videre er der behov for mer viten om den genetiske sammenheng ved utvikling av utviklingshemming. Dette betyr at pr i dag er det kun ca. halvparten av mentalt retarderte individer som får en årsaksforklaring på utviklingshemmingen. Det er derfor et stort behov for utvikling og applikasjon av mer følsomme metoder for gen- og kromosomundersøkelse, samt et stort behov for mer viten om mekanismene bak utviklingshemming, slik at flere kan få en årsaksdiagnose.

På bakgrunn av dette ble dette postdoktorprosjektet startet opp desember 2009 med følgende tittel: "Epigenetisk dysregulering og mosaisisme som årsak til medfødte utviklingsavvik". Hovedformålet er å finne flere genetiske årsaker til utviklingshemming, slik at det diagnostiske tilbudet til denne pasientgruppen kan forbedres.

I postdoktorprosjektet vil vi anvende detaljert genomskala undersøkelse av kopiantallsvariasjon (delesjoner og duplikasjoner av kromosomområder), samt mer målrettede undersøkelser av områder med endret genekspresjon pga. epigenetiske (gen regulatoriske) forstyrrelser utløst av kromosomale rearrangement. September 2010 blev et 1-årigt forskningsopphold påbegynt ved avdeling for medisinsk genetik ved universitetssykehuset i Nijmegen, Nederland (Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands). Formålet ved oppholdet var å undersøke videre den epigenetiske regulering av et kandidatgen som vi tidligere har funnet involvert i utvikling av autisme [1]. Denne nye typen av gen regulatoriske undersøkelser vil kunne frembringe ny kunnskap om årsaker til mental retardasjon og adferdsavvik hvilket har betydelig klinisk nytteverdi: 1) Kunnskapen kan bidra til å optimalisere ressurskrevende behandling og oppfølging av individer som faller inn under habiliteringstjenesten for barn og voksne, og 2) Påvisning av en spesifikk årsaksdiagnose kan frata foreldre uberettiget skyldfølelse. Rasjonelle biologiske forklaringer på hvorfor en utviklingsforstyrrelse har inntruffet, har vist seg å ha stor betydning for familien og andre omsorgspersoner som har med pasienten å gjøre. I noen tilfeller er også pasienten selv takknemlig for å få en forklaring på sine problemer.

[1] D.R.H. de Bruijn, A.H.A. van Dijk, R. Pfundt, A. Hoischen, G.F.M. Merx, G.A. Gradek, H. Lybæk, A. Stray-Pedersen, H.G. Brunner, G. Houge: "Severe progressive autism associated with two de novo changes: "A 2.6-Mb 2q31.1 deletion and a balanced t(14;21)(q21.1;p11.2) translocation with long-range epigenetic silencing of LRFN5 expression." Molecular Syndromology 2010;1:46-57.

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Griswold Anthony J, Ma Deqiong, Sacharow Stephanie J, Robinson Joycelyn L, Jaworski James M, Wright Harry H, Abramson Ruth K, Lybaek Helle, Øyen Nina, Cuccaro Michael L, Gilbert John R, Pericak-Vance Margaret A  
A de novo 1.5?Mb microdeletion on chromosome 14q23.2-23.3 in a patient with autism and spherocytosis.  
Autism Res 2011 Jun;4(3):221-7. Epub 2011 feb 28  
PMID: 21360829

Forskerutdanning - postdoc 911576

## **Novel MRI diffusion method for characterization of malignant brain tumor microstructure and assessment of early treatment response**

Prosjektansvarlig: **Tina Pavlin** (tina.pavlin@biomed.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### **Novel MR diffusion method for imaging of brain tumors**

**The goal of the proposed project is to implement and test a novel MRI method (called oscillating gradient spin-echo or OGSE technique) for better characterization, diagnosis and treatment response of malignant brain tumors.**

Non-invasive imaging of brain tumors is an essential clinical tool in evaluation of tumor grade, in surgical planning, and in assessment of treatment response. To be of use, the imaging method has to be able to differentiate between the highly vascular mass and the infiltrative cancer cell pool in tumors. One of the most commonly used clinical MR methods for diagnosing brain tumors is based on imaging perfusion in the brain with the help of intravenous contrast agents. The increased vascularization of the angiogenic brain tumors and the leakiness of the tumor vessels increase the concentration of the contrast agent, and consequently, the MRI signal intensity in the tumor tissue as compared to the normal brain tissue increases. However, this MRI method is not able to detect the infiltrative tumor cell pool which is non-enhancing on perfusion MRI. To that purpose, T2-weighted images in combination with fluid suppression (T2-weighted FLAIR) are commonly used. The infiltrative tumors show as hyperintense regions on T2-weighted images, while fluid suppression is used to differentiate them from intracerebral edema. The lack of single reliable method for brain tumor assessment makes the diagnosis harder and necessitates the use of biopsies.

In the recent year, diffusion weighted MRI (DW MRI) has been gaining recognition in the clinical MRI setting. DW MRI is based on the diffusion of water protons which in turn depends on the geometry of the medium. Cellular membranes, organelles and other tissue structures present barriers to diffusion, thus reducing diffusion coefficient compared to the unrestricted diffusion in CBF. Since tumor microstructure is very different from the normal tissue, DW MRI shows great potential for tumor imaging. However, research showed that currently used DW MRI methods which are based on pulsed gradient spin echo techniques lack the sensitivity necessary to detect, for instance, early stages of glioblastomas, possibly because the mass density of the tumor is similar to that of the normal tissue.

The OGSE DW MRI method, on the other hand, is able to generate MR contrast based on the difference in tissue structure on a cellular and sub-cellular level. In addition to being a sensitive technique to detect early stages of cancer and response to treatment, it is also a good candidate for differentiating between infiltrative and angiogenic tumors, which will be the focus of this project.

I have started the process of implementing the OGSE DW MRI method on the preclinical 7T MRI system at the University of Bergen. The OGSE method employs a set of oscillating diffusion gradients instead of commonly used rectangular gradients and these have to be programmed into the sequence and tested on phantoms. Furthermore, I am working on optimizing the conventional DW MRI method in order to eventually compare the capabilities of the two methods. Finally, I am exploring several software packages in order to determine the best analysis tool for processing of DW MR images.

Forskerutdanning - postdoc 911582

## The transcription factor p63 - its transcriptome and counteraction of prostate carcinogenesis

Prosjektansvarlig: **Kari Rostad** (Kari.Rostad@gades.uib.no), Helse Bergen HF

---

### En rolle for transkripsjonsfaktoren p63 i prostatakraft

**Analyser av en ny eksperimentell modell for prostatakraft indikerer at transkripsjonsfaktoren p63 kan koordinere genmoduler som kan hemme kreftceller. Dette blir undersøkt nærmere i både cellekultur og dyremodell**

Transkripsjonsfaktoren p63 (TP73L) er sterkt uttrykt i normale, basale prostata epitelceller. I prostatakraftceller er p63 slått av. Basert på genomvide mikromatriseanalyseresultat i pasientvev og cellekulturer, ser det ut til at p63 koordinerer sett av gener som gjør at prostata epitelceller binder seg sammen til ett epitellag og binder seg til underliggende bindevev.

En prosess kalt epitelial-til-mesenchymal transisjon (EMT) er en sentral prosess ved malign transformasjon og viktig ved spredning av kreft. Denne prosessen er blant annet assosiert med at p63 genuttrykket blir slått av. Vi ønsker å studere hvorvidt en re-ekspressjon av p63 kan redusere den cellevandring og invasjon som er assosiert med kreft og reversere EMT, i en prosess kalt mesenchymal-til epitelial transisjon (MET). I innledende forsøk ble p63 isoformen  $\Delta Np63\alpha$  re-uttrykt ved hjelp av en retroviral vektor og stabile cellelinjer med og uten p63-ekspressjon ble isolert. Genomvide analyser av genekspressjon støttet denne hypotesen. På dette grunnlaget ble p63 også ført inn i kreftceller som danner tumor i forsøksdyr. I pilotforsøk ble tumorveksten sterkt redusert i kreftceller med p63 i forhold til kontrollceller uten p63.

Selv om p63 ser ut til å ha ei koordinerende rolle i prostataceller, er den del i et komplisert regulatorisk nettverk det er ønskelig å forstå bedre. Det eksisterer mange isoformer av p63 og disse kan ha komplekse interaksjoner. p63 isoformen  $\Delta Np63\alpha$  er den dominerende isoformen uttrykt i prostatavev og ble derfor anvendt i de innledende forsøkene. Senere ble også p63 isoformen TAp63 $\alpha$  re-uttrykt ved hjelp av en lentiviral vektor, og stabile cellelinjer med TAp63 $\alpha$ -ekspressjon ble isolert. Genomvide genanalyser og fenotypiske cellulære assay viser at  $\Delta Np63\alpha$  isoformen inducerer re-ekspressjon av flere gener involvert i celleadhesjon. Cellene viste også morfologiske forandringer og en reduserte evne til å migrere som resultat av p63 re-uttrykking. p63 ser med dette ut til å inducere en delvis MET, og vi ønsker å identifisere co-faktorer som sammen med p63 kan inducere en fullstendig MET, samt identifisere genene som reguleres av p63. Basert på cellulære assay ser TAp63 $\alpha$  så langt ikke ut til å inducere re-ekspressjon av moduler involvert i MET i like stor grad, men dette arbeidet er pågående. Det er også interessant å analysere hvilken effekt de to isoformene har på hverandre. Videre viser innledende analyser i vår nye eksperimentelle prostatomodell viktige interaksjoner med NOTCH-systemet og TGFB-systemet og androgen reseptor-systemet. Målet er å forstå overordnede prinsipper i denne reguleringen ved hjelp av lentiviral vektorekspressjon, seleksjon av stabile cellelinjer, funksjonell karakterisering og genomvide analyser.

#### 1 forskningspublikasjon i 2011

Olsen JR, Ke X, Qu Y, Rostad K, Hellem MR, Lorens JB, Micklem DR, Haugen H, Gravdal K, Halvorsen OJ, Rotter V, Akslen LA, Øyan AM, Kalland KH

The role of p63 regulation during epithelial to mesenchymal transition and the subsequent accumulation of malignant features  
konferanse: AACR 2011

## Functional assessment of solid tumours and treatment strategies using MR imaging biomarkers

Prosjektansvarlig: **Cecilie Brekke Rygh** (cecilie.brekke@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

---

### Karakterisering av tumorer og behandlingseffekt vha. MRI

**Kartlegging av blodtilførsel og eigenskapar til blodkar som permeabilitet gir viktig informasjon om basale fysiologiske prosessar i både normale og patologiske tilstander. Vi bruker ikkje-invasive metoder som magnetisk resonans imaging (MRI) for å undersøke vevsperfusjon, noko som gjer at vi kan følgje patofysiologiske prosessar i det same forsøksdyret over tid og i ulike faser av sjukdomsutviklinga.**

Ein tumor er avhengig av nydanning av blodkar (angiogenese) for å kunne vekse seg større enn 2-3 mm, og angiogenese eit karakteristisk trekk for vondarta tumorer. Blodkara er imidlertid irregulære, permeable (lekkje) og kan ha ein lite effektiv blodflow. Vi nyttar ei dedikert MR-maskin for forsøksdyr (7T Bruker Pharmascan) for å karakterisere blodtilførselen og lekkasjen over karveggen i tumorvev i ulike dyremodellar for glioblastom. Bruk av kontrastmiddel med ulik molekylstorleik gjer at vi betre kan karakterisere permeabiliteten til blodkara. Vaskulær permeabilitet kan vere eit mål for kor aggressiv tumoren er, og om ein har ein effekt av behandlinga. Dersom ein skal kunne evaluere ein eventuell behandlingseffekt, må ein kvantitere eigenskapane ein ser på, og det er blitt utvikla lokalt ein metode for å måle perfusjonsparametre på grunnlag av dynamiske kontrastforsterka MRI-opptak (Taxt et al, 2011). Vi har også undersøkt nye og ulike behandlingsstrategiar for glioblastom, og undersøkt desse vha. MRI og farmakokinetisk modellering.

Endring i fysiologiske eigenskapar til ein tumor opptre i mange tilfelle før ein ser ei endring i t.d. tumorstorleik. Utvikling av metodar for å analysere og kvantitere patofysiologiske parameter som kan gi ein tidleg peikepinn på effekt av behandling, og er difor av stor nytteverdi for utprøving av ny behandling i dyremodellar, samt for å optimalisere behandlingsstrategien til kvar enkelt pasient.

Dynamisk kontrastforsterka MR og påfølgjande modellering blir også nytta i prosjektet for å karakterisere ulike eigenskapar ved vevsperfusjonen til mus som er genetisk modifiserte. Ved å slå ut enkelte gener kan ein undersøke spesifikke faktorar som regulerer t.d. permeabilitet og karfunksjon i normale tilstander, noko som er viktig for å utvikle medikament som rettar seg spesifikt mot angiogenese i tumorer.

### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Rygh Cecilie B, Qin Shengping, Seo Jai W, Mahakian Lisa M, Zhang Hua, Adamson Roger, Chen Jane Q, Borowsky Alexander D, Cardiff Robert D, Reed Rolf K, Curry Fitz-Roy E, Ferrara Katherine W  
Longitudinal investigation of permeability and distribution of macromolecules in mouse malignant transformation using PET.  
Clin Cancer Res 2011 Feb;17(3):550-9. Epub 2010 nov 24  
PMID: 21106723

Taxt T, Jirik R, Rygh C, Gruner R, Bartos M, Andersen E, Curry F, Reed R  
Single-Channel Blind Estimation of Arterial Input Function and Tissue Impulse Response in DCE-MRI.  
IEEE Trans Biomed Eng 2011 Dec. Epub 2011 des 30  
PMID: 22217906

Keunen Olivier, Johansson Mikael, Oudin Anaïs, Sanzey Morgane, Rahim Siti A Abdul, Fack Fred, Thorsen Frits, Taxt Torfinn, Bartos Michal, Jirik Radovan, Miletic Hrvoje, Wang Jian, Stieber Daniel, Stuhr Linda, Moen Ingrid, Rygh Cecilie Brekke, Bjerkvig Rolf, Niclou Simone P  
Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma.  
Proc Natl Acad Sci U S A 2011 Mar;108(9):3749-54. Epub 2011 feb 14  
PMID: 21321221

Wang Jian, Svendsen Agnete, Kmiecik Justyna, Immervoll Heike, Skaftnesmo Kai Ove, Planagumà Jesús, Reed Rolf Kåre, Bjerkvig Rolf, Miletic Hrvoje, Enger Per Øyvind, Rygh Cecilie Brekke, Chekenya Martha  
Targeting the NG2/CSPG4 proteoglycan retards tumour growth and angiogenesis in preclinical models of GBM and melanoma.  
PLoS One 2011;6(7):e23062. Epub 2011 jul 29  
PMID: 21829586

**3 forskningspublikasjoner i 2011**

Thuen M, Wang J, Enger PØ, Poli A, Løkka G, Huuse EM, Thorsen F, Rygh CB, Chekenya M.  
Therapeutic targeting of NG2 proteoglycan with mAb and pre-armed NK cells in human GBM evaluated with DCE and DW MRI in rats.  
Proc.Intl.Soc.Magn.Reson. in Medicine. Montreal, Canada, 2011

Curry FE, Reed R, Rygh C, Simon S, Kim MH.  
Measurements of vascular permeability in genetic mouse models.  
FEPS, Istanbul, Turkey, 2011

Rygh CB, Qin SP, Seo JW, Mahakian LM, Ferrara KW  
Longitudinal and quantitative assessment of tumor microcirculation using positron emission tomography  
FEPS, Istanbul, Turkey, 2011

Forskerutdanning - postdoc 911577

## **Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer**

Prosjektansvarlig: **Maria Th Barøy Ræder** (Maria.Rader@uib.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft.

---

### **Molekylære mekanismer for målrettet behandling ved cancer**

**Kreft i livmoren er den vanligste formen for underlivskreft. Det er spesielt dersom kreftsykdommen sprer seg at behandling er vanskelig. Målet er å finne mekanismer for spredning og benytte kunnskapen til utvikle effektiv og målrettet behandling.**

Prosjektet tar utgangspunkt i gynekologiske kreftprøver som er innsamlet ved Kvinneklivnikken ved Haukeland Universitetssykehus over mange år.

Vi ønsker å identifiserer molekylære mekanismer som karakteriserer de mest aggressive kreftformene. Ulike molekylære mekanismer fører til at noen svulster oppfører seg fredelig, mens andre svulster blir mer aggressive og sprer seg lettere. Hvis man kan karakterisere disse molekylære mekanismene kan man klassifiserer kreftsvulster med høy risiko for spredning, og har et utgangspunkt for å skreddersy behandling til den enkelte pasient.

Spesifikt studerer vi markører som skiller svulster uten spredning fra svulster med spredning. Vi studerer også molekylære karakteristika ved metastasene per se. Det benyttes metoder som ser på gene-uttrykk, signalveisaktivering og DNA amplifikasjoner og funn er validert i cellemodell-system. Prosjektleder har i perioden juli 2010-juli 2011 vært ved Dana Farber Cancer Institute ved Harvard Medical School i Boston, USA. Det er etablert flere samarbeid, og en prosjektleder har vært med på et arbeid som viste hvordan kreftsvulster kan reagere på målrettet behandling med PI3KCa hemmere (Lui et al, Nature Medicine).

Videre foreligger også resultater fra flere hel-genomiske undersøkelser og vi har identifisert nye markører både på gene-, epigenetisk- og på signalveisnivå som synes og være viktige for aggressive kreftsvulster. Spesifikt har vi funnet oppregulering av et gen som koder for et protein som fungerer som en positiv modulator for MYC. MYC aktivering er viktig for en rekke kreftformer og vi har allerede etablert et samarbeid for å utvikle en spesifikk hemmer av denne MYC-modulatoren.

#### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Mauland K K, Trovik J, Wik E, Raeder M B, Njølstad T S, Stefansson I M, Oyan A M, Kalland K H, Bjørge T, Akslen L A, Salvesen H B

High BMI is significantly associated with positive progesterone receptor status and clinico-pathological markers for non-aggressive disease in endometrial cancer.

Br J Cancer 2011 Mar;104(6):921-6. Epub 2011 feb 22

PMID: 21343929

Liu Pixu, Cheng Hailing, Santiago Stephanie, Raeder Maria, Zhang Fan, Isabella Adam, Yang Janet, Semaan Derek J, Chen Changzhong, Fox Edward A, Gray Nathanael S, Monahan John, Schlegel Robert, Beroukhim Rameen, Mills Gordon B, Zhao Jean J

Oncogenic PIK3CA-driven mammary tumors frequently recur via PI3K pathway-dependent and PI3K pathway-independent mechanisms.

Nat Med 2011 Sep;17(9):1116-20. Epub 2011 aug 7

PMID: 21822287

Forskerutdanning - postdoc 911578

## **Clinical and molecular studies of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction**

Prosjektansvarlig: **Helge Ræder** (helge.rader@uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

---

**Ettersom diabetes mellitus er et betydelig og økende helsemessig problem er det stor forskningsinteresse knyttet til å forstå mekanismene som ligger bak diabetesutviklingen fordi dette kan åpne for nye terapeutiske prinsipper. Prosjektet ønsker å kartlegge rollen til kjertelvevet rundt de insulin-produserende øycellene i bukspyttkjertelen i forhold til diabetesutvikling ved å benytte cellemodeller, dyremodeller, og kliniske materialer.**

Ved Haukeland universitetssykehus har man siden av slutten av 90-tallet studert de genetiske og cellulære mekanismene bak diabetesutvikling med særlig fokus på modellsykdommer hvor diabetes utvikles som følge av mutasjon i bare et gen (Mendelske sykdommer) fordi slike sykdommer gir en unik innsikt i sykdomsmekanismer som også kan være involvert i vanlig type 1 og type 2 diabetes. Betydningen av dette har vært ny forståelse og dermed nye gendiagnostiske metoder og nye behandlingsprinsipper. Det aktuelle prosjektet tar utgangspunkt i funnet av en ny modellsykdom for diabetes som ikke bare rammet de insulin-produserende øycellene, men også kjertelvevet rundt de insulin-produserende øycellene i bukspyttkjertelen (Ræder, 2006 og 2007). Vi har nylig publisert resultater fra en musemodell for denne modellsykdommen (såkalt knock-out modell) med utgangspunkt i prosjektleders og kollegers tidligere opphold ved Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, i Boston (Vesterhus, Ræder et al, 2010). Prosjektleder var fra august 2010 – juni 2011 ved Joslin Diabetes Center, hvor han studerte en transgen dyremodell for sykdommen hvor pasientenes genforandringer er kopiert over til musen (det såkalte Cre-lox-systemet). Eksperimentene er ferdig utført, og et manus er under utarbeidelse. Prosjektleder innledet der også et samarbeid med Professor Gygis gruppe ved Institutt for cellebiologi ved Harvard Medical School for proteomikk-analyser av bukspyttkjertelsaft fra pasienter med den ovennevnte modellsykdommen for å finne markører som kan si noe om sykdomsmekanismene. Bukspyttkjerteljuice ble innsamlet allerede i 2009-2010. Vi har gjort spennende funn av biomarkører knyttet til sykdomsutviklingen i bukspyttkjertelen, og et manus er nå klart for innsendelse som også inkluderer studier av bukspyttkjertelvev fra pasienter med sykdommen.

Planen videre er å se om påviste sykdomsmarkører kan gjenfinnes i andre allerede eksisterende kliniske materialer, blant annet fra diabetikere og fra pasienter med kronisk pankreatitt og pankreaskreft. Jeg har også fått flerårige midler fra Helse Vest og dermed ansatt en tekniker med tilknytning til Probe-plattformen slik at jeg nå i Bergen kan utføre proteomikk-analysene jeg fikk erfaring med under oppholdet i Boston.

Forskerutdanning - postdoc 911381

## **Stress-related exposures, glucocorticoid receptor variants and risk of oral clefts**

Prosjektansvarlig: **Åse Sivertsen** (ase.sivertsen@isf.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeve-ganespalte.

**I første del av prosjektet vil vi undersøke om feber og influensasymptom tidlig i svangerskapet er assosiert med økt risiko for leppe- ganespalte. Andre del, "Å leve med leppe- ganespalte", er en beskrivelse av medisinske og sosiale konsekvenser av leppe- eller ganespalte basert på langtidsoppfølging i populasjonsbaserte norske registre.**

Genuttrykk blir påvirket av andre gener hos fosteret eller hos mor eller av miljøeksponering i svangerskapet. I dyrestudier har det vært vist at stresseksponeering, som feberepisoder, har vært assosiert med økt risiko for misdannelser, blant andre leppe- ganespalte. For å forstå variasjonen i sårbarhet til å bli født med spalte vil vi i dette prosjektet undersøke gener som styrer temperaturregulering og den sentrale feber responsen ved inflammasjon. Vår hypotese er at bestemte genotyper (hos mor eller foster) er mer følsomme for febersykdom og gir en økt risiko for leppe-ganespalte, og at adekvat kontroll av feber med bruk av medikament som reduserer temperaturstigning vil være beskyttende.

Prosjektet har omfattende informasjon om miljøeksponering i svangerskapet og biologisk materiale fra case-kontroll studien Svangerskap Arv og Miljø (1996-2001). 574 cases er rekruttert fra de plastikkirurgiske avdelingene som behandler barn med spalter i Norge og de 763 kontrollene er tilfeldig trukket ut fra Medisinsk Fødselsregister innen 6 uker fra fødselen. Vi har informasjon fra mødrene om feberepisoder og influensasymptom, bruk av antibiotika og bruk av febernedsettende medikamenter. DNA er ekstrahert fra blodprøver av babyene ved operasjonen og fra begge foreldre. De genetiske analysene er utført og data er klare for analysering.

"Å leve med leppe- ganespalte". Behandlingen av barn født med leppe- ganespalte har vært godt organisert og sentralisert i Norge siden 1960-tallet. Både foreldre og klinikere trenger mer kunnskap om hvordan disse barna har det i oppveksten, og hvordan de klarer utfordringene i voksenlivet for å kunne evaluere behandlingen og styrke tilbudet til pasientgruppen. Prosjektet benytter omfattende nasjonale registerdata til å belyse sentrale kliniske problemstillinger. Hovedmålet er å kunne gi foreldre og behandlingsteam bedre kunnskap om hva som har betydning for livsutsiktene for barn med spalte. Prosjektet er godkjent av REK-Vest 1.6.2010, 2019/1098 med presiseringer 8.3.2011 og 27.5.2011. REK Vest har innvilget dispensasjon fra samtykkekravet for hele pasientgruppen under forutsetning om at pasientgruppen blir skriftlig informert om prosjektets mål og hvilke opplysninger som skal innhentes, og gis dermed mulighet å nekte å delta i prosjektet. Pasientkohorten avledes fra behandlingsregistrene ved de plastikkirurgiske avdelingene ved Haukeland Universitetssykehus og Rikshospitalet i tidsperioden 1967-1990. Statistisk Sentralbyrå, tiltrødd tredjepart, skal gjøre kobling til nasjonale datakilder (1967-2010) for opplysninger om bl.a. utdannelse, yrkeskarriere, annen sykdom og levealder. Kontrollgruppen, som er alle andre nyfødte i Norge i samme tidsperiode, avledes fra Medisinsk Fødselsregister. I løpet av våren 2011 ble det sendt søknad til de ulike registereiere om utlevering av data til prosjektet. Prosjektet vil ha data fra klinikerens egen evaluering av behandlingsresultat. "Norsk kvalitetsregister for leppe- kjeve- ganespalte" opprettet i 2011, bygger på fagmiljøene som samarbeider om dette prosjektet, vil ha nytte av erfaringer og resultat fra prosjektet.

### **Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen**

Leppe/kjeve/gane spalte

(Registeret er en vesentlig datakilde.)



Forskerutdanning - postdoc 911327

## Angiogenese og tumor-vaskulære interaksjoner ved endometriecancer

Prosjektansvarlig: **Ingunn Stefansson** (ingunn.stefansson@gades.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

**Kreft i livmorslimhinnen har vist en økende forekomst, 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, og gi mindre risiko for overbehandling.**

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. Kartlegging av GMP og VPI er nå gjort i den prospektive serien, og en har påvist at særlig VPI er assosiert med redusert overlevelse.

Studier av tumorspredning via lymfekar eller blodkar: Vi har tidligere vist at karinvasjon ved endometriecancer er viktig for tumorspredning og er relatert til dårligere prognose. Imidlertid er det lite undersøkt om tumorceller spres hovedsakelig via lymfekar, blodkar eller begge. Vi har kartlagt materialet fra den retrospektive serien på 286 endometriekarsinomer. Vi har gjort immunhistokjemisk undersøkelse med en selektiv lymfekarmarkør, D2-40, og relaterer funn herfra til ulike prognostiske variable og prognose. Dette arbeidet ble publisert i Histopathology 2009. Vi har gjort tilsvarende undersøkelse i den prospektive serien (analyserien), og finner signifikant dårligere overlevelse assosiert med svulster der det påvises tumorinvasjon i lymfekar- og blodkar.

Tumor-stroma-interaksjoner: Samspillet mellom tumor og stroma er relatert til svulsters evne til å spre seg, danne nye kar og invadere allerede eksisterende blodkar. Vi er derfor i gang med å undersøke ulike former for markører knyttet til epitelial-mesenchymal transisjon (EMT). I første omgang er vi i gang med å undersøke analyseserien for ekspresjon av EMT-markørene Twist, P-cadherin og E-cadherin. Disse markørene har i valideringsserien vist seg som markører for en mer mesenchymal fenotype, assosiert med dårligere overlevelse. Vi ønsker å relatere disse funnene til ulike genekspressjon.

Manuskript er under utarbeidelse.

### 5 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Nalwoga Hawa, Arnes Jarle B, Stefansson Ingunn M, Wabinga Henry, Foulkes William D, Akslen Lars A  
Vascular proliferation is increased in basal-like breast cancer.  
Breast Cancer Res Treat 2011 Dec;130(3):1063-71. Epub 2011 aug 28  
PMID: 21874512

Arnes Jarle B, Stefansson Ingunn M, Straume Oddbjørn, Baak Jan P, Lønning Per E, Foulkes William D, Akslen Lars A  
Vascular proliferation is a prognostic factor in breast cancer.  
Breast Cancer Res Treat 2011 Sep. Epub 2011 sep 27  
PMID: 21947750

Mauland K K, Trovik J, Wik E, Raeder M B, Njølstad T S, Stefansson I M, Oyan A M, Kalland K H, Bjørge T, Akslen L A, Salvesen H B  
High BMI is significantly associated with positive progesterone receptor status and clinico-pathological markers for non-aggressive disease in endometrial cancer.  
Br J Cancer 2011 Mar;104(6):921-6. Epub 2011 feb 22  
PMID: 21343929

Trovik Jone, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Anne C, Njølstad Tormund S, PubMed.ItemsChoiceType2[], Vandenput Ingrid, Amant Frederic, Akslen Lars A, Salvesen Helga B  
Stathmin overexpression identifies high-risk patients and lymph node metastasis in endometrial cancer.  
Clin Cancer Res 2011 May;17(10):3368-77. Epub 2011 jan 17  
PMID: 21242118

Vandenput Ingrid, Trovik Jone, Leunen Karin, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn, Akslen Lars, Moerman Philippe, Vergote Ignace, Salvesen Helga, Amant Frédéric  
Evolution in endometrial cancer: evidence from an immunohistochemical study.  
Int J Gynecol Cancer 2011 Feb;21(2):316-22.  
PMID: 21734474

**1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Monica Mannelquist  
Gene signatures and prognostic factors in endometrial cancer. A study with special focus on vascular invasion.  
Disputert: April 2011  
Hovedveileder: Lars Akslen

## Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer

Prosjektansvarlig: **Anette Storstein** (astt@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Paraneoplastiske nevrologiske syndromer (PNS) er immunmedierte fjerneffekter av kreft, som rammer det perifere og/eller sentrale nervesystem. Prosjektet identifiserer og karakteriserer autoantistoffer hos pasienter med kreft og paraneoplastisk affeksjon av nervesystemet.**

Vi har analysert nevrologiske symptomer og antistoffstatus hos 554 pasienter med kreftsykdom og mistanke om paraneoplastisk syndrom, som er sendt til Nevrologisk forskningslaboratorium for analyse av nevronantistoffer. Nevronantistoffer foreligger hos ca. 50-60 % av disse pasientene. Resultatene fra en av prosjektets hovedstudier ble publisert i 2011, og vi viser der at en subpopulasjon av pasientene har antistoffer som ikke kan påvises med vanlige teknikker, men som er påvisbare med immunopresipiteringsteknikk. Dette har vi vist også tidligere, men det har vært diskutert om disse pasientene har symptomer forenlig med PNS, eller om antistoffene kan være et tilfeldig funn. I denne artikkelen viser vi at majoriteten av disse pasientene har klinikk forenlig med PNS. Dersom ikke antistoff påvises kan dette derfor ha potensielle konsekvenser i form av at tumorutredning avsluttes eller at den nevrologiske klinikken oppfattes som å være av annen etiologi. I tillegg understreker disse funnene betydningen av å utvikle mer nøyaktig antistoffdeteksjonsmetoder.

I tillegg til det ovenstående prosjektet holder vi nå på å avslutte og ferdigstille resultatene av gjennomgang av det kliniske bildet hos 74 pasienter med lungekreft og nevrologiske symptomer. Resultatene viser foreløpig at det kliniske bildet hos pasienter med PNS med og uten antistoffer er nokså identisk. Denne studien inngår i et nytt doktorgradsprosjekt utgående fra hovedprosjektet. Vi har i tillegg to samarbeidsprosjekter med PNS Euro Networks database i Treviso, Italia. Det ene arbeidet er nå nesten klart til publisering og omhandler nevrologiske symptomer hos pasienter med prostatakreft i et europeisk materiale. Dette gjennomføres i samarbeid med sentre i Treviso, Wien, Barcelona og Paris. Det andre prosjektet utgår fra samme database og omhandler klinikk og antistoffstatus hos pasienter med lungekreft og PNS. Dette prosjektet er i arbeid/databearbeiding og gjøres også i samarbeid med europeiske samarbeidspartnere.

Forskningsgruppen som helhet har det siste året fokusert i økende grad på den funksjonelle betydningen av antistoffer hos pasienter med PNS og det pågår en rekke molekylærbiologiske studier. Spesielt har vi fokus på virkningsmekanismen for cdr2-antistoffet, som påvises oftest hos pasienter med bryst- eller ovariekreft, og som har en selektiv virkning på Purkinjecellene i cerebellum.

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Storstein Anette, Monstad Sissel Evy, Haugen Mette, Mazengia Kibret, Veltman Dana, Lohndal Emilia, Aarseth Jan, Vedeler Christian

Onconeural antibodies: improved detection and clinical correlations.  
J Neuroimmunol 2011 Mar;232(1-2):166-70. Epub 2010 nov 19  
PMID: 21093932

Raspotnig M, Vedeler C A, Storstein A

Onconeural antibodies in patients with neurological symptoms: detection and clinical significance.  
Acta Neurol Scand Suppl 2011.  
PMID: 21711262

Forskerutdanning - postdoc 911460

## **Regulation of emotion in children with ADHD - a longitudinal study**

Prosjektansvarlig: **Lin Sørensen** (lin.sorensen@psybp.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

### **Emosjonell regulering hos barn med ADHD - en longitudinell studie**

**I denne longitudinelle studien ønsker vi å undersøke evnen til å regulere følelser hos 30 barn med ADHD i aldersgruppen 8-11 år som får behandling på Poliklinikkene i Helse-Bergen. Barna med ADHD skal sammenlignes med 30 kontrollbarn som vi har rekruttert via skolene i samme opptaksområdet. Ved tidspunkt for etterundersøkelsen vil barna være 10-13 år.**

Barna går gjennom en omfattende klinisk kartlegging som involverer et diagnostisk intervju, samt en dimensjonal kartlegging av ADHD symptomer, angstsymptomer og kartlegging av deres evne til å regulere sine følelser. I tillegg samler vi inn DNA for å gjennomføre genetiske analyser, som vil inkludere case-control assosiasjons-undersøkelser av etablerte kandidatgener relevante for serotoninmetabolisme. Barna blir testet med nevropsykologiske tester, som kartlegger generelt evnenivå samt evnen til konsentrasjon, inhibisjon og regulering av følelser under oppgaver som krever konsentrasjon. Ved hjelp av MR avbildning, undersøker vi hjernemorfologi (volumopptak) og kartlegger hjerneaktivering (fMRI). Mens fMRI opptakene foregår løser barna en ren kognitiv oppgave (Flanker task) og en oppgave som i tillegg involverer regulering av følelser (se på angstfulle og lykkelige ansikter på skjermen mens de må respondere på stimuli som krever konsentrasjon). I tillegg undersøkes barna med EEG/ERP med de samme oppgavene som i MR-skanneren, for å kunne sammenholde informasjonen fra begge undersøkelsesmetodene. Etter to år vil vi gjenta undersøkelsen. Dette vil gi oss muligheten til å kartlegge utviklingen på forskjellige områder (klinisk, nevropsykologisk og ved hjelp av hjerneavbildning) med hensyn til regulering av følelser i denne pasientgruppen og videre vil resultatene sammenholdes med en kontrollgruppe.

Prosjektgruppen har i 2011 fortsatt med å rekruttere og undersøke pasienter i henhold til første undersøkelsespunkt. Ved slutten av 2011 var det undersøkt 30 barn med ADHD, 16 barn med TS og 35 kontrollbarn. Vi regner med å avslutte inklusjon i starten av 2012. Kontrollene er rekruttert via lokale skoler. Oppslutning og interesse for prosjektet har vært bra både ved skoler og de respektive BUP.

Barn med ADHD kan ha raseriutbrudd eller bli veldig lei seg, uten at omgivelsene forstår bakgrunnen for de emosjonelle svingningene. Dette reaksjonsmønsteret rapporteres fra både foreldre og lærere. Den emosjonelle ustabiliteten er forbundet med symptomer på angst og depresjon hos barn med ADHD og det er mangel på kunnskap om hvordan tilleggsvansker som angst påvirker det kognitive funksjonsnivået til disse barna.

Noen studier har vist at symptomer på angst kan ha en beskyttende effekt på noen av vanskene som ADHD er forbundet med. Det er for eksempel vist at det impulsive responsmønsteret i noen sammenhenger dempes hvis barna har angst sammenlignet med barn med ADHD uten angst. Det er behov for mer forskning om en eventuell beskyttende effekt, og det er av stor interesse å studere om angst kan ha en beskyttende effekt på en av de mest repliserte kognitive dysfunksjoner blant barn med ADHD, den variable oppmerksomhetskapasiteten. Dette er påvist ved å se på hvordan reaksjonstiden til barn med ADHD fluktuerer, det vil si varierer, fra svarrespons til svarrespons. Denne variable oppmerksomhetskapasiteten er tenkt å ha sammenheng med en varierende blodtilførsel til de områder i hjernen som er involvert i utførelse av oppmerksomhetsoppgaver. Vi har derfor undersøkt (i forbindelse med en annen studie) om blodtilførselen til hjernen (funksjonell MR) er mer variabel hos barn med ADHD sammenlignet med blodtilførselen hos kontrollbarn når de utfører en oppmerksomhetsoppgave, noe resultatene viser. I tillegg har vi undersøkt om selvrapporterte symptomer på angst kan ha en beskyttende effekt på variabiliteten i blodtilførsel hos barn med ADHD, noe resultatene fra studien også ser ut til å bekrefte i forhold til blodtilførsel til et oppmerksomhetsnettverk i hjernen. Kunnskap om hvordan angst kan beskytte mot noen av vanskene som barn med ADHD har, kan bidra til en mer individualisert behandling av ADHD. Studien og resultatene som er referert til, beskrives i et manuskript som er under bearbeiding og som vil submittes våren 2012.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Sørensen Lin, Plessen Kerstin J, Nicholas Jude, Lundervold Astri J  
Is behavioral regulation in children with ADHD aggravated by comorbid anxiety disorder?  
J Atten Disord 2011 Jan;15(1):56-66. Epub 2010 jan 13  
PMID: 20071639

Lundervold Astri J, Posserud Maj-Britt, Ullebø Anne-Karin, Sørensen Lin, Gillberg Christopher  
Teacher reports of hypoactivity symptoms reflect slow cognitive processing speed in primary school children.  
Eur Child Adolesc Psychiatry 2011 Mar;20(3):121-6. Epub 2010 des 29  
PMID: 21190053

Sørensen Lin, Plessen Kerstin J, Lundervold Astri J  
The Impact of Inattention and Emotional Problems on Cognitive Control in Primary School Children.  
J Atten Disord 2011 Aug. Epub 2011 aug 23  
PMID: 21862697

**1 forskningspublikasjon i 2011**

Sørensen, L., Eichele, T., Plessen, K.J., van Waningen, H., & Stevens, M.(2011).  
Single-trial variability in hemodynamic responses in children with ADHD performing an auditory oddball task.  
XI International Conference on Cognitive Neuroscience, Mallorca, Spain. Frontiers

Forskerutdanning - postdoc 911614

## **Prevention of hospitalization and nursing home placement for persons with dementia**

Prosjektansvarlig: **Ingelin Testad** (tesi@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

---

### **Prosjektet har som hovedmålsetning å forebygge sykehusinnleggelser og innleggelser fra hjem til sykehjem for personer med demens.**

Framskrivninger viser at antall eldre og antall personer med demens vil øke fremover. Forebygging av sykehusinnleggelse og innleggelse i sykehjem for hjemmeboende personer med demens, så vel som god behandling og omsorg er derfor et viktig satsingsområde i vårt samfunn. Dette prosjektet er en del av denne satsingen og innebærer en intervensjon som består av et 12-ukers undervisningsprogram. Programmet er utviklet for å støtte og undervise personen med demens i dennes nye livssituasjonen.

Hovedhypotesen for studien er at undervisningsprogrammet skal føre til færre sykehusinnleggelser, forhindre eller føre til utsatt innleggelse i sykehjem og ha en positiv påvirkning på livskvalitet, depresjon, selvfølelse, stress og helse atferd.

Undervisningsprogrammet skal testes ut i en kontrollert studie og deltakerne skal rekrutteres via offentlige helsetilbud og annonser i media. Det planlegges også å invitere Utviklingssentrene i regionen til å delta både i rekruttering og gjennomføring av intervensjonen. Intervensjonen planlegges gjennomført innen 2015.

Prosjektet er et postdoctor prosjekt og forventes ferdig innen utgangen av 2017. Resultat vil bli publisert i internasjonale tidsskrift, så vel som populærvitenskapelige tidsskrift og gjennom undervisning og konferanser. Det er søkt og innvilget permisjon, i forbindelse med etablering av Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM) i Helse Vest, fra postdoc stillingen knyttet til prosjektet i 50 % frem til 1. november 2012.

Forskerutdanning - postdoc 911653

## Identifikasjon av biomarkører for å finne årsaken til multipel sklerose

Prosjektansvarlig: **Øivind Grytten Torkildsen** (oivind.torkildsen@gmail.com), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose.

---

**Prosjektets formål er å identifisere biomarkører for multipel sklerose (MS). MS er en immunmediert, inflammatorisk sykdom som rammer sentralnervesystemet. Det er den vanligste årsaken til uførhet hos unge voksne og årsaken til sykdommen er ukjent.**

Det finnes i dag ingen sikker diagnostisk markør for sykdommen. Vi har etablert et samarbeid med forskere ved Massachusetts Institute of Technology (MIT) og Harvard University, Boston, USA og identifisert mulige biomarkører for sykdommen ved hjelp av proteomikk-teknologi. Disse markørene trenger imidlertid nærmere karakterisering. Forhåpentligvis kan noen av disse markørene brukes diagnostisk og si noe om prognose og behandlingsrespons.

Prosjektets formål er å identifisere biomarkører for multipel sklerose (MS). MS er en immunmediert, inflammatorisk sykdom som rammer sentralnervesystemet. Det er den vanligste årsaken til uførhet hos unge voksne og årsaken til sykdommen er ukjent. Det finnes i dag ingen sikker diagnostisk markør for sykdommen. Vi har etablert et samarbeid med forskere ved Massachusetts Institute of Technology (MIT) og Harvard University, Boston, USA og identifisert mulige biomarkører for sykdommen ved hjelp av proteomikk-teknologi. Disse markørene trenger imidlertid nærmere karakterisering. Forhåpentligvis kan noen av disse markørene brukes diagnostisk og si noe om prognose og behandlingsrespons.

Vi har begynt arbeidet med immunfarging for noen av disse markørene i hjernevev fra MS-pasienter og kontroller. Dette vil gjøre oss i stand til å se hvilke funksjoner de har i sykdomsutviklingen. Vi har i tillegg etablert to dyremodeller for MS (en modell med primær oligodendrocyttskade og en med primær inflammasjon). Hjernevev fra disse dyremodellene er hentet inn og vil også bli undersøkt med immunohistokjemiske teknikker for å videre karakterisere funksjonene til biomarkørene.

I tillegg har Nasjonalt kompetansesenter for MS utført en dobbelt-blindet, randomisert, multisenterstudie av effekten av omega-3 på sykdomsforløpet til MS-pasienter. Omega-3 er den mest brukte komplementære behandlingsformen som brukes av personer med MS. Det er beregnet at 1/3 pasienter bruker eller har brukt omega-3 for å kontrollere sykdomsaktiviteten. Tidligere studier har indikert en mulig positiv effekt av omega-3 tilførsel, men det har til nå ikke vært foretatt noen gode randomiserte studier på effekten. I vår studie ble 92 pasienter inkludert og randomisert til to grupper, hvor den ene gruppen fikk omega-3 og den andre placebo. Pasientene ble fulgt i totalt 24 måneder (6 måneder med kun omega-3 eller placebo og 18 måneder med omega-3/placebo og interferon-beta). Resultatene fra denne studien viste at omega-3 ikke hadde noen positiv effekt på sykdommen. Jeg har presentert resultatene fra studien ved to internasjonale kongresser i 2011 (European Federation of Neurological Sciences, EFNS og European Council for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS). Innlegget ble premiert med Investigators award i nevroimmunologi på EFNS. Jeg har i tillegg skrevet en artikkel om funnene sammen med dr. Stig Wergeland. Artikkelen er submittert.

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Wergeland Stig, Torkildsen Øivind, Myhr Kjell-Morten, Aksnes Lage, Mørk Sverre Jarl, Bø Lars  
 Dietary vitamin D3 supplements reduce demyelination in the cuprizone model.  
 PLoS One 2011;6(10):e26262. Epub 2011 okt 20  
 PMID: 22028844

### 5 forskningspublikasjoner i 2011

Torkildsen Ø  
 D-vitamin kan forebygge MS  
 MS-bladet. 21.12.2011

Torkildsen Ø  
 Vitamin D gir lavere risiko for MS  
 Artikkel i "MS-rapporten 2011".

---

Torkildsen Ø  
Etiologi ved MS – Gen-miljø interaksjoner  
Årsmøtet for Norsk Nevrologisk forening 2011

Torkildsen Ø, Wergeland S, Bakke S, Beieske AG, Bjerve K, Bjørnarå B, Bjørnå IK, Bru A, Dalene F, Eikeland R, Henriksen OA, Hovdal H, Kierulf H, Kleveland G, Kristensen T, Lilleås F, Midgard R, Olsen IC, Pedersen T, Schepel J, Myhr KM  
Omega-3 Fatty Acid Treatment in Multiple Sclerosis (OFAMS study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial  
European Council for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2011

Torkildsen Ø, Wergeland S, Bakke S, Beieske AG, Bjerve K, Bjørnarå B, Bjørnå IK, Bru A, Dalene F, Eikeland R, Henriksen OA, Hovdal H, Kierulf H, Kleveland G, Kristensen T, Lilleås F, Midgard R, Olsen IC, Pedersen T, Schepel J, Myhr KM  
Omega-3 fatty acids treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis  
European Federation of Neurological Sciences (EFNS) 2011



Forskerutdanning - postdoc 911650

## **Studies of polymerase-gamma (POLG) disease: investigating mechanisms & designing treatments**

Prosjektansvarlig: Charalampos Tzoulis (tzou@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **Studier av polymerase-gamma (POLG) assosiert sykdom**

**Mitokondriene har sitt eget arvestoff, som er nødvendig for energiproduksjon i våre celler. Polymerase-gamma (POLG) vedlikeholder mitokondriearvestoffet og sine mutasjoner forårsaker alvorlig hjernesykdom. Våre funn belyser mekanismene bak POLG-assosiert sykdom og viser at sykdommen skyldes energisvikt i organer som nervesystemet og leveren.**

Mitokondriene er cellenes energifabrikker. Forstyrrelser i mitokondriene kan ramme kroppens evne til å produsere energi og føre til sykdommer som kollektivt blir betegnet mitokondriesykdommer. Mitokondriesykdommer affiserer en betydelig andel av befolkningen og studier viser at minimumsprevalens er 1:5000. Jeg har jobbet med mitokondriesykdom siden 2005. Mitt arbeid har blant annet definert og beskrevet en av de hyppigste mitokondriesykdommer i Norge, som vi kalte Mitochondrial Spinocerebellar Ataxia and Epilepsy (MSCAE). MSCAE er forårsaket av arvelige mutasjoner i polymerase-gamma (POLG), proteinet som er ansvarlig for vedlikehold av mitokondrie DNA som er nødvendig for energiproduksjon i cellene.

MSCAE debuterer i barndommen, eller tenårene og er kjennetegnet av tiltagende ustøhet pga. lillehjerne og ryggmargssykdom (spinocerebellar ataksi), alvorlig epilepsi og slag-lignende episoder med akutt forverring og ~50 % dødelighet. Leversvikt kan også forekomme.

Mitt arbeid i 2011 har fokusert på å utrede patogenesen og patofysiologien til MSCAE sykdom, dvs. hvorfor og hvordan sykdommen oppstår og utvikler seg. For å studere dette har jeg brukt pasientvev fra muskelbiopsi og obduksjon, inklusivt flere hjerneområder, lever, muskel og hjerte. Pasientvevene har blitt sammenlignet med tilsvarende material fra friske mennesker (kontroller).

Funnene våre avslører at POLG mutasjoner fører til sekundær skade i mitokondrie arvestoffet (mitokondrie DNA). Mitokondrieskaden varierer i type og mengde mellom forskjellige organer og ser ut til å være mest uttalt i nervesystemet og leveren, som er organene som blir mest affisert av sykdommen. Mitokondrieskaden forårsaker energisvikt i cellene i nervesystemet, som skader cellenes miljø og funksjon og blant annet forstyrrer den elektriske aktiviteten som trigger epileptiske anfall. Epileptiske anfall krever store energimengder som nervecellene med de syke mitokondriene ikke kan lage og så trigges det en ond sirkel av energisvikt, epilepsi og nervecelleskade som vi mener står bak utviklingen av de slag-lignende episodene og hjerneforandringene som disse medfører.

Resultatene er av stor betydning fordi de belyser mekanismen bak organaffeksjon ved mitokondriesykdom og dette bidrar til design av behandlingsstrategier og metoder i fremtiden. Denne fasen av studien blir nå fullført og resultatene vil publiseres i løpet av begynnelsen av 2012.

I tillegg til polymerase-gamma og MSCAE syndromet har vi, i løpet av 2011, funnet hos en Norsk familie en ny mutasjon i DARS2 genet som koder en tRNA-synthetase i mitokondriene, dvs. den er involvert i uttrykk av de mitokondrielle genene. Mutasjonen forårsaker en arvelig tilstand som heter "leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate" (LBSL) og er kjennetegnet av tiltagende ustøhet (ataksi) og utbredte forandringer i hjernens hvitsubstans. Studien vår påviste en ny sykdomsgivende mutasjon for LBSL sykdommen hos to søstre. I tillegg, viste våre funn at selv om magnetisk resonans tomografi (MR) er meget spesifikk som diagnosemetode for LBSL, utbredelsen av MR-forandringene i nervesystemet gjenspeiler ikke sykdomsalvorlighet og bør ikke brukes for å evaluere pasientprognosen.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Tzoulis Charalampos, Tran Gia Tuong, Gjerde Ivar Otto, Aasly Jan, Neckelmann Gesche, Rydland Jana, Varga Viktoria, Wadel-Andersen Pia, Bindoff Laurence A  
Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement caused by a novel mutation in the DARS2 gene.  
J Neurol 2011 Jul. Epub 2011 jul 27  
PMID: 21792730

#### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Bindoff LA, Tzoulis C  
Defining the mitochondrial POLG-related spinocerebellar ataxia and epilepsy in Norway.  
ACNR 2011

---

Forskerutdanning - postdoc 911380

## **Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn**

Prosjektansvarlig: **Bjørn Egil Vikse** (bjorn.vikse@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for nefropatologi.

### **Risikomarkører for utvikling av kronisk nyresvikt**

**Vi har i 2011 fortsatt analysene av hvordan svangerskapsforgiftning er assosiert med utvikling av kronisk nyresvikt. Vi har i tillegg arbeidet med å etablere metode for mikrodisseksjon og proteomikk-analyser fra parafin-innstøpt vev.**

Dette prosjektet er post-doktor prosjektet til undertegnede (Bjørn Egil Vikse) og er et 50 % stipend med løpetid fra september 2008 til august 2014. Jeg er tilknyttet Nyreforskningsgruppen ved Institutt for Indremedisin/Medisinsk Avdeling. Året 2011 har vært et år med mange omskiftninger i Nyreforskningsgruppen og for undertegnede. Jeg overtok 1.januar 2011 ansvaret som daglig leder for Norsk Nyrebiopsiregister. Dessverre døde min veileder Bjarne M Iversen brått og uventet i august og jeg valgte da å ta over ansvaret som leder av Nyreforskningsgruppen ved Institutt for Indremedisin. Per 31.desember 2011 var det tilknyttet 7 stipendiater til gruppen hvorav 5 vil disputere eller levere inn sine doktorgradsavhandlinger i løpet av 2012. Dette ansvaret har naturlig nok krevd mye innsats og har vært svært viktig for høsten 2011. Jeg vil ha dette ansvaret frem til september 2012 når det forhåpentligvis blir ansatt en permanent etterfølger etter Bjarne Iversen. Jeg vil i løpet av 2012 fullføre min spesialistutdanning i indremedisin og nyremedisin og vil sommeren 2012 flytte til Haugesund for å starte i 50 % overlegestilling ved Medisinsk Avdeling, Haugesund Sykehus. Jeg vil fortsette i mitt post-doktor prosjekt etter flytting til Haugesund.

Som leder av Norsk Nyrebiopsiregister og Nyreforskningsgruppen er jeg involvert i en rekke ulike prosjekter i tillegg til mitt hovedfokus som er risiko for nyresykdom etter svangerskapsforgiftning. Prosjektene kan deles inn i fire hovedgrupper:

1. Undersøkelser av hvordan svangerskapsforgiftning er assosiert med risiko for nyresykdom. Vi har i 2011 presentert et arbeid på møtet til American Society of Nephrology som poster. Dette arbeidet undersøkte om søsken, foreldre eller partneren til kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning hadde økt risiko for å få nyresvikt. Arbeidet viste ingen slik økt risiko og den forhøyede risikoen for nyresvikt etter svangerskapsforgiftning virker således knyttet til svangerskapsforgiftning i seg selv og ikke arvelige faktorer eller miljøfaktorer. Vi fullførte også i 2011 undersøkelse av til sammen 90 kvinner som tidligere hadde hatt svangerskapsforgiftning, disse hadde svært få tegn til vedvarende nyre- eller endotelskade, noe som er svært interessant da det strider mot det andre mindre studier har vist.
2. Diverse klinisk-epidemiologiske studier utgående fra Norsk Nyrebiopsiregister. Vi har i 2011 publisert to arbeider om pasienter med IgA nefropati. I den ene studien påviste vi at en tidligere publisert japansk modell for prediksjon av risiko for å utvikle alvorlig nyresvikt også var veldig nyttig på våre norske pasienter. Ved bruk av denne modellen kunne vi predikere 10 års risiko for å utvikle alvorlig dialysekrevene nyresvikt på en reliabel måte og ved bruk av standard tilgjengelige variable. I den andre studien påviste vi at pasienter med IgA nefropati som hadde utviklet alvorlig nyresvikt i løpet av kort tid etter diagnose også hadde høyere risiko for å tape nyrefunksjonen etter at de var blitt nyretransplanterte. Vi har i 2011 også arbeidet med studier vedrørende sikkerhet og risiko for komplikasjoner ved gjennomføring av nyrebiopsi, indikasjoner for og resultat av nyrebiopsi hos eldre.
3. Etablering av metode for mikrodisseksjon og proteomikk-analyser av vev fra parafin-innstøpt vev. Jeg viser til egen rapport for det prosjektet.
4. Basalforskning som ser på mekanismer for fibroseutvikling. Viser til egen rapport for dette prosjektet.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Bjørneklett Rune, Vikse Bjørn Egil, Smerud Hilde Kloster, Bostad Leif, Leivestad Torbjørn, Hartmann Anders, Iversen Bjarne M  
Pre-transplant course and risk of kidney transplant failure in IgA nephropathy patients.  
Clin Transplant 2011 May;25(3):E356-65. Epub 2011 mar 9  
PMID: 21651619

Bjørneklett Rune, Vikse Bjørn Egil, Bostad Leif, Leivestad Torbjørn, Iversen Bjarne M  
Long-term risk of ESRD in IgAN; validation of Japanese prognostic model in a Norwegian cohort.  
Nephrol Dial Transplant 2011 Aug. Epub 2011 aug 5  
PMID: 21821835

**1 forskningspublikasjon i 2011**

Vikse BE, Irgens LM, Skjærven R, Karumanchi SA, Leivestad T, Iversen BM  
Exploration of preeclampsia, heritage and social factors and risk of later end-stage renal disease  
Renal Week - American Society of Nephrology

## The contribution of olfactory assessment in the examination of cognitive decline

Prosjektansvarlig: **Eike Wehling** (Eike.Wehling@psybp.uib.no), Haraldsplass Diagonale Sykehus

---

### Undersøkelse av luktesansen ved kognitiv reduksjon

**Prosjektet undersøker eldre menneskes evne til å identifisere lukter og hvordan dette henger sammen med forandringer i deres kognitiv funksjonsnivå. Ved gjentatte målinger ønsker vi å vurdere om mål på denne evnen egner seg til å avdekke tidligere tegn på en demenstilstand.**

De siste årene er det blitt foreslått ulike biologiske markører og metoder for å oppdage tidlige tegn på demens, men fortsatt mangler det gode kartleggingsverktøy som med stor sikkerhet kan skille mellom kognitive forandringer som normalt opptrer på grunn av at en blir eldre, kognitive vansker assosiert med psykiatriske lidelser, og tidlige kognitive symptomer på en nevrodegenerativ lidelse.

Det er kjent at luktesansen forandrer seg med økende alder, med en reduksjon som ofte begynner allerede i 50 og 60 årsalderen. Videre er det kjent at både evnen til å oppdage (sensitivitet) og evnen til å benevne (identifisere) lukter er svekket hos pasienter med nevrodegenerative lidelser, særlig ved Alzheimers sykdom. De siste årene er det publisert studier som viser at evnen til å identifisere lukter kan være svekket i lang tid før en person viser andre symptomer på en demenssykdom og lang tid før det stilles en klinisk diagnose. Videre rapporteres det at denne evnen ikke er tilsvarende svekket hos pasienter med psykiatriske lidelse, for eksempel depresjon. Funnene har særlig kommet frem i studier der evnen til å identifisere lukter har blitt kartlagt. En mulig forklaring kan være at patologiske forandringer i hjernestrukturer som spiller en viktig rolle ved bearbeiding av luktinformasjon - entorhinal og transentorhinal korteks – fører til reduserte prestasjoner ved tester som utreder evnen til å identifisere lukter.

I videreføring av en tidligere studie som hadde fokus på selv- rapportering av luktesansens status og nevropsykologisk funksjonsvurdering ble data nå analysert med fokus på i hvor vidt selv-rapportering forandrer seg med alderen. Ved å koble opp våre data med data fra en populasjonsbasert studie fra Sverige fant vi at prevalensen av feilaktig rapportering av funksjonsnivå øker med alderen. Våre tall viser at opp til 25 % blant 64-75-årige er ikke bevisst på en svekket/tapt luktesans. Disse tall diskuteres til å være av interesse (concern) for helsepersonell, siden forskning viser at olfaktorisk dysfunksjon kan relateres til redusert livskvalitet på flere områder (for eksempel dårlig kosthold, risiko for ikke å oppdage røyk, gas, råttent mat).

Videre ble selv-rapporterings data analysert med fokus på mer metodologisk aspekter. Her finner vi at spørsmålene som hyppig/vanligvis stilles (som skal kartlegge ens egen vurdering av luktesansen) bør forandres ved at mer spesifikk informasjon burde gis til vedkommende. Slik anses det som mulig å få mindre feilrapportering i forhold til funksjonsnivå og at relevant informasjon i forhold til forandringer i funksjonsnivå vil komme frem.

De to nevnte studier benytter data fra ca. 130 personer som ved to anledninger har gjennomgått en undersøkelse som omfatter kartlegging av luktesansen (sensitivitet og identifikasjon), nevropsykologisk funksjon og en bildediagnostisk undersøkelse (MRI).

I 2011 ble det samlet inn data for tredje gang i hovedprosjektet "Fra kognitiv aldring til demens". Datainnsamlingen ble avsluttet i slutten av 2011 og det foreligger dermed longitudinelle data (3 bølger) fra ca. 90 personer. Hovedfokus vil nå være å koble luktdata opp mot MRI.

#### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Wehling Eike, Nordin Steven, Espeseth Thomas, Reinvang Ivar, Lundervold Astri J  
Unawareness of olfactory dysfunction and its association with cognitive functioning in middle aged and old adults.  
Arch Clin Neuropsychol 2011 Apr;26(3):260-9. Epub 2011 apr 6  
PMID: 21474482

#### 1 forskningspublikasjon i 2011

Sørensen, Plessen, Adolfsdottir, Wehling, Lundervold  
Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children: Differential Effects on response inhibition  
3rd International Congress on ADHD, Berlin, Germany

---

Forskerutdanning - postdoc 911458

## **Function of Flt3 signalling in a murine bone marrow transplant model**

Prosjektansvarlig: **Line Wergeland** (line.wergeland@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

---

**Vi har funnet en sammenheng mellom mutasjoner i genet til reseptor tyrosin kinasen Flt3 og Hdm2, en regulator av anti-onkogenet p53 hos en undergruppe av pasienter med akutt myelogen leukemi (AML). Dette tyder på at Hdm2 kan knytte sammen to viktige signalveier i AML. Målet med studien er å utvikle en in vivo modell som kan øke forståelsen for AML.**

Genet som koder for tyrosin kinasen Flt3 er det hyppigst muterte genet i AML. Dette gir en konstitutiv aktiv signalering fra reseptoren og er assosiert med dårlig prognose. Et annet karaktertrekk ved AML er at anti-onkogenet p53 kun er mutert i under 10 % av tilfellene, i sterk kontrast til andre kreftformer hvor inaktivering av p53 er en hovedårsak til kreftutviklingen. Vi har tidligere vist at Hdm2 og Flt3 blir resiprøkt regulert i AML-celler som utsettes for DNA-skade. I tillegg har vi funnet en undergruppe av AML pasienter med en spesiell type intern tandem duplikasjon (ITD). Denne ITDen inneholder en duplikasjon av et ubiquitin assosiert domene og pasienter med denne typen ITD har lavere overlevelse sammenlignet med andre ITD varianter. En annen svært interessant observasjon er at nivået av Flt3 i AML pasienter med denne ITD-varianten positivt korrelerer med nivået av p53 regulatoren Hdm2. Vår hypotese er derfor at Hdm2 knytter sammen Flt3 og p53 signalveiene i AML og ytterligere molekylærbiologiske, cellebiologiske og til slutt ulike dyremodeller vil være viktig for forståelsen av sykdomsutviklingen i AML og for utvikling av nye målrettede terapiregimer.

Fra januar til og med juli 2011 tilbragte undertegnede på MD Anderson Cancer Center i laboratoriet til Professor Guillermina Lozano. Det er denne gruppen som har laget p53<sup>-/-</sup>, mdm2<sup>-/-</sup> musene, målet med oppholdet var derfor å få en bedre forståelse for genetikken til disse musene. Samtidig fikk jeg knyttet mange nye internasjonale kontakter og lært hvordan man går frem for å lage knock-out mus. Det var svært interessant å jobbe i en stor internasjonal lab for en periode.

Avlen av p53<sup>-/-</sup>, mdm2<sup>-/-</sup> musene går ikke bra for tiden, på grunn av byggestøy blir musene stresset og avler dårlig. Vi har derfor hatt en ufrivillig pause i beinmargstransplantasjonene av stamceller som er genetisk manipulert. Men resultatene fra disse forsøkene er lovende og mer vil komme tidlig i 2012. Vi har også laget et panel med Ba/F3 celler som uttrykker ulike former for Flt3, disse har vi nå begynt å bruke in vitro, og planlegger in vivo forsøk i 2012.

Sekvenseringen av Flt3 i materialet fra Nederland er nesten ferdig, preliminnære data bekrefter de funnene vi har fra sekvensering av våre egne prøver fra biobanken. Den ferdige analysen av disse dataene vil foreligge første halvdel av 2012.

Forskerutdanning - postdoc 911654

## Functional characterization of iron-sulfur clusters in brain iron homeostasis and its impact on Parkinson's Disease

Prosjektansvarlig: **Xiang Ming Xu** (xiang.m.xu@uis.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for nefropatologi.

### 1. Generate all the necessary vectors for the whole project.

To check the possible interaction of HSCB, HSCA9 (homologue of HscA) with IRP1 or FBXL5, I have subcloned these gene cDNAs in BiFC (Bimolecular fluorescence complementation) vectors. HSCB gene presented some challenge for subcloning as its sequence contains both restriction sites that are needed for subcloning. So I modified its gene sequence accordingly to eliminate the restriction sites but maintained the same amino acid sequence.

Ferritin protein is the main iron storage protein in cells and its status plays a key role in controlling iron homeostasis. Iron-sulfur cluster biogenesis as a main consumer of iron should have a tight relationship with this protein. To check which element(s) of iron-sulfur cluster biogenesis system is interacting with ferritin to obtain iron from it, I have cloned all four ferritin genes from Arabidopsis and subcloned them in BiFC vectors. The corresponding BiFC plasmids for all the genes of iron-sulfur cluster biogenesis systems in Arabidopsis have also been made (more than 20 plasmids).

My primary experiment revealed that human Parkinson's disease gene DJ-1 (Park7) might interact with cytosolic iron-sulfur cluster biogenesis systems. To further expand this discovery in Arabidopsis, I plan to check whether all three DJ-1 homologues of Arabidopsis can interact with iron-sulfur cluster biogenesis systems in the chloroplast and the cytosol. These three genes, AtDJ-1a, AtDJ-1b and AtDJ-1c, are also subcloned in BiFC vectors.

SNCA and its aggregation under iron stress condition is also a topic of my proposal. I have made three mutated forms of SNCA (A30P, A53T, E46K) and subcloned these three mutated forms and wild type SNCA gene in plasmids separately to overexpress them in plant cell or plasmids for BiFC experiment in plant cell or mammalian cell. Have also subcloned in BiFC vectors VMAT2 gene, which is supposed to be synaptic vesicle protein correlated with dopamine transportation.

Part of above genes such as HSCB, IRP1, FBXL5, SNCA, VMAT and DJ-1 have also been cloned in plasmids for YTH (yeast two hybrid) experiment, an alternative method to detect or confirm protein interactions.

### 2. Generate and maintain transgenic mammalian cells and zebrafish

A well performed mammalian cell transfection and maintaining system has been established. As it is easier to transfect mammalian cells than to maintain transfected cells, the routine work is to subculture mammalian cell to maintain their active growth. Transfection can be readily done once the experiment is required. The plasmids that are used to transfect cells are prepared using kit to guarantee high quality and stored in freezer.

As Mr Mohammed Gabriel, who took charge of zebrafish maintenance system, has left the lab and the zebrafish raising was shut down. However, zebrafish can be obtained from a nearby market all year around. Furthermore, Dr Maria Doitsidou (who has just won Helse vest funding) brought a new model animal, *C.elegans* from Columbia University of USA. The collaboration with Dr Doitsidou has been fixed. Worm raising and subculture are going on well. I am subcloning several human genes in plasmids that specifically express these genes in dopaminergic neurons of worms to check their possible interactions in neuron cells.

### 3. Maintain transgenic Arabidopsis plants and observe SNCA aggregation in plant cell

Work has been done to amplify the transgenic plant seeds and to screen for homozygous transgenic plants. These plants include: AtHscB-ox (overexpressing Arabidopsis HscB, knockout Arabidopsis HscB), AtHscA-ox (Arabidopsis HscA), AtIscU1-ox (Arabidopsis IscU1), AtDJ-1a-ox (Arabidopsis DJ-1 like gene a), AtDJ-1b (Arabidopsis DJ-1 like gene b), AtDJ-1c (Arabidopsis DJ-1 like gene c), Arabidopsis overexpressing human SNCA and Arabidopsis overexpressing SNCA three mutant forms (A30P, A53T or E46K) separately. Through the antibiotic resistance screening, homozygous plant seeds have been collected for further experiment use.

Aggregation of SNCA as a hallmark of Parkinson's disease has been a focus of research but its mechanism is still unclear. Arabidopsis as a novel model might be able to provide novel information on this topic. Using the stable transgenic plant seedlings and transient expression leaves, I have done

primary observation of SNCA in plant cell. I focused on the aggregation behavior of SNCA in plant cell under normal or different stress conditions. Interesting results have obtained which are shown below.

- Figure 1. SNCA tagged with EYFP expressed in leaf cell, no aggregation.
- Figure 2. SNCA aggregated under 10 uM FeCl<sub>2</sub> treatment in leaf cell.
- Figure 3. SNCA aggregated under 10uM CuCl<sub>2</sub> in leaf cell.
- Figure 4. SNCA aggregated under 10 uM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in leaf cell
- Figure 5. SNCA aggregated under dehydration in root cell.
- Figure 6. BiFC (Bimolecular fluorescence complementation) confirmed the interaction between human SNCA and VMAT2 in plant cell. SNCA is tagged with the N-terminal half of EYFP while VMAT2 is tagged with the C-terminal half of EYFP. Both of them are introduced into plant cell. The recovered green fluorescence indicates that both proteins interact with each. Otherwise, there will be no green fluorescence.

#### 4. Analysis of iron-sulfur cluster biogenesis and determination of the localization of HSCB-HSPA9 in human and worm brain tissue

Application for human brain tissue is ongoing and will take some time to obtain the material. The antibodies of HSCB and HSPA9 have been ordered recently. Iron-sulfur cluster itself and its biogenesis process are sensitive to oxygen. However, chloroplast, a very oxidative organelle, accommodates a special iron-sulfur cluster biogenesis system (SUF system), which seems to be able to protect iron-sulfur cluster biogenesis from ultra-oxidative condition and safely transfer the cluster to apo-protein. On the contrary, the mitochondrial iron-sulfur cluster biogenesis system (ISC) lacks this ability. To test whether this SUF system can be introduced to mitochondria to replace ISC system, I did complementation experiments to check whether part elements of SUF can replace the counterparts of ISC. A conditionally lethal mutant yeast mutant was taken into account, of which two iron-sulfur scaffold proteins Isu1 and Isu2 are knocked out except that Isu2 is conditionally deleted upon adding certain chemical. It was used to screen for SUF elements that can take the part of two Isu genes under knockout condition for both Isu genes. Yeast does not have chloroplasts. The six different elements of SUF system (AtSufA, B, C, D, S or E) from Arabidopsis were introduced in this mutant singly or in different combination. The result showed that once the two genes, AtSufB and AtSufC, were transformed together into this mutant, it was readily rescued indicating that AtSufB-C can replace Isu1-Isu2 even though they do not show obvious similarity (Figure 7). AtSufB or AtSufC only, or combination with other elements, or other element combinations do not work. To check whether AtSufB-AtSufC can promote the rescued yeast mutant to perform better under stress conditions, I am testing the effect of different stress conditions especially oxidative stress on yeast growth and development.

- Figure 7. Left: Yeast grown on galactose containing media; Middle: Yeast grown on glucose containing media; Right: Diagram of yeast scratched on media. 1. Wild type yeast strain W303A. 2. Isu1-Isu2/Gal-Isu2 (Isu1 and Isu2 double knockout mutant with a copy of Isu2 controlled by Galactose induced promoter). 3. Double mutant with pGAD-AtSufB and pGBK-AtSufC. 4. Double mutant with pGAD-AtSufC and pGBK-AtSufB. 5. Double mutant with pGAD-AtSufD and pGBK-AtSufB. 6. Double mutant with pGAD-AtSufB and pGBK-AtSufD. 7. Double mutant with pGAD-AtSufD and pGBK-AtSufC. 8. Double mutant with pGAD-AtSufC and pGBK-AtSufD.

Further experiments have revealed that AtHscB of Arabidopsis can also be replaced by AtSufB, AtSufC or AtSufD separately (Figure 8). An AtSufD complemented HscB mutant grows better under oxidative conditions than the wild type (data now shown here). So my primary experiments suggested that the chloroplastic SUF system, an oxygenresistant machinery, can replace the mitochondrial ISC system.

- Figure 8. A yeast Jac1 (HscB homologue) is lethal so it is maintained by special plasmid expressing a Jac1 gene. FOA can delete this plasmid so that Jac1 expression is removed and yeast dies. AtSufB, C or D are separately cloned in other kind of plasmid which cannot be deleted by FOA. As they can complement Jac1 so the yeast mutant transformed with these genes survives.

#### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Xu Xiang Ming, Møller Simon Geir

Iron-sulfur clusters: biogenesis, molecular mechanisms, and their functional significance.

Antioxid Redox Signal 2011 Jul;15(1):271-307. Epub 2011 feb 3

PMID: 20812788

Xu Xiang Ming, Møller Simon Geir

The value of Arabidopsis research in understanding human disease states.

Curr Opin Biotechnol 2011 Apr;22(2):300-7. Epub 2010 des 6

PMID: 21144728

Forskerutdanning - postdoc 911651

## **Hip fracture and cardiovascular disease: shared etiology? The Hordaland Health Study**

Prosjektansvarlig: **Jannike Øyen** (jannike.oyen@kir.uib.no), Helse Bergen HF

---

### **Hoftebrudd og hjerte-karsykdom: Felles etiologi?**

**Hjerte-karsykdom og osteoporose er to av de hyppigst forekommende livsstilssykdommene i den vestlige verden. Hjerte-karsykdom er årsak til ca. en tredel av alle dødsfall i Norge. Omtrent 250 000 norske kvinner og 50 000 menn over 50 år har osteoporose, og årlig forekomst av hoftebrudd er ca. 9000.**

Osteoporose er en tilstand med redusert beintetthet og økt bruddrisiko. Brudd medfører ikke bare redusert livskvalitet, men også økt risiko for død, særlig ved hoftebrudd. Mens en tidligere har fokusert på røyking, fysisk inaktivitet, undervekt og endring i kjønnshormoner som viktige mekanismer for osteoporose, har en de siste årene erkjent at også fedme gir økt risiko for osteoporose. Erkjennelsen av at ulike forhold ved levestil ofte disponerer både for hjerte-karsykdom og osteoporose, antyder at det kan være felles mekanismer for de to sykdommene. Det er imidlertid ikke påvist spesielle kostvaner eller metabolske faktorer utenom diabetes som disponerer for begge tilstandene.

Data fra Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK) 1997-99 (N=7,075, født 1925-27/1950-51) er koblet med hoftebrudd og hjerte-karsykdom innhentet fra utskrivingsdiagnoser for alle sykehusinnleggelser t.o.m. 2009/10. Spørreskjemaer er brukt til å innhente informasjon om helse, livsstil og kosthold (169-FFQ). Beinmineralitet og kroppssammensetning er målt med DXA. Høyde, vekt samt blodtrykk er målt, og det er gjennomført analyse av en rekke blodparameter som kolesteroler, triglycider, blodsukker, kreatinin (nyrefunksjon), kotinin (mengden nikotin i blodet), vitaminer og enkelte aminosyrer.

Prosjektets første artikkel har tittelen: «Smoking and body fat mass as predictors of low bone mineral density and hip fracture». Røyking og lav fettmasse er kjente risikofaktorer for osteoporose, og det er påvist at hjertesykdom hos tynne mennesker i stor grad kan forklares av røyking. Den kombinerte effekten av røykeeksponering og fettmasse på beinmineralitet og risiko for senere hoftebrudd er imidlertid ikke kjent. Artikkelen vil bli sendt inn for publisering i løpet av våren 2012.

I prosjektets andre artikkel vil vi i hovedsak se på sammenhengen mellom ulike kostholdsmønster og risiko for lav beinmineralitet, hoftebrudd og hjerte-karsykdom. Artikkelen planlegges å bli publisert i 2012/13.



Forskningsprosjekt 911628

## Biological Markers and Novel Targets in Aggressive Breast and Prostate Cancer

Prosjektansvarlig: **Lars A. Akslen** (lars.akslen@gades.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

**Biologiske markører og behandlingsmål ved brystkreft og prostatakreft**  
Identifisering av aggressive kreftsvulster er viktig for mer målrettet behandling og oppfølging. Dette kan oppnås ved gode markører (biomarkører) for sentrale tumorbiologiske mekanismer. Vår forskningsgruppe arbeider med svulstenes mikromiljø, der angiogenese og epitelial-mesenchymal interaksjon (EMT) betyr mye for svulstenes evne til mer aktiv invasjon og metastatisk spredning.

Prosjektet har en todelt målsetting: kartlegge mekanismer for angiogenese og tumorspredning i eksperimentelle modeller, og validere funn ved undersøkelse av humane kreftsvulster, opp mot klinisk-patologisk fenotype, biologisk fenotype, og sykdomsforløp. Hensikten er å fokusere på mekanismer og markører for aggressive subgrupper av brystkreft og maligne svulster i prostata. Vi benytter både cellemodeller, dyremodeller, og biobanker. To hovedmekanismer blir studert: tumor-vasculær interaksjon, m.a.o. hvordan tumorceller utnytter økt angiogenese for spredning, og epitelial-mesenchymal interaksjon, m.a.o. hvordan tumorceller reaktiverer embryonale celleprogram for å oppnå større grad av invasivitet og økt spredningspotensiale. Vi fokuserer særlig på vasculær proliferasjon, endotelaktivering og markører for dette. Tumorhypoksi studeres i relasjon til disse mekanismer og hvordan fenotypisk seleksjon og progresjon påvirkes. Tidligere studier i vår gruppe har vist at ved brystkreft har den nylig beskrevne basaloide subtype, som viser sammenheng med arvelig disponering (BRCA1-mutasjoner) og har et mer aggressivt forløp, signifikant økt angiogenese. Prosjektet har som hensikt å studere mekanismer for dette, samt å validere markører for hvordan pasientene kan bli identifisert. Relaterte biomarkører som EGFR og stamcellemarkører (ALDH1, BMI-1) kartlegges. Våre studier tyder på at disse fenotypene kan være assosiert. Vi har også funnet at både angiogenese og EMT er av vesentlig betydning for progresjon av prostatakreft, og at dette kan forsterkes ved tumorhypoksi. Funnene er av betydelig interesse og kan bidra til mer målrettet diagnostikk og behandling for denne pasientgruppen.

Aktivitet 2011: Arbeid med validering av angiogenesemarkører ved brystkreft har pågått og resultater er publisert. Ett doktorgradsarbeid på prostata er avsluttet i 2011. Det er utført tidkrevende arbeid med å etablere to gode dyremodeller (mus) for brystkreft (med både ortotop teknikk og scaffold-teknikk), og 6 cellelinjer (basaloide og luminal) er etablert. Cellemodeller for angiogenese benyttes og har allerede vist meget interessante forskjeller som bearbeides videre. Co-kulturer og microarray screening forberedes for eksplorering av nye markører.

Forskningsgruppen består i dag av om lag 20 medlemmer inkludert 8 PhD-kandidater. Prosjektleder fikk 2009 Kong Olav V's Kreftforskningspris og Helse Vests Forskningspris, og i 2011 (sammen med Helga Salvesen) Helse Vests Innovasjonspris og Hederlig omtale ved Hordaland Fylkeskommunes Innovasjonspris.

### 6 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Huuse Else M, Moestue Siver A, Lindholm Evita M, Bathen Tone F, Nalwoga Hawa, Krüger Kristi, Bofin Anna, Maelandsmo Gunhild M, Akslen Lars A, Engebraaten Olav, Gribbestad Ingrid S

In vivo MRI and histopathological assessment of tumor microenvironment in luminal-like and basal-like breast cancer xenografts.

J Magn Reson Imaging 2011 Dec. Epub 2011 des 14  
PMID: 22170753

Arnes Jarle B, Stefansson Ingunn M, Straume Oddbjørn, Baak Jan P, Lønning Per E, Foulkes William D, Akslen Lars A

Vascular proliferation is a prognostic factor in breast cancer.

Breast Cancer Res Treat 2011 Sep. Epub 2011 sep 27  
PMID: 21947750

Nalwoga Hawa, Arnes Jarle B, Stefansson Ingunn M, Wabinga Henry, Foulkes William D, Akslen Lars A

Vascular proliferation is increased in basal-like breast cancer.

Breast Cancer Res Treat 2011 Dec;130(3):1063-71. Epub 2011 aug 28  
PMID: 21874512

Akslen L A, Straume O, Geisler S, Sørli T, Chi J-T, Aas T, Børresen-Dale A-L, Lønning P E  
Glomeruloid microvascular proliferation is associated with lack of response to chemotherapy in breast cancer.  
Br J Cancer 2011 Jun;105(1):9-12. Epub 2011 jun 14  
PMID: 21673677

Ke Xi-Song, Li Wen-Cheng, Hovland Randi, Qu Yi, Liu Run-hui, McCormack Emmet, Thorsen Frits, Olsen Jan Roger, Molven Anders, Kogan-Sakin Ira, Rotter Varda, Akslen Lars A, Oyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning  
Reprogramming of cell junction modules during stepwise epithelial to mesenchymal transition and accumulation of malignant features in vitro in a prostate cell model.  
Exp Cell Res 2011 Jan;317(2):234-47. Epub 2010 okt 20  
PMID: 20969863

Hegen Anja, Blois Anna, Tiron Crina E, Hellesøy Monica, Micklem David R, Nör Jacques E, Akslen Lars A, Lorens James B  
Efficient in vivo vascularization of tissue-engineering scaffolds.  
J Tissue Eng Regen Med 2011 Apr;5(4):e52-62. Epub 2010 sep 23  
PMID: 20865694

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Karsten Gravdal  
Angiogenesis and Epithelial-Mesenchymal Transition in Prostate Cancer  
Disputert: September 2011  
Hovedveileder: Lars A Akslen

Forskningsprosjekt 911403

## Exploration and Validation of Angiogenesis Markers in Human Cancers

Prosjektansvarlig: **Lars A. Akslen** (lars.akslen@gades.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

### Angiogenesemarkører i maligne svulster

**Maligne svulster kan graderes ved hjelp av biologiske markører, og dette har økende betydning for målrettet diagnostikk og behandling av pasienter. Dannelse av blodkar og andre molekulære markører gjør det mulig å identifisere særlig aggressive svulster.**

Prosjektet har hatt som målsetting å kartlegge angiogenese (dannelse av nye blodkar) og andre biologiske markører i ulike kreftformer, for å øke forståelsen av biologiske mekanismer og for å evaluere kreftsvulsternes aggressivitet. Dette er viktig informasjon i relasjon til valg av behandling. Forskningsgruppen består i dag av om lag 20 medlemmer inkludert 8 PhD-kandidater. Studier har belyst hvordan aggressiv brystkreft og livmorkreft er karakterisert ved økt angiogenese og forekomst av basaloide markører, samt reseptorer for vekstfaktorer (som EGFR) og stamcellemarkører (BMI-1, OCT-4). Disse fenotypene ser ut til å være assosiert. Basaloid type av brystkreft er en ny molekylær subtype (beskrevet blant annet av vår gruppe). Disse svulstene viser sammenheng med arvelig disponering (BRCA1-mutasjoner), og i våre studier har vi påvist økt angiogenese i denne subgruppen. Funnene er av betydlig interesse fordi de kan bidra til å definere bedre og mer målrettet behandling for denne kategorien.

Resultater 2011: Det er publisert flere studier av angiogenesemarkører ved brystkreft og livmorkreft, med assosiasjoner mellom klinisk-patologisk fenotype, angiogenese, og genekspresjonsmønstre. To doktorgrader er avlagt med angiogenese som hovedfokus (Monica Mannelqvist; Karsten Gravdal).

Aktivitet 2012: Prosjektet vil bli avsluttet med sammenfatning og publisering av to viktige arbeider; ett om relasjonen mellom angiogenese og epitelial-mesenchymal transisjon i prostatacancer (Karsten Gravdal et al), og ett arbeid med både kliniske og eksperimentelle resultater om relasjonen mellom hypoksi, angiogenese, og aggressiv fenotype i endometriecarcinomer (Geir Bredholt et al). Resultatene vil bidra til økt biologisk forståelse og bedre grunnlag for individuell målrettet behandling. Prosjektleder fikk 2011 (sammen med Helga Salvesen) Helse Vests Innovasjonspris og Hederlig omtale ved Hordaland Fylkeskommunes Innovasjonspris.

### 12 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Huuse Else M, Moestue Siver A, Lindholm Evita M, Bathen Tone F, Nalwoga Hawa, Krüger Kristi, Bofin Anna, Maelandsmo Gunhild M, Akslen Lars A, Engebraaten Olav, Gribbestad Ingrid S  
In vivo MRI and histopathological assessment of tumor microenvironment in luminal-like and basal-like breast cancer xenografts.

J Magn Reson Imaging 2011 Dec. Epub 2011 des 14  
PMID: 22170753

Arnes Jarle B, Stefansson Ingunn M, Straume Oddbjørn, Baak Jan P, Lønning Per E, Foulkes William D, Akslen Lars A  
Vascular proliferation is a prognostic factor in breast cancer.  
Breast Cancer Res Treat 2011 Sep. Epub 2011 sep 27  
PMID: 21947750

Nalwoga Hawa, Arnes Jarle B, Stefansson Ingunn M, Wabinga Henry, Foulkes William D, Akslen Lars A  
Vascular proliferation is increased in basal-like breast cancer.  
Breast Cancer Res Treat 2011 Dec;130(3):1063-71. Epub 2011 aug 28  
PMID: 21874512

Vandenput Ingrid, Trovik Jone, Leunen Karin, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn, Akslen Lars, Moerman Philippe, Vergote Ignace, Salvesen Helga, Amant Frédéric  
Evolution in endometrial cancer: evidence from an immunohistochemical study.  
Int J Gynecol Cancer 2011 Feb;21(2):316-22.  
PMID: 21734474

Akslen L A, Straume O, Geisler S, Sørli T, Chi J-T, Aas T, Børresen-Dale A-L, Lønning P E  
Glomeruloid microvascular proliferation is associated with lack of response to chemotherapy in breast cancer.  
Br J Cancer 2011 Jun;105(1):9-12. Epub 2011 jun 14  
PMID: 21673677

Barrett Jennifer H, Iles Mark M, Harland Mark, Taylor John C, Aitken Joanne F, Andresen Per Arne, Akslen Lars A, Armstrong Bruce K, Avril Marie-Francoise, Azizi Esther, Bakker Bert, Bergman Wilma, Bianchi-Scarrà Giovanna, Bressac-de Paillerets Brigitte, Calista Donato, Cannon-Albright Lisa A, Corda Eve, Cust Anne E, Debniak Tadeusz, Duffy David, Dunning Alison M, Easton Douglas F, Friedman Eitan, Galan Pilar, Ghiorzo Paola, Giles Graham G, Hansson Johan, Hocevar Marko, Höiom Veronica, Hopper John L, Ingvar Christian, Janssen Bart, Jenkins Mark A, Jönsson Göran, Kefford Richard F, Landi Giorgio, Landi Maria Teresa, Lang Julie, Lubinski Jan, Mackie Rona, Malvey Josep, Martin Nicholas G, Molven Anders, Montgomery Grant W, van Nieuwpoort Frans A, Novakovic Srdjan, Olsson Håkan, Pastorino Lorenza, Puig Susana, Puig-Butille Joan Anton, Randerson-Moor Juliette, Snowden Helen, Tuominen Rainer, Van Belle Patricia, van der Stoep Nienke, Whiteman David C, Zelenika Diana, Han Jiali, Fang Shenying, Lee Jeffrey E, Wei Qingyi, Lathrop G Mark, Gillanders Elizabeth M, Brown Kevin M, Goldstein Alisa M, Kanetsky Peter A, Mann Graham J, Macgregor Stuart, Elder David E, Amos Christopher I, Hayward Nicholas K, Gruis Nelleke A, Demenais Florence, Bishop Julia A Newton, Bishop D Timothy, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Genome-wide association study identifies three new melanoma susceptibility loci.  
Nat Genet 2011 Nov;43(11):1108-13. Epub 2011 okt 9  
PMID: 21983787

Myklebust Line M, Akslen Lars A, Varhaug Jan Erik, Lillehaug Johan R  
Receptor for activated protein C kinase 1 (RACK1) is overexpressed in papillary thyroid carcinoma.  
Thyroid 2011 Nov;21(11):1217-25. Epub 2011 okt 18  
PMID: 22007921

Mauland K K, Trovik J, Wik E, Raeder M B, Njølstad T S, Stefansson I M, Oyan A M, Kalland K H, Bjørge T, Akslen L A, Salvesen H B  
High BMI is significantly associated with positive progesterone receptor status and clinico-pathological markers for non-aggressive disease in endometrial cancer.  
Br J Cancer 2011 Mar;104(6):921-6. Epub 2011 feb 22  
PMID: 21343929

Trovik Jone, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Anne C, Njølstad Tormund S, PubMed.ItemsChoiceType2[], Vandenput Ingrid, Amant Frederic, Akslen Lars A, Salvesen Helga B  
Stathmin overexpression identifies high-risk patients and lymph node metastasis in endometrial cancer.  
Clin Cancer Res 2011 May;17(10):3368-77. Epub 2011 jan 17  
PMID: 21242118

Ke Xi-Song, Li Wen-Cheng, Hovland Randi, Qu Yi, Liu Run-hui, McCormack Emmet, Thorsen Frits, Olsen Jan Roger, Molven Anders, Kogan-Sakin Ira, Rotter Varda, Akslen Lars A, Oyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning  
Reprogramming of cell junction modules during stepwise epithelial to mesenchymal transition and accumulation of malignant features in vitro in a prostate cell model.  
Exp Cell Res 2011 Jan;317(2):234-47. Epub 2010 okt 20  
PMID: 20969863

Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn M, Bredholt Geir, Hellem Bø Trond, Oyan Anne M, Jonassen Inge, Kalland Karl-Henning, Salvesen Helga B, Akslen Lars A  
Gene expression patterns related to vascular invasion and aggressive features in endometrial cancer.  
Am J Pathol 2011 Feb;178(2):861-71.  
PMID: 21281818

Hegen Anja, Blois Anna, Tiron Crina E, Hellesøy Monica, Micklem David R, Nör Jacques E, Akslen Lars A, Lorens James B  
Efficient in vivo vascularization of tissue-engineering scaffolds.  
J Tissue Eng Regen Med 2011 Apr;5(4):e52-62. Epub 2010 sep 23  
PMID: 20865694

### 3 doktorgrader er avlagt i 2011

Kari Rostad  
ERG and SIM2 transcription factors in prostate cancer – their role in carcinogenesis and potential clinical utility  
Disputert: Januar 2011  
Hovedveileder: Karl H Kalland

Karsten Gravdal  
Angiogenesis and Epithelial-Mesenchymal Transition in Prostate Cancer  
Disputert: September 2011  
Hovedveileder: Lars A Akslen

Monica Mannelqvist  
Gene signatures and prognostic factors in endometrial cancer. A study with special focus on vascular invasion  
Disputert: April 2011  
Hovedveileder: Lars A Akslen

Forskningsprosjekt 911492

## Epigenetics and autoimmunity

Prosjektansvarlig: **Marit Bakke** (Marit.Bakke@biomed.uib.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Senter for generterapi.

---

**Environmental factors affect the development of autoimmune diseases through epigenetic mechanisms. The objective of this study is to identify genomic regions that are abnormally methylated in patients suffering from Autoimmune Addison's Disease, with the overall goal to identify targets for novel therapies towards autoimmune diseases**

The disruption of a cells normal epigenetic pattern leads to the onset of diseases, especially in genetically predisposed individuals. In the case of AAD, combined effects of different genetic variants interacting with environmental factors determine the susceptibility to develop the disease. It is therefore of inherent interest to analyze epigenetic modifications in AAD patients for a better understanding of the etiology of this disease. AAD is considered an extreme phenotype of organ-specific autoimmunity and is therefore an instructive and highly relevant model disease for autoimmune diseases. The generation of a DNA methylation reference map of a typical autoimmune disease represents an important contribution towards the elucidation of the epigenetic code of the human genome in general, and of autoimmunity related disorders in particular. The project is based on the unique Norwegian national patient registry and biobank of close to 500 AAD patients that is coordinated by Dr. Husebye. The database provides a wealth of clinical information and patient samples critically important for significant conclusions in all aspects of AAD, as small patient numbers has flawed previous reports.

By use of methyl-DNA immunoprecipitation (MeDIP) to isolate DNA that is methylated on cytosines in combination with and micro-array technology, we have identified several genomic regions that are differently methylated in AAD-patients and controls. Interestingly, many of these regions are located with promoter regions of genes that encode proteins with known functions in the immune system, but that have not been linked to AAD before. Moreover, several of the regions cover CpG islands that are known to be regulated by methylation. We are currently verifying the epigenetic status of these regions and are expanding the study to cover additional patients groups that suffer from related diseases. We have great expectations that this project will provide novel insight into the roles of epigenetic alterations in AAD.

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Hoivik Erling A, Bjanesoy Trine E, Mai Oliver, Okamoto Shiki, Minokoshi Yasuhiko, Shima Yuichi, Morohashi Ken-Ichirou, Boehm Ulrich, Bakke Marit

DNA methylation of intronic enhancers directs tissue-specific expression of steroidogenic factor 1/adrenal 4 binding protein (SF-1/Ad4BP).

Endocrinology 2011 May;152(5):2100-12. Epub 2011 feb 22

PMID: 21343250

Forskningsprosjekt 911569

## Inflammasjon og mikrobiologi ved KOLS

Prosjektansvarlig: **Per Sigvald Bakke** (per.bakke@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling.

### KOLS - kanskje ikke så ille som man har fryktet

**Analyser av data samlet inn på KOLS pasienter som man har fulgt over flere år antyder at en del ikke har en så ille sykdomsutvikling som man tidligere har fryktet. Mekanismer for dette er foreløpig uklare.**

Dette prosjektet består nå av to faser. Den ene er datainnsamlingen som stadig pågår og som gjør at vi får et stadig bedre bilde av sykdomsutviklingen av pasienter med KOLS. Pasientene og de friske kontrollene uten KOLS møter nå en gang om året mot hvert halvår i de første del av studien. Data som samles inn er lungefunksjonsvariabler, blodprøver som skal analyseres på ulike betennelses- stoffer, luftveissymptomer, kroppssammensetning av fett og muskler samt registrering av KOLS forverring. Endelig registreres også de som dør og hva som er dødsårsaken. Den andre del av studien er analyser på allerede eksisterende data av denne gruppen.

Etter hvert som denne gruppen av KOLS pasienter følges over et lengre og lengre tidsrom kan man i større og større grad uttale seg om sykdomsforløpet. Videre kan man med større og større sikkerhet si hvilke karakteristika som ble samlet inn ved første besøk, som er av betydning for prognosen. Med tanke på sykdomsforløpet har analyser i 2011 vist at så mye som ca. en av tre KOLS pasienter har en bedring av lungefunksjon over år. Dette er helt ny viten og kan indikere at sykdomsforløpet ikke er så ille som man lenge har trodd. Kanskje har kroppen en form for repareringsmekanisme som kan motvirke de nedbrytende prosessene ved sykdommen. Pågående analyser antyder videre at emfysemutbredelsen i lungene er en risikofaktor for død også etter at en tar hensyn til lungefunksjonen.

Analyser videre i 2012 vil fortelle om det er mulig å karakterisere nærmere de som har en god prognose og enda til en bedring av lungefunksjonen. I neste omgang er det aktuelt å se på de prosessene som virker til at enkelte har en slik gunstig sykdomsutvikling.

### 13 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Grydeland Thomas B, Thorsen Einar, Dirksen Asger, Jensen Robert, Coxson Harvey O, Pillai Sreekumar G, Sharma Sanjay, Eide Geir Egil, Gulsvik Amund, Bakke Per S  
Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO.  
Respir Med 2011 Mar;105(3):343-51. Epub 2010 nov 11  
PMID: 21074394

Castaldi P J, Demeo D L, Hersh C P, Lomas D A, Soerheim I C, Gulsvik A, Bakke P, Rennard S, Pare P, Vestbo J, PubMed.ItemsChoiceType2[], PubMed.ItemsChoiceType2[], Silverman E K  
Impact of non-linear smoking effects on the identification of gene-by-smoking interactions in COPD genetics studies.  
Thorax 2011 Oct;66(10):903-9. Epub 2010 des 16  
PMID: 21163806

Lipman Peter J, Cho Michael H, Bakke Per, Gulsvik Amund, Kong Xiangyang, Lomas David A, Anderson Wayne, Silverman Edwin K, Lange Christoph  
On the follow-up of genome-wide association studies: an overall test for the most promising SNPs.  
Genet Epidemiol 2011 Jul;35(5):303-9. Epub 2011 mar 3  
PMID: 21374717

Silverman Edwin K, Vestbo Jørgen, Agusti Alvar, Anderson Wayne, Bakke Per S, Barnes Kathleen C, Barr R Graham, Bleecker Eugene R, Boezen H Marika, Burkart Kristin M, Celli Bartolome R, Cho Michael H, Cookson William O C, Croxton Thomas, Daley Denise, DeMeo Dawn L, Gan Weiniu, Garcia-Aymerich Judith, Hall Ian P, Hansel Nadia N, Hersh Craig P, Kalsheker Noor, Kiley James P, Kim Woo Jin, Lambrechts Diether, Lee Sang-Do, Litonjua Augusto A, Lomas David A, London Stephanie J, Nishimura Masaharu, Nørdestgaard Borge G, O'Donnell Christopher J, Postma Dirkje S, Puhon Milo A, Tesfaigzi Yohannes, Tobin Martin D, Vogelmeier Claus, Wilk Jemma B, Wouters Emiel, Young Robert P, Ziegler-Heitbrock Loems, Macnee William, Crapo James D  
Opportunities and challenges in the genetics of COPD 2010: an International COPD Genetics Conference report.  
COPD 2011 Apr;8(2):121-35.  
PMID: 21495840

Rutten Erica P A, Grydeland Thomas B, Pillai Sreekumar G, Wagers Scott, Dirksen Asger, Coxson Harvey O, Gulsvik Amund, Wouters Emiel F M, Bakke Per S  
Quantitative CT: Associations between Emphysema, Airway Wall Thickness and Body Composition in COPD.  
Pulm Med 2011;2011():419328. Epub 2011 jan 16  
PMID: 21647214

Castaldi Peter J, Cho Michael H, Litonjua Augusto A, Bakke Per, Gulsvik Amund, Lomas David A, Anderson Wayne, Beaty Terri H, Hokanson John E, Crapo James D, Laird Nan, Silverman Edwin K, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
The association of genome-wide significant spirometric loci with chronic obstructive pulmonary disease susceptibility.  
Am J Respir Cell Mol Biol 2011 Dec;45(6):1147-53. Epub 2011 jun 9  
PMID: 21659657

Siedlinski Mateusz, Cho Michael H, Bakke Per, Gulsvik Amund, Lomas David A, Anderson Wayne, Kong Xiangyang, Rennard Stephen I, Beaty Terri H, Hokanson John E, Crapo James D, Silverman Edwin K, PubMed.ItemsChoiceType2[], PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Genome-wide association study of smoking behaviours in patients with COPD.  
Thorax 2011 Oct;66(10):894-902. Epub 2011 jun 16  
PMID: 21685187

Saure Eirunn Waatevik, Eagan Tomas Mikal Lind, Jensen Robert Leroy, Voll-Aanerud Marianne, Aukrust Pål, Bakke Per Sigvald, Hardie Jon Andrew  
Explained variance for blood gases in a population with COPD.  
Clin Respir J 2011 Aug. Epub 2011 aug 3  
PMID: 21812941

Brehm John M, Hagiwara Koichi, Tesfaigzi Yohannes, Bruse Shannon, Mariani Thomas J, Bhattacharya Soumyaroop, Boutaoui Nadia, Ziniti John P, Soto-Quiros Manuel E, Avila Lydiana, Cho Michael H, Himes Blanca, Litonjua Augusto A, Jacobson Francine, Bakke Per, Gulsvik Amund, Anderson Wayne H, Lomas David A, Forno Erick, Datta Soma, Silverman Edwin K, Celedón Juan C  
Identification of FGF7 as a novel susceptibility locus for chronic obstructive pulmonary disease.  
Thorax 2011 Dec;66(12):1085-90. Epub 2011 sep 15  
PMID: 21921092

Vestbo Jørgen, Edwards Lisa D, Scanlon Paul D, Yates Julie C, Agustí Alvar, Bakke Per, Calverley Peter M A, Celli Bartolome, Coxson Harvey O, Crim Courtney, Lomas David A, Macnee William, Miller Bruce E, Silverman Edwin K, Tal-Singer Ruth, Wouters Emiel, Rennard Stephen I, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD.  
N Engl J Med 2011 Sep;365(13):1184-92. Epub 2011 sep 26  
PMID: 21991892

Cho Michael H, Castaldi Peter J, Wan Emily S, Siedlinski Mateusz, Hersh Craig P, DeMeo Dawn L, Himes Blanca E, Sylvia Jody S, Klanderma Barbara J, Ziniti John P, Lange Christoph, Litonjua Augusto A, Sparrow David, Regan Elizabeth A, Make Barry J, Hokanson John E, Murray Tanda, Hetmanski Jacqueline B, Pillai Sreekumar G, Kong Xiangyang, Anderson Wayne H, Tal-Singer Ruth, Lomas David A, Coxson Harvey O, Edwards Lisa D, Macnee William, Vestbo Jørgen, Yates Julie C, Agustí Alvar, Calverley Peter M A, Celli Bartolome, Crim Courtney, Rennard Stephen, Wouters Emiel, Bakke Per, Gulsvik Amund, Crapo James D, Beaty Terri H, Silverman Edwin K, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13.  
Hum Mol Genet 2011 Nov. Epub 2011 nov 25  
PMID: 22080838

Bakke P S, Rönmark E, Eagan T, Pistelli F, Annesi-Maesano I, Maly M, Meren M, Vermeire Dagger P, Vestbo J, Viegi G, Zielinski J, Lundbäck B  
Recommendations for epidemiological studies on COPD.  
Eur Respir J 2011 Dec;38(6):1261-77.  
PMID: 22130763

Aminuddin F, Akhbar L, Stefanowicz D, Paré P D, Connett J E, Anthonisen N R, Fahy J V, Seibold M A, Burchard E G, Eng C, Gulsvik A, Bakke P, Cho M H, Litonjua A, Lomas D A, Anderson W H, Beaty T H, Crapo J D, Silverman E K, Sandford A J  
Genetic association between human chitinases and lung function in COPD.  
Hum Genet 2011 Dec. Epub 2011 des 28  
PMID: 22200767

### 1 doktorgrad er avlagt i 2011

Thomas Grydeland  
Emphysema and airway wall thickness assessed by quantitative  
Disputert: November 2011  
Hovedveileder: Per Bakke

### Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen

KOLS register  
(Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

Forskningsprosjekt 911620

## **Randomized trial to evaluate the benefit of nephrectomy in patients with metastatic renal cell treated with antiangiogenics - The CARMENA Study**

Prosjektansvarlig: **Christian Beisland** (christian.beisland@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### **CARMENA - Studien**

**Et internasjonalt forskningsprosjekt som skal avklare om fjerning av nyresvulsten er nødvendig ved behandling av nyrekreft med spredning.**

Nyrecellekreft(RCC) utgjør ca. 2 % av alle nye krefttilfeller i Norge (ca. 600/år). Den vanligste undergruppen er klarcellet RCC, som utgjør ca. 70 %. Ca. 25-30 % av alle pasienter med nydiagnostisert RCC har metastaser (MRCC) på diagnosetidspunktet. For disse pasientene finnes det fortsatt ingen kjent helbredende behandling. Vi regner med at ca. 100-150 pasienter med primær MRCC av klarcellet type vil diagnostiseres i Norge hvert år. For disse foreligger ingen kjent helbredende behandling.

Carmena studien er en internasjonal randomisert prospektiv studie hvor vi ser på nytteverdien av fjerne primærsvulsten hos pasienter med metastaserende nyrekreft. Den ene armen får standard medikamentell behandling med et legemiddel som heter Sunitinib (Sutent®). I denne armen planlegges det ingen operasjon for å fjerne nyresvulsten. I arm nummer to vil først nyresvulsten bli fjernet før man setter i gang med Sunitinib (Sutent®). Alle pasienter vil få Sunitinib (Sutent®) inntil denne behandlingen svikter eller ikke tolereres lenger. Alle pasienter vil bli fulgt opp også etter at behandling med Sunitinib (Sutent®) er avsluttet. Studien tar sikte på å finne ut om det finnes noen betydningsfulle forskjeller mellom de to gruppene når det gjelder hvordan sykdommen utvikler seg.

Studien startet opp ved Haukeland universitetssykehus i 2011, og vi har hatt en del oppstartsproblemer i forbindelse med inklusjon. Det har vært vanskeligere å inkludere pasienter enn hva vi hadde trodd på forhånd. Vi har hittil inkludert 3 pasienter. Haukeland var først ute, og de andre sykehusene i landet har brukt året til å få på plass sine lokale systemer. Vi regner med at de andre sykehusene, vil begynne å inkludere i starten av 2012. Siste nytt om studien internasjonalt er at Sverige nå går med.



Forskningsprosjekt 911684

## **Lymphangiogenesis and its role in periapical disease development**

Prosjektansvarlig: **Ellen Berggreen** (ellen.berggreen@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

---

### **Lymfesystemets rolle ved utvikling av apikal periodontitt**

**Studien tar sikte på å kartlegge lymfesystemets rolle i utvikling av apikal periodontitt. Apikal periodontitt skyldes en kronisk infeksjon i tennenes rotkanalsystem med spredning av betennelse til rotspissområdet. Sykdommen karakteriseres av beinnedbryting i kjeven og kan føre til spredning av infeksjon via lymfesystemet.**

Apikal periodontitt er en av våre mest alminnelige beinsykdommer og ved Kjevekirurgisk Avdeling på Haukeland Universitetssykehus fjernes disse kroniske betennelsestilstandene under et kirurgisk inngrep i kjevebeinet. Spredning av bakterier fra infiserte rotkanaler kan gi opphav til alvorlige infeksjoner og er påvist i eksempelvis defekte hjerteklaffer og i hjerneabscesser. For å få mer informasjon om hvordan lymfesystemet fungerer ved apikal periodontitt, undersøker vi lymfatiske vekstfaktorer på protein og gennivå i betennelsesvevet (granulomer) fra pasienter med denne tilstanden. Generelt vet vi at lymfekar responderer på en betennelse ved å vokse (lymfangiogenese) ved hjelp av stimulering fra lymfatiske vekstfaktorer produsert av celler i det betente området.

De foreløpige analyser viser at lymfatiske vekstfaktorer og deres reseptorer uttrykkes på mange ulike immunceller i granulomene og i tillegg også på blodkar og bindevevsceller i vevet. Vi har derfor også startet med å studere isolerte immunceller og bindevevsceller fra granulomene, for å se på celleresponser ved aktivering av spesifikke signalsystemer for lymfatiske vekstfaktorer.

Et interessant funn er at celler som bryter ned bein, såkalte osteoclaster, uttrykker reseptorer for lymfatiske vekstfaktorer. Vi analyserer nå materiale fra forsøk på mus, hvor blokkering av disse reseptorene er utført samtidig som en har infisert rotkanalsystemet for å studere lymfevekstfaktorenes rolle på den kroniske betennelsesprosessen. Computertomografi (CT) undersøkelser for å kartlegge omfanget av beinnedbryting i kjevene er nå også under analysing.

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Bletsa A., Virtej A., Berggreen E.

The vascular endothelial growth factors and receptors are up-regulated during development of apical periodontitis  
Journal of Endodontics akseptert des. 2011

Forskningsprosjekt 911560

## Clinical proteomics studies of multiple sclerosis

Prosjektansvarlig: **Frode S. Berven** (frode.berven@biomed.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose.

---

### Proteomikk for deteksjon sykdomsmarkørkandidater for MS

**Vi har benyttet topp moderne kvantitative massespektrometri protein-målingsteknikker for å finne markørkandidater i cerebrospinalvæske som kan ha diagnostisk relevans i forhold til multipel sklerose.**

Multipel sklerose (MS) er en kronisk degenerativ sykdom med stor utbredelse i Norge. Sykdommens årsak er ukjent og det finnes ingen laboratorietester som på en pålitelig måte kan stille en tidlig diagnose. Denne situasjonen er ikke gunstig da behandling av disse pasientene har størst effekt tidlig i sykdomsforløpet. Det vil derfor ha stor betydning for MS pasienter dersom nye sykdomsmarkører som kan føre til en tidligere diagnose oppdages.

Vår teori er at MS fører til forandring i mengden av et ukjent utvalg proteiner i cerebrospinal væsken til disse pasientene i forhold til pasienter med andre neurologiske sykdommer, og at disse proteinene derfor kan brukes som diagnostiske markører for MS. Kvantitativ klinisk proteomikk gjør det mulig å kvantifisere hvor store mengder det er av hundrevis av ulike proteiner mellom ulike pasientgrupper.

Vi har sammenlignet proteininnholdet i cerebrospinalvæske mellom et utvalg på 10 pasienter med MS og 10 pasienter med andre neurologiske sykdommer (kontroller) og funnet det kvantitative forholdet mellom ca 1000 proteiner. Av disse var 12 proteiner til stede i signifikant ulik mengde i MS pasientene i forhold til kontrollpasientene og de hadde i tillegg en funksjon som passer godt inn med den forventede patogenesisen til MS.

I løpet av det siste året har vi undersøkt det kvantitative forholdet for 5 av disse proteinene i et større antall pasienter og kontroller (60 i hver kategori) ved bruk av en helt ny kvantitativ teknikk basert på massespektrometri (selected reaction monitoring (SRM)). I tillegg inkluderte vi i denne analysen 18 proteiner rapportert av andre forskningsgrupper å være mulige sykdomsmarkører for MS basert på analyser av et mindre antall pasienter. Dette gav oss totalt 23 proteiner til vår verifiseringsstudie.

Totalt fant vi fra vår verifiseringsstudie at 12 av de 23 undersøkte proteinene hadde en signifikant økning eller reduksjon i mengde i spinalvæsken til MS-pasienter mot kontroller. Fire av proteinene viste slike endringer i pasienter med klinisk isolert syndrom som deretter konverterte til MS, og disse er spesielt interessante da de har potensialet til å være markører for tidlig diagnose av MS. De 12 verifiserte proteinene vil være attraktive kandidater til å inngå i en større verifiseringsstudie for å avgjøre om de har klinisk betydning ved å kunne bidra til tidligere diagnose av MS-pasienter. Vi utførte vår verifiseringsstudie ved Proteomikk-enheten ved Universitetet i Bergen (PROBE).

På sikt vil dette arbeidet kunne ha stor klinisk nytteverdi og gi et viktig innblikk i patogenesen til MS som potensielt også kan gi verdifull informasjon til utvikling av nye behandlingsformer.

### 5 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Arntzen Magnus Ø, Koehler Christian J, Barsnes Harald, Berven Frode S, Treumann Achim, Thiede Bernd  
IsobariQ: software for isobaric quantitative proteomics using IPTL, iTRAQ, and TMT.  
J Proteome Res 2011 Feb;10(2):913-20. Epub 2010 nov 29  
PMID: 21067241

Kroksveen A C, Opsahl J A, Aye T T, Ulvik R J, Berven F S  
Proteomics of human cerebrospinal fluid: discovery and verification of biomarker candidates in neurodegenerative diseases using quantitative proteomics.  
J Proteomics 2011 Apr;74(4):371-88. Epub 2010 nov 25  
PMID: 21111852

Vaudel Marc, Barsnes Harald, Berven Frode S, Sickmann Albert, Martens Lennart  
SearchGUI: An open-source graphical user interface for simultaneous OMSSA and X!Tandem searches.  
Proteomics 2011 Mar;11(5):996-9. Epub 2011 jan 31  
PMID: 21337703

Barsnes Harald, Vaudel Marc, Colaert Niklaas, Helsens Kenny, Sickmann Albert, Berven Frode S, Martens Lennart  
compomics-utilities: an open-source Java library for computational proteomics.  
BMC Bioinformatics 2011;12():70. Epub 2011 mar 8  
PMID: 21385435

Teunissen Charlotte E, Tumani Hayrettin, Bennett Jeffrey L, Berven Frode S, Brundin Lou, Comabella Manuel, Franciotta  
Diego, Federiksen Jette L, Fleming John O, Furlan Roberto, Hintzen Rogier Q, Hughes Steve G, Jimenez Connie R, Johnson  
Michael H, Killestein Joep, Krasulova Eva, Kuhle Jens, Magnone Maria-Chiara, Petzold Axel, Rajda Cecilia, Rejdak Konrad,  
Schmidt Hollie K, Van Pesch Vincent, Waubant Emmanuelle, Wolf Christian, Deisenhammer Florian, Giovannoni Gavin,  
Hemmer Bernhard  
Consensus Guidelines for CSF and Blood Biobanking for CNS Biomarker Studies.  
Mult Scler Int 2011;2011():246412. Epub 2011 jul 18  
PMID: 22096631

Forskningsprosjekt 911494

## Multimodal utredning av cancer thyreoideae

Prosjektansvarlig: **Martin Biermann** (martin.biermann@kir.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### PET for diagnose av skjoldbruskkjertelkreft

**Positronemisjonstomografi (PET) for utredning ved tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft endrer behandling hos 39 % av pasientene. Dette viser en kvalitetssikringsstudie ved Haukeland universitetssykehus (HUS).**

Skjoldbruskkjertelkreft utgjør ca. 1 % av alle nyoppdagete krefttilfeller i Norge med ca. 200 pasienter per år. Behandlingen er kirurgisk. Hele skjoldbruskkjertelen blir fjernet, med etterfølgende radiojodbehandling blir 85 – 90 % av pasientene helbredet. Ca. 10 % får tilbakefall i løpet av de første 10 år etter diagnosen. Utredning av disse pasientene før ny behandling er en stor utfordring. Før etablering av PET-senteret ved HUS i april/mai 2009 ble pasienter med mistanke om tilbakefall av skjoldbruskkjertelcancer utredet med ultralyd (UL) av halsen inkl. ultralyd-veiledet prøvetaking, radiojodscintigrafi og snitttrøntgen (CT) av halsen. Siden mai 2009 ble PET-undersøkelse med radioaktivt merket druesukker (F-18-FDG) inkludert som obligatorisk del av protokollen. 49 pasienter ble undersøkt mellom mai 2009 og desember 2011. Bildediagnostikk inkl. PET viste tumorvev hos 30 pasienter (61 %): lokal tilbakefall i det sentrale halsområde hos 5, spredning til lymfeknuter hos 21 og spredning til lunge eller skjelett hos 8 pasienter. Sammenlignet med den opprinnelige ultralydundersøkelsen viste PET kreftvev i hittil ukjente områder hos 18 pasienter. Dette førte til endringer i behandlingsopplegget hos 19 pasienter (39 %): operasjon hos 13 pasienter, en mer omfattende operasjon enn opprinnelig planlagt hos 2 pasienter, stråleterapi hos 1 og lokal laserbehandling hos 1. Hos 1 pasient kunne PET avkrefte den opprinnelige kreftmistanken. Kun hos 2 pasienter var bildediagnostikk med PET falsk positiv (1 fokal betennelse, 1 thymus). Alle øvrige diagnoser ble bekreftet med UL-veiledet finnålsbiopsi og/eller preoperative vevsprøver.

Konklusjon: PET med radioaktivt merket druesukker endrer behandlingsopplegg hos over 39 % av pasientene og bør være en rutinemessig del av utredning ved tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft.

### 2 forskningspublikasjoner i 2011

Biermann M, Johnsen B, Naum A, Haugland HK, Akslen LA, Varhaug JE, Brauckhoff M  
Multimodal imaging for suspected recurrent differentiated thyroid cancer: FDG-PET-CT, I-131-SPECT-CT, ultrasound... [oral pres.]  
Nuklearmedisin 2011; 6:A155

Biermann M, Johnsen B, Naum A, Akslen LA, Varhaug JE, Brauckhoff M  
FDG-PET-CT, I-131-SPECT-CT, ultrasound (US) and US-guided fine needle biopsy for recurrent diff. thyroid cancer [oral pres.]  
J Nucl Med 2011; 52 (Suppl.1):151P

Forskningsprosjekt 911683

## Targeting metabolic pathways in malignant brain tumours

Prosjektansvarlig: **Rolf Bjerkvig** (rolf.bjerkvig@biomed.uib.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

**Gruppen har vist at terapi som hemmer tilveksten av blodkar til kreftsvulster i hjernen (angiognese-hemmere) fører til at svulstene tilpasser seg behandlingen ved å utvikle en anaerob metabolisme (Glykolyse). Ny viten fra prosjektet vil danne grunnlag for utvikling av nye terapeutiske prinsipper basert på kombinasjonsbehandling.**

Prosjektet har som formål å utvikle nye behandlingsprinsipper for pasienter med malign hjernesvulst (glioblastoma). Disse svulstene har en meget dårlig prognose, og det finnes ikke et effektivt behandlingstilbud til denne pasientgruppen. En av årsakene er at kreftsvulstene viser en utstrakt infiltrasjon (invasjon) i normalt hjernevev. Det er derfor ikke mulig å fjerne alt svulstvevet kirurgisk. Gruppen har igjennom prosjektet vist at de infiltrative cellene bruker en anaerob metabolisme for deres vekst og spredning.

I løpet av de to siste årene har en vist i kliniske studier at anti-vaskulær bevacizumab behandling (Avastin) har en sterk effekt på blodforsyningen til hjernesvulstene. Det er imidlertid vist at dette kan føre til en økt invasjon, og det er få holdepunkter på at denne behandlingen alene vil ha en effekt på overlevelse. Gjennom et omfattende preklinisk arbeid publisert i PNAS i 2011 har vi vist at bevacizumab fører til en metabolsk forandring i svulsten mot glykolyse. Gruppen har som formål å kartlegge i detalj hvordan metabolisme-signalveiene forandrer seg etter anti-angiogen terapi. For dette formål har gruppen utviklet en rekke prekliniske dyremodeller hvor en kan studere humane kreftsvulsters vekst og spredning. Etter en slik kartlegging er gjort, vil en i samarbeid med utenlandske grupper utføre utprøvende kombinasjonsbehandling i våre prekliniske modeller. Prosjektet vil således danne grunnlag for ny kombinasjonsbehandling av pasienter med ondartet hjernesvulst. Forskningsgruppen har et utstrakt nasjonalt og internasjonalt samarbeid.

### 8 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Wang J, Daphu I, Pedersen P-H, Miletic H, Hovland R, Mørk S, Bjerkvig R, Tiron C, McCormack E, Micklem D, Lorens J B, Immervoll H, Thorsen F  
 A novel brain metastases model developed in immunodeficient rats closely mimics the growth of metastatic brain tumours in patients.  
 Neuropathol Appl Neurobiol 2011 Feb;37(2):189-205.  
 PMID: 20819169

Golebiewska Anna, Brons Nicolaas H C, Bjerkvig Rolf, Niclou Simone P  
 Critical appraisal of the side population assay in stem cell and cancer stem cell research.  
 Cell Stem Cell 2011 Feb;8(2):136-47.  
 PMID: 21295271

Keunen Olivier, Johansson Mikael, Oudin Anaïs, Sanzey Morgane, Rahim Siti A Abdul, Fack Fred, Thorsen Frits, Taxt Torfinn, Bartos Michal, Jirik Radovan, Miletic Hrvoje, Wang Jian, Stieber Daniel, Stuhr Linda, Moen Ingrid, Rygh Cecilie Brekke, Bjerkvig Rolf, Niclou Simone P  
 Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma.  
 Proc Natl Acad Sci U S A 2011 Mar;108(9):3749-54. Epub 2011 feb 14  
 PMID: 21321221

Atai Nadia A, Renkema-Mills Nynke A, Bosman Joost, Schmidt Nadja, Rijkeboer Denise, Tigchelaar Wikky, Bosch Klazien S, Troost Dirk, Jonker Ard, Bleeker Fonne E, Miletic Hrvoje, Bjerkvig Rolf, De Witt Hamer Philip C, Van Noorden Cornelis J F  
 Differential activity of NADPH-producing dehydrogenases renders rodents unsuitable models to study IDH1R132 mutation effects in human glioblastoma.  
 J Histochem Cytochem 2011 May;59(5):489-503. Epub 2011 feb 10  
 PMID: 21527585

Wang Jian, Svendsen Agnete, Kmiecik Justyna, Immervoll Heike, Skaftnesmo Kai Ove, Planagumà Jesús, Reed Rolf Kåre, Bjerkvig Rolf, Miletic Hrvoje, Enger Per Øyvind, Rygh Cecilie Brekke, Chekenya Martha  
 Targeting the NG2/CSPG4 proteoglycan retards tumour growth and angiogenesis in preclinical models of GBM and melanoma.  
 PLoS One 2011;6(7):e23062. Epub 2011 jul 29  
 PMID: 21829586

Svendsen Agnete, Verhoeff Joost J C, Immervoll Heike, Brøgger Jan C, Kmiecik Justyna, Poli Aurelie, Netland Inger A, Prestegarden Lars, Planagumà Jesús, Torsvik Anja, Kjersem Anneli Bohne, Sakariassen Per Ø, Heggdal Jan I, Van Furth

Wouter R, Bjerkvig Rolf, Lund-Johansen Morten, Enger Per Ø, Felsberg Joerg, Brons Nicolaas H C, Tronstad Karl J, Waha Andreas, Chekenya Martha  
Expression of the progenitor marker NG2/CSPG4 predicts poor survival and resistance to ionising radiation in glioblastoma.  
Acta Neuropathol 2011 Oct;122(4):495-510. Epub 2011 aug 24  
PMID: 21863242

Euskirchen Philipp, Skaftnesmo Kai-Ove, Huszthy Peter C, Brekkå Narve, Bjerkvig Rolf, Jacobs Andreas H, Miletic Hrvoje  
NUMB does not impair growth and differentiation status of experimental gliomas.  
Exp Cell Res 2011 Dec;317(20):2864-73. Epub 2011 sep 12  
PMID: 21939656

Torsvik Anja, V Røsland Gro, Bjerkvig Rolf  
Comment to: "Spontaneous transformation of adult mesenchymal stem cells from cynomolgus macaques in vitro" by Z. Ren et al. Exp. Cell Res. 317 (2011) 2950-2957 Spontaneous transformation of mesenchymal stem cells in culture: Facts or fiction?  
Exp Cell Res 2011 Dec. Epub 2011 des 27  
PMID: 22227410

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Tor-Christian Aase Johannessen  
Molecular mechanisms of drug resistance in glioblastoma multiforme  
Disputert: Desember 2011  
Hovedveileder: Rolf Bjerkvig

Forskningsprosjekt 911690

## Translational Psychiatry - genetic variation and dysfunction of human Arc

Prosjektansvarlig: **Clive Bramham** (clive.bramham@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

---

### Molekylær forståelse av psykiatriske lidelser

**Kan genetikk forklare forskjellen mellom en frisk og en syk hjerne? Prosjektet fokuserer på et nøkkelgen for hukommelse og høyere hjernefunksjoner.**

Bakgrunnen for prosjektet er oppdagelsen av genet Arc, som et nøkkelgen for hjernens tilpasningsevne, for eksempel er Arc kritisk for endringer i nevronale forbindelser ved dannelse av langtidshukommelse. Arc genet er av spesiell interesse fordi den er uttrykket kun i hjernen og kun i pattedyr. Hvordan kan funksjonen til Arc styres og finreguleres, slik at hukommelser blir dannet og atferdsmønstre blir justert og etablert? Påvirkes dette av genetiske variasjoner i Arc? Kan genetiske variasjoner i Arc forklare hjerne funksjonsavvik og psykiatriske tilstander på molekylært nivå? Denne tverrfaglige forskningen kombinerer molekylær og fysiologiske studier på dyr og cellekultur, med human genetikk. Prosjektet fokuserer på normal variasjon i kognisjon samt avvik ved ADHD. Hypotesen er at genetiske variasjoner i Arc er en felles faktor for en rekke tilstander fra ADHD og autisme, til schizofreni og mentalretardasjon.

Prosjektet har tre mål: 1) å kartlegge hvordan Arc funksjon reguleres normalt, 2) å identifisere Arc gen variasjoner tilknyttet kognitive forstyrrelser, og 3) å demonstrere hvordan sykdomsrelaterte genetiske variasjoner forstyrrer funksjonen til Arc.

I løpet av det første året av prosjektet er det gjort viktige fremgang på mål pkt. 1 og 2. Det er påvist et protein som binder Arc, og dette kan være av betydning for regulering av Arc funksjon. Det er videre påvist flere genvariasjoner i Arc, og kartlegging av sammenhengen mellom disse og kognitiv funksjon/ADHD pågår.

### 5 forskningspublikasjoner i 2011

Myrum, C., Soule, J., and Bramham, C.R.

A tandem-affinity tag approach to uncover novel interactions with the synaptic protein, Arc/Arg3.1. The European Brain and Behaviour Society Conference, Seville, Spain.

Wibrand, K., Pai, B. Olsen, S., Skaftnesmo, K.O., Weigel, A., and Bramham, C.R.

Identification and characterization of microRNAs targeting Arc/Arg3.1 mRNA. Conference: Intracellular RNA Localization and Localized Translation. Barga, Italy.

Bramham, C.R.

The Arc of synaptic memory.

Symposium: Enhancement and erasure of memory", Eur Behav Pharm Soc, Amsterdam, The Netherlands.

Bramham, C.R.

The Arc of synaptic memory

Wenner-Gren Foundation Symposium "Actin and Actin-associated Proteins from Genes to Polysomes" Wenner-Gren Center, Stockholm.

Bramham, C.R.

MicroRNA regulation during long-term potentiation in vivo.

Symposium: Noncoding RNAs and Synaptic Plasticity, International society for Neurochemistry biennial meeting, Athens Greece.

Forskningsprosjekt 911688

## Identifisering av molekylære mekanismer ved arvelige øyesykdommer

Prosjektansvarlig: **Cecilie Bredrup** (cecilie.bredrup@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**Arvelige øyesykdommer er et betydelig helseproblem. Vi kjenner over 500 gener assosiert med slike tilstander. Dette har gitt en økt forståelse av de genetiske mekanismer bak sykdommene og et bedre diagnostisk tilbud for pasientene. I tillegg har det ført til studier på genterapi for flere tilstander. Videre gir det økt kunnskap om øyets utvikling.**

Den molekylære mekanismen bak flere arvelige øyesykdommer er enda ukjent. Dette prosjektet utgår fra samarbeidet mellom Oftalmogenetisk forskningsgruppe ved Øyeavdelingen og Genjakt gruppen ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin. Vi har identifisert genforandringer hos flere familier med ulike arvelige øyesykdommer og studert hvordan sykdom oppstår, også i modellorganismer, for noen av disse. Gruppen har etablert samarbeid med andre forskergrupper i inn- og utland.

Vi har arbeidet med flere familier med arvelige øyesykdommer. En av disse har en sjelden autosomal recessiv tilstand hvor det er en svikt i ciliene, små antennelignende strukturer på overflaten av de fleste celler. Pasientene har retinitis pigmentosa, nyresvikt og skjelettforandringer, et sykdomsbilde kalt Sensenbrenner sykdom. Da det viste seg at affiserte familiemedlemmer hadde arvet en mutasjon fra far og en annen (i samme gen) fra mor var det nødvendig å gjøre dypsekvensering for å identifisere den sykdomsfremkallende genforandring. Dette ble gjort hos våre samarbeidspartnere ved Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences. Vi fant da at Sensenbrenner sykdom i familien var assosiert med mutasjoner i WDR19 som koder for IFT144, en del av det intraflagellare transportsystemet i cilier. Ved å dyrke affiserte og friske hudceller og farge med antistoffer mot IFT144 og andre cilie markerer påviste vi ciliedysfunksjon i celler med genforandringen. Vi fant deretter mutasjoner i samme gen hos en pasient med det nært beslektete Jeune syndrom og også hos en familie med isolert nyresykdom. Dette er første gang WDR19 ble funnet assosiert med human sykdom.

Vi har også arbeidet med en familie som har en sjelden autosomal dominant sykdom med hornhinneuklarheter og keloiddannelse i hud. Vi har gjort dypsekvensering på pasientene og holder på å analysere data fra dette. Parallelt med dette er morfologiske og funksjonelle studier påbegynt. Vi har etablert fibroblastkulturer for å studere hvorvidt affiserte cellekulturer har trekk som skiller dem fra friske, da særlig med tanke på cellenes tendens til deling, død og vandring. Videre vil vi studere genuttrykk i friske og affiserte kulturer ved hjelp av mikromatriseanalyser. Dette for å identifisere signalveier som er endret ved sykdommen. Dette vil være nyttig både for å kunne bevise at påviste genforandringer er sykdomsfremkallende men også for å forklare hvordan sykdom oppstår. Parallelt har vi videreført arbeidet med medfødt stromal hornhinnedystrofi, en sykdom vi har arbeidet med over flere år. Vi beskrev som de første at mutasjoner i genet som koder for decorin er assosiert med denne sykdommen. Vi har vist at genforandringen fører til et forkortet protein som akkumulerer i hornhinnen og gir uklarheter. Decorin er et proteoglykan som, blant annet, trolig er med å regulere tykkelsen på kollagenfibrillene i hornhinnen. Det er antatt at ulike proteoglykaner, i alle fall delvis, kan erstatte hverandres funksjon. Vi har brukt medfødt stromal hornhinnedystrofi som en modell for å undersøke slike mer generelle mekanismer ved å studere kollagenfibrilltykkelse og uttrykk av ulike proteoglykaner. Videre har samarbeidspartnere i Structural Biophysics Research Group, Cardiff, gjort modellering av det forkortede protein og 3-D elektronmikroskopi av affiserte hornhinner for å studere kollagen og proteoglykaner. Dette arbeidet kan kaste lys over decorins rolle i å opprettholde regelmessig kollagenfibrillstruktur i hornhinnen.

### 3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Kjeka Ole, Jansson Ragnhild W, Bredrup Cecilie, Krohn Jørgen  
Early panretinal photocoagulation for ERG-verified ischaemic central retinal vein occlusion.  
Acta Ophthalmol 2011 Dec. Epub 2011 des 16  
PMID: 22176715

Bredrup Cecilie, Saunier Sophie, Oud Machteld M, Fiskerstrand Torunn, Hoischen Alexander, Brackman Damien, Leh Sabine M, Midtbø Marit, Filhol Emilie, Bole-Feysot Christine, Nitschké Patrick, Gilissen Christian, Haugen Olav H, Sanders Jan-Stephan



F, Stolte-Dijkstra Irene, Mans Dorus A, Steenbergen Eric J, Hamel Ben C J, Matignon Marie, Pfundt Rolph, Jeanpierre Cécile, Boman Helge, Rødahl Eyvind, Veltman Joris A, Knappskog Per M, Knoers Nine V A M, Roepman Ronald, Arts Heleen H  
Ciliopathies with skeletal anomalies and renal insufficiency due to mutations in the IFT-A gene WDR19.  
Am J Hum Genet 2011 Nov;89(5):634-43. Epub 2011 okt 20  
PMID: 22019273

Weiss J S, Møller H U, Lisch W, Kinoshita S, Aldave A J, Belin M W, Kivelä T, Busin M, Munier F L, Seitz B, Sutphin J, Bredrup C, Mannis M J, Rapuano C, Van Rij G, Kim E K, Klintworth G K  
[The IC3D classification of the corneal dystrophies].  
Klin Monbl Augenheilkd 2011 Jan;228 Suppl 1():S1-39. Epub 2011 feb 2  
PMID: 21290351

Forskningsprosjekt 911561

## Pharmacological targeting of leukemic stem cells in human acute myelogenous leukemia

Prosjektansvarlig: **Øystein Bruserud** (oystein.bruserud@haukeland.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

### Nye behandlingsmuligheter ved akutt myelogen leukemi

**Ei stor gruppe pasienter med akutt myelogen leukemi (AML) kan ikke helbredes. I denne studien undersøker man nye mulige behandlingsformer mot sykdommen.**

De fleste pasientene som får akutt myelogen leukemi (AML) er over 65 år. Den mest intensive behandlingen som samtidig gir best muligheter for helbredelse kan bare gis til pasienter under 60-65 år. Det betyr at disse eldre pasientene enten får en mer skånsom cellegift-behandling, eller at de bare kan få stabiliserende terapi. Det er få studier som har prøvd ut sykdomsstabiliserende terapi hos disse pasientene, og mange får kun blodoverføring og antibiotika ved komplikasjoner uten at de samtidig får en behandling rettet mot sykdommen.

I det aktuelle prosjektet har vi prøvd ut nye farmakologiske behandlingsstrategier rettet mot definerte målepunkt i kreftcellenes stoffskifte. Et hovedmål med prosjektet er å kartlegge om pasientene er ulike når det gjelder effekt av slik målrettet terapi, og å utvikle modeller for leukemiske stamceller og se på om disse er følsomme for ulike behandlingsstrategier.

I den første delen av disse studiene har vi undersøkt effekten av medikamenter som hemmer signalene i en bestemt signalvei i cellene, nemlig PI3k-Akt-mTOR signalveien. I tillegg har vi karakterisert effekten av å hemme det såkalt Heat shock protein 90; et protein som stabiliserer andre viktige signalmolekyl i cellene. Begge disse delprosjektene viser at strategiene er effektive men det er stor forskjell mellom pasienter når det gjelder denne effekten av begge de to behandlingsstrategiene, og trolig vil man i framtiden prøve ut denne behandlingen i definerte undergrupper av pasienter der det er grunn for å tro at effekten av behandlingen er best.

Vi har videre utviklet en eksperimentell modell der vi dyrker AML stamceller i langtidskultur sammen med endotelceller som støtteceller. Vi vil nå gå videre og undersøke om de nye behandlingsstrategiene er effektive også når man har disse støttecellene tilstede, eller om tilstedeværelsen hemmer medikamenteffekten.

De siste studiene så langt har hatt som mål å kartlegge ytterligere pasientheterogenitet ved AML og hvordan pasienter kan grupperes i større hovedgrupper basert på ulike biologiske egenskaper. Vi har da benyttet AML-cellenes biologiske klassifisering og for transplanterte pasienter har vi benyttet blodets profil av signalmolekyler som nye kriterier for å klassifisere pasientene i undergrupper.

### 14 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Jørgensen Katarina M, Hjelle Sigrun M, Øye Ola K, Puntervoll Pål, Reikvam Håkon, Skavland Jørn, Anderssen Endre, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore

Untangling the intracellular signalling network in cancer--a strategy for data integration in acute myeloid leukaemia.

J Proteomics 2011 Mar;74(3):269-81. Epub 2010 nov 12

PMID: 21075225

Apelseth Torunn O, Hervig Tor, Bruserud Oystein

Current practice and future directions for optimization of platelet transfusions in patients with severe therapy-induced cytopenia.

Blood Rev 2011 May;25(3):113-22. Epub 2011 feb 12

PMID: 21316823

Apelseth Torunn O, Hervig Tor, Wentzel-Larsen Tore, Petersen Kjell, Reikvam Håkon, Bruserud Øystein

A prospective observational study of the effect of platelet transfusions on levels of platelet-derived cytokines, chemokines and interleukins in acute leukaemia patients with severe chemotherapy-induced cytopenia.

Eur Cytokine Netw 2011 Mar;22(1):52-62.

PMID: 21388914

Akkök Cigdem Akalin, Liseth Knut, Melve Guro Kristin, Ersvaer Elisabeth, Hervig Tor, Bruserud Øystein

Is there a scientific basis for a recommended standardization of collection and cryopreservation of peripheral blood stem cell grafts?

Cytotherapy 2011 Sep;13(8):1013-24. Epub 2011 apr 20  
PMID: 21504376

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley Joanne, Kittang Astrid Olsnes, Hovland Randi, Bruserud Øystein  
Acute myeloid leukemia with the t(8;21) translocation: clinical consequences and biological implications.  
J Biomed Biotechnol 2011;2011():104631. Epub 2011 mai 3  
PMID: 21629739

Bruserud Øystein, Hatfield Kimberley J, Reikvam Håkon  
Heat shock protein 90 (HSP90) inhibition in acute myeloid leukemia--targeting of disease heterogeneity through direct and indirect antileukemic effects.  
Leuk Res 2011 Sep;35(9):1156-8. Epub 2011 jul 30  
PMID: 21802728

Anensen N, Hjelle S M, Van Belle W, Haaland I, Silden E, Bourdon J-C, Hovland R, Taskén K, Knappskog S, Lønning P E, Bruserud O, Gjertsen B T  
Correlation analysis of p53 protein isoforms with NPM1/FLT3 mutations and therapy response in acute myeloid leukemia.  
Oncogene 2011 Aug. Epub 2011 aug 22  
PMID: 21860418

Tsykunova G, Reikvam H, Hovland R, Bruserud O  
The surface molecule signature of primary human acute myeloid leukemia (AML) cells is highly associated with NPM1 mutation status.  
Leukemia 2011 Sep. Epub 2011 sep 9  
PMID: 21904378

Melve Guro Kristin, Ersvær Elisabeth, Kittang Astrid Olsnes, Bruserud Oystein  
The chemokine system in allogeneic stem-cell transplantation: a possible therapeutic target?  
Expert Rev Hematol 2011 Oct;4(5):563-76.  
PMID: 21939423

Ersvær Elisabeth, Melve Guro Kristin, Bruserud Oystein  
Future perspectives: should Th17 cells be considered as a possible therapeutic target in acute myeloid leukemia patients receiving allogeneic stem cell transplantation?  
Cancer Immunol Immunother 2011 Dec;60(12):1669-81. Epub 2011 okt 12  
PMID: 21989580

Ersvaer Elisabeth, Hatfield Kimberley J, Reikvam Håkon, Bruserud Oystein  
Future perspectives: therapeutic targeting of notch signalling may become a strategy in patients receiving stem cell transplantation for hematologic malignancies.  
Bone Marrow Res 2011;2011():570796. Epub 2010 okt 4  
PMID: 22046566

McCormack E, Haaland I, Venås G, Forthun R B, Huseby S, Gausdal G, Knappskog S, Micklem D R, Lorens J B, Bruserud O, Gjertsen B T  
Synergistic induction of p53 mediated apoptosis by valproic acid and nutlin-3 in acute myeloid leukemia.  
Leukemia 2011 Nov. Epub 2011 nov 8  
PMID: 22064349

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley J, Ersvær Elisabeth, Hovland Randi, Skavland Jørn, Gjertsen Bjørn T, Petersen Kjell, Bruserud Oystein  
Expression profile of heat shock proteins in acute myeloid leukaemia patients reveals a distinct signature strongly associated with FLT3 mutation status - consequences and potentials for pharmacological intervention.  
Br J Haematol 2011 Dec. Epub 2011 des 13  
PMID: 22150087

Fredly Hanne, Ersvær Elisabeth, Gjertsen Bjørn-Tore, Bruserud Oystein  
Immunogenic apoptosis in human acute myeloid leukemia (AML): primary human AML cells expose calreticulin and release heat shock protein (HSP) 70 and HSP90 during apoptosis.  
Oncol Rep 2011 Jun;25(6):1549-56. Epub 2011 mar 22  
PMID: 21431284

Forskningsprosjekt 911502

## **Betydning av naturlige genvarianter for bivirkninger og effekt av kjemoterapi ved testikkelkreft**

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl** (olav.dahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

**Foruten klinisk oppfølging av effekt og bivirkninger av terapi, analyserer vi naturlige genvariasjoners betydning for sjansen for å få bivirkninger av cytostaticabehandling. Hensikten er i fremtiden å kunne forutsi hvem som har nytte av ulike cytostatica og hvem som er mest utsatt for spesifikke bivirkninger.**

Pasienter med testikkelkreft behandles etter felles protokoller i Norge og Sverige (SWENOTECA). Vi har tidligere publisert at alle pasienter med non-seminom uten spredning på diagnosetidspunktet kan kureres. I 2011 rapporterte vi at samlet 5 års overlevelse for alle med seminom i testis var 99.6 %. Vi registrerte også 91 % 5 års overlevelse for alle non-seminom med spredning på diagnosetidspunktet. Dette ble oppnådd med standard behandling (BEP kurer) hos 77 %. Ved tillegg av ifosamid kunne ytterligere 18 % kureres. Bare 5 % av alle nye pasienter måtte behandles med høydosebehandling med stamcellestøtte. I den siste gruppen var langtidsoverlevelsen 72 %. Dette betyr at vi i dag kan kurere hele 98 % av alle pasienter som får testikkelkreft.

Vi har gjennom mange år fokusert på langtidseffekter av behandlingen hos de som overlever sykdommen og publisert detaljerte rapporter om disse bivirkningene. I 2011 har vi gjort ferdig et arbeid som har kartlagt hormoner som har betydning for sædproduksjon og kartlagt sædproduksjon etter behandling i relasjon til evnen til å få barn.

Hovedfokus i prosjektet er å samle inn DNA fra tidligere testikkelkreft- pasienter for å kunne relatere genetiske variasjoner som har betydning for opptak, omsetning, utskillelse og effekt av ulike cytostatica som benyttes i behandlingen med de detaljerte opplysningene vi har om pasientenes bivirkninger. Fra to ulike serier har vi samlet og rensert DNA fra 1600 tidligere testikkelkreftpasienter. Mens vi tidligere planla å få gjennomført såkalte SNP-analyser (påvisning av enkeltmutasjoner) har den tekniske utvikling medført at man i dag kan gjennomføre mere omfattende analyser fra samme materiale. Vi har derfor valgt ut prøver fra de pasientene som vi tidligere har påvist fikk mest uttalte bivirkninger av behandlingen. Disse analyseres nå med såkalt "exome" sekvensering som vil gi oss mere utfyllende informasjon om genetiske endringer enn bare SNP-analyser. Resultatene vil bli bearbeidet våren 2012.

I samarbeid med prof. Grotmol, Kreftregisteret har vi deltatt i en studie hvor mutasjoner (SNPs) i faktorer som antas å ha betydning for hormonmiljøet som påvirker utviklingen av testikkelkreft fra kimmceller i fosterstadiet. Dette arbeidet er akseptert for publikasjon.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Tandstad Torgrim, Smaaland Rune, Solberg Arne, Bremnes Roy M, Langberg Carl W, Laurell Anna, Stierner Ulrika K, Ståhl Olof, Cavallin-Ståhl Eva K, Klepp Olbjørn H, Dahl Olav, Cohn-Cedermark Gabriella  
Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group.  
J Clin Oncol 2011 Feb;29(6):719-25. Epub 2011 jan 4  
PMID: 21205748

Olofsson Sven-Erik, Tandstad Torgrim, Jerkeman Mats, Dahl Olav, Ståhl Olof, Klepp Olbjørn, Bremnes Roy M, Cohn-Cedermark Gabriella, Langberg Carl W, Laurell Anna, Solberg Arne, Stierner Ulrika, Wahlqvist Rolf, Wijkström Hans, Anderson Harald, Cavallin-Ståhl Eva  
Population-based study of treatment guided by tumor marker decline in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a report from the Swedish-Norwegian Testicular Cancer Group.  
J Clin Oncol 2011 May;29(15):2032-9. Epub 2011 apr 11  
PMID: 21482994

### **4 forskningspublikasjoner i 2011**

Haugnes HS, Laurell A, Stierner U, Bremnes R, Dahl O, Cavallin-Ståhl E, Cohn-Cedermark G.  
High dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with metastatic non-seminomatous testicular cancer.  
Acta Oncol 51:168-76, 2012

Dahl O, Brydøy M  
Testicular germ cell tumours - still new challenges.  
Acta Oncol 51:147-50, 2012

Lehne G, Angelsen A, Langberg CW, Dahl O, Bremnes R, Tandstad T, Wahlquist R, Haugnes HS.  
Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av testikkelkreft.  
Nasjonale faglige retningslinjer IS 1907, Helsedir. 2011, 1-109.

Kristiansen W, Andreassen KE, Karlsson R, Aschim EL, Bremnes RM, Dahl O, Fosså SD, Klepp O, Langberg CW, Solberg A, Tretli S, Adami HO, Wiklund F, Grotmol T, Haugen T.  
Gene variants in sex hormone pathways and the risk of testicular cancer: A case-parent triad study in a Norwegian-Swedish popula  
Human Reprod In Press 2012

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Torgrim Tandstad  
Vox populi. Population-based outcome in testicular cancer  
Disputert: September 2011  
Hovedveileder: Olbjørn Klepp

Forskningsprosjekt 911230

## Klinisk kreftforskning med translasjonsstudier av molekytlære markører for terapierespons

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl** (olav.dahl@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### Molekytlære markører for terapieffekt

**I klinisk kreftbehandling har vi fått mange nye medikamenter de siste årene. Det er målsetningen med prosjektet å påvise markører som viser hvem som har nytte av ulike behandlingsmetoder, for på den måten å utnytte nye behandlingsmetoder optimalt.**

Det har skjedd svært mye innen behandling av mage-tarmkreft de siste årene. Vi har fått mange nye medikamenter med ulike angrepspunkt i cellene og videre er det utviklet nye molekytlærbiologiske analyser som gir innsikt i sykdomsmekanismer som forklarer hvordan svulster vokser og sprer seg i kroppen. Noen analyser gir spesiell informasjon om prognosen, det vil si hvordan leveutsiktene er. Slike analyser forteller hvem som særlig trenger behandling. Enkelte analyser indikerer også hvordan en svulst reagerer på behandling, med andre ord hvem som kan ha nytte av en spesifikk terapi. Ved Kreftavdelingen har vi de siste årene gjennom utstyret på Mohn kreftforskningslaboratorium hatt mulighet for å analysere materiale fra kreftpasienter med henblikk på slike prognostiske og prediktive faktorer.

Vi har i 2011 samlet inn informasjon om det kliniske forløpet for pasienter med analkreft behandlet i hele Norge 2000 – 2007. Dette arbeidet er nå akseptert for publisering. I Bergen har vi påvist at en spesiell type RNA, microRNA (Mir 15b) virker som en regulerende faktor på celledeling og dermed vekst i svulstene.

Ved immunhistokjemisk analyse av overflatemarkører fra desmosomene som normalt binder cellene sammen, kunne vi for første gang vise at disse strukturelle proteinene også har funksjonell betydning ved at de i vårt materiale er sterke prognostiske faktorer. Vi tror disse proteinene har en funksjon i cellene som ligner på beta-catenin som er vel kjent fra colon cancer. Våre funn gir grunnlag for ytterligere studier på dette feltet.

Når det gjelder coloncancer har vi i samarbeid med en forskningsgruppe i Philadelphia, USA, påvist at cyclin D1 har to splicevarianter med ulik lengde i kreftceller fra coloncancer. Disse to molekylene har også ulik effekt. Ingen av disse proteinene har prognostisk verdi, men et av proteinene har klar prediktiv effekt på den måten at påvisning av proteinet kan identifisere de som har nytte av adjuvant kjemoterapi med fluorouracil etter radikaloperasjon.

I samarbeid med forskere fra Lübeck, Tyskland, har vi også studert hvordan ulike proteiner som er kjent fra andre sammenhenger, er uttrykt i vev fra pasienter med lungekreft. Vi fant at særlig fibroblast vekstfaktor 2 og erythropoietin og erythropoietin reseptor var viktige prognostiske faktorer i denne pasientgruppen

### 3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Fluge Øystein, Bruland Ove, Risa Kristin, Storstein Anette, Kristoffersen Einar K, Sapkota Dipak, Næss Halvor, Dahl Olav, Nyland Harald, Mella Olav  
Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study.  
PLoS One 2011;6(10):e26358. Epub 2011 okt 19  
PMID: 22039471

Rades Dirk, Setter Cornelia, Dahl Olav, Schild Steven E, Noack Frank  
Prognostic impact of erythropoietin expression and erythropoietin receptor expression on locoregional control and survival of patients irradiated for stage II/III non-small-cell lung cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 Jun;80(2):499-505. Epub 2010 jun 18  
PMID: 20646855

Myklebust M P, Bruland O, Fluge Ø, Skarstein A, Balteskard L, Dahl O  
MicroRNA-15b is induced with E2F-controlled genes in HPV-related cancer.  
Br J Cancer 2011 Nov;105(11):1719-25. Epub 2011 nov 1  
PMID: 22045185

---

### 7 forskningspublikasjoner i 2011

Rades D, Setter C, Dahl O, Schild S, Noack F.

The prognostic impact of tumor cell expression of estrogen receptor- $\alpha$ , progesterone receptor, and androgen receptor in patients  
Cancer 118:157-63, 2012.

Rades D, Setter C, Dahl O, Schild SE, Noack F.

Fibroblast growth factor 2- A predictor of outcome for patients irradiated for stage II-III non-small cell lung cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 82:442-7, 2012.

Myklebust MP, Fluge Ø, Immervoll H, Skarstein A, Balteskard L, Bruland O, Dahl O.

Expression of DSG1 and DSC1 are prognostic markers in anal carcinoma patients.  
Brit J Cancer InPress 2011

Myklebust MP, Li Z, Tran TH, Rui H, Knudsen ES, Elsaleh H, Fluge Ø, Vonen B, Myrvold HE, Leh S, Tveit KM, Pestell RG, Dahl O.

Expression of cyclin D1a and D1b as predictive factors for treatment response in colorectal cancer.  
Manuscript Innsend

Balteskard L, Dahl O, Guren MG, Haraldsen M, Strickert T, Hoff Wanderås E, Heikkilä IE, Hellebust TP, Frykholm G.

Faglige anbefalinger for behandling av analcancer.  
Strålevernrapport 2011:5, Statens Strålevern, Oslo, 1-34.

Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sørbye H, Pyyrhonen S, Sigurdsson F, Kure E, Ikdal T, Skovlund E, Fokstuen T, Hansen F, Hofslie E, Birkemeyer E, Johnsson A, Starkhammar H, Ylmas M, Keldsen N, Erdal AB, Dajani O, Dahl O, Christoffersen T.

Phase III trial of cetuximab with continuous or intermeittent fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX  
J Clin Oncol In Press 2011

Bentzen AG, Guren MG, Wanderås EH, Frykholm G, Tveit KM, Wilsgaard T, Dahl O, Balteskard I.

Chemoradiotherapy of anal carcinoma: Survival and recurrence in an unselected national cohort.  
Int J Rad Oncol Biol Phys In Press 2011

Forskningsprosjekt 911302

## **BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration -2 (BOOST-2)**

Prosjektansvarlig: **Kenneth Dickstein** (kenneth.dickstein@med.uib.no), Helse Stavanger HF

---

### **Stamceller ved akutt hjerteinfarkt (BOOST-2).**

**Evaluering av autolog transfusjon av beinmarg til en infarkt-relatert koronararterie for å forbedre myokard funksjon etter akutt infarkt med vellykket revaskularisering. En internasjonal studie initiert og ledet av Universitetet i Hannover.**

Tidligere studier av autologe stamceller tilført den infarkt-relaterte koronararterien 5-10 dager etter vellykket akutt revaskularisering har demonstrert en viss effekt på utviklingen av post-infarkt hjertesvikt. Disse studiene var ikke designet til å forklare virkningsmekanismene som måtte være involvert. BOOST-2 skal teste ut dobbelt-blindet randomisert behandling med autologe stamceller i 4 aktive armer; høy og lav dose, med bestrålte eller ubestrålte stamceller i hver av disse doseringene. Det inngår også en placebo-arm der deltakerne får tilført et produkt fra veneblod. Totalt 210 deltakere med første gangs akutt infarkt og en enkelt okkludert koronararterie skal inkluderes internasjonalt, hvorav ca. 15-20 i Norge. Studien skal forsøke å kartlegge om effekten av behandlingen skyldes parakrin aktivitet i stamcellene, eller hvorvidt stamcellene faktisk også slår seg ned i hjertemuskelen og på den måten bidrar til nydanning av vev.

Studien skulle startet rekrutteringen av deltakere i Norge i 2006, men oppstarten måtte utsettes som følge av at EU-direktivet om celle- og vevsbehandling ble implementert på meget kort varsel i april 2006. Etter tidkrevende korrespondanse med godkjenningsinstansene endte man opp med å utvikle prosedyrene for produksjon av stamcellene i samarbeid med ExVivo-laboratoriet ved Rikshospitalet, mens pasientene rekrutteres og behandles ved Stavanger Universitetssjukehus.

Studien rekrutterer hjertepasienter i akutfasen med utbredt infarkt. Beinmarg hentes ut fra deltakerens hoftekam 5-7 dager post-infarkt, fraktes fra Stavanger til Oslo for prosessering, og deretter tilbake til Stavanger for bruk i studiebehandlingen innen 24 timer. Deltakerne følges opp i 18 måneder med blodprøver, ultralyd og kardial MR-undersøkelse umiddelbart før behandlingen og ved 6 og 18 måneder etter behandlingen.

Studien mottok omsider den siste formelle godkjenningen fra Helsedirektoratet datert 26. okt. 2007. Første pasient ble rekruttert 22. november og behandlet 28. november 2007.

Sommeren 2008 måtte studien gjøre et 3-måneders opphold i rekrutteringen på grunn av at Helsedirektoratet krevde ny godkjenning av alle laboratorie-enheter som arbeider med cellebehandling. Dette forsinket rekrutteringen nok en gang.

Imidlertid har prosjektet deretter gått veldig bra fremover på tross av meget krevende logistikk og organisering i samarbeidet mellom Stavanger Universitetssjukehus og Rikshospitalet. Pr 31. desember 2010 har 22 kandidater gjennomgått innledende undersøkelser for studien, og 15 deltakere er vellykket inkludert og behandlet. Internasjonalt er 153 av 210 planlagte deltakere inkludert.

Helse Vest har bevilget en meget verdifull støtte på totalt kr 900.000,- over årene 2006 – 2009 samt en ekstraordinær bevilging på kr 250.000,- for 2010. Dessuten har den internasjonale koordinatoren Universitetet i Hannover bevilget et tilskudd på kr 45.000,- per fullført deltaker fra og med 2010, noe som tilsvarer ca. 50 % av de faktiske kostnadene per pasient. Dermed har Stavanger Universitetssjukehus vært i stand til å fullføre sin del av studien etter opprinnelig målsetning med siste deltaker inkludert i 2011.

Den internasjonale studiegruppen har ikke publisert artikler relatert til dette arbeidet i 2011. Analysene av den pågående studien BOOST-2 vil bli utført etter fullført datainnsamling.



Forskningsprosjekt 911565

## **Disease- and treatment-induced immunomodulation in acute myeloid leukemia (AML)**

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Ersvær** (elisabeth.ersvar@med.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

### **Immunologiske sider ved akutt myelogen leukemi**

**Inflammasjon er foreslått som syvende pilar for kreftutvikling. Immunforsvarscellene i kroppen er involvert i inflammasjonsprosessen; deriblant T lymfocytter. Studier viser at T lymfocytter er viktige for å overleve en kreftsykdom: En tidlig rekonstitusjon av T lymfocytter etter endt cellegift behandling er assosiert med gode prognoser.**

I denne studien ønsker vi å finne ut mer om immunforsvaret (mer spesifikt: T lymfocytter) hos pasienter med akutt myeloid leukemi (AML). AML er en beinmargssykdom hvor det skjer en opphopning av umodne blodceller (kreftceller / leukemiceller) i beinmargen og blodbanen. Studier viser at leukemiceller trolig skiller ut signalstoffer som virker hemmende på T lymfocyt aktivitet og dermed hemmer den naturlige immunresponsen som ville ført til gjenkjennelse av en leukemicelle og fjerning av denne fra kroppen. Det er ikke bare sykdommen i seg selv som påvirker T lymfocytene, også medikamentene som benyttes for å behandle AML påvirker immunforsvaret.

I studien har vi blant annet undersøkt effekt av cellegiftbehandling på T lymfocytter i AML pasienter (Ersvær et al. 2010). Vi har sammenlignet dataene med resultater fra en gruppe pasienter før behandling med cellegift og mot friske blodgivere som en kontrollgruppe. Vi fant forhøyede nivåer av regulatoriske T lymfocytter i både ubehandlede pasienter og cellegift-behandlede pasienter i forhold til friske blodgivere. Derimot fant vi at en annen undergruppe T lymfocytter, Th17 celler, viste seg å ha tilnærmet like relative nivåer i AML pasienter uavhengig av behandlingsstatus og i forhold til referansegruppen. Fra dette konkluderte vi undergrupper av T lymfocytter synes å påvirkes ulikt av AML sykdommen i seg selv og AML behandlingen (cellegift).

Videre har vi sett på hvordan primære humane leukemiceller respondere på cellegift: gir cellegift en proinflammatorisk eller anti-inflammatorisk celledød (Fredly et al. 2011)? Vi konkluderte med at apoptotiske AML celler kan vise fenotypiske karakteristika som er i tråd med immunogen programmert celledød. Men vi fant også stor inter-pasientvariasjon som kan tyde på at calreticulin uttrykk/HSP frisetting er avhengig av individuelle pasient karakteristika heller enn de ulike cellegiftene som var benyttet i forsøket.

Per i dag pågår det blant annet oppsummering og sammenskriving av studier hvor vi har undersøkt immunmodulerende effekt av medikamenter (ATRA, valproat og cytarabine) som inngår i en klinisk fase I/II studie (ved Øystein Bruserud). Preliminær oppsummering av data viser at kombinasjonseffekten av medikamentene påvirker T celler i mye mindre grad enn standard behandling. Videre har vi nylig påbegynt karakterisering av T lymfocytter i stamcelleprodukt (ved stipendiat Guro K. Melve) høstet fra friske donorer. I denne sammenhengen skal også AML resipienter undersøkes.

### **5 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Fredly Hanne, Ersvær Elisabeth, Gjertsen Bjørn-Tore, Bruserud Oystein  
Immunogenic apoptosis in human acute myeloid leukemia (AML): primary human AML cells expose calreticulin and release heat shock protein (HSP) 70 and HSP90 during apoptosis.  
Oncol Rep 2011 Jun;25(6):1549-56. Epub 2011 mar 22  
PMID: 21431284

Akkök Cigdem Akalin, Liseth Knut, Melve Guro Kristin, Ersvær Elisabeth, Hervig Tor, Bruserud Øystein  
Is there a scientific basis for a recommended standardization of collection and cryopreservation of peripheral blood stem cell grafts?  
Cytotherapy 2011 Sep;13(8):1013-24. Epub 2011 apr 20  
PMID: 21504376

Ersvær Elisabeth, Melve Guro Kristin, Bruserud Oystein  
Future perspectives: should Th17 cells be considered as a possible therapeutic target in acute myeloid leukemia patients receiving allogeneic stem cell transplantation?  
Cancer Immunol Immunother 2011 Dec;60(12):1669-81. Epub 2011 okt 12  
PMID: 21989580

Ersvaer Elisabeth, Hatfield Kimberley J, Reikvam Håkon, Bruserud Oystein

Future perspectives: therapeutic targeting of notch signalling may become a strategy in patients receiving stem cell transplantation for hematologic malignancies.

Bone Marrow Res 2011;2011():570796. Epub 2010 okt 4

PMID: 22046566

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley J, Ersvaer Elisabeth, Hovland Randi, Skavland Jørn, Gjertsen Bjørn T, Petersen Kjell, Bruserud Oystein

Expression profile of heat shock proteins in acute myeloid leukaemia patients reveals a distinct signature strongly associated with FLT3 mutation status - consequences and potentials for pharmacological intervention.

Br J Haematol 2011 Dec. Epub 2011 des 13

PMID: 22150087

## **2 forskningspublikasjoner i 2011**

Ersvaer E, Vetås K, Bruserud Ø.

Effects in vitro on T lymphocytes of the antileukemic drugs ATRA, valproic acid and cytarabine.

To be submitted april 2012

\*Bredholt T, \*Ersvaer E, Erikstein BS, Sulen A, Reikvam H, Aarstad HJ, Johannessen A, Vintermyr O, Bruserud Ø, and Gjertsen BT.

Signal transduction in peripheral blood leukocytes following treatment with khat extract, cathinone, cathine and norephedrine.

Submitted to Journal of Leukocyte Biology Dec. 2011

Forskningsprosjekt 911493

## High resolution whole genome association study of aseptic loosening after total hip arthroplasty

Prosjektansvarlig: **Ove Furnes** (ove.furnes@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd.

### Arvelige årsaker til løsning av hofteproteser

**I denne studien studeres arvelige årsaker til løsning av hofteproteser. Pasienter med løse og faste hofteproteser blir spurt om å levere spyttprøver for analysing av DNA. Pasientene rekrutteres fra Nasjonalt register for leddproteser.**

Hofteproteser for behandling av smertefull slitasjegikt i hofteleddet er en etablert, og i de fleste tilfeller svært god behandling. I overkant av 90 % av pasientene med hofteproteser er fortsatt fornøyd med behandlingen 10 år etter operasjonen. Imidlertid må noen pasienter opereres på ny etter en tid på grunn av løsning eller slitasje av protesen. Vi vet en del om hvorfor og hvordan proteser løsner, men vi vet lite om hvorfor dette skjer hos noen pasienter og ikke hos andre. En økt forståelse av løsningsproblemet vil kunne hjelpe oss ytterligere å forbedre behandlingstilbudet. En pågående studie i England identifiserer risikogener for de pasientene som har løse proteser og denne norske delen av studien skal bekrefte disse funnene. Forskerne i England har valgt det norske leddregisteret fordi vi har gode og nesten komplette nasjonale data på hofteprotesepasienter siden 1987.

Pasienter som har gjennomgått revisjonsoperasjon for løs hofteprotese og er rapportert til Nasjonalt register for leddproteser er tilskrevet med spørsmål om å delta i studien. Spyttprøver fra disse pasientene samles inn og DNA analyseres. Prøvene analyseres ved et laboratorium i England (Sanger Institute). En kontrollgruppe med pasienter hvor hofteprotesen er fast analyseres også. Spyttprøver fra ca. 1000 pasienter med løse proteser er sendt til England for DNA analyse i 2010 og ca. 2000 pasienter er rekruttert i kontrollgruppen i løpet av 2011. Midlene til prosjektet er benyttet til innsamling av data og innkjøp av spyttprøver. Det gjenstår nå å analysere prøvene som er svært kostnadskrevenende og det arbeides med å søke penger til dette.

Prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom Nasjonalt register for leddproteser i Helse-Bergen og Universitetet i Sheffield, UK. Forskerne i Sheffield er en del av et større forskningsprosjekt hvor arvelighet ved ulike muskel-skjelettlidelser studeres.

### 6 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Southam Lorraine, Panoutsopoulou Kalliope, Rayner N William, Chapman Kay, Durrant Caroline, Ferreira Teresa, Arden Nigel, Carr Andrew, Deloukas Panos, Doherty Michael, Loughlin John, McCaskie Andrew, Ollier William E R, Ralston Stuart, Spector Timothy D, Valdes Ana M, Wallis Gillian A, Wilkinson J Mark, PubMed.ItemsChoiceType2[], Marchini Jonathan, Zeggini Eleftheria

The effect of genome-wide association scan quality control on imputation outcome for common variants.

Eur J Hum Genet 2011 May;19(5):610-4. Epub 2011 jan 26

PMID: 21267008

Kadar Thomas, Hallan Geir, Aamodt Arild, Indrekvam Kari, Badawy Mona, Skredderstuen Arne, Havelin Leif Ivar, Stokke Terje, Haugan Kristin, Espehaug Birgitte, Furnes Ove

Wear and migration of highly cross-linked and conventional cemented polyethylene cups with cobalt chrome or Oxinium femoral heads: a randomized radiostereometric study of 150 patients.

J Orthop Res 2011 Aug;29(8):1222-9. Epub 2011 feb 25

PMID: 21360584

Espehaug Birgitte, Furnes Ove, Engesæter Lars Birger, Havelin Leif Ivar

Hip arthroplasty in Norway 1989-2008.

Tidsskr Nor Lægeforen 2011 Aug;131(16):1543-8.

PMID: 21866193

Kadar Thomas, Hallan Geir, Aamodt Arild, Indrekvam Kari, Badawy Mona, Havelin Leif Ivar, Stokke Terje, Haugan Kristin, Espehaug Birgitte, Furnes Ove

A randomized study on migration of the Spectron EF and the Charnley flanged 40 cemented femoral components using radiostereometric analysis at 2 years.

Acta Orthop 2011 Oct;82(5):538-44. Epub 2011 sep 6

PMID: 21895504

Lindalen Einar, Havelin Leif I, Nordsletten Lars, Dybvik Eva, Fenstad Anne M, Hallan Geir, Furnes Ove, Høvik Oystein, Röhrli Stephan M

Is reverse hybrid hip replacement the solution?

Acta Orthop 2011 Dec;82(6):639-45. Epub 2011 okt 17

PMID: 21999624

Hallan Geir, Espehaug Birgitte, Furnes Ove, Wangen Helge, Høl Paul J, Ellison Peter, Havelin Leif I

Is there still a place for the cemented titanium femoral stem?

Acta Orthop 2011 Dec. Epub 2011 des 29

PMID: 22206445

**Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen**

Leddproteser

(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Forskningsprosjekt 911574

## **Role of tunneling nanotube-dependent cell-to-cell communication between bone marrow-derived stem cells**

Prosjektansvarlig: **Hans-Hermann Gerdes** (hans-hermann.gerdes@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

---

### **Role of p53 in nanotube-dependent cell-to-cell communication**

**Recent data claim that p53 is the master gene for the induction of tunneling nanotubes (TNTs), the underlying structure of a newly discovered direct route of cell-to-cell communication. We investigated this issue and found that p53-negative mesenchymal stem cells are connected by TNTs and do not form more TNTs upon expression of exogenous p53.**

p53 (also known as protein 53 or tumor protein 53), is a tumor suppressor protein that in humans is encoded by the TP53 gene. p53 is crucial in multicellular organisms, where it regulates the cell cycle and, thus, functions as a tumor suppressor that is involved in preventing cancer. As such, p53 has been described as "the guardian of the genome" because of its role in conserving stability by preventing genome mutation. Interestingly, a recent study reported that activation of p53 in astrocytes, led to an increase in tunneling nanotube (TNT) formation, and conversely, down regulation of p53 blocked TNT formation. From this it was speculated that p53 could be a master gene for TNT formation, which induces the synthesis of these membranous communication channels through activation of Akt, phosphoinositide 3-kinase and mTOR.

Based on the potential significance of this finding for other cell types, we have started a comprehensive investigation on the inductive role p53 in TNT formation. We are focusing on mesenchymal stem cells (MSCs) that can differentiate into a variety of cell types, including: osteoblasts (bone cells), chondrocytes (cartilage cells) and adipocytes (fat cells). Because of this multi-potency, MSCs are of special interest for regenerative medicine. Furthermore, they are central in the regulation of the renewal capability of certain blood stem cells, which involves a complex crosstalk between the latter and mesenchymal blood stem cells in the bone marrow niche. Analysis of MSC-derived, human osteoblastic osteosarcoma SAOS-2 cells, which are p53-negative, revealed that these cells form a significant number of TNTs. Transfection of exogenous p53 into SAOS-2 cells (collaboration with the Gjertsen lab) did not increase this number as compared to transfected control cells expressing only the GFP reporter protein. This suggests that the formation of TNTs in SAOS-2 cells is p53 independent. To further investigate the general role of p53 in TNT formation, we are in the process of analyzing primary mesenchymal stem cells (MSCs) prepared by the Gjertsen lab from p53 knockout mice (p53<sup>-/-</sup>, MDM2<sup>+/+</sup>). Similar to SAOS-2 cells, TNT formation was also found in primary MSCs, which were negative for p53. These typical TNTs, mainly formed by cell dislodgement, were positive for actin and did not contain microtubules. Thus, our data suggest that p53 is not a general master gene for TNT induction.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Wang Xiang, Gerdes Hans-Hermann  
Long-distance electrical coupling via tunneling nanotubes.  
Biochim Biophys Acta 2011 Sep. Epub 2011 sep 9  
PMID: 21930113

#### **2 forskningspublikasjoner i 2011**

Hans-Hermann Gerdes  
Role of tunneling nanotubes in cell-to-cell communication  
Lecture 08.11.2011, EMBL Heidelberg, Germany

Hans-Hermann Gerdes  
Formation and function of tunneling nanotubes  
Lecture 11.09.2011, EMBO Meeting, Vienna, Austria

Forskningsprosjekt 911623

## Cell-cell interactions during apoptosis of cancer cells

Prosjektansvarlig: **Hans-Hermann Gerdes** (hans-hermann.gerdes@biomed.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### Analysis of bystander effects during chemotherapy of cancer

**Although evidence for the killing of cancer cells through drug-induced bystander effects exists, the underlying mechanism(s) remain unclear. By employing microfluidics, we were able to analyze the bystander effect of tamoxifen, a chemotherapeutical drug frequently used in clinical treatment, on breast cancer cell cultures directly by microscopy**

The bystander effect is the indirect inhibition or killing of tumor cells that are adjacent to those directly affected by radiation therapy or pharmacological treatments. In the case of radiation, identified mechanisms underlying bystander effects involve direct cell-cell communication via gap junctions or the release of factors such as cytokines, reactive oxygen species or nitric oxide. In the case of chemotherapy, much less is known about the involved mechanisms due to the difficulty to distinguish between target and bystander cells. This results from the fact that both populations are exposed to the applied drugs. Further problems arise because (i) tumors are composed of different cell clones, which show diverse susceptibility to drugs, (ii) the knowledge as to how these clones interact with each other during chemotherapeutic treatment is limited, (iii) the crosstalk between tumor cells and their microenvironment, e.g. the attraction of fibroblasts by tumor tissue through adhesion molecules or tumor-derived soluble growth factors adds another level of complexity. For the latter case, fibroblasts are thought to promote tumor progression and cancer cell invasion through secretion of growth factors and ECM-degrading proteases. In conclusion, new experimental approaches and strategies are necessary to overcome the limitations of currently used approaches, to unravel the spatial-temporal resolution and the molecular mechanisms of bystander effects.

To get direct insights into bystander effects, we have started to employ microfluidics to analyze bystander responses between cancer cells. In contrast to the traditional practice of culturing cells, microfluidics permits (i) to distinguish between target and bystander cells by controlling their microenvironment and (ii) to discriminate between diffusible and cell contact-dependent cell-to-cell signaling. Furthermore, microfluidics provides an experimental model system to screen conditions and pharmaceutical compounds for their efficiency to produce bystander effects.

To establish the basic protocol for the bystander response analysis, breast cancer MCF-7 cells were seeded into a microfluidic chamber. Then one stripe of cells was pulse-treated with tamoxifen to induce apoptosis. Thereafter, the adjacent cell stripe, which was not treated with tamoxifen, was monitored for bystander effects with TMRM, a fluorescent indicator of apoptosis sensing the mitochondrial membrane potential. This revealed that not only the fluorescence of TMRM in tamoxifen-treated cells decreased but also non-treated cells showed a gradual loss of TMRM fluorescence indicative of bystander-induced apoptosis of cancer cells. This effect was observable already two hours after the pulse-treatment. Our future goal is to analyze if the observed bystander effect depends on soluble or cell-cell contact dependent signaling.

#### 2 forskningspublikasjoner i 2011

Hans-Hermann Gerdes  
Formation and function of tunneling nanotubes  
Lecture 11.09.2011, EMBO Meeting, Vienna, Austria

Hans-Hermann Gerdes  
Role of tunneling nanotubes in cell-to-cell communication  
Lecture 08.11.2011, EMBL Heidelberg, Germany

Forskningsprosjekt 911505

## **Kjernefasilitet for væskestrømscytometri og celle-sortering**

Prosjektansvarlig: **Bjørn Tore Gjertsen** (bjorn.gjertsen@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

---

### **Flow Cytometry Core Unit**

**The Unit is now organized as a formal technology platform at the University of Bergen, and the formal opening will be March , 2012, Gades institute. This is an historical interesting event, reintroducing this vital technology as a core unit in the department that introduced the technology in the 1970 led by Professor OD Lærum.**

An advisory board of active flow cytometry researchers from various departments and research fields including the hospital will secure its development. The Gade Institute has invested personnel, funds and time to secure its operations, and has seamlessly arranged access to the unit for all users.

The unit has contributed to several high impact publications (e.g. McCormack et al. Leukemia 2011), and several manuscripts are prepared for 2012 with potential for high impact publication. The core facility has secured collaborative pharmacodynamics project in international clinical trials. This illustrates a potential for closer collaboration between researchers performing various clinical trials and support from a technology platform.

In 2011 the flow core unit had 876 hours of cell sorting (Aria, acquired jan 2007, upgrade 2011 700 kNOK by University of Bergen) and 774 hours on the analyzer instrument Accuri C6 (acquired oct 2009), 71 hours on the 14 years old analyzer instrument Calibur and 436 hours on the new analyzer instrument Fortessa (acquired in April 2011) financed by University of Bergen, Gades Institute. Time allocation based on users and maintenance: Dept. of Biomed: 44 %, Inst. of Med: 22 %, Gades Inst.: 11 %, HUS: 3 % Commercial users: 8 %, other users: 6 %, maintenance: 5 %.

**General activity:** A 3-day international EU COST financed Phosphoflow workshop was arranged in September by the facility with invited lecturers from Stanford Univ., California, Oslo and Bergen. The unit manager Marianne Enger has been teaching Medical Biology master students Introduction to flowcytometry (BMED320) and has presented the facility at Gades institute, Inst. of Medicine and to the PhD students. She gave a talk at a seminar organized by Gades in November and also at a meeting organized by the Norwegian Society for Immunology, Bergen branch. The manager has attended to a 2-day course on Data Analysis for Flow Cytometry and one international congress about Cytometry. She is the chairman of the Norwegian Society for Flow Cytometry and was responsible for the Norwegian contribution to the Scandinavian Flow Cytometry meeting in Sweden in April 2011.

**Prospects for 2012:** We will work to establish an enhanced service in magnetic sorting (AutoMACS) in a semi-sterile environment. Application for a new NRC AVIT is prepared, including state of the art A high-end flowcytometer coupled to mass spectrometry determination. The previous application autumn 2010 was scored 6 of 7, and a national network was requested. Furthermore, a medium range analyzer is planned, and on a 3-5 years horizon a new high end cell sorter will be needed. Extra- and intra-mural applications will be prepared for this equipment.

The Helse Vest funds will be used to competence build up and advanced training, supplement personnel, cell counter and possible an additional laser. More colors/channels are feasible on the advanced analyzer. The effort in in vivo imaging will be strongly supported by the possibility for cell sorting based on near-infrared dyes, and the possibility for a near-infrared laser under consideration.

There is tentatively planned one advanced user course in September and during a short introduction course.

### **14 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley J, Ersvaer Elisabeth, Hovland Randi, Skavland Jørn, Gjertsen Bjørn T, Petersen Kjell, Bruserud Oystein

Expression profile of heat shock proteins in acute myeloid leukaemia patients reveals a distinct signature strongly associated with FLT3 mutation status - consequences and potentials for pharmacological intervention.

Br J Haematol 2011 Dec. Epub 2011 des 13

PMID: 22150087

---

- Olsnes C, Olofsson J, Aarstad H J  
MAPKs ERK and p38, but not JNK phosphorylation, modulate IL-6 and TNF- $\alpha$  secretion following OK-432 in vitro stimulation of purified human monocytes.  
Scand J Immunol 2011 Aug;74(2):114-25.  
PMID: 21388428
- Svendsen Agnete, Verhoeff Joost J C, Immervoll Heike, Brøgger Jan C, Kmiecik Justyna, Poli Aurelie, Netland Inger A, Prestegarden Lars, Planagumà Jesús, Torsvik Anja, Kjersem Anneli Bohne, Sakariassen Per Ø, Heggdal Jan I, Van Furth Wouter R, Bjerkvig Rolf, Lund-Johansen Morten, Enger Per Ø, Felsberg Joerg, Brons Nicolaas H C, Tronstad Karl J, Waha Andreas, Chekenya Martha  
Expression of the progenitor marker NG2/CSPG4 predicts poor survival and resistance to ionising radiation in glioblastoma.  
Acta Neuropathol 2011 Oct;122(4):495-510. Epub 2011 aug 24  
PMID: 21863242
- Hegen Anja, Blois Anna, Tiron Crina E, Hellesøy Monica, Micklem David R, Nör Jacques E, Akslen Lars A, Lorens James B  
Efficient in vivo vascularization of tissue-engineering scaffolds.  
J Tissue Eng Regen Med 2011 Apr;5(4):e52-62. Epub 2010 sep 23  
PMID: 20865694
- Karlsen M, Hovden A-O, Vogelsang P, Tysnes B B, Appel S  
Bromelain treatment leads to maturation of monocyte-derived dendritic cells but cannot replace PGE2 in a cocktail of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and PGE2.  
Scand J Immunol 2011 Aug;74(2):135-43.  
PMID: 21449940
- Lied Gülen A, Vogelsang Petra, Berstad Arnold, Appel Silke  
Dendritic cell populations in patients with self-reported food hypersensitivity.  
Int J Gen Med 2011;4():389-96. Epub 2011 mai 15  
PMID: 21625415
- Szyszkowski E A, Brun J G, Skarstein K, Peck A B, Jonsson R, Brokstad K A  
Phenotypic diversity of peripheral blood plasma cells in primary Sjögren's syndrome.  
Scand J Immunol 2011 Jan;73(1):18-28.  
PMID: 21128999
- Hovden Arnt-Ove, Karlsen Marie, Jonsson Roland, Aarstad Hans Jørgen, Appel Silke  
Maturation of monocyte derived dendritic cells with OK432 boosts IL-12p70 secretion and conveys strong T-cell responses.  
BMC Immunol 2011;12():2. Epub 2011 jan 5  
PMID: 21208424
- Szyszkowski Ewa A, Skarstein Kathrine, Jonsson Roland, Brokstad Karl A  
Distinct phenotypes of plasma cells in spleen and bone marrow of autoimmune NOD.B10.H2b mice.  
Autoimmunity 2011 Aug;44(5):415-26. Epub 2011 feb 21  
PMID: 21332424
- Golebiewska Anna, Brons Nicolaas H C, Bjerkvig Rolf, Niclou Simone P  
Critical appraisal of the side population assay in stem cell and cancer stem cell research.  
Cell Stem Cell 2011 Feb;8(2):136-47.  
PMID: 21295271
- Wang Jian, Svendsen Agnete, Kmiecik Justyna, Immervoll Heike, Skaftnesmo Kai Ove, Planagumà Jesús, Reed Rolf Kåre, Bjerkvig Rolf, Miletic Hrvoje, Enger Per Øyvind, Rygh Cecilie Brekke, Chekenya Martha  
Targeting the NG2/CSPG4 proteoglycan retards tumour growth and angiogenesis in preclinical models of GBM and melanoma.  
PLoS One 2011;6(7):e23062. Epub 2011 jul 29  
PMID: 21829586
- Wang J, Daphu I, Pedersen P-H, Miletic H, Hovland R, Mørk S, Bjerkvig R, Tiron C, McCormack E, Micklem D, Lorens J B, Immervoll H, Thorsen F  
A novel brain metastases model developed in immunodeficient rats closely mimics the growth of metastatic brain tumours in patients.  
Neuropathol Appl Neurobiol 2011 Feb;37(2):189-205.  
PMID: 20819169
- Sapkota Dipak, Costea Daniela Elena, Blø Magnus, Bruland Ove, Lorens James B, Vasstrand Endre N, Ibrahim Salah O  
S100A14 inhibits proliferation of oral carcinoma derived cells through G1-arrest.  
Oral Oncol 2011 Oct. Epub 2011 okt 25  
PMID: 22032898
- McCormack E, Haaland I, Venås G, Forthun R B, Huseby S, Gausdal G, Knappskog S, Micklem D R, Lorens J B, Bruserud O, Gjertsen B T  
Synergistic induction of p53 mediated apoptosis by valproic acid and nutlin-3 in acute myeloid leukemia.  
Leukemia 2011 Nov. Epub 2011 nov 8  
PMID: 22064349

### 1 forskningspublikasjon i 2011

- Skavland J, Jørgensen KM, Hadziavdic K, Hovland R, Jonassen I, Bruserud Ø, Gjertsen BT.  
Specific cellular signal-transduction responses to in vivo combination therapy with ATRA, valproic acid and theophylline in acute  
Blood Cancer J. 2011; 1, e4 (doi:10.1038/bcj.2011.2)



Forskningsprosjekt 911572

## **A translational approach to targeted treatment of diabetes: a node on structural and functional aspects of diabetes-associated proteins**

Prosjektansvarlig: **Lise Bjørkhaug Gundersen** (mpelb@pedi.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

### **Strukturelle og funksjonelle studier på diabetes proteiner.**

**Diabetes er en vanlig sykdom og med sterk global økning i forekomst. Der finnes mange typer diabetes, inkludert monogen diabetes, hvor MODY (maturity-onset diabetes of the young) er mest utbredt.**

En genetisk diagnose er viktig både for bekreftelse av en klinisk diagnose og for målrettet behandling av sykdom. Hvorvidt en mutasjon hos en pasient er patogen (sykdomsfremkallende) kan noen ganger være vanskelig å evaluere. Det er derfor viktig å undersøke om mutasjonen endrer funksjonen til proteinet (funksjonelle studier) og dermed kunne identifisere den molekylære årsak til diabetessykdom hos pasienten. Slike funksjonelle studier kan også gi verdifull informasjon vedrørende nye områder for målrettet behandling.

Vår funksjonelle node er lokalisert til diabetesgruppen i Bergen og vårt hovedfokus er strukturelle og funksjonelle studier av diabetes-assosierte mutasjoner funnet hos pasienter i det norske MODY-Registeret. I dag er 11 forskjellige typer MODY-diabetes (MODY1-11) oppdaget. De fleste av disse er sjeldne og kun oppdaget i få familier. De tre mest vanlige formene er MODY1, MODY3 (forårsaket av mutasjoner i henholdsvis transkripsjonsfaktorene HNF4A og HNF1A) og MODY2, eller GCK-MODY (mutasjoner i glukosesensoren glukokinase). Mer enn 600 forskjellige GCK-MODY mutasjoner er hittil identifisert på verdensbasis. Ettersom enzymet glukokinase ansees som et attraktivt behandlingsmål for type 2 diabetes, så er det nødvendig å karakterisere enzymets normale funksjon, for å kunne si noe om hvordan pasientmutasjoner påvirker enzymets aktivitet, stabilitet, lokalisering og modifisering.

Nedsatt funksjon av glukokinase og de andre MODY-proteinene forøvrig medfører til nedsatt utskillelse av kroppens eget insulin. For å finne nye områder for målrettet behandling av MODY-type diabetes så søker forskningsnoden etter nye cellulære mekanismer for regulering av hvert enkelt av de involverte MODY-proteinene. Gruppen har identifisert flere nye slike reguleringsmekanismer som involverer modifiseringer av proteinene på et posttranslasjonelt nivå. En av disse modifiseringene, SUMOylering, har vist seg å påvirke aktiviteten og stabiliteten til glukokinase enzymet og kan således spille en viktig rolle i reguleringen av cellens insulinsekresjon. Slik informasjon kan være nyttig i forskning rettet mot glukokinase som behandlingsmål for diabetes generelt (type 2 diabetes).

Andre prosjekterelaterte forskningspublikasjoner 2011:

SUMOylation of pancreatic glucokinase regulates its cellular stability and activity  
Ingvild Aukrust, Lise Bjørkhaug, Janne Molnes, Wilhelm Haas, Steven P. Gygi, Oddmund Søvik, Torgeir Flatmark, Rohit N. Kulkarni and Pål R. Njølstad.  
EASD-meeting, Bratislava, Slovakia.

GCK-MODY associated with protein misfolding, cellular self-association and degradation  
Maria Negahdar, Ingvild Aukrust, Bente B. Johansson, Janne Molnes, Anders Molven, Oddmund Søvik, Rohit N. Kulkarni, Torgeir Flatmark, Pål R. Njølstad and Lise Bjørkhaug.  
EASD-meeting, Bratislava, Slovakia.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Molnes Janne, Teigen Knut, Aukrust Ingvild, Bjørkhaug Lise, Søvik Oddmund, Flatmark Torgeir, Njølstad Pål Rasmus  
Binding of ATP at the active site of human pancreatic glucokinase--nucleotide-induced conformational changes with possible implications for its kinetic cooperativity.  
FEBS J 2011 Jul;278(13):2372-86. Epub 2011 mai 31  
PMID: 21569204

Johansson Bente B, Torsvik Janniche, Bjørkhaug Lise, Vesterhus Mette, Ragvin Anja, Tjora Erling, Fjeld Karianne, Hoem Dag, Johansson Stefan, Ræder Helge, Lindquist Susanne, Hernell Olle, Cnop Miriam, Saraste Jaakko, Flatmark Torgeir, Molven Anders, Njølstad Pål R

Diabetes and pancreatic exocrine dysfunction due to mutations in the carboxyl ester lipase gene-maturity onset diabetes of the young (CEL-MODY): a protein misfolding disease.  
J Biol Chem 2011 Oct;286(40):34593-605. Epub 2011 jul 22  
PMID: 21784842

**Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen**

Barne- og ungdomsdiabetes  
(Registeret gir kun supplerende opplysninger.)

## Regulering av AMPA-reseptorer ved hyperglykemi i retina

Prosjektansvarlig: **Espen Hartveit** (espen.hartveit@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

---

**Diabetes mellitus (sukkersyke) er en viktig årsak til alvorlig sykdom og død og kan affisere en rekke forskjellige organsystemer. En konsekvens av diabetes, diabetisk retinopati, affiserer øyets netthinne (retina) og er en av de viktigste årsaker til blindhet blant ellers arbeidsføre voksne i den vestlige verden.**

Følgetilstanden diabetisk retinopati har tradisjonelt vært oppfattet som en mikrovaskulær sykdom, dvs. en konsekvens av sykelige forandringer i netthinnens blodkar. Imidlertid er det i økende grad holdepunkter, både fra kliniske og eksperimentelle studier, for en dysfunksjon av nervecellene i netthinnen. Rent tidsmessig inntreffer dette forut for de sykelige forandringene i netthinnens blodkar som kan påvises i seinere stadier av sykdommen. Denne dysfunksjonen ser ut til å være forbundet med endringer i den glutamaterge nevrotransmisjonen i netthinnen, dvs. den signalformidlingen mellom nerveceller som bruker signalstoffet glutamat. Det meste av den raske synaptiske transmisjonen i netthinnen, som ellers i sentralnervesystemet, medieres av ionotrope glutamatreseptorer av AMPA-typen. I laboratorieforsøk med bruk av cellekulturer fra netthinnen, er det nylig blitt vist at forhøyet konsentrasjon av glukose fører til forandringer i mønsteret av AMPA-reseptorer i nervecellene og endret permeabilitet for kalsium. Spesielt interessant er holdepunktene for en økt forekomst av en bestemt reseptortype, den såkalte GluR-B (GluR2) som har stor betydning for en serie viktige funksjonelle egenskaper ved AMPA-reseptorene, inkludert reseptorenes permeabilitet for kalsium. Hovedmålet for prosjektet har vært å undersøke om tilsvarende forandringer finner sted i intakt nervevev i netthinnen.

For å undersøke dette utførte vi elektrofysiologiske undersøkelser for å måle kalsiumpermeabiliteten til AMPA-reseptorer uttrykt av en spesifikk nervecelle i netthinnen. Dette er den såkalte All amakrincellen som spiller en sentral rolle i et nettverk av nerveceller som formidler lys-mørke adaptasjon og som finnes hos alle pattedyr, inkl. mennesket. Målingene ble utført på celler både fra normale, friske rotter og fra rotter med diabetes mellitus (indusert vha. injeksjon av det kjemiske stoffet streptozotocin). I tråd med resultatene fra cellekulturstudiene viste AMPA-reseptorene fra dyr med indusert diabetes mellitus en tydelig reduksjon i permeabiliteten for kalsium. Dette tyder på at diabetes vil medføre redusert innstrømning av kalsium i All amakrinceller. Når dyrene med diabetes mellitus ble behandlet med insulin, førte dette til normalisering av AMPA-reseptorenes kalsiumpermeabilitet. Disse funnene var av stor betydning fordi de viste at endringer i reseptorene for det viktige signalstoffet glutamat kan forekomme i intakt vev og ikke bare i et cellekultursystem. Metodene som ble brukt til måling av AMPA-reseptorenes kalsiumpermeabilitet undersøker reseptorer lokalisert på cellelegemet til All amakrincellene. Fordi cellene ikke, eller kun i svært liten grad, mottar synaptisk input fra glutamaterge nerveceller på cellelegemet, antar vi at AMPA-reseptorene her er såkalte ekstrasynaptiske reseptorer (med ukjent funksjon). For å undersøke om tilsvarende forandringer av AMPA-reseptorer også finner sted for reseptorene som er lokalisert i synapsene på All amakrincellene, og som er ansvarlig for å formidle input fra andre nerveceller, må man benytte andre metoder. I løpet av 2011 har vi utført eksperimenter der vi har registrert spontane eksitatoriske, postsynaptiske strømmer (såkalte "spontane EPSCer") i All amakrinceller, både hos kontrolldyr og hos dyr med eksperimentelt indusert diabetes mellitus. Målet med disse forsøkene er å funksjonelt isolere synaptiske fra ekstrasynaptiske reseptorer. Arbeidet med analyse av slike data er svært tidkrevende og pågår fortsatt. Så langt tyder resultatene på at diabetes mellitus fører til endring av synaptiske reseptorer på All amakrinceller, men det er også holdepunkter for mer omfattende endringer av reseptorer i nettverket av nerveceller i netthinnen.

Parallelt med arbeidet beskrevet ovenfor, har vi fortsatt arbeidet med å få til kombinerte eksperimenter med elektrofysiologisk registrering og måling av intracellulær kalsiumdynamikk i All amakrinceller ved hjelp av multifoton-mikroskopi.

Forskningsprosjekt 911554

## Genome wide imaging genetics on the Betula cognition sample

Prosjektansvarlig: **Stephanie Le Hellard** (stephanie.hellard@med.uib.no), Helse Bergen HF

---

**We have collected the phenotypes (brain images) and the genotypes (2 million variants) for 370 individuals. We have performed the quality controls of the datasets and developed new analytical tools. We will carry and interpret the genetic analyses this year.**

The aim of this project is to identify genetic factors implicated in the organization of the brain and its functioning under memory tasks. This project brings the unique expertise in imaging from the BETULA group in Umeå, Sweden and in large-scale genetic studies from the Einar Martens group for biological psychiatry in Bergen.

Although the financing from Helse Vest for this project was paused during the year 2011, during this year the 2 groups have worked independently on collecting their dataset. The Umeå group has collected brain-imaging data for morphometry, white matter tracts and performance during a memory task on the 370 individuals of the study. The Bergen group has collected the genotyping for 2 million genetic variants dispersed genome wide.

The main challenges in project with such high dimensions of data are in the analyses of this data. On one hand the phenotypes can comprise millions of variables and on the other hand the genotypes also comprise millions of data points. It is essential first of all to have a very clean dataset and it is therefore important to take the time necessary for high quality check of the data, which is what both groups have been doing in parallel this year on each dataset. In addition, both groups have developed analytical tools to allow high dimension genotype analysis of imaging phenotypes, and gene based genome wide analyses (manuscript in preparation Nyberg et al. and manuscript submitted Christoforou et al.). Both groups have thus worked towards the optimal preparation of the datasets for the genetic analyses that will take place in the beginning of 2012.

In 2011, the two groups have met on several occasions to discuss the strategy and the design of the study. Both groups have participated in the "Imaging and Cognition Genetics" meeting held in Os, Hordaland in June. Both groups are also active members of the Centre of Advanced Studies at the Norwegian Academy of Science project led by Ivar Reinvang in this academic year. In the frame of this collaboration, we have also performed analyses of genetic factors implicated in the performance at a visual attention test. The results of these analyses are currently being written for publication.

The year 2012 will thus be a key year for this project as we will see the work done in parallel by the 2 groups coming to the realization of the analyses.

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Kauppi Karolina, Nilsson Lars-Göran, Adolfsson Rolf, Eriksson Elias, Nyberg Lars  
KIBRA polymorphism is related to enhanced memory and elevated hippocampal processing.  
J Neurosci 2011 Oct;31(40):14218-22.  
PMID: 21976506

Davies G, Tenesa A, Payton A, Yang J, Harris S E, Liewald D, Ke X, Le Hellard S, Christoforou A, Luciano M, McGhee K, Lopez L, Gow A J, Corley J, Redmond P, Fox H C, Haggarty P, Whalley L J, McNeill G, Goddard M E, Espeseth T, Lundervold A J, Reinvang I, Pickles A, Steen V M, Ollier W, Porteous D J, Horan M, Starr J M, Pendleton N, Visscher P M, Deary I J  
Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic.  
Mol Psychiatry 2011 Oct;16(10):996-1005. Epub 2011 aug 9  
PMID: 21826061

Forskningsprosjekt 911490

## **Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MR imaging**

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psybp.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

**Prosjektet er knyttet opp til å avdekke de nevronale korrelater til hørselshallusinasjoner ved schizofreni med hjelp av fMRI teknikk. Hørselshallusinasjoner er det mest fremtredende enkeltsymptom ved schizofreni og å forstå de underliggende nevronale mekanismer vil derfor kunne ha betydning for diagnostikk og behandling.**

Prosjektet har i 2011 undersøkt cirka 25 pasienter og like mange friske kontrollpersoner. Deltakerne undersøkes med fMRI teknikk der de blir eksponert for enkle hørselsstimuli, stavelse-lyder, som normalt vil aktivere områder i temporallappene som også er områder for språkpersepsjon. Hypotesen er at hørselshallusinasjoner er perseptuelle fenomener som oppstår i de samme områder grunnet nevronal abnormalitet. I 2011 har vi avdekket et interessant "paradoks" (Kompus et al., *Neuropsychologia*, 2011) i det at pasienter som hallusinerer får en spontan aktivering i språkområder i venstre temporallapp, hvilket er å forvente om hallusinasjoner er språklige feil-persepsjoner. Det paradoksale er at slike pasienter ikke får aktivering i de samme områder når et auditivt stimulus presenteres, hvilket er kontrært til hva en kunne forvente. Vi jobber nå videre med å forstå hva som forårsaker "paradokset" og om kognitive faktorer som oppmerksomhet kan være medierende faktorer for å forklare paradokset. Et annet funn som er blitt gjort i 2011 er at grad av frekvens og intensitet i hørselshallusinasjoner korrelerer negativt med aktivering i temporale og frontale områder i hjernen, som styrer språkpersepsjon og kognitive faktorer. Med andre ord, jo mer intense og frekvente hallusinasjoner er dess mindre er aktivering til et auditivt språkstimulus. Det kan derfor virke som om hørselshallusinasjoner "shut down" persepsjon av ytre språkstimuli, noe som også kan forklare "paradokset". En viktig detalj i korrelasjonsanalysene er at grad av intensitet og frekvens av negative symptomer, som emosjonell avflatning, ikke korrelerer med grad av aktivering eller med atferdsdata. Korrelasjonsdata vil bli publisert i 2012.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Hugdahl Kenneth

Fifty years of dichotic listening research - still going and going and....

*Brain Cogn* 2011 Jul;76(2):211-3. Epub 2011 apr 5

PMID: 21470754

Kompus Kristiina, Westerhausen René, Hugdahl Kenneth

The "paradoxical" engagement of the primary auditory cortex in patients with auditory verbal hallucinations: a meta-analysis of functional neuroimaging studies.

*Neuropsychologia* 2011 Oct;49(12):3361-9. Epub 2011 aug 22

PMID: 21872614

### **2 forskningspublikasjoner i 2011**

Løberg, E-M, Jørgensen, H.A., Nygård, M., Berle, J O, Hugdahl, K.

Cannabis use and brain functioning in schizophrenia: an fMRI study

*Schizophrenia Bulletin* 2011 37S1 144-145

Kenneth Hugdahl

Imaging og psykiske lidelser - Noen refleksjoner

*BestPractice* 2011, 2, 8-15

Forskningsprosjekt 911488

## **Hypotermi-indusert inflammasjon med øket kapillær permeabilitet og organdysfunksjon: Effekt av anti-inflammatorisk intervensjon i en dyremodell med etablert hypotermi.**

Prosjektansvarlig: **Paul Husby** (paul.husby@kir.uib.no), Helse Bergen HF

---

**Prosjektet har studert mikrovaskulær væske- og proteinlekkasje med ødemdannelse relatert til hypotermiindusert inflammasjon i en dyreeksperimentell modell (gris). Ulike farmakologiske intervensjoner er studert i hypoterme dyr med og uten bruk av CPB.**

Forskningsgruppen har arbeidet med ulike problemstillinger relatert til klinisk og eksperimentell hypotermi. Hovedfokus i aktuelle periode har vært spesielt rettet mot kuldeinduserte væskefysiologiske forandringer ved A: hypoterm CPB og B: aksidentell / terapeutisk hypotermi. Fra tilgjengelig litteratur fremkommer divergerende data rundt hypotermi-indusert inflammasjon. Dette har vært spesielt fokusert i våre studier hvor vi har studert nivåendringer av ulike pro-inflammatoriske og anti-inflammatoriske cytokiner under hypotermi.

I egne serier har vi studert mikrovaskulær integritet / permeabilitet under kjøling og stabil hypotermi med og uten anti-inflammatorisk intervensjon (insulin).

Data fra disse studiene er bearbeidet og under publisering. Våre funn avkrefter tilstedeværelsen av en uttalt kuldeindusert inflammasjons-aktivering. Således synes ikke insulin å ha modulerende effekt på den økte mikrovaskulære væskelekkasje en ser ved hypotermi / hypoterm CPB.

I videre studier av kuldeindusert væskelekkasje har vi undersøkt effekten av  $\beta$ 2-adrenergic stimulation.  $\beta$ 2-adrenergika har stabiliserende effekter på endothelial permeabilitet via cAMP. Resultatene av disse studier er nettopp sendt ut for vurdering mht. publisering og ble gjennomført i modell med hypoterm CPB.

I samme modell har vi senest nettopp avsluttet studier på kapillær lekkasje relatert til anvendt anestesiteknikk hvor vi sammenligner isoflurane anestesi med kjent TIVA -regime (propofol). Isoflurane er rapportert å kunne gi redistribusjon av krystalloid bolusinfusjon til det ekstravaskulære rom (Anesthesiology, 2003;98:670-81). Resultatene er under bearbeidelse.

Forskningsprosjekt 911689

## **Myokardproteksjon og post-iskemisk hjertefunksjon ved reperfusjon etter kardioplegisk hjertestans, etter akutt hjerteinfarkt og ved ustabil koronarsyndrom**

Prosjektansvarlig: **Rune Haaverstad** (rune.haaverstad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

### **Hjertefunksjon ved reperfusjon og farmakologisk intervensjon**

**Hovedfokus er å studere hjertefunksjonen ved farmakologiske intervensjoner ved iskemi og reperfusjon. I tre klinisk relevante dyremodeller simuleres; a) hjerteoperasjon med kardiopulmonal bypass, kardioplegisk hjertestans og reperfusjon, b) PCI-behandling med reperfusjon etter akutt koronarokklusjon og c) PCI-behandling ved ustabil angina pectoris.**

Pasienter med hjertekrampe (angina pectoris) behandles ofte primært med utblokking (PCI) og innsetting av en armering (stent) på grunn av forsnævninger i en eller flere av hjertets karansarterier. Sammen med medikamentell oppløsning av en blodpropp (trombolyse) i kransarteriene, har akutt utblokking og stenting bidratt til å redusere dødeligheten og minske risikoen for alvorlig hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt. Ved hjerteoperasjoner der en bruker hjerte-lungemaskin, beskyttes hjertet mot skade og stanses midlertidig, og starter opp igjen når blodsirkulasjonen gjenopprettes.

Dyreeksperimentelt er det vist at gjenoppretting av sirkulasjon og tilførsel av oksygen etter en tids avstenging av blodstrømmen til deler av hjertet (truende infarkt) eller hele hjertet (bypassoperasjon), paradoksalt nok, også kan skade hjertemuskelen. Dette kan resultere i en forbigående (timer til dager) reduksjon av funksjonen i den affiserte hjertemuskelen som kan bli kritisk og øke sjansene for komplikasjoner. Programmert celledød (apoptose) har vært knyttet til denne funksjonsnedsettelsen. I tre klinisk relevante dyremodeller med gjenoppretting av sirkulasjon og oksygentilførsel til hjertemuskelen, studeres global venstre ventrikkelfunksjon med trykk-volumsløyfer og lokal funksjon med avansert ultralydteknologi med vevshastighet og -tøyning (strain). Funksjonen relateres til lokal blodstrøm (mikrokuleteknikk) og til graden av apoptotisk celledød (Western blot) i hjertevevet.

Esmolol er en beta-blokker som har en ultrakort (ca. 9 min) halveringstid og kunne tenkes å gi optimal beskyttelse både mot iskemi- og mot reperfusjonsskade, men uten negativ påvirkning av hjertet etter at maskinavgang ved kardiopulmonal bypass og kardioplegisk hjertestans. Foreløpige resultater fra en nylig avsluttet studie viser at esmolol gitt direkte sammen med blodkardioplegi bedrer hjertefunksjonen i tiden etter 100 minutter kardioplegisk hjertestans. Carvedilol er en  $\alpha$ - og  $\beta$ -blokker også med anti-oksydant effekt, som ville være gunstig for å begrense reperfusjonsskade. Denne studien er nylig påbegynt.

Videre har vi vist at tilskudd av insulin-lignende vekstfaktor-II (IGF-II) i forbindelse med repeterte infusjoner av blodkardioplegi bedrer kontraktiliteten og reduserer graden av apoptotisk myokardskade 3 timer etter reperfusjon. Vi har også gjort ferdig det eksperimentelle arbeidet til en forsøksserie med 40 og 60 min koronar okklusjon med insulin og IGF-II etterfulgt av reperfusjon med hovedfokus på infarktstørrelse, lokal sirkulasjon og funksjon i hjertemuskelen. Prosjektet tar sikte på å danne grunnlag for to PhD-grader; for overlege Pirjo-Riitta Salminen innen utgangen av 2012 og for cand.med Geir Olav Dahle innen 2013.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Salminen Pirjo-Riitta, Jonassen Anne Kristin, Aarnes Eva-Katrine, Moen Chistian Arvei, Stangeland Lodve, Eliassen Finn, Kongsvik Ruth, Matre Knut, Haaverstad Rune, Grong Ketil  
Antiapoptotic intervention in repeated blood cardioplegia: a porcine study of myocardial function.  
Ann Thorac Surg 2011 Mar;91(3):784-91.  
PMID: 21352998

### **2 forskningspublikasjoner i 2011**

Dahle, Geir Olav; Salminen, Pirjo-Riitta; Moen, Christian Arvei; Kongsvik, Ruth; Eliassen, Finn; Matre, Knut; Jonassen, Anne K.; Haaverstad, Rune; Grong, Ketil.  
Esmolol added to cold repeated oxygenated blood cardioplegia may increase cardiac function the first hours after declamping. Annual Meeting of the Scandinavian Society for Research in Cardiothoracic Surgery (SSRCTS); 2011-02-03 - 2011-02-05

Dahle, Geir Olav; Moen, Christian Arvei; Salminen, Pirjo-Riitta; Brekke, Svein; Hjertaas, Johannes J.; Matre, Knut; Grong, Ketil.  
Assessing load independent measures of contractility by pressure-strain loops during acute preload reduction  
The 3rd National PhD Conference in Medical Imaging; 2011-11-21 - 2011-11-22

**1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Tord Fanneløp

A porcine model for studies of cardioplegia

Disputert: November 2011

Hovedveileder: Leidulf Segadal



Forskningsprosjekt 911686

## **Clinical and translational studies on impulsivity related disorders with emphasis on persistent ADHD**

Prosjektansvarlig: **Jan Haavik** (jan.haavik@biomed.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

---

### **ADHD og andre beslektede lidelser med nedsatt impulsregulering**

**ADHD (hyperkinetisk forstyrrelse) er en vanlig diagnose innen barne- og ungdomspsykiatrien. Nyere studier har vist at mange ADHD-pasienter fortsatt har problemer i voksenlivet. Det er et stort behov for mer kunnskap om årsaker og biologiske mekanismer ved denne tilstanden, både hos barn og voksne.**

For å undersøke risikofaktorer og mekanismer for ADHD, etablerte vi i 2005 en tverrfaglig forskningsgruppe, en biobank og et pasientregister for voksne norske ADHD-pasienter, nære familiemedlemmer av pasientene og kontrollpersoner. I 2011 omfattet biobanken kliniske data og biologiske prøver fra nesten 1000 ADHD-pasienter/familiemedlemmer og vel 900 kontroller. Ettersom vi betrakter ADHD som en heterogen tilstand, med flere ulike årsaker og slektskap til andre psykiske lidelser, har vi også innhentet data om tilgrensende tilstander med nedsatt impulsregulering.

Vi har etablert et europeisk/ amerikansk forsknings-konsortium (IMpACT) med 7 andre grupper som har etablert lignende biobanker. Sammen med de andre IMpACT- gruppene har vi i 2011 gjennomført og publisert flere multisenter-studier av genetiske risikofaktorer ved ADHD hos voksne. Resultatene tyder på at det ikke er noe sterk genetisk overlapp mellom ADHD hos voksne og bipolar I-lidelse. En undergruppe av ADHD-pasienter synes dog å ha affektive svingninger som overlapper med det en finner ved bipolar-spektrumlidelser.

Vi har i 2011 studert flere nye kandidatgener for ADHD, som hver for seg synes å ha en moderat effekt ved denne tilstanden. Genetiske (arvelige) faktorer har en betydelig rolle ved ADHD, men ettersom dette er klinisk heterogen og genetisk kompleks lidelse, er det meget krevende å påvise sårbarhetsgener. I 2011 har vi derfor satt i gang flere nye prosjekter for å studere vanlige genetiske polymorfismer hos ADHD-pasienter (assosiasjonsstudier) og lete etter nye, sjeldne markører (DNA-sekvensering). Resultatene av disse studiene vil foreligge i 2012.

Vi har i 2011 publisert to kliniske studier som viser overhyppighet av astma og migrene ved ADHD. Dette kan peke mot felles sårbarhetsfaktorer ved disse tilstandene. I samarbeidsprosjekter har vi ved Magnetisk Resonans-teknologi (MR) vist nedsatt glutamat-nivå i hjernens corpus cingulum og endret struktur av hvit substans i corpus callosum hos voksne ADHD-pasienter. Vi har også vist at visse sjeldne genetiske polymorfismer hos mødre gir økt risiko for ADHD hos barna. I desember 2011 publiserte vi verdens største epidemiologiske studie av pre- og perinatale risikofaktorer hos ADHD, der det ble vist en sterk korrelasjon mellom lav fødselsvekt, prematuritet og persisterende ADHD. Alle disse funnene vil bli fulgt opp med videre studier i 2012 og senere.

I mai 2011 arrangerte vi et internasjonalt symposium i Bergen i regi av IMpACT-gruppen. Dette var også åpningssymposium for "K.G:Jebsen Senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser" (<http://www.uib.no/kgj-npd>), et nyetablert forskingssenter med fokus på årsaksforskning ved ADHD og andre nevropsykiatriske lidelser. I perioden 2011-2015 vil Senteret gjennomføre flere genetiske, cellebiologiske, nevropsykologiske, epidemiologiske, kliniske, og MR-studier for å belyse årsaksforhold og kliniske ytringer av ADHD og tilgrensende tilstander.

Den økonomiske støtten fra Helse-Vest er høyt verdsatt og helt nødvendig for å gjennomføre disse planene.

### **13 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Halmøy Anne, Klungsøyr Kari, Skjærven Rolv, Haavik Jan  
Pre- and Perinatal Risk Factors in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.  
Biol Psychiatry 2011 Dec. Epub 2011 des 24  
PMID: 22200325

Landaas Elisabeth T, Johansson Stefan, Halmøy Anne, Oedegaard Ketil J, Fasmer Ole B, Haavik Jan

---

No association between the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and cyclothymic temperament as measured by TEMPS-A.

J Affect Disord 2011 Mar;129(1-3):308-12. Epub 2010 sep 28  
PMID: 20880592

Landaas E T, Johansson S, Halmøy A, Oedegaard K J, Fasmer O B, Haavik J  
Bipolar disorder risk alleles in adult ADHD patients.

Genes Brain Behav 2011 Jun;10(4):418-23. Epub 2011 feb 18  
PMID: 21276201

Berk Michael, Johansson Stefan, Wray Naomi R, Williams Lana, Olsson Craig, Haavik Jan, Bjerkeset Ottar  
Glutamate cysteine ligase (GCL) and self reported depression: an association study from the HUNT.

J Affect Disord 2011 Jun;131(1-3):207-13. Epub 2011 jan 31  
PMID: 21277635

Fasmer Ole Bernt, Halmøy Anne, Oedegaard Ketil Joachim, Haavik Jan  
Adult attention deficit hyperactivity disorder is associated with migraine headaches.

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2011 Dec;261(8):595-602. Epub 2011 mar 11  
PMID: 21394551

Dramsdaahl Margaretha, Westerhausen René, Haavik Jan, Hugdahl Kenneth, Plessen Kerstin J  
Cognitive control in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.

Psychiatry Res 2011 Aug;188(3):406-10. Epub 2011 mai 6  
PMID: 21549433

Sánchez-Mora Cristina, Ribasés Marta, Casas Miquel, Bayés Mònica, Bosch Rosa, Fernández-Castillo Noelia, Brunso Lucas, Jacobsen Kaya K, Landaas Elisabeth T, Lundervold Astri J, Gross-Lesch Silke, Kreiker Susanne, Jacob Christian P, Lesch Klaus-Peter, Buitelaar Jan K, Hoogman Martine, Kiemeneij Lambertus A L M, Kooij J J Sandra, Mick Eric, Asherson Phil, Faraone Stephen V, Franke Barbara, Reif Andreas, Johansson Stefan, Haavik Jan, Ramos-Quiroga Josep Antoni, Cormand Bru

Exploring DRD4 and its interaction with SLC6A3 as possible risk factors for adult ADHD: a meta-analysis in four European populations.

Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2011 Jul;156B(5):600-12. Epub 2011 mai 18  
PMID: 21595008

Reif Andreas, Nguyen T Trang, Weissflog Lena, Jacob Christian P, Romanos Marcel, Renner Tobias J, Buttenschon Henriette N, Kittel-Schneider Sarah, Gessner Alexandra, Weber Heike, Neuner Maria, Gross-Lesch Silke, Zamzow Karin, Kreiker Susanne, Walitza Susanne, Meyer Jobst, Freitag Christine M, Bosch Rosa, Casas Miquel, Gómez Nuria, Ribasés Marta, Bayés Mónica, Buitelaar Jan K, Kiemeneij Lambertus A L M, Kooij J J Sandra, Kan Cees C, Hoogman Martine, Johansson Stefan, Jacobsen Kaya K, Knappskog Per M, Fasmer Ole B, Asherson Phil, Warnke Andreas, Grabe Hans-Jörgen, Mahler Jessie, Teumer Alexander, Völzke Henry, Mors Ole N, Schäfer Helmut, Ramos-Quiroga Josep Antoni, Cormand Bru, Haavik Jan, Franke Barbara, Lesch Klaus-Peter

DIRAS2 is associated with adult ADHD, related traits, and co-morbid disorders.

Neuropsychopharmacology 2011 Oct;36(11):2318-27. Epub 2011 jul 13  
PMID: 21750579

Lundervold Astri J, Adolfsdottir Steinunn, Halleland Helene, Halmøy Anne, Plessen Kerstin, Haavik Jan  
Attention Network Test in adults with ADHD--the impact of affective fluctuations.

Behav Brain Funct 2011;7():27. Epub 2011 jul 27  
PMID: 21794128

Fasmer Ole Bernt, Halmøy Anne, Eagan Tomas Mikal, Oedegaard Ketil Joachim, Haavik Jan  
Adult attention deficit hyperactivity disorder is associated with asthma.

BMC Psychiatry 2011;11():128. Epub 2011 aug 7  
PMID: 21819624

Kleppe Rune, Martinez Aurora, Døskeland Stein Ove, Haavik Jan  
The 14-3-3 proteins in regulation of cellular metabolism.

Semin Cell Dev Biol 2011 Sep;22(7):713-9. Epub 2011 aug 22  
PMID: 21888985

Franke B, Faraone S V, Asherson P, Buitelaar J, Bau C H D, Ramos-Quiroga J A, Mick E, Grevet E H, Johansson S, Haavik J, Lesch K-P, Cormand B, Reif A

The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review.

Mol Psychiatry 2011 Nov. Epub 2011 nov 22  
PMID: 22105624

Dramsdaahl Margaretha, Erslund Lars, Plessen Kerstin J, Haavik Jan, Hugdahl Kenneth, Specht Karsten  
Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder - a brain magnetic resonance spectroscopy study.

Front Psychiatry 2011;2():65. Epub 2011 nov 23  
PMID: 22131979

## 5 forskningspublikasjoner i 2011

Haavik J

Translational Research In Psychiatry  
European Union Issue 22, 2011

Haavik J

Identification of molecular mechanisms and therapeutic targets in ADHD and related disturbances of impulse regulation  
June 15, 2011, Bergen Bipolar Meeting

Haavik J.

ADHD: from clinical characterization to molecular mechanisms.  
April 5th, 2011 Norwegian Research Network on AD/HD, Moss, Norway.

Haavik J

You can always blame your mother: How maternal genotype contributes to offspring ADHD  
May 26, 2011, 3. World Congress of ADHD, Berlin, Germany

Haavik J, Halmøy A, Hegvik TA, Johansson S

Maternal genotypes as predictors of offspring mental health: the next frontier of genomic medicine?  
Future Neurology November 2011, Vol. 6, No. 6, Pages 731-743

## **2 doktorgrader er avlagt i 2011**

Anne Halmøy

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in adults. Clinical characteristics and pre- and perinatal risk factors

Disputert: Januar 2011

Hovedveileder: Jan Haavik

Margaretha Dramsdahl

Brain lateralization, attention and cognitive control in persistent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

Disputert: Desember 2011

Hovedveileder: Kerstin von Plessen

Forskningsprosjekt 911626

## **Molecular marker and target discovery in prostate cancer by transcriptional reprogramming of prostate cells**

Prosjektansvarlig: **Karl-Henning Kalland** (Kalland@gades.uib.no), Helse Bergen HF

---

### **Omprogrammering av prostata kreftceller**

**Omfattende ny innsikt i molekylære mekanismer for genregulering opnar opp for styrt omprogrammering av prostataceller. Slik omprogrammering kan utnyttast i framtidig kreftbehandling.**

I dette prosjektet er det etablert ein ny eksperimentell modell for stegvis utvikling av prostatakreft. Med utgangspunkt i benigne prostataceller er det over lang tid blitt selektert celletyper med stadig fleire av dei eigenskapane som er typiske for kreftceller. Dette omfattar evne til å vandre raskare og invadere bindevev og lage svulstar og dottersvulstar i forsøksdyr. Genetiske analyser av same type som blir brukt i rettsmedisinen, viser at alle dei svært ulike cellene stammar frå den første godarta cella. Prosjektet har også etablert avanserte metodar som kan avlese i kva grad alle menneskets gener er slått på i dei ulike celletypene. Denne informasjonen er blitt integrert med regulatoriske, såkalla epigenetiske mønster, i regulatorområda for genene. Resultatet er at eit sett av såkalla transkripsjonsfaktorar og regulatoriske RNA molekyl (microRNA) er blitt identifiserte og vil bli brukte til å styre ulike celler i modellen i ønska utviklingsbaner. Det er dette som er meint med omprogrammering, og strategien er i slekt med den som blir brukt for å lage stamceller frå vaksne bindevevsceller. I noverande stadium blir dei aktuelle transkripsjonsfaktorane klonar og introduserte i cellene ved hjelp av retrovirus. Fluorescerande rapporteringsmolekyl blir også introduserte i cellene for å monitorere omprogrammeringa. Hypotesen er at effektiv omprogrammering av gitte celletyper vil kreve heilt spesielle kombinasjonar av fleire ulike transkripsjonsfaktorar, og dette blir no systematisk utprøvd. Så langt har heil eller delvis omprogrammering av EMT programmet lukkast i denne modellen. EMT er ei omfattande omprogrammering som det blir meir og meir klart at kreftsvulstar inne i mennesket utnyttar for å invadere nabovæv og spesielt for å lage dottersvulstar rundt i kroppen. Det ser ut til at kreftceller kan gjennomgå fleire sykklar av EMT programmering og tilbakeprogrammering i løpet av den tida kreft utviklar seg og spreier seg rundt i organismen. Nye behandlingsprinsipp som grip inn i denne omfattande programmeringa, er eit grunnlag for ny kreftbehandling. Andre sett av transkripsjonsfaktorar blir tilsvarande systematisk utprøvd for å styre andre kreftrelevante genprogram i prostatacellene. Grunntanken er at ein må demonstrere kontrollen med genprogrammering ved faktisk å klare å forandre celler i ønska utviklingsretningar, og at dette er enklast å meistre i ein eksperimentell cellekulturmodell i første omgang. Seinare er målet å klare det same i dyremodell og deretter selektere det som kan utviklast mot ny kreftbehandling av pasientar.

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Ke Xi-Song, Li Wen-Cheng, Hovland Randi, Qu Yi, Liu Run-hui, McCormack Emmet, Thorsen Frits, Olsen Jan Roger, Molven Anders, Kogan-Sakin Ira, Rotter Varda, Akslen Lars A, Oyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning  
Reprogramming of cell junction modules during stepwise epithelial to mesenchymal transition and accumulation of malignant features in vitro in a prostate cell model.

Exp Cell Res 2011 Jan;317(2):234-47. Epub 2010 okt 20

PMID: 20969863

Tabach Yuval, Kogan-Sakin Ira, Buganim Yosef, Solomon Hilla, Goldfinger Naomi, Hovland Randi, Ke Xi-Song, Oyan Anne M, Kalland Karl-H, Rotter Varda, Domany Eytan

Amplification of the 20q chromosomal arm occurs early in tumorigenic transformation and may initiate cancer.

PLoS One 2011;6(1):e14632. Epub 2011 jan 31

PMID: 21297939

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Kari Rostad

ERG and SIM2 transcription factors in prostate cancer

Disputert: Januar 2011

Hovedveileder: Karl-Henning Kalland

Forskningsprosjekt 911555

## **Genome-wide RNA Interference Screen for Molecular Therapeutic Targets of Prostate Carcinogenesis and Metastasis**

Prosjektansvarlig: **Xisong Ke** (Xisong.Ke@gades.uib.no), Helse Bergen HF

---

### **RNAi Screen for Therapeutic Targets of Prostate Cancer Metastasis**

**The breakdown of epithelial cell homeostasis leading to aggressive cancer progression is associated with the loss of epithelial characteristics and the acquisition of a migratory phenotype, referred to as epithelial to mesenchymal transition (EMT). EMT is thought to be a crucial event in tumor progression and the molecules involved in EMT can be therapeutic targets for carcinogenesis and metastasis.**

This project is proposed based on our established prostate cell model of stepwise carcinogenesis and recently developed RNAi library screen platform which allows genome wide loss-of-function study. To systematically decode the critical genes of carcinogenesis and metastasis of prostate cancer, RNAi viral library will be infected to 1) EP156T cells for EMT or transformation, 2) EPT1 cells for MET or transformation, 3) EPT2 or EPT2HS cells for MET or reversion of malignancy. Phenotypic selections include immuno-bead isolation of cell surface markers (E cadherin or N cadherin) and three dimensional Matrigel culture for EMT and MET, anchorage independent growth (soft agar assay) or tumor formation in animals for malignancy and the reversion process. The numbers of these genes may be up to hundreds according to our recent results and many of them should not be recognized as critical to EMT or malignancy before. All these candidate genes will be verified individually to identify novel target genes for EMT or malignancy. Genes whose silencing lead to MET will be targets to reverse tumour metastasis, genes whose silencing lead to reversion of malignancy can be targets to treat primary tumours.

Based on the work at 2010, we have further established the Decode Lentivirus-based RNAi viral library infected EP156T cells with optimized coverage and multiplicity of infection (MOI). We obtained a number of candidate genes whose knockdown by RNAi viral library in EPT1 (mesenchymal) cells lead to mesenchymal to epithelial transition (MET). Verification of these candidate genes individually by special targeting RNAi vectors identified two most interesting and promising genes mir-203 and P-cadherin. Computational target prediction combined with the repressed genes in microarray data indicated the E-box-binding transcription factor SNAI2 (a well-established EMT inducer) can be a target of mir-203. Bioinformatic analysis revealed that P-cadherin shares 46% homology to E-cadherin (a well-known hallmarker of epithelial cells) in the coding sequence and both genes locate in cluster at chromosome 16q22.1. The next steps will be: 1) evaluation of the induction of MET and inhibition of metastasis of mir-203 and P-cadherin in EPT1 cells and animal model. 2) Identification of the downstream targets of mir-203 and the interactors of P-cadherin in inducing MET and metastasis. 3) Verification the inhibition of metastasis of mir-203 and P-cadherin in other animal models of prostate cancer. 4) Evaluation of the potential to be therapeutic targets of mir-203 and P-cadherin in prostate cancer.

Additionally, we have obtained the EPT2 - derived EPT3-PT and EPT3-M1 cells that can form primary and metastasis tumors respectively in orthotopic injected animals, this completely finished stepwise prostate cancer model will greatly facilitate the identification of the therapeutic targets of prostate carcinogenesis and metastasis.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Ke Xi-Song, Li Wen-Cheng, Hovland Randi, Qu Yi, Liu Run-hui, McCormack Emmet, Thorsen Frits, Olsen Jan Roger, Molven Anders, Kogan-Sakin Ira, Rotter Varda, Akslen Lars A, Oyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning  
 Reprogramming of cell junction modules during stepwise epithelial to mesenchymal transition and accumulation of malignant features in vitro in a prostate cell model.  
 Exp Cell Res 2011 Jan;317(2):234-47. Epub 2010 okt 20  
 PMID: 20969863

---

Forskningsprosjekt 911399

## Treatment resistant depression in bipolar disorder - a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy

Prosjektansvarlig: **Ute Kessler** (ute.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### ECT vs medikamenter ved terapieresistent bipolar depresjon

**Bipolar lidelse er ofte forbundet med et betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Medikamentell behandling har god effekt ved manier, men er mindre effektivt ved depressive episoder. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert multisenterstudie der vi sammenligner elektrokonvulsiv (ECT) og farmakologisk behandling ved terapieresistent bipolar depresjon.**

Bipolar lidelse er en affektiv lidelse, karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet. Tilstanden er forbundet med økt risiko for suicid spesielt i depressive faser, betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Behandlingsalternativene og effekten av disse spesielt ved de depressive fasene er fortsatt utilstrekkelige for mange pasienter. Vi har derfor gjennomført en randomisert kontrollert studie der vi sammenlignet elektrokonvulsiv terapi (ECT) og medikamentell behandling ved terapieresistent bipolar depresjon.

ECT er en effektiv behandlingsmetode ved unipolare alvorlige depresjoner, og antas på bakgrunn av klinisk erfaring å være den mest effektive behandlingen ved bipolar depresjon som responderer dårlig på medikamenter. Det foreligger imidlertid ikke randomiserte kontrollerte sammenligninger av ECT og medikamentell behandling ved bipolar depresjon.

Sikkerheten ved ECT er godt dokumentert. Kognitive bivirkninger er vanlig i forbindelse med og like etter ECT behandling. Selv om det foreligger studier som viser at ECT ikke gir langvarige kognitive bivirkninger, er dette fremdeles ikke godt nok undersøkt.

Det er gjennom flere studier vist at det er holdepunkter for at inflammasjon kan knyttes til depresjon gjennom cytokinsystemet. Få studier har til nå undersøkt disse forholdene ved bipolar depresjon. I studien ble det inkludert 73 pasienter med alvorlig terapieresistent (definert som at to medikamentelle behandlingsalternativer er prøvd) bipolar depresjon. Pasientene ble randomisert til ECT eller til medikamentell behandling. Den medikamentelle behandlingen ble bestemt fritt av behandlende lege innenfor rammene av en internasjonal anerkjent medikament-algoritme.

Studien omfatter 3 delprosjekter:

1. Sammenligning av effekt på depresjonsdybde og funksjonsnivå av de to behandlingsformene.
2. Sammenligning av bivirkninger i de to behandlingsformene med vekt på kognitive forandringer like etter behandling og etter seks måneder. Vi bruker nevropsykologiske tester som er designet for repeterte målinger og som er egnet for en symptombelastet pasientgruppe.
3. Ulike studier har vist en aktivering av Cytokinsystemet både hos pasienter med vanlig tilbakevendende depresjon og ved bipolar depresjon. I denne studien av deprimerede bipolare pasienter undersøkes inflammasjonsprosesser ved inklusjon og etter gjennomført behandling.

Studien er en nasjonal multisenterstudie som utgår fra BRAIN (Bipolar Research And Innovation Network) og Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet). Alle pasientene er også inkludert i den pågående deskriptive BRAIN-studien.

### Status og framdrift

Inklusjonen startet våren 2008. Det var planlagt å inkludere 132 pasienter i løpet av 3 år. Vi avsluttet inklusjonen våren 2011 med 73 inkluderte pasienter. Pga. strukturelle endringer i akuttpsykiatrien i Bergen anså vi det som usannsynlig at en forlengelse av inklusjonsperioden ville ha ført til vesentlig flere inkluderte pasienter.

Etter avsluttet inklusjon av nye pasienter har hovedvekten av arbeidet siste året lagt på å publisere data fra baselinematerialet og BRAIN-studien. Det er få studier som undersøkte hvorvidt ECT eventuell kan gi langvarige kognitive bivirkninger. Derfor valgte vi å invitere de inkluderte pasientene til en ny kontroll 2 år etter inklusjonen. Kontrollundersøkelsene vil være avsluttet i 2013.

---

Alle som har bidratt med inklusjon av pasienter har fått tilbud om veiledning for selvstendige arbeider i ECT prosjektet og i samarbeid med den resterende del av BRAIN materialet.

To kandidater har startet med organisert forskerutdanning (PhD) ved UiB i tilknytning til prosjektet. Helle Schøyen har publisert 3 artikler i peer-reviewed tidsskrifter. Schøyen og Kessler har presentert studien i ulike fora.

Studien er finansiert av bevilgninger fra Helse Vest, midler fra de deltagende sykehusavdelinger og fra Universitetet i Bergen, Universitetet i Oslo og NTNU.

## **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Schoeyen Helle K, Vaaler Arne E, Auestad Bjoern H, Malt Ulrik F, Melle Ingrid, Andreassen Ole A, Morken Gunnar  
Despite clinical differences, bipolar disorder patients from acute wards and outpatient clinics have similar educational and disability levels compared to the general population.  
J Affect Disord 2011 Jul;132(1-2):209-15. Epub 2011 mar 25  
PMID: 21440307

Schoeyen Helle K, Birkenaes Astrid B, Vaaler Arne E, Auestad Bjoern H, Malt Ulrik F, Andreassen Ole A, Morken Gunnar  
Bipolar disorder patients have similar levels of education but lower socio-economic status than the general population.  
J Affect Disord 2011 Mar;129(1-3):68-74. Epub 2010 sep 15  
PMID: 20832866

## **5 forskningspublikasjoner i 2011**

Schoeyen HK, Vaaler AE, Auestad BH, Malt UF, Melle I, Andreassen OA, Morken G  
Two representative samples of bipolar patients recruited from acute wards and outpatient clinics compared on educational level,  
Bipolar Disorders Vol 13, Supplem 1, juni 2011 s. 86. Nr.:P180

Schoeyen HK, Melle I, Sundet K, Aminoff SR, Hellvin T, Auestad B, Morken G, Andreassen OA  
Premorbid functioning, intelligence, and course of illness as predictors of occupational outcome in Bipolar Disorder  
Bipolar Disorders, submitted

Kessler U, Schoeyen H, Vaaler AE, Ødegaard KJ, Bergsholm P, Andreassen OA, Malt UF, Morken G, Hammar A, Sundet K  
Neurocognitive profiles in therapy resistant depressed bipolar disorder inpatients  
Frie foredrag, Psykiatriveka Stavanger, 23.3.2011

Kessler U, Hammar A, Schoeyen H, Morken G, Sundet K, Vaaler AE  
Impact of clinical parameters on neurocognition in therapy resistant depressed bipolar disorder inpatients  
Poster, DGPPN-Kongress 2011, Berlin

Kessler U, Vaaler AE, Schoeyen H, Oedegaard KJ, Bergsholm P, Andreassen OA, Malt UF, Morken G  
Pharmacological versus electroconvulsive therapy in treatment resistant bipolar disorder depression: study protocol of a RCT  
Ninth International Conference on Bipolar Disorder June 9-11, 2011, Pittsburgh, Pennsylvania, USA. Bipolar Disorders, June 2011, Volum 13, Suppl. 1, p 61

Forskningsprosjekt 911567

## Cellular immunological functions in patients with myelodysplasia

Prosjektansvarlig: **Astrid Olsnes Kittang** (Astrid.Olsnes@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

---

### Chemokine Receptor Patterns on Circulating T Cells in Mds

**A better understanding of immunological changes in MDS is needed to improve risk stratification and also to discover possible new therapeutic targets. In this context, we have investigated the cellular receptors of chemokines to evaluate expression patterns in different subsets of lymphocytes from MDS-patients.**

Immunological aberrances in MDS have been described, and immune mechanisms are believed to play a part both in pathogenesis as well as in treatment of MDS. Allogeneic stem cell transplantation with its immunotherapeutic effect is potentially curative in MDS.

Chemokines and their corresponding transmembrane receptors are believed to be involved in leukemogenesis and local leukocyte recruitment. Recently, chemokine expression signatures were reported to be of prognostic value in MDS. In the present study we investigated the chemokine receptor repertoire on peripheral blood lymphocytes from 24 patients with MDS (17 low-risk patients and 7 with high-risk disease). We chose to study in detail the chemokine receptor expression for defined T cell subsets using eight colour flow cytometry. We conclude that immunological alterations in MDS also involve chemokine receptors on T cells of different subsets.

Flow cytometry of bone marrow is becoming standardized as a diagnostic tool in MDS, but results from these analyses are biased by the varying degree of dilution of the bone marrow by peripheral blood. Peripheral blood in itself is on the other hand easily accessible and both quantitative and qualitative changes observed are more robust. For this reason we investigated the chemokine receptor expression on circulating T cells derived from peripheral blood from consecutive patients with MDS. In the future we plan to study chemokine receptor co-expression and functional assays of lymphocytes derived from MDS patients.

#### 2 forskningspublikasjoner i 2011

Reikvam H, Hatfield KJ, Kittang AO, Hovland R, Bruserud Ø

Acute myeloid leukemia with the t(8;21) translocation: clinical consequences and biological implications.

J Biomed Biotechnol.

Melve GK, Ersvssr E, Kittang AO, Bruserud O.

The chemokine system in allogeneic stem-cell transplantation: a possible therapeutic target?

Expert Rev Hematol.



Forskningsprosjekt 911486

## Spektroskopi av okulære svulster

Prosjektansvarlig: **Jørgen Krohn** (jorgen.krohn@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for episkleral brachyterapi.

**Haukeland universitetssjukehus har en flerregional funksjon for episkleral brachyterapi og mottar pasienter fra hele landet til utredning og behandling av intraokulære svulster. Det kan være vanskelig å skille mellom ulike typer av maligne og benigne øyesvulster, og det er derfor behov for nye metoder som kan bidra til å sikre en korrekt diagnose før behandling.**

Prosjektet tar sikte på å utvikle optisk spektroskopi til en non-invasiv eller minimal invasiv metode for diagnostikk av øyesvulster. Ved såkalt Vis/NIR spektroskopi sendes lys i den synlige og nær-infrarøde delen av spekteret (500-1000 nm) inn i tumor. Deretter detekteres det reflekterte lyset, og ved hjelp av et spektrometer fremstilles et absorpsjonsspekter som gir informasjon om svulstens struktur og innhold av melanin, oksygenert hemoglobin, ikke-oksygenert hemoglobin og en rekke andre kromoforer. Den nær-infrarøde delen av lyset penetrerer relativt dypt inn i vevet, og de spektroskopiske målingene kan derfor gjøres transskleralt, dvs. at den fiberoptiske proben både avgir og detekterer lyset gjennom øyets senehinne (sclera). Transskleral optisk spektroskopi vil også kunne benyttes i forbindelse med episkleral brachyterapi for å sikre en korrekt plassering av strålekilden samt for å registrere behandlingseffekten ved å måle endringer i svulstens absorpsjonsmønster etter bestråling. Ingen av dagens diagnostiske metoder er særlig spesifikke, og biopsi av tumor er forbundet med en relativt stor risiko for komplikasjoner. Prosjektet vil derfor kunne få stor betydning for pasienter med ulike former for øyesvulster både når det gjelder diagnostikk og behandling.

Prosjektet følger den opprinnelige framdriftsplanen, og vi har nå et eget spektroskopi-laboratorium ved Øyeavdelingen. Sammen med forskere fra Biophotonics Group ved Lunds Universitet i Sverige, har vi gjennomført nye studier med transskleral spektroskopi av eksperimentelle svulster i griseøyne. Vi har tidligere vist at det ved hjelp av optisk spektroskopi er mulig å prediktere innholdet av melanin, hemoglobin og ulike kombinasjoner av slike biologiske kromoforer i chorioidale svulster. I løpet av 2011 har vi utviklet en håndholdt fiberoptisk probe med optimal geometri for å sende og motta lys gjennom øyevæggen. Videre har vi funnet en ny metode for transskleral fotografering av intraokulære svulster. Prosjektet oppfyller dermed målsetningen om å utvikle transskleral spektroskopi til en metode for diagnostikk av intraokulære svulster. Fire av disse studiene er nå publisert i internasjonale tidsskrifter og et femte manuskript er snart klart for publisering. I løpet av det siste året har deler av prosjektet blitt presentert som foredrag ved Norsk Oftalmologisk Forening sitt høstmøte og ved International Society of Ocular Oncology, Biannual Meeting ISOO 2011.

Nylig har vi avsluttet en studie av uveale maligne melanomer i enukleerte humane øyne, hvor vi analyserte svulstenes absorpsjonsspekter i relasjon til deres morfologi, melanininnhold og tetthet av blodkar. Vi planlegger nå en klinisk utprøving av metoden for å lage en database over spektrale endringer avhengig av tumortype.

### 3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Krohn Jørgen, Kjersem Bård

A modified digital slit lamp camera system for transillumination photography of intraocular tumours.

Br J Ophthalmol 2011 Nov. Epub 2011 nov 23

PMID: 22113190

Svenmarker Pontus, Xu Can T, Andersson-Engels Stefan, Krohn Jørgen

Effects of probe geometry on transscleral diffuse optical spectroscopy.

Biomed Opt Express 2011 Nov;2(11):3058-71. Epub 2011 okt 7

PMID: 22076267

Krohn Jørgen, Kjersem Bård

Stereo fundus photography in the diagnosis of optic disc melanocytoma.

Acta Ophthalmol 2011 Sep;89(6):e533-4. Epub 2010 nov 25

PMID: 21106045

### 1 forskningspublikasjon i 2011

Krohn J, Svenmarker P, Xu CT, Andersson-Engels S

A clinical probe for transscleral optical spectroscopy of intraocular tumours

International Society of Ocular Oncology, ISOO 2011, Programme and abstract book: 102-102

Forskningsprosjekt 911682

## Characterisation of altered biomolecular interaction networks in insulin resistance and their evaluation as potential therapeutic targets

Prosjektansvarlig: **Aurelia E Lewis** (aurelia.lewis@mbi.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

### Biomolecular interaction networks in insulin resistance

**This project aims to acquire further understanding of the molecular changes occurring in adipose tissue of obese subjects, compared to healthy individuals, by identifying significant alterations in protein-lipid interaction networks.**

Obesity is a condition that can lead to insulin resistance associated with increased risks of type 2 diabetes. Although a clear epidemiological link between obesity and type 2 diabetes has been established, the exact underlying molecular mechanisms contributing to the development of insulin resistance in the adipose tissue remain however unclear and research efforts understanding the global effects of insulin resistance are therefore required.

Adipocytes from obese subjects often carry defects in insulin-mediated activity of the lipid kinase, class I phosphatidylinositol 3 kinase. This is reflected by an imbalance in the levels of biomolecules produced by the kinase, i.e the phospholipids PtdIns(3,4)P2 and PtdIns(3,4,5)P3, which bind to and regulate the activity of proteins, via specific binding modules. We hypothesize that an imbalance of the mass levels of these phospholipids leads to the disturbance of protein-lipid interaction networks, thereby contributing to insulin resistance. This project aims to identify changes in proteo-PI interaction complexes in normal/healthy and pathological states: i) in human primary cell cultures for adipocyte differentiation and ii) in comparison analyses of adipose tissue from healthy and obese subjects. Characterisation of these interactomes will be achieved using global and quantitative mass spectrometry and validated by biochemical methods. Candidate interaction complexes will be tested in their requirement for insulin-mediated adipogenesis. The discovery of networks that are specifically altered in adipose tissue of obese subjects will be evaluated as potential targets for the generation of novel therapeutics.

In the first 8 months of the project we have focused on developing further methods to be applied to the project. These methods include in particular, adipocyte cell differentiation, cell fractionation for the isolation of nuclei as well as subcellular determination of PtdIns(3,4)P2 and PtdIns(3,4,5)P3. These methods are now well established in the laboratory. Using these methods, we were able to establish the time frame for the activation of the PI3K pathway in nuclei during adipocyte differentiation and to monitor time-dependent levels of both PtdIns(3,4)P2 and PtdIns(3,4,5)P3 under the same conditions. These results are indeed critical for the accomplishment of the first aim of this project. We are now ready to determine, analyse and validate the different PtdIns(3,4)P2- and PtdIns(3,4,5)P3-protein networks in a normal physiological setting (aim 1).

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Lewis Aurélie E, Sommer Lilly, Arntzen Magnus Ø, Strahm Yvan, Morrice Nicholas A, Divecha Nullin, D'Santos Clive S  
Identification of nuclear phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate-interacting proteins by neomycin extraction.  
Mol Cell Proteomics 2011 Feb;10(2):M110.003376. Epub 2010 nov 3  
PMID: 21048195

Veum V L, Dankel S N, Gjerde J, Nielsen H J, Solsvik M H, Haugen C, Christensen B J, Hoang T, Fadnes D J, Busch C, Våge V, Sagen J V, Mellgren G  
The nuclear receptors NUR77, NURR1 and NOR1 in obesity and during fat loss.  
Int J Obes (Lond) 2011 Dec. Epub 2011 des 6  
PMID: 22143616

### 3 forskningspublikasjoner i 2011

Clive D'Santos and Aurelia E Lewis  
Chapter title: Functional Proteomics: Mapping Lipid-Protein Interactomes  
Book title: Proteomics, ISBN 979-953-307-693-4, INTECH

Vandana Ardawatia and Aurelia E Lewis  
DNA topoisomerases II alpha and II beta as nuclear phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate effector proteins  
Gordon Conference, Molecular and Cellular Biology of Lipids, Waterville Resort, USA

Thomas Karlsson  
Biochemical characterization of ErbB3-binding protein 1 (EBP1) as a phosphoinositide effector protein  
Master of Science 2011, UiB

Forskningsprosjekt 911625

## Endocrine therapy of Breast Cancer

Prosjektansvarlig: Ernst A. Lien (Ernst.Lien@med.uib.no), Helse Bergen HF

---

### Skreddersydd brystkreftbehandling

**Forbedring av behandling av brystkreft ved hjelp av målinger av brystkreftlegemidler i blod og valg av optimal legemiddelbehandling ved hjelp av genanalyser.**

Antikanserlegemiddelet tamoxifen som brukes mot brystkreft har vært på markedet i over 30 år. Det er verdens mest brukte antikanserlegemiddel. Vi har utviklet en høysensitiv LCMSMS-metode for måling av tamoxifen og fem metabolitter. Ved anvendelse av metoden finner vi mer enn tifold variasjon av nivået av tamoxifen og dets metabolitter i blodet. Dette indikerer at behandling med tamoxifen bør suppleres med tamoxifenmålinger (therapeutic drug monitoring (TDM)).

Genetisk variasjon av legemiddelmetaboliserende enzymer påvirker konsentrasjonen av noen høyaktive metabolitter av tamoxifen. Vi undersøker om en, basert på genanalyser, kan selektere pasientgrupper som kan ha større nytte av tamoxifen behandling enn andre pasientgrupper. Tidligere studier gir holdepunkt for dette, men funnene er ikke entydige.

Vi undersøker bl.a. 1) hvilken betydning kan serumkonsentrasjoner av tamoxifen og dets metabolitter ha for effekt og bivirkninger, 2) om genetiske egenskaper og 3) visse tumoregenskaper kan ha betydning for hvorvidt en kan ha gevinst av en gitt behandling; 4) om østrogennivå under pågående behandling er av betydning for resistensutvikling.

Vi deltar i studier lokalt, nasjonalt og i samarbeid med "European Institute of Cancer" i Milano og med kreftforskere i Århus som har store biobanker med mer enn tiårsoppfølging på brystkreftpasienter. Det dreier seg om kliniske studier hvorfra vi analyserer vevs- og blod-prøver.

En hovedaktivitet p.t. er innsamling av prøver fra brystkreftpasienter i Stavanger og Bergen samt innsamling av data om brystkreftsvulstenes egenskaper. I årene fremover skal disse data sammenholdes med effekter og bivirkninger av den behandling pasientene har fått. Forhåpentligvis vil resultatene bidra til at en i fremtiden bedre kan "skreddersy" behandlingen til den enkelte pasient slik at en kan finne frem til hvilken behandling som gir best resultat samtidig som en kan redusere bivirkningene for den enkelte pasient

### 3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Ahern Thomas P, Christensen Mariann, Cronin-Fenton Deirdre P, Lunetta Kathryn L, Søiland Håvard, Gjerde Jennifer, Garne Jens Peter, Rosenberg Carol L, Silliman Rebecca A, Sørensen Henrik Toft, Lash Timothy L, Hamilton-Dutoit Stephen  
Functional polymorphisms in UDP-glucuronosyl transferases and recurrence in tamoxifen-treated breast cancer survivors.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 Sep;20(9):1937-43. Epub 2011 jul 12  
PMID: 21750172

Serrano D, Lazzeroni M, Zambon C-F, Macis D, Maisonneuve P, Johansson H, Guerrieri-Gonzaga A, Plebani M, Basso D, Gjerde J, Mellgren G, Rotmensz N, Decensi A, Bonanni B  
Efficacy of tamoxifen based on cytochrome P450 2D6, CYP2C19 and SULT1A1 genotype in the Italian Tamoxifen Prevention Trial.  
Pharmacogenomics J 2011 Apr;11(2):100-7. Epub 2010 mar 23  
PMID: 20309015

Decensi A, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S, Serrano D, Cazzaniga M, Mora S, Johansson H, Lien E A, Pruneri G, Viale G, Bonanni B  
Prognostic significance of Ki-67 labeling index after short-term presurgical tamoxifen in women with ER-positive breast cancer.  
Ann Oncol 2011 Mar;22(3):582-7. Epub 2010 aug 17  
PMID: 20716629

### 2 forskningspublikasjoner i 2011

Haugan Moi LL, Flågeng MH, Dankel SN, Hoang T, Gjerde J, Sagen JV, Lien EA, Mellgren G  
Steroid receptor coactivators and endocrine treatment in breast cancer  
Nuclear Receptors: Structure, mechanisms of action and disease, editors Bates MK and Kerr RM, pp. 35-66. Nova Publishers Inc, ISBN 978-61209-980-4, New York, USA.

Haugan Moi LL, Flågeng, MH, Fenne, IS, Gjerde J, Lien EA, Mellgren G  
Steroid receptor coactivators and their expression, regulation and functional role in endocrine responsive and resistant breast cancer cells, editor Gunduz M. InTech Open Access Publisher, ISBN 978-953-307-351-4, Rijeka, Croatia.

**1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Marianne Hauglid Flågå

Steroid receptor coactivators and epidermal growth factor receptors in breast cancer

Disputert: April 2011

Hovedveileder: Gunnar Mellgren

Forskningsprosjekt 911559

## The Axl receptor is an essential regulator of breast cancer metastasis and patient survival: Diagnostic and therapeutic development

Prosjektansvarlig: **James Lorens** (jim.lorens@biomed.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

**Vi har funnet en cellereseptor, Axl, som er viktig for brystkreft spredning. Vi arbeider med å utvikle nye Axl-rettet diagnostikk og medikamenter som kan være viktig i fremtidige brystkreft behandling.**

Axl er en cellereseptor som er viktig for brystkreft spredning. Undersøkelser av pasientsvulster viste at tilstedeværelsen av reseptoren Axl, korrelerte med signifikant dårligere overlevelse. Axl reseptornivået var videre forhøyet i metastasene til brystkreft pasientene.

Vi viste at Axl er koblet til et genprogram (Epitel-til-mesenchymal transisjon, EMT) som normalt er aktivert under tidlig fosterutvikling. EMT gir epitelcelle en midlertidig evne til å bevege seg. EMT kan feilinduseres i tumorceller i en voksende svulst, noe som øker spredning. Disse ondartede tumorcellene får også stamcellelignede egenskaper som fremmer dannelse av metastaser og gjør tumorceller mer resistente mot kjemoterapi. Våre studier viser at Axl reseptoraktivitet er viktig for at tumorceller kan opprettholde disse ondartede trekkene. Ved hjelp av nye eksperimentelle modellsystemer finner vi at inhibering av Axl reseptor i brystkreftcellene blokkerer spredning fra mammakjertelen.

Axl reseptoren er medlem av en reseptorklasse som flere moderne kreftmedisiner sikte mot, for eksempel Herceptin. I dette forskningsprosjekt tar vi sikte på å utvikle Axl-rettet diagnostikk og medikamenter som kan danne grunnlag for forbedret brystkreft behandling. Vi har generert nye Axl-antistoffer som blokkerer Axl-aktivitet. Disse benyttes til 1) å studere hvordan Axl- celledesignering regulerer brystkreft spredning; 2) å utvikle forbedret diagnostika og 3) å teste hvordan Axl-rettede medikamenter kan brukes for å bedre behandling av brystkreft.

### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Napolitano Carmela, Natoni Alessandro, Santocanale Corrado, Evensen Lasse, Lorens James B, Murphy Paul V  
Isosteric replacement of the Z-enone with haloethyl ketone and E-enone in a resorcylic acid lactone series and biological evaluation.

Bioorg Med Chem Lett 2011 Feb;21(4):1167-70. Epub 2010 des 24  
PMID: 21273066

Wang J, Daphu I, Pedersen P-H, Miletic H, Hovland R, Mørk S, Bjerkvig R, Tiron C, McCormack E, Micklem D, Lorens J B, Immervoll H, Thorsen F

A novel brain metastases model developed in immunodeficient rats closely mimics the growth of metastatic brain tumours in patients.

Neuropathol Appl Neurobiol 2011 Feb;37(2):189-205.  
PMID: 20819169

Hegen Anja, Blois Anna, Tiron Crina E, Hellesøy Monica, Micklem David R, Nör Jacques E, Akslen Lars A, Lorens James B  
Efficient in vivo vascularization of tissue-engineering scaffolds.

J Tissue Eng Regen Med 2011 Apr;5(4):e52-62. Epub 2010 sep 23  
PMID: 20865694

Vuoriluoto K, Haugen H, Kiviluoto S, Mpindi J-P, Nevo J, Gjerdrum C, Tiron C, Lorens J B, Ivaska J

Vimentin regulates EMT induction by Slug and oncogenic H-Ras and migration by governing Axl expression in breast cancer.

Oncogene 2011 Mar;30(12):1436-48. Epub 2010 nov 8  
PMID: 21057535

### 1 forskningspublikasjon i 2011

Frode Buanes

Jakter gener i kappløpet mot kreften, Bergens Tidende 10.02.11

### 2 doktorgrader er avlagt i 2011

Magnus Blø

Improved Retroviral Systems for Gene Function Analysis

Disputert: August 2011

Hovedveileder: James Lorens

Christine Gjerdrum Rines

Studies on the role of the Axl receptor tyrosine kinase in breast cancer

Disputert: Juni 2011

Hovedveileder: James Lorens

Forskningsprosjekt 911687

## **Aging - cognition, imaging and genetics**

Prosjektansvarlig: **Astri Johansen Lundervold** (astri.lundervold@psych.uib.no), Haraldsplass  
Diakonale Sykehus

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

### **En longitudinell studie av kognitiv aldring der vi har gjennomført tre undersøkelser i løpet av en syv-års periode**

I løpet av 2011 har vi gjennomført tredje undersøkelse av gruppen eldre som i 2004 ble inkludert i et NFR støttet samarbeidsprosjekt med Universitetet i Oslo ("Cognitive aging, brain function and genetic markers"). Runde to ble finansiert av Helse vest gjennom prosjektet "Fra kognitiv aldring til demens" (Prosjekt 911397). Av det opprinnelige utvalg på 134 deltakere i runde to, har vi reundersøkt 117 med tester av kognitiv funksjon. I tillegg har de fleste deltakere møtt til en MRI undersøkelse, der vi har benyttet tilsvarende protokoll som i de to tidligere undersøkelsene. Det betyr at vi nå har et longitudinelt utvalg av eldre deltakere som vekker interesse både nasjonalt og internasjonalt.

Prosjektets styrke skyldes både dets longitudinelle design og multidisiplinære/multimodale data. I tillegg til å prioritere datainnsamling, har vi derfor også arbeidet for å etablere et effektivt system for datalagring og data-analyse.

I videreføringen av det opprinnelige NFR støttede prosjektet har vi i Bergen hatt et hovedfokus på metodeutvikling og studier der vi sammenholder data fra de kognitive og bildediagnostiske undersøkelsene. Med medarbeidere med spesialkompetanse innenfor medisinsk bildeanalyse, matematikk, informatikk og klinisk nevropsykologi, har vi fått til et dynamisk og produktivt samarbeid. Prosjektets samarbeid med laboratorium for nevroinformatikk og bildeanalyse er svært fruktbart, både på grunn av laboratoriets samarbeid med andre institutter, dets tilknytning til MEDVIZ og internasjonale kontakter.

I løpet av 2011 har vi fått støtte fra Det psykologiske fakultet til en ny stipendiat, med oppstart november 2011. Han hadde da allerede arbeidet 10 måneder som forskningsassistent i prosjektet, med ansvar for kognitiv testing av deltakerne. Stipendiatgruppen består nå av tre personer ansatt på Det psykologiske fakultet og to som er tilknyttet Det medisinsk-odontologiske fakultet. I tillegg har flere norske og utenlandske (Erasmus) studenter vært tilknyttet prosjektet i 2011

Våre publikasjoner viser spennet mellom grunnleggende metodeutvikling og kliniske studier. Hodneland et al.'s publikasjon viser betydningen av førstnevnte. Her gis en redegjørelse for en analysemetode som vi benytter i studier der vi kombinerer informasjon fra ulike MR modaliteter med klinisk informasjon (inkludert prestasjoner på kognitive tester). Som et supplement til kognitive tester, har vi undersøkt evne til luktidentifikasjon ved tre anledninger. Dette har gitt et unikt materiale, som PhD Eike Wehling arbeider videre med i sin post-doc periode (finansiert av Helse-Vest). Vårt samarbeid med kollegaer i Oslo (Prof. Ivar Reinvang og forsker Thomas Espeseth) og Senter for molekylærbiologi og genetik (HUS) er videreutviklet, både med tanke på diskusjon av ideer og publikasjoner. En av PhD stipendiatene knyttet til prosjektet (E. Westlye) arbeider med problemstillinger som forutsetter sammenstilling av prosjektets data fra MRI, den kognitive og genetiske undersøkelsen.

Planer for 2012 omfatter videreføring av arbeider som er påbegynt i 2011, men det er også etablert samarbeid for å belyse et sett av nye problemstillinger.

### **6 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Ystad Martin, Hodneland Erlend, Adolfsdottir Steinunn, Haász Judit, Lundervold Astri J, Eichele Tom, Lundervold Arvid  
Cortico-striatal connectivity and cognition in normal aging: a combined DTI and resting state fMRI study.  
Neuroimage 2011 Mar;55(1):24-31. Epub 2010 nov 10  
PMID: 21073962

Wehling Eike, Nordin Steven, Espeseth Thomas, Reinvang Ivar, Lundervold Astri J  
Unawareness of olfactory dysfunction and its association with cognitive functioning in middle aged and old adults.  
Arch Clin Neuropsychol 2011 Apr;26(3):260-9. Epub 2011 apr 6  
PMID: 21474482

Westlye Erling T, Lundervold Arvid, Rootwelt Helge, Lundervold Astri J, Westlye Lars T  
Increased hippocampal default mode synchronization during rest in middle-aged and elderly APOE e4 carriers: relationships with memory performance.  
J Neurosci 2011 May;31(21):7775-83.  
PMID: 21613490

Hodneland Erlend, Ystad Martin, Haasz Judit, Munthe-Kaas Antonella, Lundervold Arvid  
Automated approaches for analysis of multimodal MRI acquisitions in a study of cognitive aging.  
Comput Methods Programs Biomed 2011 Jun. Epub 2011 jun 8  
PMID: 21663993

Davies G, Tenesa A, Payton A, Yang J, Harris S E, Liewald D, Ke X, Le Hellard S, Christoforou A, Luciano M, McGhee K, Lopez L, Gow A J, Corley J, Redmond P, Fox H C, Haggarty P, Whalley L J, McNeill G, Goddard M E, Espeseth T, Lundervold A J, Reinvang I, Pickles A, Steen V M, Ollier W, Porteous D J, Horan M, Starr J M, Pendleton N, Visscher P M, Deary I J  
Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic.  
Mol Psychiatry 2011 Oct;16(10):996-1005. Epub 2011 aug 9  
PMID: 21826061

Lillenes Meryl S, Espeseth Thomas, Støen Mari, Lundervold Astri J, Frye Stephan A, Rootwelt Helge, Reinvang Ivar, Tønjum Tone  
DNA base excision repair gene polymorphisms modulate human cognitive performance and decline during normal life span.  
Mech Ageing Dev 2011 Aug;132(8-9):449-58. Epub 2011 aug 22  
PMID: 21884718

### 13 forskningspublikasjoner i 2011

Westlye, E

"Resting state FMRI in healthy APOE carriers: increased synchronization in the default mode network correlates negatively with  
2nd National PhD conference in Medical Imaging, Bergen

Haasz, J

Longitudinal structural changes in the aging brain - in context of parieto-frontal integration theory of intelligence  
3rd National PhD conference in Medical Imaging, Oslo, NO

Haász J, Hodneland E, Lundervold AJ, Lundervold A

White matter integrity change in healthy aging: A combined region- and tract-based MRI study.  
2nd National PhD conference in Medical Imaging, Bergen, NO

Vik A, Hodneland E, Haász J, Anderlik C, Ystad M, Lundervold AJ, Lundervold A.

"Frontally projecting fibers in healthy aging, A three wave longitudinal study"  
MedIm (21.11.11 – 22.11.11)

Vik A, Hodneland E, Haász J, Anderlik C, Ystad M, Westlye ET, Adolfsdottir S, Lundervold AJ, Lundervold A.

"White matter integrity changes in frontally projecting fibers –A MRI study of healthy aging"  
ICG på Solstrand (16.06.11-18.06.11)

Vik A, Hodneland E, Haász J, Anderlik C, Ystad M, Westlye ET, Adolfsdottir S, Lundervold AJ, Lundervold A.

"White matter integrity changes in frontally projecting fibers –A MRI study of healthy aging"  
Healthy brain i Oslo (06.06.11-07.06.11)

Clément de Ribet

Analyse de la connectivité fonctionnelle du cerveau par la théorie des graphes

Medviz report nr. 10 2011, ISSN 1891-179X

Tessa Welte

Assessing Differences in Resting State Functional Brain Connectivity with Complex Network Analysis

MedViz Report nr. 9 2011- ISSN 1891-1799,

Andrea Christoforou, Thomas Espeseth, Gail Davies, Carla Fernandes, Albert Tenesa, Neil Pendleton, Neil Pendleton, Astri Lundervold, Sven Cichon, Ivar Reinvang, Vidar M. Steen, Ian Deary, Stephanie Le Hellard

Genom-wide association analysis of cognitive abilities in a healthy Norwegian sample with replication in a large UK-based sample, 2011

Vik A., Haász J, Hodneland E, Anderlik C., Ystad M., Lundervold AJ, Lundervold A

White matter integrity changes in frontally projecting fibers – a MRI study of healthy aging.

International Conference on Cognitive Neuroscience, Mallorca, 22. - 29. Sept. 2011

Judit Haasz, Erlend Hodneland, Astri Lundervold, Arvid Lundervold

Correlating cortical thickness and white matter integrity in normal aging: A combined segmentation and tractography approach  
usi, Human Brain Mapping Conference, Quebec, 26-30 June, 2011

Judit Haasz, Erlend Hodneland, Astri Lundervold, Arvid Lundervold

White matter (wm) fiber integrity in cognitive ageing: a combined MR image segmentation and tractography approach

Medviz, Bergen, 2011

Losnegård A, Lundervold A, Háasz J, Hodneland E.

Fast marching tractography from multiple diffusion sensitizing directions in MR-DTI from the brain.

Proceedings of the 7th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis (ISPA 2011), September 4-6, 2011, Dubrovnik, Croatia

Forskningsprosjekt 911487

## Prospektiv langtidsoppfølging av pasienter med vestibularisschwannom

Prosjektansvarlig: **Morten Lund-Johansen** (mljo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal behandlingstjeneste for strålekniv.

---

### Kliniske studier av Vestibularisschwannom (VS)

**Fem års oppfølging av 435 pasienter med Vestibularisschwannom. Pasientene har nedsatt livskvalitet pga. svimmelhet. 40 % av Konservativt behandlede pasienter trenger behandling i løpet av 5 år. Haukeland universitetssjukehus ble fra 2012 tildelt nasjonalt behandlingsansvar for pasienter med denne svulsten. Flere studier pågående.**

Bakgrunn: Fra 2001 til 2009 ble 435 konsekutive pasienter med VS inkludert i en prospektiv database der pasientene gjennomgår en omfattende standardisert utredning ved hvert kontrolltidspunkt. Pasientene allokteres til strålekniv, kirurgi eller konservativ oppfølging avhengig av tumorstørrelse. Målepunkter er livskvalitet, symptomutvikling, behandlingseffekt, behandlingsbehov og tumorvekst. Prosjektet involverer ØHN og Nevrokirurgisk avdeling, Strålekniven og Nasjonalt kompetansesenter for vestibulære sykdommer. Pasientene følges opp i prospektive langtidsstudier, som er etterspurt i litteraturen. Den første doktorgraden fra prosjektet ble publisert i 2007.

Fokus for siste år har spesielt vært oppfølging av ca. 190 pasienter med konservativt regime. En studie viser at ca. 40 % av disse trenger behandling i løpet av 5 år grunnet tumorvekst. Livskvalitet ser ikke ut til å endre seg signifikant under oppfølgingsperioden. En annen studie viser volumdoblingstiden for pasientene. Det var ikke mulig å definere kliniske prediktorer for vekst. Resultatene blir publisert i to aksepterte artikler i de to nevrokirurgiske toppjournalene (Neurosurgery, Journal of Neurosurgery).

En UIB stipendiat, Jobin Varughese, leverte sin avhandling om tumorvekst og effekt av strålekniv rett over nyttår, en ass. lege i D-stilling fullfører sin avhandling i år.

Fremtidig forskning vil innebære videre oppfølgingsstudier av databasekohorten. Vi har merket at mange av pasientene blir uføretrygdet i løpet av 4-5 år. I en ny studie undersøker vi kliniske prediktorer for uførhet. Foreløpige resultater viser at svimmelhet og ustøhet tidlig i forløpet i sterk grad predikerer senere uførhet. Dette er nye resultater og vil kunne være med på å påvirke vår behandlingsstrategi for disse pasientene.

#### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Breivik Cathrine Nansdal, Varughese Jobin K, Wentzel-Larsen Tore, Vassbotn Flemming, Lund-Johansen Morten  
Conservative management of Vestibular Schwannoma - A prospective cohort study: Treatment, Symptoms and Quality of Life.  
Neurosurgery 2011 Nov. Epub 2011 nov 3  
PMID: 22067416

#### 3 forskningspublikasjoner i 2011

Lund-Johansen M  
Treatment algorithm for Vestibular Schwannoma, results from a prospective database  
World conference of Vestibular Schwannoma, Los Angeles, Juni 2011

Varughese J  
Conservative management of vestibular schwannoma, growth rates and models  
World conference of Vestibular Schwannoma, Los Angeles, 2011

Nansdal C  
Quality of life in Vestibular Schwannoma  
World conference of Vestibular Schwannoma, Los Angeles, Juni 2011



Forskningsprosjekt 911562

## **Genetiske og epigenetiske forandringer i p53 / MDM2 / MDM4 pathwayen samt BRCA1 relaterte gener med tanke på kjemoterapi effekter ved brystkreft samt kreftrisiko**

Prosjektansvarlig: **Per Eystein Lønning** (per.lønning@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Senter for genterapi.

**Gruppen har gjennom mange år studert gen-skader som årsak til behandlingssvikt ved bruk av cellegift. Vi har i 2011 vist at ulike former for endringer i disse genene, som man ikke tidligere var klar over forelå, gir endret risiko for bryst- men framfor alt eggstokkreft.**

Gruppen har i mange år arbeidet med årsakene til resistens mot antracycliner, den mest brukte form for cellegift, ved brystkreft. Vi har tidligere vist at mutasjoner i "vaktmester-genet" p53 er assosiert med behandlingsresistens mot antracycliner. I senere år har vi og kunnet vise at mutasjoner i andre gen, som arbeider tett opp til p53, kan gi de samme effektene.

I 2011 har vi publisert viktige funn som viser at endringer i et av disse genene, kalt mDM2, påvirker risiko for så vel bryst- som eggstokk og livmorkreft hos kvinner. I en stor studie som publiseres tidlig i 2011 i en internasjonal topp-journal (Cancer Cell) kunne vi vise disse endringene i risiko for bryst- samt eggstokkreft. I tillegg kunne vi gjennom laboratorie-studier kartlegge virkningsmekanismen bak funnet. I tillegg kunne vi vise at selv om genvarianten reduserte risiko for så vel brystkreft som eggstokk- og livmorkreft hos kvinner hadde forandringen ingen innvirkning på risikoen for prostatakreft hos menn. Vår hypotese er at gen-forandringen påvirker kreftrisiko generelt hos kvinner men ikke menn, og vi har under planlegging ytterligere studier for å verifisere denne hypotesen.

Mutasjoner i det såkalte brystkrefttype 1-genet (BRCA1) er assosiert med sterkt økt risiko for bryst- samt eggstokkreft. Vi har nå i tillegg kunnet vise at en liten prosent av befolkningen har inaktivering av dette genet ved hjelp av en annen mekanisme, såkalt promotor hypermethylering. Hypermethyleringen viste ikke spesiell opphopning i familier med mange tilfeller av bryst- eller eggstokk-kreft. Vi fant imidlertid at BRCA1 metylering var assosiert med betydelig økt risiko for eggstokk- men ikke for brystkreft. Funnene vakte oppsikt da vi rapporterte dem på den store årlige konferansen til the American Society of Clinical Oncology i Chicago i juni 2011. Vi arbeider i øyeblikket videre med å kartlegge mekanismene bak denne effekten samt når i livet metylering av hvite blodlegemer hos frisk individer inntreffer. Våre resultater til nå indikerer at normalvevs-metylering av BRCA1 genet er forbundet med 5-6 ganger økt risiko for eggstokkreft hos affiserte individer. Blir funnene bekreftet, kan dette få stor betydning med tanke på identifisering av og tidlig diagnostikk av eggstokkreft hos risiko-individer.

### **16 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Knappskog Stian, Lønning Per E

Effects of the MDM2 promoter SNP285 and SNP309 on Sp1 transcription factor binding and cancer risk.

Transcription 2011 Sep;2(5):207-10.

PMID: 22231115

Knappskog Stian, Trovik Jone, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Annetine C, PubMed.ItemsChoiceType2[],

Romundstad Pål, Hveem Kristian, Vatten Lars, Salvesen Helga B, Lønning Per E

SNP285C modulates oestrogen receptor/Sp1 binding to the MDM2 promoter and reduces the risk of endometrial but not prostatic cancer.

Eur J Cancer 2011 Nov. Epub 2011 nov 24

PMID: 22119201

Bliss Judith M, Kilburn Lucy S, Coleman Robert E, Forbes John F, Coates Alan S, Jones Stephen E, Jassem Jacek, Delozier

Thierry, Andersen Jørn, Paridaens Robert, van de Velde Cornelis J H, Lønning Per E, Morden James, Reise Justine, Cisar

Laura, Menschik Thomas, Coombes R Charles

Disease-Related Outcomes With Long-Term Follow-Up: An Updated Analysis of the Intergroup Exemestane Study.

J Clin Oncol 2011 Nov. Epub 2011 nov 21

PMID: 22042946

Arnes Jarle B, Stefansson Ingunn M, Straume Oddbjørn, Baak Jan P, Lønning Per E, Foulkes William D, Akslen Lars A

Vascular proliferation is a prognostic factor in breast cancer.

Breast Cancer Res Treat 2011 Sep. Epub 2011 sep 27

PMID: 21947750

Anensen N, Hjelle S M, Van Belle W, Haaland I, Silden E, Bourdon J-C, Hovland R, Taskén K, Knappskog S, Lønning P E, Bruserud O, Gjertsen B T  
Correlation analysis of p53 protein isoforms with NPM1/FLT3 mutations and therapy response in acute myeloid leukemia. *Oncogene* 2011 Aug. Epub 2011 aug 22  
PMID: 21860418

Cao Maria D, Sitter Beathe, Bathen Tone F, Bofin Anna, Lønning Per E, Lundgren Steinar, Gribbestad Ingrid S  
Predicting long-term survival and treatment response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy by MR metabolic profiling. *NMR Biomed* 2012 Feb;25(2):369-78. Epub 2011 aug 8  
PMID: 21823183

Lønning Per E, Haynes Ben P, Straume Anne H, Dunbier Anita, Helle Hildegunn, Knappskog Stian, Dowsett Mitch  
Exploring breast cancer estrogen disposition: the basis for endocrine manipulation. *Clin Cancer Res* 2011 Aug;17(15):4948-58. Epub 2011 jul 26  
PMID: 21791635

Fjøsne Hans E, Søreide Jon Arne, Kåresen Rolf, Lønning Per Eystein, Jacobsen Anne-Birgitte, Lundgren Steinar, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Hospital volume and prognosis among Norwegian breast cancer patients enrolled in adjuvant trials. *Acta Oncol* 2011 Oct;50(7):1068-74. Epub 2011 jul 11  
PMID: 21745131

Akslen L A, Straume O, Geisler S, Sørli T, Chi J-T, Aas T, Børresen-Dale A-L, Lønning P E  
Glomeruloid microvascular proliferation is associated with lack of response to chemotherapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2011 Jun;105(1):9-12. Epub 2011 jun 14  
PMID: 21673677

Chrisanthar Ranjan, Knappskog Stian, Løkkevik Erik, Anker Gun, Ostenstad Bjørn, Lundgren Steinar, Risberg Terje, Mjaaland Ingvil, Skjønsberg Gudbrand, Aas Turid, Schlichting Ellen, Fjøsne Hans E, Nysted Arne, Lillehaug Johan Richard, Lønning Per Eystein  
Predictive and prognostic impact of TP53 mutations and MDM2 promoter genotype in primary breast cancer patients treated with epirubicin or paclitaxel. *PLoS One* 2011;6(4):e19249. Epub 2011 apr 27  
PMID: 21556366

Lønning Per E, Haynes Ben P, Straume Anne H, Dunbier Anita, Helle Hildegunn, Knappskog Stian, Dowsett Mitch  
Recent data on intratumor estrogens in breast cancer. *Steroids* 2011 Jul;76(8):786-91. Epub 2011 mar 31  
PMID: 21439992

Knappskog Stian, Lønning Per E  
MDM2 promoter SNP285 and SNP309; phylogeny and impact on cancer risk. *Oncotarget* 2011 Mar;2(3):251-8.  
PMID: 21436469

Dowsett Mitch, Lønning Per Eystein  
10th International Aromatase Conference Proceedings, September 2010. Preface. *Steroids* 2011 Jul;76(8):729. Epub 2011 mar 23  
PMID: 21414335

Knappskog S, Myklebust L M, Busch C, Aloysius T, Varhaug J E, Lønning P E, Lillehaug J R, Pendino F  
RINF (CXXC5) is overexpressed in solid tumors and is an unfavorable prognostic factor in breast cancer. *Ann Oncol* 2011 Oct;22(10):2208-15. Epub 2011 feb 16  
PMID: 21325450

Knappskog Stian, Bjørnslett Merete, Myklebust Line M, Huijts Petra E A, Vreeswijk Maaïke P, Edvardsen Hege, Guo Yongli, Zhang Xuemei, Yang Ming, Ylisaukko-Oja Sanna K, Alhopuro Pia, Arola Johanna, Tollenaar Rob A E M, van Asperen Christi J, Seynaeve Caroline, Staalesen Vidar, Chrisanthar Ranjan, Løkkevik Erik, Salvesen Helga B, Evans D Gareth, Newman William G, Lin Dongxin, Aaltonen Lauri A, Børresen-Dale Anne-Lise, Tell Grethe S, Stoltenberg Camilla, Romundstad Pål, Hveem Kristian, Lillehaug Johan R, Vatten Lars, Devilee Peter, Dørum Anne, Lønning Per E  
The MDM2 promoter SNP285C/309G haplotype diminishes Sp1 transcription factor binding and reduces risk for breast and ovarian cancer in Caucasians. *Cancer Cell* 2011 Feb;19(2):273-82.  
PMID: 21316605

Berge Elisabet Ognedal, Knappskog Stian, Lillehaug Johan Richard, Lønning Per Eystein  
Alterations of the retinoblastoma gene in metastatic breast cancer. *Clin Exp Metastasis* 2011 Mar;28(3):319-26. Epub 2011 jan 21  
PMID: 21253829

Forskningsprosjekt 911564

## **Betydning av variasjoner i østrogenomsetningen for behandlingseffekt samt risiko for brystkreft**

Prosjektansvarlig: **Per Eystein Lønning** (per.lonning@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Senter for genterapi.

**Østrogener spiller en nøkkelrolle både som risiko-faktor og vekst-stimulator for brystkreft, og anti-hormonbehandling har stor klinisk effekt på brystkreft. Bedre kartlegging av reguleringsmekanismene for østrogen-nivåer i kroppen vil bety ytterligere bedret antihormonell behandling i fremtiden.**

Mens man tidligere studerte endringer i plasma østrogen-konsentrasjoner i relasjon til brystkreftisiko samt endokrin terapi, har interessen i senere år vært sentrert rundt vevsøstrogener. Av grunner som ikke er fullt forstått er vevskonsentrasjonene av østrogener i bryst 5-10 ganger høyere enn i plasma. Gjennom studier publisert i 2009 samt 2010, dels i samarbeid med britiske forskere, la vi grunnlag for en ny hypotese med tanke på regulering av østrogen-nivåer i normal-vev samt brystkreftsvulster. Denne hypotesen, som vi publiserte i et meget anerkjent amerikansk tidsskrift høsten 2011, har vakt betydelig internasjonal oppsikt og har allerede påvirket andre forskningsprogrammer for videre utvikling av antihormon-terapi ved brystkreft.

Gjennom 2011 har vi arbeidet videre med kartlegging av genvariasjoner som påvirker østrogen-nivåene og generert ytterligere data på dette feltet. En rekke studier har tidligere vist at postmenopausale kvinner med høye østrogenverdier (øvre kvintil eller kvartil) har opptil 3-5 ganger høyere risiko for utvikling av brystkreft enn kvinner med østrogenverdier i nedre kvintil / kvartil. Vårt mål er å identifisere disse reguleringsmekanismene så nøyaktig at man i framtiden skal kunne legge opp både brystkreft-forebyggende samt behandlingsrettede programmer basert på identifikasjon av risiko-faktorer hos den enkelte pasient. Spesielt har vi, som de første i verden, påvist en kimcelle-mutasjon i en av de østrogenmetaboliserende CYP-er hos et individ med svært høye østrogenverdier (upubliserte verdier). Selv om mutasjoner som inaktiverer selve enzymet antas å være sjeldne, peker dette funnet klart i retning av at også "normal-variasjoner" i aktivitet av disse enzymene kan ha betydelig innvirkning på østrogen-nivåene i blodet, normal-vev samt kreftvev. Det arbeides nå videre med analyser av andre østrogenmetaboliserende CYP-er i et bredere panel av pasienter med spesielt høye østrogenverdier for identifisering av ytterligere mutasjoner.

### **16 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Knappskog Stian, Lønning Per E

Effects of the MDM2 promoter SNP285 and SNP309 on Sp1 transcription factor binding and cancer risk.

Transcription 2011 Sep;2(5):207-10.

PMID: 22231115

Knappskog Stian, Trovik Jone, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Annetine C, PubMed.ItemsChoiceType2[],

Romundstad Pål, Hveem Kristian, Vatten Lars, Salvesen Helga B, Lønning Per E

SNP285C modulates oestrogen receptor/Sp1 binding to the MDM2 promoter and reduces the risk of endometrial but not prostatic cancer.

Eur J Cancer 2011 Nov. Epub 2011 nov 24

PMID: 22119201

Bliss Judith M, Kilburn Lucy S, Coleman Robert E, Forbes John F, Coates Alan S, Jones Stephen E, Jassem Jacek, Delozier

Thierry, Andersen Jørn, Paridaens Robert, van de Velde Cornelis J H, Lønning Per E, Morden James, Reise Justine, Cisar

Laura, Menschik Thomas, Coombes R Charles

Disease-Related Outcomes With Long-Term Follow-Up: An Updated Analysis of the Intergroup Exemestane Study.

J Clin Oncol 2011 Nov. Epub 2011 nov 21

PMID: 22042946

Arnes Jarle B, Stefansson Ingunn M, Straume Oddbjørn, Baak Jan P, Lønning Per E, Foulkes William D, Akslen Lars A

Vascular proliferation is a prognostic factor in breast cancer.

Breast Cancer Res Treat 2011 Sep. Epub 2011 sep 27

PMID: 21947750

Anensen N, Hjelle S M, Van Belle W, Haaland I, Silden E, Bourdon J-C, Hovland R, Taskén K, Knappskog S, Lønning P E,

Bruserud O, Gjertsen B T

Correlation analysis of p53 protein isoforms with NPM1/FLT3 mutations and therapy response in acute myeloid leukemia.

Oncogene 2011 Aug. Epub 2011 aug 22  
PMID: 21860418

Cao Maria D, Sitter Beathe, Bathen Tone F, Bofin Anna, Lønning Per E, Lundgren Steinar, Gribbestad Ingrid S  
Predicting long-term survival and treatment response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy by MR metabolic profiling.  
NMR Biomed 2012 Feb;25(2):369-78. Epub 2011 aug 8  
PMID: 21823183

Lønning Per E, Haynes Ben P, Straume Anne H, Dunbier Anita, Helle Hildegunn, Knappskog Stian, Dowsett Mitch  
Exploring breast cancer estrogen disposition: the basis for endocrine manipulation.  
Clin Cancer Res 2011 Aug;17(15):4948-58. Epub 2011 jul 26  
PMID: 21791635

Fjøsne Hans E, Søreide Jon Arne, Kåresen Rolf, Lønning Per Eystein, Jacobsen Anne-Birgitte, Lundgren Steinar,  
PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Hospital volume and prognosis among Norwegian breast cancer patients enrolled in adjuvant trials.  
Acta Oncol 2011 Oct;50(7):1068-74. Epub 2011 jul 11  
PMID: 21745131

Akslen L A, Straume O, Geisler S, Sørli T, Chi J-T, Aas T, Børresen-Dale A-L, Lønning P E  
Glomeruloid microvascular proliferation is associated with lack of response to chemotherapy in breast cancer.  
Br J Cancer 2011 Jun;105(1):9-12. Epub 2011 jun 14  
PMID: 21673677

Chrisanthar Ranjan, Knappskog Stian, Løkkevik Erik, Anker Gun, Ostenstad Bjørn, Lundgren Steinar, Risberg Terje, Mjaaland Ingvil, Skjønberg Gudbrand, Aas Turid, Schlichting Ellen, Fjøsne Hans E, Nysted Arne, Lillehaug Johan Richard, Lønning Per Eystein  
Predictive and prognostic impact of TP53 mutations and MDM2 promoter genotype in primary breast cancer patients treated with epirubicin or paclitaxel.  
PLoS One 2011;6(4):e19249. Epub 2011 apr 27  
PMID: 21556366

Lønning Per E, Haynes Ben P, Straume Anne H, Dunbier Anita, Helle Hildegunn, Knappskog Stian, Dowsett Mitch  
Recent data on intratumor estrogens in breast cancer.  
Steroids 2011 Jul;76(8):786-91. Epub 2011 mar 31  
PMID: 21439992

Knappskog Stian, Lønning Per E  
MDM2 promoter SNP285 and SNP309; phylogeny and impact on cancer risk.  
Oncotarget 2011 Mar;2(3):251-8.  
PMID: 21436469

Dowsett Mitch, Lønning Per Eystein  
10th International Aromatase Conference Proceedings, September 2010. Preface.  
Steroids 2011 Jul;76(8):729. Epub 2011 mar 23  
PMID: 21414335

Knappskog S, Myklebust L M, Busch C, Aloysius T, Varhaug J E, Lønning P E, Lillehaug J R, Pendino F  
RINF (CXXC5) is overexpressed in solid tumors and is an unfavorable prognostic factor in breast cancer.  
Ann Oncol 2011 Oct;22(10):2208-15. Epub 2011 feb 16  
PMID: 21325450

Knappskog Stian, Bjørnslett Merete, Myklebust Line M, Huijts Petra E A, Vreeswijk Maaike P, Edvardsen Hege, Guo Yongli, Zhang Xuemei, Yang Ming, Ylisaukko-Oja Sanna K, Alhopuro Pia, Arola Johanna, Tollenaar Rob A E M, van Asperen Christi J, Seynaeve Caroline, Staalesen Vidar, Chrisanthar Ranjan, Løkkevik Erik, Salvesen Helga B, Evans D Gareth, Newman William G, Lin Dongxin, Aaltonen Lauri A, Børresen-Dale Anne-Lise, Tell Grethe S, Stoltenberg Camilla, Romundstad Pål, Hveem Kristian, Lillehaug Johan R, Vatten Lars, Devilee Peter, Dørum Anne, Lønning Per E  
The MDM2 promoter SNP285C/309G haplotype diminishes Sp1 transcription factor binding and reduces risk for breast and ovarian cancer in Caucasians.  
Cancer Cell 2011 Feb;19(2):273-82.  
PMID: 21316605

Berge Elisabet Ognedal, Knappskog Stian, Lillehaug Johan Richard, Lønning Per Eystein  
Alterations of the retinoblastoma gene in metastatic breast cancer.  
Clin Exp Metastasis 2011 Mar;28(3):319-26. Epub 2011 jan 21  
PMID: 21253829

Forskningsprosjekt 911407

## Oppfølging av risikobarn

Prosjektansvarlig: **Trond Markestad** (trond.markestad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Detaljert og langvarig oppfølging er nødvendig for å forstå betydningen av forskjellige risikofaktorer i forhold til barns utvikling, og slik kunnskap er nødvendig for forebygging og behandling. Prosjektet omfatter mange delprosjekter om lang tids konsekvenser av forskjellige risikofaktorer i forhold til svangerskap og tidlig barndom.**

I prosjektene undersøkes fysisk, nevrologisk, mental, sosial og atferdsmessig utvikling og livskvalitet hos barn generelt og hos barn født med spesifikke risikofaktorer som forskjellige grader av for tidlig fødsel og spesifikke sykdommer og belastninger. For alle ekstremt for tidlig fødte barn født i Norge i 1999 og 2000 (PEP11) har vi detaljert informasjon om forhold i svangerskap og nyfødtperiode, og fra oppfølging ved 2 og 5 års alder. I 2011 er det innhentet opplysninger fra foreldre og skole, og barna fra Helse vest (undersøkes i Stavanger og Bergen), sammen med en kontrollgruppe født til termin, har gjennomgått en detaljert undersøkelse av fysisk og mental helse med særlig fokus på lunge- og hjernefunksjon. MR-studiene, inklusive funksjonell MR, er slutført og skrives sammen for publisering. Noen av barna fra Helse vest er ikke ferdig undersøkt og karakterer fra 5.skoletrinn innhentes i 2012.

I 2010 ble det startet et nytt samarbeidsprosjekt om alle barn født før 28 svangerskapsuger i Helse Vest (BabyPEP). Flere avdelinger, i første rekke føde- og barneavdelingene, deltar. Det registreres detaljert informasjon fra svangerskap og oppholdet fram til utskrivelse og det vil skje systematisk oppfølging fram til 5 år. Prosjektet fungerer godt i Bergen mens Stavanger så vidt har kommet i gang.

Tre andre for tidlig fødte grupper fra Hordaland og Sogn og Fjordane har vært fulgt fra fødsel og er etterundersøkt i 2010 og 2011 sammen med kontroller ved 17, 18 og 25 års alder. Spesielt fokus har vært lungefunksjon, hjernefunksjon, inklusive MR-studier av hjernen, smerteopplevelse, livskvalitet og lagring av biobankmateriale. I samarbeid med Institutt for samfunnsmedisin gjøres registerstudier over langtidskonsekvenser av forskjellige medfødte risikofaktorer.

Grupper av spedbarn født for tidlig, med veksthemming i fosterlivet og barn som er sene i utviklingen er undersøkt med tanke på mangel og behov for essensielle næringsstoffer, særlig jern og B12-vitamin, og effekten av å gi B12 undersøkes hos barn med lavt nivå. Innsamling av data er slutført og alle enkeltpublikasjonene for en PhD-grad er publisert eller under vurdering.

Barn utsatt for rusmidler i svangerskapet følges opp med tanke på nevrologisk, mental og atferdsmessig utvikling, og barn i Helse Vest med cerebral parese følges opp med tanke på mental utvikling og livskvalitet. Barn med hofteladdsdysplasi følges opp over flere år med tanke på å avklare hvem som trenger behandling. I samarbeid med flere forskningsavdelinger og Bergen kommune er det utviklet et journalsystem for helsestasjons- og skolehelsetjenesten i Bergen som har data i slikt format at de er tilgjengelig for forskning og kan kobles til andre registre. Det er nå samlet data i 2 år. Forskningsprosjekter knyttet til dette er REK-godkjent og innledende analyser gjøres nå.

Til prosjektene er det i 2011 avlagt en PhD-grad, og 2 tidligere PhD-stipendiater og en annen kandidat planlegger å levere sine PhD-avhandlinger i 2012. Det er nå knyttet 2 post-doc-stillinger, 7 PhD-stipendiater og 4 forskerlinjestudenter til prosjektene. Flere leger og sykepleiere er knyttet til prosjektene med tanke på senere PhD-stipend. Forskningsgruppen og delprosjektene er beskrevet i mer detalj på:

<http://www.uib.no/kliniskmedisin/forskning/forskergrupper/research-group-for-paediatric-follow-up-studies>

### 5 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Farstad T, Bratlid D, Medbø S, Markestad T, PubMed.ItemsChoiceType2[]

Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. Acta Paediatr 2011 Jan;100(1):53-8.

PMID: 20653607

Leversen Katrine Tyborg, Sommerfelt Kristian, Rønnestad Arild, Kaarsen Per Ivar, Farstad Theresa, Skranes Janne, Støen Ragnhild, Bircow Elgen Irene, Rettedal Siren, Egil Eide Geir, Irgens Lorentz M, Markestad Trond  
Prediction of neurodevelopmental and sensory outcome at 5 years in Norwegian children born extremely preterm.

---

Pediatrics 2011 Mar;127(3):e630-8. Epub 2011 feb 14  
PMID: 21321031

Brurås Kari Røine, Aukland Stein Magnus, Markestad Trond, Sera Francesco, Dezateux Carol, Rosendahl Karen  
Newborns with sonographically dysplastic and potentially unstable hips: 6-year follow-up of an RCT.  
Pediatrics 2011 Mar;127(3):e661-6. Epub 2011 feb 14  
PMID: 21321039

Halvorsen Thomas, Røksund Ola Drange, Maat Robert Christiaan, Heimdal John Helge  
In reference to: "Use of post-exercise laryngoscopy to evaluate exercise induced dyspnea" Pediatric Pulmonology, 2010  
october; 45 (10): 1037-9.  
Pediatr Pulmonol 2011 Feb. Epub 2011 feb 17  
PMID: 21337532

Maat Robert Christiaan, Hilland Magnus, Røksund Ola Drange, Halvorsen Thomas, Olofsson Jan, Aarstad Hans Jørgen,  
Heimdal John-Helge  
Exercise-induced laryngeal obstruction: natural history and effect of surgical treatment.  
Eur Arch Otorhinolaryngol 2011 Oct;268(10):1485-92. Epub 2011 jun 5  
PMID: 21643933

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Stein Magnus Aukland  
Imaging of the brain and of the lungs in young adults born prematurely and/or with low birth weight  
Disputert: April 2011  
Hovedveileder: Karen Rosendahl

Forskningsprosjekt 911618

## Disorders of neurotransmitter synthesis: towards a therapeutic correction

Prosjektansvarlig: **Aurora Martinez** (aurora.martinez@biomed.uib.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

**Current treatments for disorders of the synthesis of the neurotransmitter dopamine have secondary effects and low long-term effectiveness. There is a need for developing novel mechanism-based therapies and this endeavour requires translational multidisciplinary studies with methodologies spanning from biophysics to cell and animal models, as well as genetic and metabolic information from patients.**

Tyrosine hydroxylase (TH) is the rate-limiting enzyme in the synthesis of dopamine and other catecholamine neurotransmitters, and a marker for dopaminergic neurons. Its activity is largely reduced in Parkinson's disease and other rare neuropsychiatric recessive disorders known under the name of TH deficiency (THD) and associated to mutations in the TH gene. In these instances patients are customarily treated with L-DOPA, the product of TH and precursor of dopamine, but for some mutations there is a low responsiveness to this treatment. The aim of this project is to investigate the regulation of dopamine synthesis through molecular interactions of TH with its partners, notably its cofactor tetrahydrobiopterin, 14-3-3 and membranes, as well as to study how the interactions and TH function and regulation are affected by mutations. Moreover, we are investigating the potential of innovative and more effective therapies aiming the pharmacological upregulation of TH activity in disorders of dopamine synthesis. In this respect, compounds with the capacity to correct and rescue mutated proteins and to either potentiate or inhibit specific interactions of TH with its partners seem promising.

So far in this project we have performed a comparative study of TH from human and from other mammals like mice, as well as from simpler model organisms such as the nematode *Caenorhabditis elegans* (1). Interestingly, TH from this very simple transparent animal maintains many of the properties of the human enzyme. This study has provided additional insights on the function of TH and possibilities for further studies of pharmacological regulation of its function. In parallel we have also developed methods for studying the stability of TH and for visualizing the interactions in the TH-partner network (14-3-3 and membranes) included in the dopamine synthesis pathway (2), with the aim to build a frame to probe the effect of stabilizing and disruptive compounds. To this end, we continue our commitment in the advancement and application of computational structural biology methods to TH and other protein systems of biomedical importance (3, 4). Finally, we have also been involved in the preparation of cellular systems expressing TH harbouring the mutations included in Norwegian patients and fused to green-fluorescence-protein, as well as a mice model with the most recurrent mutation.

All these tools, together with our constant search for TH-modulatory compounds, are expected to aid in the selection of the most favourable approaches to attempt novel pharmacological avenues to correct dopamine-synthesis defects.

1. Calvo, A. C., Pey, A. L., Miranda-Vizuete, A., Doskeland, A. P., and Martinez, A. (2011) *Biochem J* 434, 133-141
2. Bustad, H. J., Underhaug, J., Halskau, O., Jr., and Martinez, A. (2011) *FEBS Lett* 585, 1163-1168
3. Olsson, E., Martinez, A., Teigen, K., and Jensen, V. R. (2011) *Chem-Eur J* 17, 3746-3758
4. Skjaerven, L., Grant, B., Muga, A., Teigen, K., McCammon, J. A., Reuter, N., and Martinez, A. (2011) *PLoS computational biology* 7, e1002004

### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Kleppe Rune, Martinez Aurora, Døskeland Stein Ove, Haavik Jan  
 The 14-3-3 proteins in regulation of cellular metabolism.  
*Semin Cell Dev Biol* 2011 Sep;22(7):713-9. Epub 2011 aug 22  
 PMID: 21888985

Bustad Helene J, Underhaug Jarl, Halskau Oyvind, Martinez Aurora  
 The binding of 14-3-3? to membranes studied by intrinsic fluorescence spectroscopy.  
*FEBS Lett* 2011 Apr;585(8):1163-8. Epub 2011 mar 21  
 PMID: 21420405

Olsson Elaine, Martinez Aurora, Teigen Knut, Jensen Vidar R  
Formation of the iron-oxo hydroxylating species in the catalytic cycle of aromatic amino acid hydroxylases.  
Chemistry 2011 Mar;17(13):3746-58. Epub 2011 feb 24  
PMID: 21351297

Calvo Ana C, Pey Angel L, Miranda-Vizuete Antonio, Døskeland Anne P, Martinez Aurora  
Divergence in enzyme regulation between *Caenorhabditis elegans* and human tyrosine hydroxylase, the key enzyme in the  
synthesis of dopamine.  
Biochem J 2011 Feb;434(1):133-41.  
PMID: 21087208



Forskningsprosjekt 911557

## Patogenese og biomarkører ved kronisk utmattelsessyndrom

Prosjektansvarlig: **Olav Mella** (olav.mella@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**Kronisk utmattelsessyndrom (KTS) er en hos mange pasienter invalidiserende sykdom med foreløpig ukjent årsak. Dette prosjektet er translasjonell kombinasjon av en klinisk intervensjonsstudie og laboratoriescreening for å finne en biomarkør som kan forklare sykdomsmekanismene.**

I 2011 publiserte vi som de første en dobbelt-blindet, placebo kontrollert studie av intervensjon med et monoklonalt antistoff (Rituximab) ved KTS. Studien vakte en betydelig nasjonal og internasjonal oppsikt (tidsskriftartikkelen har over 26000 nettreff etter 3 måneder), da den sterkt indikerer at KTS er en sykdom hvor B-lymfocytene spiller en avgjørende rolle for vedlikehold av sykdomssymptomene. Den støtter vår hovedhypotese om at KTS er en sykdom der immunregulering, sannsynligvis gjennom en autoimmun mekanisme, kan være utløsende og vedlikeholdene i sykdomsbildet. Studien og patenteringen av CD20-rettet B-celledepleksjon som behandlingsprinsipp ved KTS resulterte i at Fluge og Mella fikk Bergen Teknologi Overførings/Sparebank Vests Innovasjonspris for 2011.

De kliniske resultater forteller om en 3-8 måneders forsinkelse fra B-lymfocytdepleksjonen til begynnende klinisk bedring hos pasientene, noe som kan passe med en gradvis eliminering av autoantistoffer. Det kliniske sykdomsbildet indikerer affeksjon av nervesystemet, mest sannsynlig en interferens i nevrotransmisjon. Vi har de siste par årene arbeidet systematisk for kartlegging av mulige autoantistoffer i serum fra pasienter som inngår i våre kliniske studier. Det er brukt cDNA ekspressjonsteknikk fra ulike vev (rottehjerne, humant hjernevev) med bruk av pasientserum tatt forut for intervensjon, western immunoblot fra ulike vev i det perifere og sentrale nervesystem, og immunohistologi er benyttet. Vi forbereder opprensing av potensielle autoantigener i vevsekstrakt på kolonne (dermatan-sulfat) før 2D gel elektroforese med bruk av avansert proteomic analyseverktøy. Vi har også under arbeid en omfattende autoantistoffscreening med bruk av nitrocellulose-dekkede glasslides printet med 9500 rekombinant uttrykte humane proteiner i kombinasjon med pasient- og normalserum.

Vi har i 2011 også gjort analyse av 50 cytokiner i serumprøver fra pasienter før behandling. Disse prøvene vil brukes som bakgrunn for utvelgelse av selekterte cytokiner som skal analyseres i samtlige prøver gjennom hele oppfølgingen (12 mnd.) av pasientene etter B-lymfocytdepleksjonen.

Vi har startet måling av genuttrykk i lymfocytter etter en forsiktig standardisert fysisk belastning hos pasienter med mild til moderat KTS. Genaktiviteten i selekterte gener endres raskt etter anstrengelse hos KTS pasienter, til forskjell fra normale, og kan analyseres ved hjelp av RT-PCR - Taqman. Samme teknikk brukes også for å kvantitere fortsatt tilstedeværelse av Epstein-Barr virus i pasientene (mononucleose er den hyppigste infeksjon som utløser KTS). I samarbeid med Charite sykehuset i Berlin er det utført måling av immunreaktivitet mot EBV, mot multiple epitoper på viruset, før og 8 mnd. etter Rituximab hos respondere og non-respondere.

Påvisning av et autoantistoff ved KTS vil ha et betydelig potensiale som en diagnostisk markør ved KTS og kan kanskje også fungere prediktivt for hvem som vil kunne nyttiggjøre seg intervensjon med B-lymfocytdepleksjon. Det aktuelle prosjektet er støttet av Helse Vest med en teknisk stilling og driftsmidler i 2011. Fra slutten av året er Kavlifondet kommet inn som en samarbeidspartner, noe som vil bidra til at arbeidet kan få større moment.

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Fluge Øystein, Bruland Ove, Risa Kristin, Storstein Anette, Kristoffersen Einar K, Sapkota Dipak, Næss Halvor, Dahl Olav, Nyland Harald, Mella Olav

Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study.

PLoS One 2011;6(10):e26358. Epub 2011 okt 19

PMID: 22039471

### 2 forskningspublikasjoner i 2011

Mella O., Fluge Ø.

B-lymphocyte depletion in chronic fatigue syndrome. Mechanistic considerations, Journal of liME 2011, Vol. 5, 1.

Fluge Ø, Mella O.

B-lymphocyte depletion in chronic fatigue syndrome. A randomized, double blind and placebo controlled study.

Journal of liME 2011, Vol. 5, 1.

Forskningsprosjekt 911568

## **Growth factor signalling and nuclear receptor coactivators in breast cancer**

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

### **Brystkreft og respons på antihormonell behandling**

**Flere kreftsykdommer påvirkes av hormoner. Antihormonell behandling er en svært viktig del av behandlingen av brystkreft. Selv om denne behandlingsformen har reddet mange tusen kvinner, er resistens mot behandlingen fortsatt vanlig og ses hos opp til 40 % av pasientene.**

Prosjektet fokuserer på brystkreft og østrogen. Økt kunnskap om faktorer som påvirker virkningen av østrogenreseptor er viktig for å forstå hvordan østrogen stimulerer vekst av brystkreftceller. Vi tar utgangspunkt i endringer i svulstvev til pasienter som får antihormonell behandling med tamoksifen eller aromatasehemmer. Vi har studert hvordan signalveier inne i cellene, koaktivatorer og vekstfaktorreseptorer, påvirkes ved anti-hormonell behandling og ved utvikling av behandlingsresistens.

Østrogenreseptor er avhengig av ulike aktivator-proteiner for å stimulere veksten av brystkreftceller. Vi har kartlagt en koaktivator som er viktig for funksjonen til østrogenreseptor og funnet ut hvordan det er mulig å påvirke dens nedbrytning. Nedbrytningen av denne koaktivatoren hemmer virkningen til østrogenreseptor. Vi har kartlagt flere proteiner som binder til koaktivatoren, og noen av disse er viktige regulatorer av cellevekst. Vi har også kartlagt en rekke gener som påvirkes når denne koaktivatoren nedbrytes i brystkreftceller.

Videre har vi vist at nivået av østrogen reseptor-koaktivatorer øker i svulstvev til pasienter med brystkreft som får antihormonell behandling med tamoksifen eller aromatasehemmer. Dette kan enten være en respons på behandlingen, men det kan også være ledd i utvikling av behandlingsresistens. Vi har dessuten påvist endringer i nivået av enkelte vekstfaktor-reseptorer (HER2/neu med flere) under behandling med aromatasehemmer, og vi har kartlagt sammenhenger mellom østrogen-nivåer, koaktivatorer og ulike vekstfaktor-signaler hos pasienter med brystkreft som får antihormonell behandling. Prosjektene er del av internasjonalt samarbeid hvor vi studerer svulstvev fra pasienter som har fått ulike former for antihormonell behandling. Med utgangspunkt i funn gjort i svulstvev fra pasienter gjøres eksperimentelle studier i brystkreftceller som blir dyrket kultur.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Serrano D, Lazzeroni M, Zambon C-F, Macis D, Maisonneuve P, Johansson H, Guerrieri-Gonzaga A, Plebani M, Basso D, Gjerde J, Mellgren G, Rotmensz N, Decensi A, Bonanni B  
Efficacy of tamoxifen based on cytochrome P450 2D6, CYP2C19 and SULT1A1 genotype in the Italian Tamoxifen Prevention Trial.  
Pharmacogenomics J 2011 Apr;11(2):100-7. Epub 2010 mar 23  
PMID: 20309015

#### **4 forskningspublikasjoner i 2011**

Moi, Line Leonore Haugan; Flågåeng, Marianne Hauglid; Fenne, Ingvild Sveinsgjerd; Gjerde, Jennifer; Lien, Ernst Asbjørn; Mellgren, Gunnar  
Steroid Receptor Coactivators and Their Expression, Regulation and Functional Role in Endocrine Responsive and Resistant Breast Cancer - Carcinogenesis, Cell Growth and Signalling Pathways. INTECH 2011 ISBN 978-953-307-714-7. s. 715-732

Moi, Line Leonore Haugan; Flågåeng, Marianne Hauglid; Dankel, Simon E Nitter; Hoang, Tuyen; Gjerde, Jennifer; Sagen, Jørn V.; Lien, Ernst Asbjørn; Mellgren, Gunnar  
Steroid Receptor Coactivators and Endocrine Treatment in Breast Cancer  
Nuclear Receptors. Nova Science Publishers, Inc. 2011 ISBN 978-1-61209-980-4. s. 35-66

Flågåeng, Marianne Hauglid; Knappskog, Stian; Lønning, Per Eystein; Mellgren, Gunnar  
The nuclear receptor coactivator PELP1/MNAR is positively correlated with estrogen levels in breast cancer patients  
Nuclear receptors - from molecular mechanisms to health and disease; 2011-09-16

Fenne, Ingvild Sveinsgjerd; Flågåeng, Marianne Hauglid; Helland, Thomas; Dankel, Simon E Nitter; Mellgren, Gunnar  
Characterization of Global Gene Expression in Breast Cancer Cells after cAMP/PKA-mediated downregulation of Steroid Receptor Coa  
Nuclear receptors: From Molecular Mechanism to Health and Disease; 2011-09-16

**1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Marianne Hauglid Flågå

Steroid receptor coactivators and epidermal growth factor receptors in breast cancer

Disputert: April 2011

Hovedveileder: Gunnar Mellgren og Ernst A. Lien

Forskningsprosjekt 911622

## Laboratorium for analyse av små molekyler

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Helse Bergen HF

---

**Målet med prosjektet er å skape en infrastruktur for utvikling av bioanalytiske metoder basert på massespektrometri kombinert med væskekromatografi for å studere biomarkører, hormoner, og andre små molekyler som er relatert til utviklingen av kronisk sykdom.**

Moderne instrumenter for væskekromatografi-tandem massespektrometri gir mulighet for bestemmelse av svært lave konsentrasjoner av kroppsegne stoffer og medikamenter. Instrumentene er meget selektive, og problemet med interferens fra strukturlike molekyler er derfor mindre enn for de fleste andre målemetoder. Høy selektivitet gir også grunnlag for multipleksing, dvs. at man kan bestemme konsentrasjonen av flere molekyler i en enkelt prøve, gjerne i et volum som er mindre enn et par hundre mikroliter. Dette gjør at instrumenter for væskekromatografi-tandem massespektrometri er velegnet i biobankstudier.

Instrumentene kan brukes til å måle konsentrasjonen av molekyler med masse opp til ca. 2000 i forskjellige typer prøvemateriale. Aktuelle substanser er vitaminer, kofaktorer, hormoner, medikamenter og inflammasjonsmarkører. Instrumentene er velegnet til å måle konsentrasjoner av nær beslektede substanser, og dette muliggjør metabolsk profilering, for eksempel av steroider.

En kjernefasilitet for analyse av små molekyler ved hjelp av massespektrometriske metoder etableres i disse dager av Det medisinsk-odontologisk fakultet. Et forskningslaboratorium er lokalisert i spesielt tilpassede universitetsarealer i 8. etasje i Laboratoriebygningen på Haukeland Universitetssjukehus. Laboratoriet har anskaffet to instrumentenheter for væskekromatografi-tandem massespektrometri. Den siste av disse ble installert i november og er delfinansiert av Helse Vest-midler. Laboratoriet disponerer også en pipetteringsrobot, frysere, sentrifuge og annet mindre utstyr. To teknikere drifter instrumentene.

Infrastrukturen vil bli gjort tilgjengelig for biomedisinsk forskning, særlig relatert til bruk av biobanker. Retningslinjer for bruk og finansiering av driften utarbeides i samråd med Det medisinsk-odontologisk fakultet. Metoder for kvantitering av lave blodkonsentrasjoner av kroppsegne småmolekylære substanser etableres nå på instrumentene. Den første av disse er klar for validering og vil kunne gjøres tilgjengelig for brukere og samarbeidspartnere innen kort tid.

Forskningsprosjekt 911621

## **Long term follow up studies of newborns in Norway**

Prosjektansvarlig: **Dag Moster** (Dag.Moster@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Det tilstrebes best mulig svangerskaps- fødsels- barsels og nyfødtsomsorg, men vi har lite kunnskap om hvordan uheldige utfall i denne perioden påvirker barnets helse og funksjonsnivå senere i livet. Ved å identifisere hvilke forhold som har betydning for senere helseproblemer, vil man kunne definere viktige innsatsområder i den perinatal omsorgen.**

Bakgrunn: Sykdom og komplikasjoner under svangerskap, fødsel og i nyfødtpperioden kan ha betydelig konsekvenser for helse og funksjonsnivå senere i livet. Det er imidlertid svært lite kunnskap om hvordan komplikasjoner i perinatalperioden (som sykdom hos mor før eller under svangerskapet, seteleie, instrumentelle forløsninger, misfarget fostervann, langvarig vannavgang, nedsatt Apgar skåre etc.) påvirker helse og funksjonsnivå i barne- ungdoms- og voksen alder.

Formål med studien: Å få mer detaljert kunnskap om hvordan sykdom og komplikasjoner under svangerskap, fødsel og i nyfødtpperioden påvirker risiko for senskader.

Forskningsdesign: Prospektiv registerbasert kohortstudie der opplysninger om fødsler fra 1967-2010 i Medisinsk Fødselsregister kobles til opplysninger om sykdomstilstander samt lære- og atferdsvansker og funksjonsnivå senere i livet fra andre nasjonale registre.

Utfordringer: Deltagerne i kohorten er født i løpet av et stort tidsintervall og det er en utfordring å justere for de endringer som har skjedd i svangerskap, fødsel og nyfødtsomsorg gjennom disse årene. Mulig anvendelse av prosjekresultatene: Klarlegge hvilke faktorer rundt svangerskap og fødsel som gir økt risiko for senskader, for å kunne sette inn tiltak mot disse. Få andre land har mulighet til å gjøre tilsvarende studier.

Aktivitet 2011: Prosjektet har fått godkjenning fra REK Vest. Innhenting av godkjenning fra ulike nasjonale registreiere pågår før datafil vil innhentes og analyseres.

Forskningsprosjekt 911556

## **Charactrisation of protein complexes in zebra fish models and brains from patients with Parkinson's Disease - Complementary funnctional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease**

Prosjektansvarlig: **Simon Geir Møller** (simon.g.moller@uis.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

---

### **Karakterisering av protein komplekser i hjerner**

**Prosjektet har som mål å forstå hvordan Parkinsons sykdomsproteinet DJ-1/PARK7 bidrar til sykdomsforløpet gjennom å identifiser DJ-1/PARK7 protein komplekser og protein modifikasjoner i hjernevev. Prosjektet har som mål å bruke både zebrafisk hjerner og humant hjernevev.**

Parkinson's sykdom er en komplisert og sammensatt sykdom som er i hovedsak forårsaket av celledød i dopamine produserende nerveceller i hjernen. Hvordan og hvorfor disse nervecellene dør i pasienter med Parkinsons sykdom er enda uklart men mutasjoner i spesifikke gener spiller en viktig rolle. DJ-1/PARK7 er et protein som kan beskytte nerveceller gjennom å detoksifisere reaktive oxygenradikaler når cellene er utsatt for stress situasjoner. Mutasjoner i DJ-1/PARK7 genen forårsaker Parkinsons sykdom.

DJ-1/PARK7 proteinet finnes i de fleste celletyper i mennesker men hvordan DJ-1/PARK7 beskytter spesifikke nerveceller og hvorfor DJ-1/PARK7 mutasjoner kun har en effekt på nervecelledød er uvisst. Dette prosjektet har som mål å identifisere og karakterisere proteiner som interagerer med DJ-1/PARK7 i spesifikke deler av hjernen ved å bruke zebrafisk hjerner som en modell og ved å bruke humant hjernevev. Vi tror at effekten og funksjonen av DJ-1/PARK7 i dopamine produserende nerveceller er til dels på grunn av interagerende proteiner men også til dels på grunn av modifikasjoner av DJ-1/PARK7 proteinet. Så langt i prosjektet har vi identifisert en rekke proteiner fra humant hjernevev som har en interaksjon med DJ-1/PARK7. Disse proteinene har blitt isolert gjennom protein-protein interaksjonsstudier (blue-native elektroforese) og identifisert. Noen av de identifiserte proteinene er proteiner som finnes spesifikt i hjernevev og karakteriseringen av disse proteinene har blitt startet. Prosjektet har gjennom denne metoden konstruert forskjellige DJ-1/PARK7 protein komplekser. Prosjektet har også vist at en rekke metaller interagerer med DJ-1/PARK7 og at dette har en effekt på nervecelleoverlevelse. I tillegg til dette har prosjektet som mål å forstå hvordan DJ-1/PARK7 er involvert i prosessen som fjerner defekte mitokondrier fra celler. Denne delen av prosjektet har nylig startet, parallelt med prosjektets hovedmål, og har generert molekylære verktøy som skal inkorporeres i denne delen av analysen.

Prosjektet går som planlagt hvor en artikkel har blitt innsendt og hvor en rekke artikler vil bli sendt inn i løpet av 2012.

#### **4 forskningspublikasjoner i 2011**

Simon Geir Moller  
Understanding cell death and survival in Parkinsons Disease  
Foredrag New York, 2011

Simon Geir Moller  
The benefits of multiple models for Parkinson's Disease research  
Foredrag New York, 2011

Simon Geir Moller  
Plants, zebrafish and humans: A powerful approach to understand a complex disease  
Foredrag Stavanger, 2011

Simon Geir Moller  
Complimentary approaches to Parkinsons Disease  
Foredrag Stavanger, 2011

Forskningsprosjekt 911630

## **Iron and calcium homeostasis in the brain and its impact on Parkinson's Disease**

Prosjektansvarlig: **Simon Geir Møller** (simon.g.moller@uis.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

---

### **Jern og kalsium likevekt i Parkinsons sykdom**

**Prosjektet har som mål å forstå hvordan jern og kalsium påvirker celledød i nerveceller i forhold til Parkinsons sykdom. Ved å bruke molekylær biologiske metoder og mikroskopi vil prosjektet kartlegge jern og kalsium nivåer under stress situasjoner i forskjellige celle typer og kartlegge hvordan økte mengder av disse elementene påvirker prosessen.**

Parkinsons sykdom er en komplisert sykdom som er i hovedsak forårsaket av celledød i dopamine produserende nerveceller. Hvordan og hvorfor disse nervecellene dør i pasienter med Parkinsons sykdom er enda uklart men både indre og ytre faktorer påvirker prosessen. Jern er en viktig kofaktor i alle celletyper hvor jern interagerer med proteiner involvert i en mengde fundamentale biologiske prosesser. Jern kan også ha toksiske egenskaper hvis nivået blir for høyt hvor økte jern nivåer kan forårsake produksjonen av reaktive oxygenradikaler, substanser som forårsaker celle død. Celler må importere jern, lagre jernet som er importer, inkorporere deler av jernet i proteiner samt eksportere jern ut av celler for å vedlikeholde likevekten av jern. I nevrodegenerative sykdommer har det blitt vist at et økt nivå av jern i hjernevev forekommer. To sentrale proteiner i forhold til jern likevekt er IRP1 og IRP2 og dette prosjektet har som mål å kartlegge hvordan jern blir kanalisert gjennom IRP1 for å aktivere og inhibere gener involvert i Parkinsons sykdom samt hvordan IRP1 bidrar til kontrollen av celledød. Foreløpige analyser har vist at jern mengden som kanaliseres til IRP1 delvis er kontrollert av en biologisk prosess som genererer jern-sulfat forbindelser i celler. Ved å modifisere generasjonen av jern-sulfat forbindelser både plante og dyreceller vil dette prosjektet forstå hvordan jern akkumulerer i celler og hvordan dette påvirker celledødsprosessen i forhold til Parkinsons sykdom.

Kalsium er involvert i et stort spektrum av reaksjoner i alle celler. Det har blitt vist at kalsium spiller en viktig rolle i forhold til nervecelle død og overlevelsessevne men det er uvisst hvordan kalsium likevekten opprettholdes og hvordan likevekten påvirker nerveceller i Parkinsons sykdom. Denne delen av prosjektet har som mål å utvikle biomarkører som kan detektere forskjellige kalsium nivåer i ulike deler av nerveceller og gjennom dette vise korrelasjonen med celledød. Så langt har prosjektet generert deler av de molekylære verktøyene som skal brukes i selve analysen av kalsium nivåer i forskjellige celle typer.

Forskningsprosjekt 911503

## **DIAHEALTH: Effect of diabetes risk genes on health, growth and development**

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (pal.njolstad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

**Diabetes er en epidemisk økende folkesykdom med betydelig morbiditet. Norske befolkningsstudier har stort potensiale for videre forskning fordi de er omfattende, kan kobles og gir tillatelse til genetiske analyser. Det aktuelle prosjektet skal styrke genetisk, epidemiologisk forskning, et felt i rivende utvikling, via et samspill mellom Senter for diabetesgenetikk og ulike helseregistre.**

Årets høydepunkter har vært tildelingen av European Research Council Advanced Grant (ERC AdG) til Njølstad, og invitasjonen til forhandlinger med Stiftelsen KG Jebsen om et KG Jebsen Center for Translational Diabetes Research. Når det gjelder ERC, er det første gang at forskere ved Det medisinsk-odontologiske fakultet ved Universitetet i Bergen får denne prestisjetunge bevilgningen. Dette ble omtalt i massemedia inklusive Vestlandrevyen og Dagsnytt på NRK1.

Forskningsgruppen har god utveksling med utlandet. Post doc Helge Ræder, post doc Geir Helgeland og stipendiat Kishan Chudasama har vært ved Harvard. K. Balamurugan fra India, har arbeidet hos oss. Janniche Torsvik, PhD forsvarte avhandlingen Pancreatic exocrine dysfunction and diabetes: Molecular and functional studies of the carboxyl-ester lipase gene. Lene Therese Lindaas, MSci forsvarte mastergradseksamen cAMP-dependent regulation of glucokinase in vitro and in target cells. Medlemmer fra forskningsgruppen har holdt flere inviterte foredrag i utlandet; Anders Molven ett (Slovakia), og Pål R. Njølstad tre (Østerrike, Slovakia og Dubai). Nasjonalt samarbeider vi med genetik/epidemiologi-miljøet i Oslo. Vi er en del av den internasjonale Hvidøre-gruppen om behandlingen av barn med type 1 diabetes. Tre stipendiater forventes å levere innen ett år. Antall PubMed-publikasjoner for 2011 er 12, og vi har 12 som er innsendt til vurdering. Vi har skrevet tre oversiktsartikler i 2011, derav en er i Nature Reviews Endocrinology (Haldorsen et al.).

Faglig har 2011 vært et godt år. Når det gjelder genetik, har vi studert et diabetes og fedme-assosiert gen (FTO) i HUNT og to store svenske registre (Hertel et al, Diabetes). Overraskende viser det seg at risikovarianten av genet gir en vektøkning som ikke er økende men konstant gjennom livet. Dette ble omtalt i massemedia (Dagbladet). I en stor multisenterstudie fant vi at fysisk aktivitet modifierer effekten av FTO-mutasjoner på risiko for fedme (Kilpelainen et al, PloS Medicine). Videre har vi funnet at genetiske varianter kan være assosiert med graden av metabolsk kontroll ved type 2 diabetes (Hertel et al, BMC Medical Genetics).

Klinisk har vi i et samarbeid med Oxford om nytten av biomarkøren hsCRP for å diagnostisere MODY3 (Thanabalasingham et al, Diabetologia). Vi har også karakterisert pasienter med MODY5 (Gonc et al, Ped Diabetes) og nyfødtdiabetes (Shahawy et al, J Perinat).

Når det gjelder funksjonelle studier, har vi i cellelinjer funnet at det muterte MODY8 genet CEL koder for protein som danner aggregater (B Johansson et al, JBC) og at gjenopptak av mutert protein (endocytose) trolig er en del av mekanismen for hvordan MODY8 utvikles (Torsvik et al, manuskript). Vi har videre påvist en ny rolle for ATP-binding av MODY2-genproduktet GCK (Molnes et al, FEBS J).

### **12 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Hertel Jens K, Johansson Stefan, Ræder Helge, Platou Carl G P, Midthjell Kristian, Hveem Kristian, Molven Anders, Njølstad Pål R

Evaluation of four novel genetic variants affecting hemoglobin A1c levels in a population-based type 2 diabetes cohort (the HUNT2 study).

BMC Med Genet 2011;12():20. Epub 2011 feb 4

PMID: 21294870

Hertel Jens K, Johansson Stefan, Sonestedt Emily, Jonsson Anna, Lie Rolv T, Platou Carl G P, Nilsson Peter M, Rukh Gull, Midthjell Kristian, Hveem Kristian, Melander Olle, Groop Leif, Lyssenko Valeriya, Molven Anders, Orho-Melander Marju, Njølstad Pål R

FTO, type 2 diabetes, and weight gain throughout adult life: a meta-analysis of 41,504 subjects from the Scandinavian HUNT, MDC, and MPP studies.



Diabetes 2011 May;60(5):1637-44. Epub 2011 mar 11  
PMID: 21398525

Molven Anders, Njølstad Pål R  
Role of molecular genetics in transforming diagnosis of diabetes mellitus.  
Expert Rev Mol Diagn 2011 Apr;11(3):313-20.  
PMID: 21463240

Søvik Oddmund, Aagenaes Oystein, Eide Stig Å, Mackay Deborah, Temple Isabel K, Molven Anders, Njølstad Pål R  
Familial occurrence of neonatal diabetes with duplications in chromosome 6q24: treatment with sulfonylurea and 40-yr follow-up.  
Pediatr Diabetes 2011 Apr. Epub 2011 apr 24  
PMID: 21518169

Molnes Janne, Teigen Knut, Aukrust Ingvild, Bjørkhaug Lise, Søvik Oddmund, Flatmark Torgeir, Njølstad Pål Rasmus  
Binding of ATP at the active site of human pancreatic glucokinase--nucleotide-induced conformational changes with possible implications for its kinetic cooperativity.  
FEBS J 2011 Jul;278(13):2372-86. Epub 2011 mai 31  
PMID: 21569204

Treweek Anne L, Moustafa Julia S El-Sayed, de Smith Adam J, Froguel Philippe, Greve Gottfried, Njølstad Pål R, Coin Lachlan J M, Blakemore Alexandra I F  
Accurate single-nucleotide polymorphism allele assignment in trisomic or duplicated regions by using a single base-extension assay with MALDI-TOF mass spectrometry.  
Clin Chem 2011 Aug;57(8):1188-95. Epub 2011 jun 15  
PMID: 21677093

Gonc E Nazli, Ozturk Burcu Bulum, Haldorsen Ingrid S, Molnes Janne, Immervoll Heike, Raeder Helge, Molven Anders, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R  
HNF1B mutation in a Turkish child with renal and exocrine pancreas insufficiency, diabetes and liver disease.  
Pediatr Diabetes 2011 Jul. Epub 2011 jul 19  
PMID: 21767339

Johansson Bente B, Torsvik Janniche, Bjørkhaug Lise, Vesterhus Mette, Ragvin Anja, Tjora Erling, Fjeld Karianne, Hoem Dag, Johansson Stefan, Ræder Helge, Lindquist Susanne, Hernell Olle, Cnop Miriam, Saraste Jaakko, Flatmark Torgeir, Molven Anders, Njølstad Pål R  
Diabetes and pancreatic exocrine dysfunction due to mutations in the carboxyl ester lipase gene-maturity onset diabetes of the young (CEL-MODY): a protein misfolding disease.  
J Biol Chem 2011 Oct;286(40):34593-605. Epub 2011 jul 22  
PMID: 21784842

Shahawy S, Chan N K, Ellard S, Young E, Shahawy H, Mace J, Peverini R, Chinnock R, Njolstad P R, Hattersley A T, Hathout E  
A pathway to insulin independence in newborns and infants with diabetes.  
J Perinatol 2011 Aug;31(8):567-70.  
PMID: 21796147

Thanabalasingham G, Shah N, Vaxillaire M, Hansen T, Tuomi T, Gašperíková D, Szopa M, Tjora E, James T J, Kokko P, Loiseleur F, Andersson E, Gaget S, Isomaa B, Nowak N, Raeder H, Stanik J, Njolstad P R, Malecki M T, Klimes I, Groop L, Pedersen O, Froguel P, McCarthy M I, Gloyn A L, Owen K R  
A large multi-centre European study validates high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a clinical biomarker for the diagnosis of diabetes subtypes.  
Diabetologia 2011 Nov;54(11):2801-10. Epub 2011 aug 4  
PMID: 21814873

Kilpeläinen Tuomas O, Qi Lu, Brage Soren, Sharp Stephen J, Sonestedt Emily, Demerath Ellen, Ahmad Tariq, Mora Samia, Kaakinen Marika, Sandholt Camilla Helene, Holzapfel Christina, Autenrieth Christine S, Hyppönen Elina, Cauchi Stéphane, He Meian, Kutalik Zoltan, Kumari Meena, Stancáková Alena, Meidtner Karina, Balkau Beverley, Tan Jonathan T, Mangino Massimo, Timpson Nicholas J, Song Yiqing, Zillikens M Carola, Jablonski Kathleen A, Garcia Melissa E, Johansson Stefan, Bragg-Gresham Jennifer L, Wu Ying, van Vliet-Ostaptchouk Jana V, Onland-Moret N Charlotte, Zimmermann Esther, Rivera Natalia V, Tanaka Toshiko, Stringham Heather M, Silbernagel Günther, Kanoni Stavroula, Feitosa Mary F, Snitker Soren, Ruiz Jonatan R, Metter Jeffery, Larrad Maria Teresa Martinez, Atalay Mustafa, Hakanen Maarit, Amin Najaf, Cavalcanti-Proença Christine, Grøntved Anders, Hallmans Göran, Jansson John-Olov, Kuusisto Johanna, Kähönen Mika, Lutsey Pamela L, Nolan John J, Palla Luigi, Pedersen Oluf, Pérusse Louis, Renström Frida, Scott Robert A, Shungin Dmitry, Sovio Ulla, Tammelin Tuija H, Rönnemaa Tapani, Lakka Timo A, Uusitupa Matti, Rios Manuel Serrano, Ferrucci Luigi, Bouchard Claude, Meirhaeghe Aline, Fu Mao, Walker Mark, Borecki Ingrid B, Dedoussis George V, Fritsche Andreas, Ohlsson Claes, Boehnke Michael, Bandinelli Stefania, van Duijn Cornelia M, Ebrahim Shah, Lawlor Debbie A, Gudnason Vilmondur, Harris Tamara B, Sørensen Thorkild I A, Mohlke Karen L, Hofman Albert, Uitterlinden André G, Tuomilehto Jaakko, Lehtimäki Terho, Raitakari Olli, Isomaa Bo, Njølstad Pål R, Florez Jose C, Liu Simin, Ness Andy, Spector Timothy D, Tai E Shyong, Froguel Philippe, Boeing Heiner, Laakso Markku, Marmot Michael, Bergmann Sven, Power Chris, Khaw Kay-Tee, Chasman Daniel, Ridker Paul, Hansen Torben, Monda Keri L, Illig Thomas, Järvelin Marjo-Riitta, Wareham Nicholas J, Hu Frank B, Groop Leif C, Orho-Melander Marju, Ekelund Ulf, Franks Paul W, Loos Ruth J F  
Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children.  
PLoS Med 2011 Nov;8(11):e1001116. Epub 2011 nov 1  
PMID: 22069379

Haldorsen Ingfrid S, Ræder Helge, Vesterhus Mette, Molven Anders, Njølstad Pål R  
The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus.  
Nat Rev Endocrinol 2011 Nov. Epub 2011 nov 29  
PMID: 22124438

## **2 forskningspublikasjoner i 2011**

Molven A, Helgeland G, Sandal T, Njølstad PR  
The molecular genetics and pathophysiology of congenital hyperinsulinism caused by short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase.  
Frontiers in Diabetes, vol x, pp. Karger, Basel, 2011.

Haldorsen IS, Njølstad PR.  
Billeddiagnostikk av pankreas ved monogen diabetes  
Diabetesforum 2011;4:20-2

## **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Janniche Torsvik  
Pancreatic exocrine dysfunction and diabetes: Molecular and functional studies of the carboxyl-ester lipase gene  
Disputert: April 2011  
Hovedveileder: Pål R: Njølstad og Anders Molven

## **Prosjektet benytter følgende nasjonale medisinske kvalitetsregistre som datagrunnlag for forskningen**

Barne- og ungdomsdiabetes  
(Registeret er en vesentlig datakilde.)

Forskningsprosjekt 911570

## CARDIAC-GEN

Prosjektansvarlig: **Ottar Nygård** (ottar.nygard@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

### Hjerte-karsykdom, diabetes og kreft er hyppig forekommende livsstilssykdommer med høy sykkelig og dødelighet.

CARDIAC-GEN studerer betydningen av gener og ernæringsrelaterte faktorer for utvikling av de tre nevnte store folkesykdommene. I prosjektet sitt andre hovedår er det isolert og normalisert DNA fra ytterligere 1643 pasienter fra kohorten tilknyttet biobankene ved Hjereteavdelingen tilknyttet pasienter med stabil angina pectoris (WENBIT). Fra første år i studien forelå rensset DNA fra mer enn 6000 pasienter fra de to studiene WENBIT og NORVIT, og høsten 2011 er det for disse ferdigstilt genotyping av 34 SNPs. Behov for omfattende og vanskelig kvalitetskontroll har forsinket arbeidet, og resultater for sammenstilling av genotyper mot fenotyper og kliniske endepunkt vil først foreligge i 2012.

Publikasjoner tilknyttet CARDIAC-GEN i 2011 bygger i hovedsak på videreføring av tidligere prosjekter med tilknytning til de populasjonene som prosjektet omfatter. Vi viser her at tilskudd av B-vitaminet folsyre kan ha betydning for blodgjennomstrømmingen i hjertets kransårer. Vi viser videre at en gjennom blodanalyse av nye betennelsesmarkører (neopterin og KTR) kan avdekke pasienter med økt risiko for hjerteinfarkt. I tillegg er det gjennomført samarbeidsprosjekter basert på Helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag (HUNT). I begge disse arbeidene videreføres studier av genetiske determinanter for utvikling av diabetes og forhøyet langtids-blodsukker (HbA1C). En siste publikasjon for inneværende år tilknyttet prosjektet er basert på en stor europeisk kohortstudie EPIC, og studerer samspillet mellom to genvarianter og røyking for utvikling av lungekreft.

Prosjektets tredje år vil også omfatte oppstart av samarbeidsprosjekter bygget på oppfølging av tidligere befolkningsundersøkelser i Hordaland. Det vil bli lagt særlig vekt på å studere hvordan metabolitter og varianter i gener tilknyttet den såkalte 1-karbonmetabolismen påvirker risiko for hjerteinfarkt og diabetes hos hjertepasientene.

### 5 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Bleie Øyvind, Strand Elin, Ueland Per M, Vollset Stein E, Refsum Helga, Igland Jannicke, Nordrehaug Jan E, Nygård Ottar K  
Coronary blood flow in patients with stable coronary artery disease treated long term with folic acid and vitamin B12.  
Coron Artery Dis 2011 Jun;22(4):270-8.  
PMID: 21389855

Timofeeva Maria N, McKay James D, Smith George Davey, Johansson Mattias, Byrnes Graham B, Chabrier Amélie, Relton Caroline, Ueland Per Magne, Vollset Stein Emil, Midttun Øivind, Nygård Ottar, Slimani Nadia, Romieu Isabelle, Clavel-Chapelon Françoise, Boutron-Ruault Marie-Christine, Fagherazzi Guy, Kaaks Rudolf, Teucher Birgit, Boeing Heiner, Weikert Cornelia, Bueno-de-Mesquita H Bas, van Gils Carla, Peeters Petra H M, Agudo Antonio, Barricarte Aurelio, Huerta Jose-Maria, Rodríguez Laudina, Sánchez Maria-José, Larrañaga Nerea, Khaw Kay-Tee, Wareham Nick, Allen Naomi E, Travis Ruth C, Gallo Valentina, Norat Teresa, Krogh Vittorio, Masala Giovanna, Panico Salvatore, Sacerdote Carlotta, Tumino Rosario, Trichopoulou Antonia, Laggiou Pagona, Trichopoulos Dimitrios, Rasmuson Torgny, Hallmans Göran, Riboli Elio, Vineis Paolo, Brennan Paul  
Genetic polymorphisms in 15q25 and 19q13 loci, cotinine levels, and risk of lung cancer in EPIC.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 Oct;20(10):2250-61. Epub 2011 aug 23  
PMID: 21862624

Pedersen Eva Ringdal, Midttun Øivind, Ueland Per Magne, Schartum-Hansen Hall, Seifert Reinhard, Igland Jannicke, Nordrehaug Jan Erik, Ebbing Marta, Svingen Gard, Bleie Øyvind, Berge Rolf, Nygård Ottar  
Systemic markers of interferon- $\gamma$ -mediated immune activation and long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011 Mar;31(3):698-704. Epub 2010 des 23  
PMID: 21183733

Hertel Jens K, Johansson Stefan, Ræder Helge, Platou Carl G P, Midthjell Kristian, Hveem Kristian, Molven Anders, Njølstad Pål R  
Evaluation of four novel genetic variants affecting hemoglobin A1c levels in a population-based type 2 diabetes cohort (the HUNT2 study).  
BMC Med Genet 2011;12():20. Epub 2011 feb 4  
PMID: 21294870

Hertel Jens K, Johansson Stefan, Sonestedt Emily, Jonsson Anna, Lie Rolv T, Platou Carl G P, Nilsson Peter M, Rukh Gull, Midthjell Kristian, Hveem Kristian, Melander Olle, Groop Leif, Lyssenko Valeriya, Molven Anders, Orho-Melander Marju, Njølstad Pål R  
FTO, type 2 diabetes, and weight gain throughout adult life: a meta-analysis of 41,504 subjects from the Scandinavian HUNT, MDC, and MPP studies.  
Diabetes 2011 May;60(5):1637-44. Epub 2011 mar 11, PMID: 21398525

Forskningsprosjekt 911685

## Løse bindevev og transkapillær væskebalanse

Prosjektansvarlig: Rolf K. Reed (rolf.reed@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

**Prosjektets hovedmål er studier av løse bindevevs og deres "aktive" rolle i transport av vann og protein mellom blod og vev. Vi har vist at løse bindevev kan endre sine biofysiske egenskaper og vevstrykk i løpet av minutter via cellenes collagen-reseptorer, integrinene, hvilket igjen medfører at transport over kapillærene endres.**

Prosjektet var initialt på venteliste og fikk endelig svar på tildeling om bevilgning i april. Det bevilgede prosjektet var delt i tre underprosjekt: 1. alfavbeta3-integriner i celle-matrix interaksjoner; 2. Betydningen av alfavbeta3-integriner i cancer og 3. Microvaskulær transport malt med Dynamic-Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI). Til tross for den forsinkede prosjektstart, har vi klart å få prosjektene godt i gang ved at vi raskt kunne ansette høykompetent personale i prosjektet. Vi har i initialfasen av prosjektet lagt mest vekt på delprosjekt 3 og er i ferd med å fullføre målinger med DCE-MRI på etter in vivo etter endret signalering i Epac-1 som innebærer at det er en øket transport av makromolekyler over kapillærene. Metoden er verifisert mot tradisjonell isotop-teknikk og viser seg å være mer sensitiv fordi DCE-MRI tillater repeterte målinger i den samme organ og organisme. Vi er i ferd med å karakterisere signalveien omkring Epac videre ved hjelp av farmakologiske verktøy. Sammenskriving av data for publisering er startet og oppfølgingsstudien med farmakologisk karakterisering forvente avsluttet våren 2012. Avhengig av de endelige resultatene, påregner vi det vil bli ytterligere oppfølgingsstudier i dette delprosjektet gjennom hele prosjektperioden. Vi har også startet delprosjekt 1 sent på høsten 2011 og vil i løpet av 2012 forventet å ha avsluttet de kompletterende målingene for å avklare rollen mellom alfavbeta3-integrinet og alfa1-integrinet i bindevevets normale homeostase. Forsøkene vil vise om alfavbeta3-integrinet kan ta over den normale funksjonen for det kollagen-bindende alfa11-integrinet. Den siste forsøksserien som omhandler betydning av alfavbeta3-integrinet i cancer vil starte våren 2012. Det er søkt om tillatelse til forsøkene og avl vil starte våren 2012 med studier av betydningen av det endrete bindevevet from sent våren 2012 og gjennom tildelingsperioden.

### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Lin Yueh-Chen, Samardzic Haris, Adamson Roger H, Renkin Eugene M, Clark Joyce F, Reed Rolf K, Curry Fitz-Roy E  
Phosphodiesterase 4 inhibition attenuates atrial natriuretic peptide-induced vascular hyperpermeability and loss of plasma volume.  
J Physiol 2011 Jan;589(Pt 2):341-53. Epub 2010 nov 22  
PMID: 21098005

Lin Yueh-Chen, Adamson Roger H, Clark Joyce F, Reed Rolf K, Curry Fitz-Roy E  
PHOSPHODIESTERASE 4 INHIBITION ATTENUATES PLASMA VOLUME LOSS AND TRANSVASCULAR EXCHANGE IN VOLUME EXPANDED MICE.  
J Physiol 2011 Nov. Epub 2011 nov 14  
PMID: 22083598

Wang Jian, Svendsen Agnete, Kmiecik Justyna, Immervoll Heike, Skaftnesmo Kai Ove, Planagumà Jesús, Reed Rolf Kåre, Bjerkvig Rolf, Miletic Hroje, Enger Per Øyvind, Rygh Cecilie Brekke, Chekenya Martha  
Targeting the NG2/CSPG4 proteoglycan retards tumour growth and angiogenesis in preclinical models of GBM and melanoma.  
PLoS One 2011;6(7):e23062. Epub 2011 jul 29  
PMID: 21829586

Rygh Cecilie B, Qin Shengping, Seo Jai W, Mahakian Lisa M, Zhang Hua, Adamson Roger, Chen Jane Q, Borowsky Alexander D, Cardiff Robert D, Reed Rolf K, Curry Fitz-Roy E, Ferrara Katherine W  
Longitudinal investigation of permeability and distribution of macromolecules in mouse malignant transformation using PET.  
Clin Cancer Res 2011 Feb;17(3):550-9. Epub 2010 nov 24  
PMID: 21106723

### 2 forskningspublikasjoner i 2011

Svendsen Øyvind Sverre, Reed Rolf K., Wiig, Helge  
The interstitium and lymphatics have an important role in edema generation during sepsis  
In: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011. Ed J.-L. Vincent. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 297-306.

Gullberg Donald E., Reed Rolf K  
Tumor- stroma interactions: focus on fibroblasts.  
In: Ed. C. Brakebusch. Tumor- stroma interactions: focus on fibroblasts. Springer Verlag. Pp. 117-130.

Forskningsprosjekt 911566

## Post-transplant adoptive t-cell immunotherapy

Prosjektansvarlig: Anita Ryningen (ary@hib.no), Helse Bergen HF

---

**For pasienter med alvorlige blodsykdommer (akutte leukemier og immunologiske forstyrrelser) er stamcelletransplantasjon en del av standard behandling etter kjemo- og stråleterapi. Det kan ta opp til flere år å få i gang produksjon av fungerende blodceller etter transplantasjon og tiden er forbundet med forringet immunforsvar.**

Pasienter som raskt får opp nivået av immunkompetente CD4+ T-celler er dem som klarer seg best. Isolering og formering av stamceller og tidlige forløpere av særlig T-celler og deretter immunologisk stimulering av disse in vitro og gjerne sammen med kunstige antigen presenterende kuler før de gis tilbake til pasient, er derfor en strategi vi vil benytte for raskt å gjenopprette normal produksjon av viktige immunologiske celler som kan bekjempe de gjenværende leukemiske cellene og i forsvaret mot bakterier/virus.

Prosjektet har som mål å utvikle målrettede celleprodukter for støtteterapi etter transplantasjon for at regenerering av benmargen skal gå raskere og mer effektiv fjerning av gjenværende cancerceller. Dette vil vi gjøre ved: (1) Donor lymfocyt infusjon; donors egne T-celler gis tilbake som en booster ved tidlige signaler på minimal residue disease (MRD) for å trigge immunsystemet til å angripe cancercellene. (2) Ekspansjon og aktivering av T-celle subsets in vitro. (3) Co-kultur av lymfocytter med dendritiske celler (DC) og CD3 og CD28 konjugerte kuler som kunstige antigenpresenterende celler (APC) in vitro. Celleproduktene gitt i rette doser og til rett tid etter transplantasjon kan forhåpentligvis gi færre bivirkninger og kan tilbys pasienter som ikke kan få allogen transplantasjon grunnet høy behandlingsrelatert sykdom og død.

Det har blitt samlet inn prøver fra pasienter med akutt myelogen leukemi (AML) og myelodysplastisk syndrom (MDS, tidligere kalt pre-leukemi) der transplantasjon er en del av behandlingstilbudet for pasienter under 65 år. Det har blitt analysert prøver fra noen tidligere MDS pasienter som er lagret i BioBank. Spesielle markører for ulike typer hvite celler; generelle stamcellemarkører sammen med ulike T-celle markører, regulatoriske T-celler, NK-celler og dendritiske celler er analysert. Mengden av de ulike markørene sier oss noe om sammensetningen av hvite celler og hvor modne de er, dvs. hvor immunologisk potent de er. Resultatene vil sammenlignes med kontroller (friske blodgivere). Celler fra pasienter som samles inn fremover vil dyrkes og stimuleres spesielt for å øke ekspansjonen og aktivere dem immunologisk. Prosjektet har det siste året vært satt på vent og vil startes opp igjen i løpet av 2012.

Forskningsprosjekt 911691

## **Adipose tissue metabolism and relevance to obesity and diabetes**

Prosjektansvarlig: **Jørn Vegard Sagen** (sage@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

**Diabetes mellitus blir stadig vanligere i befolkningen på grunn av øket forekomst av fedme. I løpet av de siste årene har studier påvist en rekke gener som er involvert i utviklingen av diabetes og fedme, men mye gjenstår med tanke på forståelsen av prosessene som resulterer i utvikling av sykdom.**

I dette prosjektet fokuserer vi på proteiner som bidrar til å regulere opptak av glukose og derigjennom energilagring i fettvev. Vi mener dette har betydning for vår forståelse av fedme og diabetes. Vi er spesielt interessert i et medlem av Steroid Receptor Coactivator (SRC) familien, nærmere bestemt SRC-2. SRCs er en familie proteiner som spiller en sentral rolle i reguleringen av genuttrykket i forskjellige organer. Studier har blant annet vist at SRC-2 spiller en viktig rolle i utviklingen og funksjonen av fettvev samt leverens produksjon av glukose under faste. Selv om studiene er primært rettet mot ett protein, mener vi at våre undersøkelser kan gi ny og viktig kunnskap om funksjonen av fettvevet. Dette vil bidra til øket innsikt i mekanismene som leder til utvikling av fedme, insulinresistens og diabetes.

Delprosjekt 1: Mus hvor SRC-2 er slått ut (SRC-2 knock-out (KO) mus) er etablert og undersøkt hos en internasjonal samarbeidspartner. Siktemålet var å undersøke opptak av glukose i muskel og fettvev ved fravær av SRC-2, og disse undersøkelsene ansees i denne omgang å være avsluttet. Det pågår eksperimenter i primære humane fettceller der vi ønsker å kartlegge nærmere hvordan SRC-2 regulerer glukoseopptaket. Foreløpige resultater kan tyde på at SRC-2 har en ny og hittil ukjent funksjon på cellulært opptak av glukose som ikke er relatert til reguleringen av genuttrykket.

Delprosjekt 2: Ved hjelp av isotopmerking og massespektrometriske undersøkelser ønsker vi å studere hvordan fravær av SRC-2 påvirker metabolismen i humane fettceller på proteinnivå. I første omgang opparbeider vi en protokoll der vi reduserer mengde SRC-2 i primære humane fettceller ved hjelp av en teknologi kalt small interference RNA (siRNA). Denne protokollen er under optimalisering og når denne er på plass vil vi fortsette proteomikkexperimentene.

Delprosjekt 3: I fettvev fra normale mus har vi funnet at genuttrykket av SRC-2 varierer mellom faste/ikke-fastende. Våre funn kan tyde på at SRC-2 genet reguleres av hormoner som spiller en viktig rolle ved faste eller matinntak. Vi har derfor igangsatt nye undersøkelser i primære humane fettceller der vi ønsker å se nærmere på hvordan genekspressjonen av SRC-2 reguleres av ulike hormoner og hvilken funksjonell betydning dette har for fettvevet.

### **4 forskningspublikasjoner i 2011**

Sagen JV

Nuclear hormone receptors – a family of hormone dependent transcriptional regulators

Klinisk Biokemi i Norden. 2011; 23, 30-34. Review.

Sagen JV

Fysisk aktivitet. p. 147-157

Diabetes- forebygging, oppfølging-behandling, 2011. Akribes Ed: Skafjeld A, Graue M. ISBN: 978-82-7950-074-2.

Sagen JV.

Sykdomslære. p. 19-73

Diabetes- forebygging, oppfølging-behandling, 2011. Akribes Ed: Skafjeld A, Graue M. ISBN: 978-82-7950-074-2.

Veum V, Dankel SN, Gjerde J, Nielsen HJ, Solsvik M, Haugen C, Christensen BJ, Hoang T, Fadnes DJ, Busch C, Våge V, Sagen JV, Mellgren G

The nuclear receptors NURR77, NURR1 and NOR1 in obesity and during fat loss

Int. J. of Obesity, 2011:1-8.

Forskningsprosjekt 911624

## **Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer**

Prosjektansvarlig: **Helga B Salvesen** (helga.salvesen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### **Markører for individuell behandling ved gynekologisk kreft**

**Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. Målet for prosjektet er å finne frem til markører i kreftvev fra livmoren som kan danne grunnlag for individuelt tilpasset behandling.**

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. En rekke risikofaktorer er identifisert, men årsaken er fortsatt ukjent. Sykdommen oppdages ofte i et gunstig stadium fordi blødning etter overgangsalder er et tidlig symptom som raskt leder kvinnen til lege. Hvis svulsten fortsatt er begrenset til selve livmoren fjerner man denne ved en enkel operasjon der man tar bort livmor og eggstokker. I tillegg fjernes lymfeknuter på de fleste pasientene for å finne frem til pasienter med aggressiv kreftsykdom. De fleste kvinnene kureres med kirurgisk behandling (80-90 %), men til tross for vellykket operasjon får om lag 20 % tilbakefall av sykdommen.

Ved denne sykdommen er kreftsvulstene lett tilgjengelig for undersøkelse før operasjon ved at man gjør en utskrapning fra livmorhulen. I studien undersøkes dette utskrapet med ulike biomarkører, blant andre for celle vekst og hormon reseptorer. Vi ønsker å kartlegge om disse markørene gir mulighet til å planlegge en individuelt tilpasset behandling der pasienter med aggressiv sykdom identifiseres, slik at disse kan tilbys mer omfattende, og ofte sentralisert, behandling samtidig som lav risiko pasientene unngår overbehandling.

På bakgrunn av dette har vi initiert 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 1300 pasienter er inkludert så langt.

Vi er også i gang med en mer omfattende kartlegging av genetiske forandringer i kreft svulster fra livmorslimhinnen og eggstokker i forhold til klinisk sykdomsbilde og forløp. Dette gjøres ved hjelp av ulike former for mikromatriser (for SNP, mRNA, protein) og gensekvensering. Det fokuseres særlig på forandringer i gener som inngår i reseptor thyrosin kinase signalveien, da det har vist seg mulig å rette ny behandling mot slike forandringer. Målet er at slik kunnskap om svulstenes molekylære signatur skal bidra til ny målrettet behandling. Videre vil slik kunnskap kunne danne grunnlag for utvikling av behandlingsprotokoller og valg av hvilke medikamenter som særlig bør undersøkes for effekt i større kliniske studier av pasienter.

På bakgrunn av slike nye funn vedrørende svulsters molekylære profil har vi publisert data blant annet i PNAS og Nature Genetics. Ett av funnene er at pasienter med livmorkreft med aggressive svulster har genforandringer i PI3Kinase signalveien. Dette kan bety at ny, målrettet behandling er aktuell for pasienter med livmorkreft med disse genforandringene, og videre studier av PI3Kinase hemming er i gang. Funnet er patentert og lisensiert til OvaGene Oncology og har resultert i en test tilgjengelig for salg i USA.

#### **15 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Staff Anne Cathrine, Trovik Jone, Eriksson Ane Gerda Zahl, Wik Elisabeth, Wollert Kai C, Kempf Tibor, Salvesen Helga B  
Elevated plasma growth differentiation factor-15 correlates with lymph node metastases and poor survival in endometrial cancer.

Clin Cancer Res 2011 Jul;17(14):4825-33. Epub 2011 mai 26  
PMID: 21616994

Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn M, Bredholt Geir, Hellem Bø Trond, Oyan Anne M, Jonassen Inge, Kalland Karl-Henning, Salvesen Helga B, Akslen Lars A

Gene expression patterns related to vascular invasion and aggressive features in endometrial cancer.

Am J Pathol 2011 Feb;178(2):861-71.

PMID: 21281818

---

Spurdle Amanda B, Thompson Deborah J, Ahmed Shahana, Ferguson Kaitin, Healey Catherine S, O'Mara Tracy, Walker Logan C, Montgomery Stephen B, Dermitzakis Emmanouil T, PubMed.ItemsChoiceType2[], Fahey Paul, Montgomery Grant W, Webb Penelope M, Fasching Peter A, Beckmann Matthias W, Ekici Arif B, Hein Alexander, Lambrechts Diether, Coenegrachts Lieve, Vergote Ignace, Amant Frederic, Salvesen Helga B, Trovik Jone, Njolstad Tormund S, Helland Harald, Scott Rodney J, Ashton Katie, Proietto Tony, Otton Geoffrey, PubMed.ItemsChoiceType2[], Tomlinson Ian, Gorman Maggie, Howarth Kimberley, Hodgson Shirley, Garcia-Closas Montserrat, Wentzensen Nicolas, Yang Hannah, Chanock Stephen, Hall Per, Czene Kamila, Liu Jianjun, Li Jingmei, Shu Xiao-Ou, Zheng Wei, Long Jirong, Xiang Yong-Bing, Shah Mitul, Morrison Jonathan, Michailidou Kyriaki, Pharoah Paul D, Dunning Alison M, Easton Douglas F

Genome-wide association study identifies a common variant associated with risk of endometrial cancer.

Nat Genet 2011 May;43(5):451-4. Epub 2011 apr 17

PMID: 21499250

Trovik Jone, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn M, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Anne C, Njolstad Tormund S, PubMed.ItemsChoiceType2[], Vandenput Ingrid, Amant Frederic, Akslen Lars A, Salvesen Helga B

Stathmin overexpression identifies high-risk patients and lymph node metastasis in endometrial cancer.

Clin Cancer Res 2011 May;17(10):3368-77. Epub 2011 jan 17

PMID: 21242118

Vandenput Ingrid, Trovik Jone, Vergote Ignace, Moerman Philippe, Leunen Karin, Berteloot Patrick, Neven Patrick, Salvesen Helga, Amant Frédéric

The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I-II serous and clear cell carcinomas and carcinosarcoma of the endometrium: a collaborative study.

Int J Gynecol Cancer 2011 Feb;21(2):332-6.

PMID: 21270614

Knappskog Stian, Bjørnslett Merete, Myklebust Line M, Huijts Petra E A, Vreeswijk Maaïke P, Edvardsen Hege, Guo Yongli, Zhang Xuemei, Yang Ming, Ylisaukko-Oja Sanna K, Alhopuro Pia, Arola Johanna, Tollenaar Rob A E M, van Asperen Christi J, Seynaeve Caroline, Staalesen Vidar, Chrisanthar Ranjan, Løkkevik Erik, Salvesen Helga B, Evans D Gareth, Newman William G, Lin Dongxin, Aaltonen Lauri A, Børresen-Dale Anne-Lise, Tell Grethe S, Stoltenberg Camilla, Romundstad Pål, Hveem Kristian, Lillehaug Johan R, Vatten Lars, Devilee Peter, Dørum Anne, Lønning Per E

The MDM2 promoter SNP285C/309G haplotype diminishes Sp1 transcription factor binding and reduces risk for breast and ovarian cancer in Caucasians.

Cancer Cell 2011 Feb;19(2):273-82.

PMID: 21316605

Mauland K K, Trovik J, Wik E, Raeder M B, Njolstad T S, Stefansson I M, Oyan A M, Kalland K H, Bjørge T, Akslen L A, Salvesen H B

High BMI is significantly associated with positive progesterone receptor status and clinico-pathological markers for non-aggressive disease in endometrial cancer.

Br J Cancer 2011 Mar;104(6):921-6. Epub 2011 feb 22

PMID: 21343929

Vistad Ingvild, Moy Birgit W, Salvesen Helga B, Liavaag Astrid H

Follow-up routines in gynecological cancer - time for a change?

Acta Obstet Gynecol Scand 2011 Jul;90(7):707-18. Epub 2011 apr 15

PMID: 21382018

Haslene-Hox Hanne, Oveland Eystein, Berg Kaja C, Kolmannskog Odd, Woie Kathrine, Salvesen Helga B, Tenstad Olav, Wiig Helge

A new method for isolation of interstitial fluid from human solid tumors applied to proteomic analysis of ovarian carcinoma tissue.

PLoS One 2011;6(4):e19217. Epub 2011 apr 26

PMID: 21541282

Antonsen Sofie L, Avall-Lundqvist Elisabeth, Salvesen Helga B, Auranen Annika, Salvarsdottir Anna, Høgdall Claus, PubMed.ItemsChoiceType2[]

Subspecialist training in surgical gynecologic oncology in the Nordic countries.

Acta Obstet Gynecol Scand 2011 Aug;90(8):917-20. Epub 2011 jun 16

PMID: 21564027

Cibula David, Verheijen Rene, Lopes Alberto, Amant Frederic, Beller Uziel, Colombo Nicoletta, Gitsch Gerald, Kesic Vesna, Kimmig Rainer, Markowska Janina, Marth Christian, Reed Nicholas, Rodolakis Alexandros, Salvesen Helga, Vaitkiene Daiva, van der Zee Ate G J, Zola Paolo

Training in bowel and upper abdominal surgery in gynaecological oncology: European Society of Gynecological Oncology (ESGO) Statement.

Int J Gynecol Cancer 2011 Oct;21(7):1264-5.

PMID: 21720255

Vandenput Ingrid, Trovik Jone, Leunen Karin, Wik Elisabeth, Stefansson Ingunn, Akslen Lars, Moerman Philippe, Vergote Ignace, Salvesen Helga, Amant Frédéric

Evolution in endometrial cancer: evidence from an immunohistochemical study.

Int J Gynecol Cancer 2011 Feb;21(2):316-22.

PMID: 21734474

Werner H M J, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff A C, Amant F, Salvesen H B, PubMed.ItemsChoiceType2[]

Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification.



Gynecol Oncol 2011 Nov. Epub 2011 nov 17  
PMID: 22100838

Knappskog Stian, Trovik Jone, Marcickiewicz Janusz, Tingulstad Solveig, Staff Annetine C, PubMed.ItemsChoiceType2[], Romundstad Pål, Hveem Kristian, Vatten Lars, Salvesen Helga B, Lønning Per E  
SNP285C modulates oestrogen receptor/Sp1 binding to the MDM2 promoter and reduces the risk of endometrial but not prostatic cancer.  
Eur J Cancer 2011 Nov. Epub 2011 nov 24  
PMID: 22119201

Halle Mari Kylløsø, Werner Henrica Maria Johanna, Krakstad Camilla, Birkeland Even, Wik Elisabeth, Trovik Jone, Salvesen Helga B  
Stratification based on high tumour cell content in fresh frozen tissue promotes selection of aggressive endometrial carcinomas.  
Histopathology 2011 Dec. Epub 2011 des 14  
PMID: 22168220

## **2 forskningspublikasjoner i 2011**

Widschwendter M, Jones A, Salvesen H, Amant F, Verheijen R, van der Zee A  
The European Network of Translational Research in Gynaecological Oncology (ENTRIGO)  
Textbook of Gynaecological Oncology, ESGO, 2011

Salvesen HB, Engelsen IB, Trovik J  
Use of preoperative biomarkers to identify high risk endometrial carcinoma patient  
Textbook of Gynaecological Oncology, ESGO, 2011

## **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Monica Mannelqvist  
PhD  
Disputert: Juni 2011  
Hovedveileder: Lars A Akslen

Forskningsprosjekt 911573

## Slagbehandlingskjeden Bergen

Prosjektansvarlig: **Jan Sture Skouen** (jan.skouen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingskjeder.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

**Hjerneslag er den hyppigste årsak til varig funksjonshemming hos eldre i Norge og antallet forventes å øke i fremtiden. Best mulig rehabilitering etter et hjerneslag er derfor avgjørende. I dette prosjektet blir slagpasienter randomisert til et av tre ulike forløp innenfor konseptet tidlig støttet utskrivning (ESD = Early Supported Discharge) i en randomisert kontrollert studie.**

To av studiearmene benytter tidlig utskrivning, men med to ulike former for oppfølging i den første fasen etterpå: enten intensivert dagbehandling i institusjon eller tilsvarende tett behandlingsoppfølging i hjemmet. I tillegg blir pasientene i begge disse to studiearmene tett fulgt av et ambulant koordinerende team den første tiden etter utskrivning, og de tilbys en strukturert poliklinisk oppfølging tre og seks måneder etter inklusjon. Den tredje studiearmen får behandling etter dagens prinsipper og rutiner. Pasientene i alle tre armer blir systematisk evaluert underveis med en rekke måleinstrumenter samt objektive tester ved fysioterapeut og ergoterapeut.

Vi vil sammenligne sluttresultatet av rehabiliteringen for de tre ulike studiearmene og undersøke hvilken behandling som gir best resultat. Vi vil også kunne definere hvilke subgrupper av slagpasienter som har mest nytte av dette konseptet. Prognostiske faktorer vil kunne defineres med basis i kliniske og demografiske variabler i akutfasen. Ved hjelp av de gjentatte objektive testene underveis i forløpet vil restitusjonen av tapt funksjon bli særlig nøye kartlagt. I tillegg vil det bli gjort økonomiske analyser for de tre ulike armene, og etableringsprosessen av studiens behandlingsmodell blir belyst ved en organisasjonsstudie i samarbeid med Uni Rokkansenteret.

I alt 347 pasienter ble inkludert i perioden 08.12.08 – 21.12.11. Oppfølging og testing ved fremmøte på sykehuset skjer 3, 6 og 12 måneder etter inklusjon, slik at dette vil avsluttes ut 2012. Hovedfokus ved 12-månedersevalueringen er en kognitiv kartlegging med psykolog PhD Eike Wehling som hovedansvarlig, samt ulike spørreskjemaer. I tillegg gjennomføres en enklere oppfølging ved 24 måneder, da pasient/pårørende blir kontaktet telefonisk som basis for skåring av ADL-funksjon i tillegg til at pasienten fyller ut noen skåringskjemaer.

Hovedintensjonen med studien er dels å bekrefte at tidlig utskrivning og rehabilitering med basis i eget hjem er minst like fordelaktig for pasienten som institusjonsbehandling, og dels å sammenligne effekten av de to ulike måtene å gi den rehabiliterende behandlingen på i kommunen. De første resultatene vil komme i løpet av 2012, siden de nødvendige oppfølgingene etter 6 og 12 måneder da blir avsluttet.

I tillegg utgjør studien et utviklingsprosjekt for en bedre slagbehandlingskjede fra debut av hjerneslag til ferdig rehabilitering i hjemmet, i tett samarbeid med Bergen kommune. Den behandlingskjeden som nå er etablert i løpet av studiens tre år vil fra og med 2012 bli videreført i Bergen kommune og også utvidet til flere pasientgrupper.

Hovedstudien, hvor overlege Håkon Hofstad er stipendiat, har underveis også gitt opphav til flere delstudier hvor fysioterapeutene Bente Gjelsvik, Iris Brunner, ergoterapeut Tina Taule og logoped Hedda Døli er stipendiater i PhD-prosjekter med problemstillinger innenfor sine fagfelt.

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Brunner Iris Charlotte, Skouen Jan Sture, Strand Liv Inger

Recovery of upper extremity motor function post stroke with regard to eligibility for constraint-induced movement therapy.

Top Stroke Rehabil 2011 May-Jun;18(3):248-57.

PMID: 21642062

Gjelsvik Bente, Breivik Kyrre, Verheyden Geert, Smedal Tori, Hofstad Håkon, Strand Liv Inger

The Trunk Impairment Scale-modified to ordinal scales in the Norwegian version.

Disabil Rehabil 2011 Dec. Epub 2011 des 23

PMID: 22191850

**2 forskningspublikasjoner i 2011**

Brunner I, Skouen JS, Erslund L, Hugdahl K, Gruner R.

Plasticity and response to action observation: A longitudinal fMRI study in subcortical stroke patients.  
Poster, Merano, 2011

Hoftstad H, Næss H, Skouen JS

Early supported discharge after stroke in Bergen.(ESD Stroke Bergen). A randomized controlled trial.  
Poster, Tallinn, 2011

Forskningsprosjekt 911631

## **KOLS, astma og allergi i tre generasjoner; arv, miljø og livsstil**

Prosjektansvarlig: **Cecilie Svanes** (cecilie.svanes@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

**KOLS, astma og allergi er folkesykdommer med høy sykkelighet og dødelighet. Miljø- og livsstilsfaktorer kan påvirke disse sykdommene i flere livsfaser, og kanskje over generasjoner. Forståelse av dette vil gi grunnlag for effektiv forebygging. Vi studerer KOLS, astma og allergi i livsløpsperspektiv i en multisenterstudie av tre generasjoner.**

Miljø tidlig i livet, livsstil og arvelige forhold er av stor betydning for KOLS, astma og allergi. Moderne forskning indikerer at miljø og livsstil i tidligere generasjoner og i fosterlivet kan påvirke sykdommene blant annet ved å påvirke hvilke deler av arvematerialet som brukes aktivt. Generasjonsstudier vil kunne gi uvurderlig kunnskap om KOLS, astma og allergi i livsløpsperspektiv og over generasjoner. Nord-Europa har særlig gode muligheter for å gjøre slike studier bl.a. fordi vi har så gode register. Vår forskergruppe har også særlig gode muligheter for å gjøre en generasjonsstudie, ved å ta utgangspunkt i gode data vi har for tusenvis av hordalendinger som er fulgt over mange år.

Bergen bidrar som eneste norske senter i en internasjonal befolkningsbasert studie om lungehelse hos voksne, European Community Respiratory Health Survey ([www.ecrhs.org](http://www.ecrhs.org)). I 1990 og 2000 ble 11200 personer undersøkt klinisk og 16200 ved spørreskjema ([www.rhine.nu](http://www.rhine.nu)). Nå foregår den tredje oppfølgingen. Ni senter i Nord-Europa, Basel og Melbourne vil også undersøke studiedeltakernes barn (0-50 år, 30000 ved spørreskjema, 5000 klinisk) og foreldre (registerdata).

Vi vil bruke disse unike mulighetene til å studere transgenerasjonelle og utviklingsmessige effekter av miljøpåvirkning før konsepsjon, ved konsepsjon, i fosterliv og barndom; arvelighet av KOLS, astma og allergi; og sårbarhet for miljøfaktorer i forhold til utviklingsmessige, epigenetiske og genetiske forhold. Vi vil studere passiv røyking, diett/overvekt/fysisk aktivitet, medikamenter, inneklimate, allergener og luftforurensing.

Hva har vi gjort i 2011

**Datainnsamling:** Spørreskjemastudien er gjennomført i Bergen og 5 av 6 andre Nordeuropeiske sentra. Data fra Bergen er ferdig innsamlet og punchet, det felles datasett vil bli klart for analyse tidlig vår 2012. Den kliniske ECRHS studien pågår ved 28 senter i Europa samt Melbourne, hvorav de fleste vil være ferdige med datainnsamlingen i løpet av 2012. I Bergen har vi ved årsskiftet undersøkt knapt 200 personer, og regner med å ha undersøkt ca. 600 i september 2012.

**Protokollutvikling:** Protokollen for undersøkelse av barna til personene undersøkt i RHINE og ECRHS er nesten ferdig; i et møte 19-21 januar 2012 vil de siste detaljer bli bestemt slik at alle senter kan søke de regionale etiske komiteer våren 2012. Vi vil først undersøke de voksne "barna", alder 18-50, fra høsten 2012, og deretter barn under 18 år 2013-2014.

**Finansiering:** I tillegg til tildelingen fra Helse Vest, har vi i løpet av 2011 skaffet midler til prosjektet fra Bergen Medisinske Forskningsstiftelse og Norges Forskningsråd i tillegg til stipendiater og postdoktorer. Det betyr at vi nå har finansiering av datainnsamling for tre generasjoner, lønn for forskere, og i tillegg finansiering av et koordinerende slik at vi har det nødvendige støtteapparat for å lede denne multisenter studien fra Bergen.

Resultater fra generasjonsstudien har vi ikke ennå, de første resultatene vil komme i løpet av 2012. Fem artikler publisert i 2011 er basert på analyse av tidligere faser av ECRHS og RHINE. Disse viser bl.a. annet hvordan forhold tidlig i livet påvirker risiko for nesebetennelse i voksen alder, at luftveisinfeksjoner de første leveår gir øket KOLS risiko hos voksne, at kattehold i barneårene gir mindre sensibilisering mot katt i voksen alder i motsetning til kattehold i voksen alder som øker risikoen, og hvordan fuktskade i hjemmet gir større fall i lungefunksjon særlig hos kvinner.

### **5 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

de Marco Roberto, Accordini Simone, Marcon Alessandro, Cerveri Isa, Antó Josep M, Gislason Thorarinn, Heinrich Joachim, Janson Christer, Jarvis Deborah, Kuenzli Nino, Leynaert Bénédicte, Sunyer Jordi, Svanes Cecilie, Wjst Matthias, Burney Peter, PubMed.ItemsChoiceType2[]

Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults.

Am J Respir Crit Care Med 2011 Apr;183(7):891-7. Epub 2010 okt 8

PMID: 20935112

Norbäck Dan, Zock Jan-Paul, Plana Estel, Heinrich Joachim, Svanes Cecilie, Sunyer Jordi, Künzli Nino, Villani Simona, Olivieri Mario, Soon Argo, Jarvis Deborah  
Lung function decline in relation to mould and dampness in the home: the longitudinal European Community Respiratory Health Survey ECRHS II.  
Thorax 2011 May;66(5):396-401. Epub 2011 feb 16  
PMID: 21325663

Matheson Melanie Claire, Dharmage Shyamali Chandrika, Abramson Michael John, Walters Eugene Haydn, Sunyer Jordi, de Marco Roberto, Leynaert Benedicte, Heinrich Joachim, Jarvis Deborah, Norbäck Dan, Raheison Chantal, Wjst Matthias, Svanes Cecilie  
Early-life risk factors and incidence of rhinitis: results from the European Community Respiratory Health Study--an international population-based cohort study.  
J Allergy Clin Immunol 2011 Oct;128(4):816-823.e5. Epub 2011 jul 12  
PMID: 21752439

Bakolis I, Doekes G, Heinrich J, Zock J P, Heederik D, Kogevinas M, Guerra S, Norbäck D, Ramasamy A, Nevalainen A, Svanes C, Chen C M, Verlato G, Olivieri M, Castro-Giner F, Jarvis D, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Respiratory health and endotoxin - associations and modification by CD14/-260 genotype.  
Eur Respir J 2011 Sep. Epub 2011 sep 1  
PMID: 21885391

Olivieri Mario, Zock Jan-Paul, Accordini Simone, Heinrich Joachim, Jarvis Deborah, Künzli Nino, Antó Josep M, Norbäck Dan, Svanes Cecilie, Verlato Giuseppe, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Risk factors for new-onset cat sensitization among adults: A population-based international cohort study.  
J Allergy Clin Immunol 2011 Dec. Epub 2011 des 9  
PMID: 22168997

Forskningsprosjekt 911558

## **Molecular and functional characterisation of malignant melanoma metastasis**

Prosjektansvarlig: **Frits Thorsen** (frits.thorsen@biomed.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

### **Molekylær og funksjonell kartlegging av melanom metastaser**

**Kreftspredning til hjernen er en vanlig komplikasjon hos pasienter med hudkreft (malignt melanom). Vi har utviklet en ny dyremodell for å kartlegge genetiske årsaker til denne spredningen. Vi er nå i ferd med å utføre en genetisk kartlegging, for å prøve å finne nye målmolekyler som kan benyttes i terapeutisk behandling av disse pasientene.**

Kreftspredning til hjernen (hjernemetastaser) er en meget vanlig komplikasjon hos kreftpasienter. For pasienter med ondartet hudkreft (malignt melanom) er spredning til hjernen forbundet med en svært dårlig prognose, da dagens behandlingsformer (operasjon, kjemoterapi og stråleterapi) ikke er effektive. Selv om vi nå begynner å forstå tumorutvikling og systemisk spredning av kreft, er de molekylære mekanismer som forårsaker spredning av malignt melanom til hjerne og andre organer i stor grad ukjente. Ved å få en bedre innsikt i de genetiske signalveiene relatert til melanom metastasering, håper vi på sikt å kunne oppdage nye terapeutiske målmolekyler, og dermed å kunne utvikle nye behandlingsstrategier

For å kunne bedre innsikten i metastaseringsprosessen, har vi utviklet en helt ny dyremodell, hvor kreftceller fra humane melanom hjernemetastaser injiseres i blodstrømmen i immundefekte mus. Kreftcellene er premerket med fluorescerende molekyler, slik at tumorspredningen kan studeres ved hjelp av bioluminescens avbildning (BLI) og MRI. Resultatene fra den nye modellen er nå blitt publisert (Wang J et al, Neurobiol Appl Neurobiol 2011).

I 2011 har vi injisert melanom hjernemetastase cellelinjer (kalt H1) intrakardielt i immundefekte mus, og sett at hjernesvulster dannes etter 4 uker. Disse tumorene er tatt ut, nye cellelinjer dyrket opp, som deretter har blitt reinjisert (in vivo passering). Etter 2 gangers in vivo passering (Br2 tumor cellelinje) ser vi en klar økning av svulster i hjernen, noe som tyder på en klonal seleksjon av tumorceller. Vi er nå i ferd med å gjøre en sammenlignende genetisk kartlegging H1 og Br2 cellelinjer, ved hjelp av RNA sekvensering. I samarbeid med Clifford Tepper (UC Davis & Beijing Joint Genomics Center, UC Davis, Sacramento, CA) har vi utført neste generasjons RNA sekvensering (Illumina NGS, på HiSeq2000 plattform).

Vi finner at den dominante fenotypen i celler tatt ut fra humane melanom hjernemetastaser mangler flere markører typisk assosiert med melanom og invasive lesjoner (for eksempel er cadherin uttrykket lavt, moderat MCAM uttrykk, protease aktivert reseptor (Par-1, F2R) er ikke oppregulert). Flere viktige målmolekyler har blitt identifisert (eksempelvis oppregulering av Pirin). Forskjeller mellom H1 og Br2 inkluderer terapeutiske målmolekyler, så som CD74 (økt celle overlevelse), SPON2 (assosiert med celle migrasjon og invasjon) og SERPINF1 (koder for PEDF, som er assosiert med angiogenese og migrasjon).

Vi har også utført "glycomics" studier, som viser store forskjeller i glycosylering på Br2 celleoverflaten, sammenlignet med H1. Studien er et samarbeid med Carlito Lebrilla (UC Davis, Davis, CA), og viser en betydelig økning i sialylering og tetra-antennary strukturer i Br2 cellene. Målet for 2012 er å fullføre genomikk studiene, ved å integrere resultatene fra RNA sekvensering og glykosylerings-eksperimentene, for på denne måten kunne finne frem til genotypiske trekk ved metastaseringsprosessen.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Wang J, Daphu I, Pedersen P-H, Miletic H, Hovland R, Mørk S, Bjerkvig R, Tiron C, McCormack E, Micklem D, Lorens J B, Immervoll H, Thorsen F

A novel brain metastases model developed in immunodeficient rats closely mimics the growth of metastatic brain tumours in patients.

Neuropathol Appl Neurobiol 2011 Feb;37(2):189-205.

PMID: 20819169

**5 forskningspublikasjoner i 2011**

Thorsen F

Development of novel animal models  
to study melanoma brain metastasis

Foredrag, UC Davis Seminar Series, UC Davis, California, 27 oktober 2011

Thorsen F

Animal models for studying  
cancer metastasis to the brain

Foredrag, Center for Comparative Medicine, UC Davis, California, 25 oktober 2011

Thorsen F

Single tumor cell detection  
of prelabeled melanoma cells in  
the mouse brain using MRI

Foredrag, BCCR Conference, Solstrand, 27 Mai 2011

Daphu Inderjit K.; Immervoll Heike; Bjerkvig Rolf; et al.

A novel and clinically relevant mouse model reflecting the disease progression in melanoma brain metastasis in patients

CLINICAL & EXPERIMENTAL METASTASIS Volume: 28 Issue: 2 Pages: 238-238 Published: FEB 2011

Daphu Inderjit; Immervoll Heike; Wendelbo Ingvild; et al.

Molecular imaging and genetic studies reveal selective homing of human brain metastatic cells to various organs in NOD/SCID mice

CLINICAL & EXPERIMENTAL METASTASIS Volume: 28 Issue: 2 Pages: 194-194 Published: FEB 2011

Forskningsprosjekt 911563

## Skjoldbruskkjertelkreft

Prosjektansvarlig: **Jan Erik Varhaug** (jan.erik.varhaug@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### Cancer thyreoideae – molekylærbiologi og klinikk

**Prosjektet har tidligere originalt vist at det i skjoldbruskkjertelkreft finnes et proteinkompleks hNatA som ser ut til å ha betydning for celledød/apoptose og cellenes følsomhet for cellegift. Komplekset, som er overuttrykt særlig i mer aggressive kreftsvulster, er et nytt angrepspunkt med tanke på utvikling av krefthemmende medikamenter.**

Prosjektet gjennomføres i et nært samarbeid mellom klinikk og basalfag (kirurgi og molekylærbiologi). Vi har funnet gener og genprodukter som er ulikt aktive i svulster og normalvev i skjoldbruskkjertelen. Målet er å skaffe kunnskap som kan brukes til å bedre diagnostikk og behandling.

Hovedinnsatsen i 2011 har vært konsentrert om oppfølgingsstudier av en gruppe proteinkompleks, som ved N-terminal acetylering kan forandre andre proteins aktivitet. Komponenter i dette systemet ble originalt påvist i vårt prosjekt i papillær skjoldbruskkjertelkreft. Vi har utviklet et fruktbart samarbeid internasjonalt (USA, Belgia).

For å undersøke mekanismene bak den hemmende virkning på kreftcellene, har vi "blokkert" NatA komplekset. Både det kjente p53 avhengige veien og andre, p53-uavhengige mekanismer er involvert i vekststopp og celledød prosessene når NatA hemmes.

Vi har videreutviklet molekyler som er konstruert med tanke på substratspesifisitet, for å hemme proteinkompleks av denne type, sammen med samarbeidspartnere ved Scripps Institute, Florida, og har funnet hemmere som er lovende. Disse utvikles i disse dager videre som cellepermeable hemmere av PhD-sti(Helse V)som for tiden er gjesteforsker ved Scripps.

I 2011 fortsatte også karakterisering og funksjonsstudier de andre nye humane NAT-enzymene (NatD, NatE og NatF), som også ser ut til å ha signifikant betydning i regulering av cellesyklus med mer (Hole K. et al., PLoS ONE, 2011; Van Damme P. et al., PLoS Genetics, 2011; Van Damme P. et al., Mol Cell Proteomics, 2011)

Interessen for humane NAT-enzymene og N-terminal acetylering tiltar internasjonalt. Flere uavhengige funn gjort av ulike forskningsgrupper viser at denne typen proteinmodifisering er helt sentral i cellens funksjoner. I år ble det for første gang oppdaget, med vår deltagelse, en genetisk sykdom som skyldes en mutasjon i ett av NAT-genene (Rope A. et al., Am J Hum Genetics, 2011). Gutter med Ogden syndromet har utviklingsdefekter og dør ved 1-års alder. Videre studier er i gang for å studere mekanismen bak syndromet på protein-, celle- og organisme-nivå.

I 2011 fikk prosjektet ny PhD stipendiat fra Helse Vest.

I 2011 har det vært utført et tidkrevende arbeid ved flytting, og samtidig kvalitetskontroll av thyreoidea vevsbanken fra Molekylærbiologisk inst, HIB, til Kirurgisk forskningslab, HUS.

#### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Rope Alan F, Wang Kai, Evjenth Rune, Xing Jinchuan, Johnston Jennifer J, Swensen Jeffrey J, Johnson W Evan, Moore Barry, Huff Chad D, Bird Lynne M, Carey John C, Opitz John M, Stevens Cathy A, Jiang Tao, Schank Christa, Fain Heidi Deborah, Robison Reid, Dalley Brian, Chin Steven, South Sarah T, Pysher Theodore J, Jorde Lynn B, Hakonarson Hakon, Lillehaug Johan R, Biesecker Leslie G, Yandell Mark, Arnesen Thomas, Lyon Gholson J  
Using VAAST to identify an X-linked disorder resulting in lethality in male infants due to N-terminal acetyltransferase deficiency. Am J Hum Genet 2011 Jul;89(1):28-43. Epub 2011 jun 23  
PMID: 21700266

Van Damme Petra, Evjenth Rune, Foyn Håvard, Demeyer Kimberly, De Bock Pieter-Jan, Lillehaug Johan R, Vandekerckhove Joël, Arnesen Thomas, Gevaert Kris  
Proteome-derived peptide libraries allow detailed analysis of the substrate specificities of N(alpha)-acetyltransferases and point to hNaa10p as the post-translational actin N(alpha)-acetyltransferase. Mol Cell Proteomics 2011 May;10(5):M110.004580. Epub 2011 mar 7  
PMID: 21383206

---



Van Damme Petra, Hole Kristine, Pimenta-Marques Ana, Helsens Kenny, Vandekerckhove Joël, Martinho Rui G, Gevaert Kris, Arnesen Thomas

NatF contributes to an evolutionary shift in protein N-terminal acetylation and is important for normal chromosome segregation. PLoS Genet 2011 Jul;7(7):e1002169. Epub 2011 jul 7  
PMID: 21750686

Hole Kristine, Van Damme Petra, Dalva Monica, Aksnes Henriette, Glomnes Nina, Varhaug Jan Erik, Lillehaug Johan R, Gevaert Kris, Arnesen Thomas

The human N-alpha-acetyltransferase 40 (hNaa40p/hNatD) is conserved from yeast and N-terminally acetylates histones H2A and H4.

PLoS One 2011;6(9):e24713. Epub 2011 sep 15  
PMID: 21935442

Forskningsprosjekt 911491

## Paraneoplastiske neurologiske sykdommer

Prosjektansvarlig: **Christian A. Vedeler** (christian.vedeler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

**Paraneoplastiske neurologiske sykdommer er meget viktige da de manifesterer seg oftest hos pasienter før kreft er diagnostisert. Onkonevralt antistoffer er sentrale i diagnostikk av paraneoplastiske neurologiske sykdommer. Disse sykdommene er modell for autoimmune sykdommer. Forskingen er spesielt rettet mot anti-Yo og paraneoplastisk cerebellar degenerasjon, som er assosiert med ovarie-/brystkreft. Vi karakteriserer nå Yo antistoff/antigen interaksjon.**

Vi har i samarbeid med Kreftregisteret påvist ulike onkonevralt antistoffer (anti-Hu, Yo, Ri, amphiphysin, CRMP5, Ma1/2) som er assosiert med ulike paraneoplastiske neurologiske sykdommer (f.eks. paraneoplastisk encefalomyelitt og paraneoplastisk cerebellær degenerasjon). Vi har utviklet en RIA test som er mer sensitiv for påvisning av slike antistoffer enn immunofluoresens og immunoblot. Vi har videre vist at antistoffene er knyttet til ulike paraneoplastiske neurologiske sykdommer, hvor limbisk encefalitt, cerebellær degenerasjon og perifer nevropati er de vanligste.

Forskingen er spesielt rettet mot anti-Yo som er knyttet til paraneoplastisk cerebellær degenerasjon og ovarie-/brystkreft. Vi har vist at anti-Yo har høyere aviditet enn andre paraneoplastiske antistoffer. Dette tyder på patogen effekt av disse antistoffene. Videre er anti-Yo assosiert med CDR104 antistoff, som også er relatert til celledeling. Forskingen har avdekket ulike antigener knyttet til Yo-antistoff, nemlig cerebellar degeneration-related (CDR) antigener, CDR1, CDR2 og CDR2L.

Vi arbeider nå med å karakterisere disse antigenene. De er høyt uttrykt i Purkinje celler i lillehjernen hvor vi finner tap av disse nevronene ved paraneoplastisk cerebellar degenerasjon. CDR2 har vi påvist i ulike kreftformer, ikke bare i ovarie-/brystkreft, samt at antigenene også kan uttrykkes i normalt vev. Dette tyder på at pasienter med paraneoplastisk cerebellar degenerasjon har immunreguleringsvikt.

Vi deltar aktivt i europeisk samarbeid omkring paraneoplastiske neurologiske sykdommer og har laget internasjonale retningslinjer for utredning og behandling av slike pasienter. Forskningsgruppen fikk også meget god evaluering av Forskningsrådet i 2011

### 6 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Titulaer M J, Soffiatti R, Dalmay J, Gilhus N E, Giometto B, Graus F, Grisold W, Honnorat J, Sillevs Smitt P A E, Tanasescu R, Vedeler C A, Voltz R, Verschuuren J J G M, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force.  
Eur J Neurol 2011 Jan;18(1):19-e3. Epub 2010 sep 29  
PMID: 20880069

Totland Cecilie, Aarskog Nina K, Eichler Tilo W, Haugen Mette, Nøstbakken Jane K, Monstad Sissel E, Salvesen Helga B, Mørk Sverre, Haukanes Bjørn I, Vedeler Christian A  
CDR2 antigen and Yo antibodies.  
Cancer Immunol Immunother 2011 Feb;60(2):283-9. Epub 2010 nov 16  
PMID: 21080165

Storstein Anette, Monstad Sissel E, Haugen Mette, Mazengia Kibret, Veltman Dana, Lohndal Emilia, Aarseth Jan, Vedeler Christian  
Onconeural antibodies: improved detection and clinical correlations.  
J Neuroimmunol 2011 Mar;232(1-2):166-70. Epub 2010 nov 19  
PMID: 21093932

Briani C, Vitaliani R, Grisold W, Honnorat J, Graus F, Antoine J C, Bertolini G, Giometto B, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma.  
Neurology 2011 Feb;76(8):705-10.  
PMID: 21339498

Vigliani Maria Claudia, Honnorat Jerome, Antoine Jean-Christophe, Vitaliani Roberta, Giometto Bruno, Psimaras Dimitri, Franchino Federica, Rossi Carlotta, Graus Francesc, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Chorea and related movement disorders of paraneoplastic origin: the PNS EuroNetwork experience.  
J Neurol 2011 Nov;258(11):2058-68. Epub 2011 mai 11  
PMID: 21559939

Raspotnig M, Vedeler C A, Storstein A  
Onconeural antibodies in patients with neurological symptoms: detection and clinical significance.  
Acta Neurol Scand Suppl 2011.  
PMID: 21711262

**1 forskningspublikasjon i 2011**

Vedeler C  
Paraneoplastic neurological syndromes  
The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress

**1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Cecilie Totland  
Onconeural antibodies with special reference to anti-Yo  
Disputert: Desember 2011  
Hovedveileder: Christian Vedeler

## The role of collagen binding proteins for the development of fibrosis in hypertensive kidney damage

Prosjektansvarlig: **Bjørn Egil Vikse** (bjorn.vikse@med.uib.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for nefropatologi.

---

### Mechanisms for development of renal fibrosis in hypertension

**Long-standing hypertension is today the most important cause of development of serious renal failure necessitating chronic dialysis treatment or kidney transplantation. In order to be able to prevent this, a better understanding of the underlying mechanisms is necessary. We have in 2011 made several important findings.**

Progressive interstitial fibrosis or expansion of the extracellular matrix (ECM) by enhanced deposition of collagens is a morphological hallmark of chronic renal failure. The interstitial fibrosis is characterized by an increased expression of collagen, the fibrous protein in connective tissue. This leads to expansion of the ECM which seems to destroy the tubular structures and cause functional deterioration of kidney function. We have in 2011 made several important findings that have improved our understanding of the underlying mechanisms:

1. In a rat model of spontaneously hypertensive rats (SHR), we demonstrated that tubular atrophy and loss of tubular structures was associated with afferent arteriopathy and glomerular collapse only of the affected nephron. Through a meticulous study of serial sections, this study elegantly demonstrated that atrophy were restricted to the tubuli that had a collapsed glomeruli and that this was associated with a decreased sensing of tubular flow by the tubular cells.
2. In a rat model of renal artery stenosis (two-kidney-one-clip – 2K1C), we demonstrated that the non-stenotic kidney develops hypertensive renal damage 16-24 weeks after inducing a stenosis by a clip. It is especially interesting, and has not been documented previously, that the fibrosis seems to start around the arteries. The periarterial fibrosis could be responsible for a decreased ability of the kidneys with early hypertensive renal damage to regulate blood flow and could thus exaggerate the future development of kidney failure.
3. Previous studies by our research group and others have pointed towards a dysregulation of the balance between collagen deposition and breakdown as an important cause of progressive fibrosis in hypertensive renal failure. Especially metalloproteinase 2 (MMP-2), alpha-11 integrin and beta-3 integrin may be important in this regulation. We have in 2011 continued our investigation of the possible roles of these proteins in a model of unilateral ureteral obstruction (UUO model) and knockouts of genes for these proteins. The studies included microarray analysis of the kidneys. Knocking out the three different proteins gave very different results and points towards very specific effects of the different proteins that will be further investigated in 2012.
4. In an earlier project, we demonstrated that two mouse strains considered equal (balb/c and c57black) responded very differently to salt loading. Whereas balb/c mice developed water retention, heart failure and died, c57black mice tolerated salt loading well. We have in 2011 shown that this is due to a difference in the kidneys ability to excrete salt and that several genes important for salt excretion were differently regulated between these mouse strains. We will further investigate these differences in 2012.

The present project has been led by Professor Bjarne Iversen until he unexpectedly died in August 2011. After his untimely death, the project has been led by Bjørn Egil Vikse, who was appointed as temporary research leader of the Renal research group. Rolf Reed and Michael Hultström are close collaborators in finishing this project which now has received funding from 2009 to 2011. Due to Bjarne's death, the projects were somewhat delayed and we will therefore apply for transfer of the unused funding to 2012 to complete this important project and to bridge towards a new renal research group that will be formed in 2012.

---

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Dahl T D, Hultström M, Iversen B M, Helle F

Adenosine sensitization after angiotensin II stimulation in afferent arterioles from normal rats does not occur during two-kidney, one-clip hypertension.

Acta Physiol (Oxf) 2011 Feb;201(2):289-94.

PMID: 20698832

Leh Sabine, Hultström Michael, Rosenberger Christian, Iversen Bjarne M

Afferent arteriopathy and glomerular collapse but not segmental sclerosis induce tubular atrophy in old spontaneously hypertensive rats.

Virchows Arch 2011 Jul;459(1):99-108. Epub 2011 jun 10

PMID: 21660521

**5 forskningspublikasjoner i 2011**

Vikse BE, Skjaerven R, Irgens LM, Karumanchi SA, Leivestad T, Iversen BM

Familial factors in the association between preeclampsia and later end-stage renal disease

Website for the annual meeting of the American Society of Nephrology

Helle F, Hultström M, Iversen BM, Dussaule JC, Chatzantoniou C

ANG II and Ca<sup>2+</sup>-entry is un-coupled in notch3<sup>-/-</sup> afferent arterioles due to compromised T-type Ca<sup>2+</sup> channel function

Acta Physiologica 2011; Volume 202, Supplement 685, Scandinavian Physiological Society's Annual Meeting

Dahl TD, Hultström M, Iversen BM, Helle F

Adenosine sensitization after angiotensin II stimulation in afferent arterioles from normal rats does not occur during 2K1C

Acta Physiologica 2011; Volume 202, Supplement 685, Scandinavian Physiological Society's Annual Meeting

Tveitarås M, Skogstrand T, Leh S, Gullberg D, Reed R, Iversen BM, Hultström M

Alpha11 integrin affects osteopontin and Pdgfb expression in renal fibrosis

Acta Physiologica 2011; Volume 202, Supplement 685, Scandinavian Physiological Society's Annual Meeting 2011

Finne K, Aye TT, Berven F, Skogstrand T, Hultström M, Reed R, Tenstad O, Iversen BM, Vikse BE

Microdissection and proteomics for investigation of hypertensive kidney damage

Acta Physiologica 2011; Volume 202, Supplement 685, Scandinavian Physiological Society's Annual Meeting 2011

Forskningsprosjekt 911619

## 'Microdissection and proteomics for investigation of hypertensive kidney damage – from rats to patients

Prosjektansvarlig: **Bjørn Egil Vikse** (bjorn.vikse@med.uib.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for nefropatologi.

---

### Etablering av mikrodisseksjon og proteomikk ved nyresykdom

Norsk Nyrebiopsiregister er lokalisert i Bergen og har registrert omfattende data fra ca. 10.000 biopsier siden 1988, det er også lagret vev fra nyrebiopsien på ca. 5.000 biopsier. Etablering av metode for mikrodisseksjon og proteomikk ved Nyreforskningsgruppen har som formål å etablere metoden på vev fra Nyrebiopsiregisteret.

Vi mottok for 2010 korttidsprosjektmidler til dette prosjektet. Midlene ble brukt til etablering av metodene og dannet grunnlaget dette flerårige prosjektet for å etablere metodene videre og for å etter hvert applisere metodene for å undersøke hypertensiv nyreskade i først rotter/mus og deretter på humant vev.

Prevalensen av kronisk dialysekrevene nyresvikt har økt kraftig i de senere år og det er behov for mer forskning på årsaksmekanismer. Det er også behov for mer målrettede tiltak for å forbedre behandlingen og mer kunnskap om prognostiske faktorer er viktig i dette. Vi har i Bergen drevet Norsk Nyrebiopsiregister fra 1988 og registeret er i dag verdens største aktive nyrebiopsiregister. Pga. registerets lange levetid har vi lang oppfølgingstid på pasientene og det er enorme muligheter for fremtidig forskning. Vi ønsker i dette prosjektet å etablere metoder som kan brukes på vev lagret i biopsiregisteret med tanke på kartlegging av mekanismer og prognostiske faktorer ved kronisk nyresykdom.

Metodene omfatter mikrodisseksjon og proteomikk av det mikrodissekerte vevet. Ved mikrodisseksjon kan man spesifikt plukke ut de delene av nyren man er interessert i, for eksempel glomeruli, tubuli og karstrukturer. Deretter kan man da analysere hver struktur for seg. Man kan analysere strukturer som ser skadet ut mot strukturer som ser normale ut, osv. Proteomikk er metode for analyse av hvilke proteiner som er til stede i en vevsbit. Disse kan også til en viss grad kvantifiseres. Metoden krever lite vev og nye metoder tillater analyse av gammelt parafin innstøpt materiale.

Status ved inngangen til 2011 var at vi hadde lyktes med å undersøke formalin-fiksert vev med en metode som identifiserte omtrent 500 ulike proteiner i en Orbitrap maskin. De proteinene vi var mest interessert i, var dog ikke detektert. Vi fortsatte derfor med mer målrettede undersøkelser mht. å identifisere og kvantifisere de mest interessante proteinene. Etter flere runder, viste det seg at vi måtte øke vevsmengden for å få gode resultater. Gjennombruddet kom når vi kunne ta i bruk den nye Orbitrap-maskinen i Bergen og samtidig økte mengden materiale. Vi er nå i stand til å få en semi-kvantitativ analyse av proteiner i ulike vev og kan sammenlikne disse mot hverandre. Vi har valgt å bruke både ferskt vev og parafin-innstøpt vev for å etablere begge metodene samtidig og ser ut til å ha lyktes med det. Vi forventer at vi i første del av 2012 vil få en god oversikt over hvilke proteiner som er endret ved ulike modeller for hypertensiv nyreskade og vil da kunne gå i gang med å skrive sammen publikasjoner basert på arbeidet. Vi vil da også tilstrebe å starte arbeidet med å overføre resultatene til humant vev.

Vi ansatte i januar 2011 ny tekniker på prosjektet, Kenneth Finne. Han er svært dyktig og har kraftig forbedret metodene. Han ble tildelt PhD midler fra Universitetet i Bergen fra august 2011 og vi vil nå i 2012 ansette ny tekniker i prosjektet for å øke kapasiteten til å kjøre proteomikk analyser.

Forskningsprosjekt 911627

## **The Norwegian randomized controlled trial of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression in bipolar disorder**

Prosjektansvarlig: **Ketil Ødegaard** (ketil.odegaard@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

---

**This is a Norwegian multicenter study conducted in 9 centers from 2008-2011 to compare the effect of Electro Convulsive Therapy (ECT) with drug treatment of depression in bipolar disorder and investigate cognitive changes during the treatment.**

Background: This is the first randomized controlled single blind trial of electroconvulsive therapy (ECT) compared to pharmacological treatment as usual (TAU) in treatment resistant depression in bipolar disorder. ECT is usually considered to be the most effective treatment, but documentation is lacking. The safety of ECT is well documented, but there is controversy as to long term cognitive adverse effects.

Aims: To compare the effect size, relative effect size and adverse effects of ECT and TAU. To gain more knowledge about the effects on cognitive function. Inflammatory processes will be examined as a function of changes in clinical status and of treatment modality.

Methods: The study is a national multicenter study with 9 participating departments. Investigators and raters have been trained during 2008. Six departments have included 76 patients since start in May 2008. A neuropsychological test battery to disclose possible ECT induced changes in cognitive function, and investigate any long-lasting changes is being used.

Conclusion: Planning three PhD theses in addition to several other publications. Collaboration within BRAIN. Has been funded by Helse Vest RHF, Regional research network on mood disorders (MoodNet) and participating Norwegian hospitals.

Enrollment into the study has been terminated in 2011 and the process of analyzing outcome data has been started. An abstract presenting the main outcome of the study has been accepted for oral presentation at the upcoming conference of the International Society for Bipolar Disorders in Istanbul in March 2012.

Further analyses of secondary outcome data will continue in 2012-2013.

Forskningsprosjekt 911629

## **Is maternal folic acid supplementation beneficial for the newborn, but unsafe for the mother?**

Prosjektansvarlig: **Nina Øyen** (nina.oyen@isf.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

---

### **Er folinsyretilskudd i svangerskapet gunstig for den nyfødte, men ugunstig for mor? Sammenhengen mellom folinsyretilskudd og barnets risiko for medfødte misdannelser og eventuelt kreft, samt folinsyretilskudd og eventuell senere risiko for kreft hos mor, vil bli undersøkt.**

Alvorlige medfødte misdannelser påvises hos 1-2 prosent av alle fødte barn. Disse medfødte tilstandene krever omfattende oppfølging fra helsevesenets side. Folinsyretilskudd til gravide kvinner har redusert forekomsten av ryggmargsbrokk, imidlertid er det uklart om kvinners folat-status har en etiologisk betydning ved andre misdannelser. PhD stipendiat 1 vil undersøke sammenhengen mellom gravides folinsyretilskudd og ulike typer medfødte misdannelser ved hjelp av opplysninger fra Medisinsk fødselsregister og andre nasjonale helseregistre.

Imidlertid er det ukjent, også internasjonalt, om folinsyretilskudd til gravide kvinner øker deres kreftrisiko. PhD stipendiat 2 vil undersøke sammenhengen mellom gravides folinsyretilskudd og eventuell risiko for senere kreft hos barnet, samt folinsyretilskudd og eventuell risiko for senere kreft hos mor ved hjelp av opplysninger fra Medisinsk fødselsregister, Kreftregisteret og andre nasjonale helseregistre.

Denne register-baserte epidemiologiske studien representerer translasjonsforskning fordi resultatene kan få betydning for videre populasjonsrettede tiltak når det gjelder forebygging av medfødte misdannelser, f eks folsyreberiking av matvarer. Studien er også av betydning for kvinnehelse.

Vi har allerede ansatt to PhD kandidater, finansiert henholdsvis av Helse Vest og Kreftforeningen. Tillatelser til å innhente opplysninger fra de ulike helseregistre og nasjonale registre foreligger, dataene er levert og skal nå kobles og tilrettelegges for analyser.



Korttidsprosjekt 911663

## **Kontrast-ultral lyd for ikke-invasiv diagnostikk av biskjoldbruskkjertel-adenomer**

Prosjektansvarlig: **Martin Biermann** (martin.biermann@kir.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

---

### **Kontrastmiddelultral lyd for utredning av hyperparathyreoidisme**

**Hyperparathyreoidisme (HPT) er en lidelse der én eller flere av normalt fire bikjertlene produserer for mye hormon (parathormon, PTH). Dette fører til forhøyet kalsium med tretthet som hyppig symptom og osteoporose og nyrestein som mulige komplikasjoner.**

Behandlingen av HPT er primært kirurgisk. Den overaktive bikjertelen – som representerer oftest en godartet svulst, et såkalt parathyreoideaadenom – blir fjernet. Presis preoperativ lokalisering av kjertelen er viktig for å oppnå et optimalt resultat. Alle pasienter på HUS får preoperativ scintigrafi med sporstoffet Tc-99m-MIBI inkl. dynamisk opptak direkte etter injeksjon, 3-dimensjonal bildetaking (SPECT-CT på nye Symbia T6), et statisk senbilde og ultral lyd (UL). Adenomet påvises scintigrafisk og i ultral lyd hos ca. 60 % av pasientene. Hos 20 % av pasientene fins en sannsynlig lesjon i ultral lyd, men uten scintigrafisk opptak. Utfordringen er da å skille mellom overaktive bikjertler og lymfeknuter i halsen.

Ultral lyd med kontrastmiddel kan sannsynligvis skille mellom overaktive bikjertler og lymfeknuter i halsen. Bikjerteladenomer har økt gjennomblødning. Dette utnyttes bl.a. ved computertomografi med jodholdig kontrastmiddel. I motsetning til kontrastmiddel-CT involverer KM-UL ingen stråling og påvirker ikke nyrefunksjon. Det planlegges en prospektiv studie av kontrastmiddel-ultral lyd hos 20 pasienter med ultral ydmessig suspekter, men scintigrafisk negative lesjoner i halsen. Alle pasienter med sannsynlige bikjertler blir operert på Seksjon for endokrin kirurgi ved Haukeland Universitetssjukehus, og de postoperative resultater sammenlignet med den preoperative diagnosen med og uten kontrastmiddelultral lyd.

Det er nå søkt om godkjenning av studien ved Regionalt etisk komite. Forventet prosjektstart er april 2012 etter at godkjenningen foreligger.

Korttidsprosjekt 911476

## **Vitamin K- betydning for utvikling av osteoporose og forekomst av brudd**

Prosjektansvarlig: **Clara Gram Gjesdal** (clara.gjesdal@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

---

### **Studien undersøker betydning av vitamin K-inntak for beinskjørhet og hoftebrudd. I tillegg studeres betydningen av relaterte betennelsesmarkører for osteoporose og brudd.**

Vitamin K inngår i en prosess for å aktivere osteokalsin, det nest vanligste proteinet i bein, slik at dette kan binde til seg kalsium. I studiens første del undersøkes betydningen av de to hovedtypene av vitamin K, K1 og K2, for utvikling av beinskjørhet.

5400 kvinner og menn i alderen 51-52 år og 70-72 år deltok i Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK)1997-99. De besvarte spørreskjema om helse, kosthold og livsstil. Det ble også tatt blodprøver og målt beintetthet.

I første artikkel som er publisert ble sammenhengen mellom inntak av vitamin K1 og K2 i kosten og beinskjørhet undersøkt. Det var litt økt forekomst av lav beintetthet blant kvinner med svært lavt inntak av vitamin K1. Det ble ikke funnet noen slik sammenheng hos menn. Vitamin K2-inntak hadde ingen sammenheng med beintetthet, verken hos kvinner eller menn.

I andre artikkel som er publisert i 2011 ser vi en sammenheng mellom vitamin K1 inntak og 10-års risiko for hoftebrudd blant 2800 eldre (70-72 år). Vi finner ingen sammenheng mellom vitamin K2 og hoftebrudd.

Kroniske betennesssykdommer er en risikofaktor for beinskjørhet og brudd. I siste del av studien ser vi på sammenhengen mellom ulike betennelsesmarkører målt i blodprøver hos deltakerne og utvikling av beinskjørhet og risiko for seinere hoftebrudd. Vi undersøker nyere markører relatert til vitamin B2 og B6, som neopterin og kynurenin/ tryptophan ratio, i tillegg til den etablerte betennelsesmarkøren CRP (C-reactive protein). Denne studien kan gi økt forståelse av subklinisk inflammasjon sin betydning for utvikling av beinskjørhet og risiko for brudd. Det er under utarbeidelse 2 artikler om dette emnet.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Apalset Ellen M, Gjesdal Clara G, Eide Geir E, Tell Grethe S  
Intake of vitamin K1 and K2 and risk of hip fractures: The Hordaland Health Study.  
Bone 2011 Nov;49(5):990-5. Epub 2011 aug 2  
PMID: 21839190

Korttidsprosjekt 911475

## Molekylærbiologisk undersøkelse av araknoidale cyster

Prosjektansvarlig: **Christian A. Helland** (chhe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Intrakraniale, araknoidale cyster er medfødte misdannelser i en av hjernehindene (araknoidea). Hvorfor cystene oppstår, og hvorfor/hvordan de vokser er usikkert. I denne studien benyttes molekylærbiologiske teknikker (microarray, proteomikk, immunogull elektronmikroskopi) for å kartlegge dette nærmere.**

Intrakraniale, araknoidale cyster er medfødte misdannelser i en av hjernehindene (araknoidea). Araknoidale cyster utgjør ca. 5 % av alle intrakraniale romopplyllende prosesser, og en MR-studie har vist at forekomsten i den voksne del av befolkningen er 1.1 %.

De fleste av disse cystene (2/3) ligger i midtre skallegrop, hvor hjernens tinningslapp skulle ha ligget, og må derfor antas å affisere tinningslappens funksjoner på den aktuelle side. Hvorfor cystene oppstår, og hvorfor/hvordan de vokser er usikkert. Det er foreslått mekanismer som væskeproduksjon fra cystevæggen, enveisventilmekanisme, eller unormal dannelse av hjernehindene. Ingen av de eksisterende teoriene for cystogenese kan fullt forklare de mange aspektene ved araknoidale cyster, som familiær opphopning og sameksistens med andre tilstander hvor cystedannelse i et eller flere organer er et kjennetegn på tilstanden (for eksempel autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD)).

Vi har i dette prosjektet gjort en global genekspressjonsstudie av araknoidale cyster, og i tillegg detaljert undersøkelse av kromosomene i cellene som disse cystene er bygget opp ved hjelp av mikromatriseteknologi, DNA copy number analyse og kvantitativ real time PCR. Vi har med dette arbeidet funnet enkelte gener som kan være avgjørende for dannelsen av disse cystene. Videre har vi funnet nye varianter i kromosomene i celler fra araknoidale cyster som ikke er beskrevet tidligere. Ved å finne ut hvordan cystene skiller seg fra normal araknoidea, kan vi lete nærmere etter biologiske prosesser som er av betydning for dannelse og opprettholdelse av araknoidale cyster. Som ledd i dette har vi undersøkt mekanismer som er kjente fra væsketransport i sentralnervesystemet, herunder produksjonen av cerebrospinalvæske (CSF). Vi har bl.a. funnet en væsketransporter (NKCC1) som er meget interessant i så måte. Cystevæsken er i tillegg undersøkt med proteomikk; forskning på proteiner i form av analyse av proteinkonsentrasjon med kartlegging av peptid- og proteinprofil, og studier av proteiners struktur og funksjon. For forståelsen av væskedynamikken ved araknoidale cyster er det essensielt å kjenne sammensetningen av cystevæsken. Denne er tilsynelatende meget lik cerebrospinalvæsken (CSF) i kjemisk sammensetning, men vi har påvist forskjeller som peker mot en aktiv prosess i dannelsen av cystevæsken og ikke en passiv transport som har vært gjeldende oppfatning hittil.

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Berle Magnus, Kroksveen Ann C, Haaland Oystein A, Aye Thin T, Opsahl Jill A, Oveland Eystein, Wester Knut, Ulvik Rune J, Helland Christian A, Berven Frode S

Protein profiling reveals inter-individual protein homogeneity of arachnoid cyst fluid and high qualitative similarity to cerebrospinal fluid.

Fluids Barriers CNS 2011;8():19. Epub 2011 mai 20

PMID: 21599959

### 1 forskningspublikasjon i 2011

Berle M, Kroksveen A, Wester K, Ulvik R, Berven F, Helland C

Arachnoid cysts - Fluid analyses exploring filling mechanisms

Proceeding of the Norwegian Neurosurgical Society Vol 2 - 2011

Korttidsprosjekt 911550

## Vitamin D - betydning for forekomst av radiusbrudd og osteoporose

Prosjektansvarlig: **Leiv Magne Hove** (leiv.hove@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

---

### Lave verdier av vitamin D hos pasienter med håndleddsbrudd

**Vitamin D er viktig for benhelsen. Vi har påvist at lave serumverdier av vitamin D er hyppigere hos pasienter med håndleddsbrudd enn hos kontroller. Håndleddsbrudd kan være prediktor for mer alvorlige brudd (lårhalsbrudd). Tilførsel av vitamin D kan derfor kanskje redusere hyppigheten av de mer alvorlige bruddskadene som forekommer senere i livet.**

Vitamin D og parathyreoidea hormon regulerer calciummetabolismen i skjelettet. Vitamin D mangel kan føre til rakitt hos barn og osteomalci hos voksne. Personer som lider av vitamin D mangel er under risiko for osteoporose og brudd. Vitamin D mangel kan også føre til muskelsvekkelse og derved øket risiko for fall og fallrelaterte skader.

Måling av serum 25 hydroxyvitamin D (s-25(OH)D) brukes vanligvis for å vurdere vitamin D status. Alvorlig og moderat vitamin D mangel er definert som verdier lavere enn hhv 12.5 nmol/l og 12.5-25 nmol/l. Det optimale nivå for vitamin D med hensyn til ben-helse er ikke entydig definert.

Hensikten med denne studien var å sammenligne vitamin D status hos pasienter med håndleddsbrudd og friske kontrollpersoner.

575 kvinner og 72 menn med håndleddsbrudd (fractur i distale radius) ble sammenlignet med 534 friske jevnaldrende kvinner og 52 menn (matched controls). Det ble målt serumnivå av vitamin D, benmasse (BMD), kroppsmasse (BMI) og røykevaner.

Resultatene viste at vitamin D verdier for kvinner med brudd var 66 nmol/l og hos kontrollene 79 nmol/l ( $p < 0.001$ ). For menn med brudd 65 nmol/l mot 77 nmol/l hos de friske kontrollpersonene.

Ved logistisk regresjonsanalyser fant vi at vitamin D verdier  $< 50$  nmol/l og 50-75 nmol/l var assosiert med håndleddsbrudd hos kvinner. Vitamin D verdier  $< 50$  nmol/l var assosiert med håndleddsbrudd hos menn.

Forskjellene i vitamin D status mellom pasientene og kontrollpersonene var uavhengig av benmasse (BMD), kroppsmasse (BMI) og røykevaner.

Konklusjon: Lave serumverdier av vitamin D er assosiert med lavenergi håndleddsbrudd hos både kvinner og menn.

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Oyen Jannike, Brudvik Christina, Gjesdal Clara Gram, Tell Grethe S, Lie Stein Atle, Hove Leiv M  
Osteoporosis as a risk factor for distal radial fractures: a case-control study.  
J Bone Joint Surg Am 2011 Feb;93(4):348-56.  
PMID: 21325586

Oyen Jannike, Apalset Ellen Margrete, Gjesdal Clara Gram, Brudvik Christina, Lie Stein Atle, Hove Leiv M  
Vitamin D inadequacy is associated with low-energy distal radius fractures: a case-control study.  
Bone 2011 May;48(5):1140-5. Epub 2011 feb 2  
PMID: 21295169

### 1 doktorgrad er avlagt i 2011

Jannike Øyen  
Low-energy fracture of the distal radius in middle-aged and elderly Norwegian women and men.  
Disputert: Februar 2011  
Hovedveileder: Leiv Hove

Korttidsprosjekt 911662

## **Incontinence and Symptomatic Pelvic Organ Prolapse in Ethiopia. An interdisciplinary research project**

Prosjektansvarlig: **Guri Rørtveit** (guri.rortveit@isf.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.

---

### **Inkontinens og livmorfremfall i Etiopia**

**Inkontinens og livmorfremfall er vanlige tilstander hos kvinner, og det er en sterk sammenheng med svangerskap og fødsler. Imidlertid vet vi svært lite om forekomst og risikofaktorer i lavinntektsland, der fødslene er mange og tilgangen til fødselshjelp liten. I samarbeid med etiopiske forskere har vi derfor startet en studie av dette i Etiopia.**

Urinkontinens, avføringsinkontinens og livmorfremfall er alle vanlige tilstander hos kvinner i høynntektsland som Norge. Alle tilstandene, som vi med et fellesord kan kalle bekkenbunnsvikt, er relatert til svangerskap og fødsel, og sammenhengene er godt dokumentert fra studier i vestlige land. Vi vet likevel svært lite om forekomsten av disse tilstandene i lavinntektsland, der fødsler er vanligere og tilgang til kvalifisert fødselshjelp er lagt mindre. Fra amerikanske studier vet vi at den afro-amerikanske befolkningen er noe mindre utsatt for bekkenbunnsvikt enn kvinner av kaukasisk opprinnelse.

Vår studie er et samarbeid mellom forskere ved University of Gondar i nordvestlige Etiopia og forskere ved Universitetet i Bergen, Haukeland sykehus og Uni helse. Vi planlegger en hovedstudie med ca. 3000 deltakere, men fordi dette temaet er helt utforsket i Etiopia, trengte vi å gjøre en pilotstudie først. Pilotstudien skulle hjelpe oss med å finne ut om det overhodet var mulig å gjennomføre en studie av denne karakter på landsbygden i Etiopia, med en kultur svært forskjellig fra kulturen i land der slike studier har vært gjort før. Studien skulle også gi oss noen holdepunkter for forekomsten av de tre tilstandene, slik at vi kan planlegge hovedstudien bedre.

Den kvantitative delen av studien ble gjennomført i mai 2011 med 395 deltakere. Alle ble intervjuet av trente, kvinnelige intervjuere. I tillegg ble alle tilbudt underlivsundersøkelse av lege, og ca.  $\frac{3}{4}$  av deltakerne kom til en slik undersøkelse. Videre gjorde vi en antropologisk studie der over 20 kvinner ble dybdeintervjuet om tilstanden sin.

Vi arbeider med to artikler fra det materialet som ble innhentet. Siden dette ikke er publisert enda, kan vi ikke gjengi resultater nå. Vi erfarte at det var mulig å gjennomføre en studie slik vi hadde planlagt den på tross av at det var krevende logistisk. Kvinnene aksepterte både intervju og underlivsundersøkelse i svært stor utstrekning. Sammenligningen av svarene på intervju og resultatet av underlivsundersøkelsen viser en del avvik fra hverandre, og dette gir oss nyttig informasjon. Vi jobber nå videre med å forbedre målemetodene våre slik at de i enda større grad skal kunne forstås og aksepteres av etiopiske kvinner.

Med verdifull kunnskap fra pilotstudien arbeider vi nå med en forskningsprotokoll for det store hovedprosjektet.

Korttidsprosjekt 911551

## **Behandlingseffekt av erythrocyttaferese sammenliknet med fullblodtapping hos pasienter med hemokromatose**

Prosjektansvarlig: **Tatjana Sundic** (tatjana.sundic@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

---

**Hemokromatose er den hyppigst forekommende arvelige disposisjon for sykdom i Norge. Dette skyldes mutasjoner i HFE-genet, som regulerer kroppens opptak av jern. Økt jernopptak gir i seg selv ikke sykdom, men hvis jernlagrene i kroppen når en viss størrelse, vil det kunne oppstå ødeleggende skade på lever, bukspyttkjertel og hjerte.**

Blodtapping er eneste tilgjengelige behandling for de som har jernoverskudd og forebygger mot jernoverskudd hos de som har aktuelle genforandringer. Tradisjonelt har denne behandlingen foregått ved tapping av fullblod, mens jernet er lagret bare i de røde blodcellene. Vi har derfor undersøkt om tapping av bare røde blodceller (erythrocytter) ved maskinell (afereose) prosedyre virker bedre enn tradisjonell fullblodtapping. En fordel med maskintapping er at dobbelt så mange røde blodceller kan fjernes per prosedyre i forhold til fullblodtapping. Dette reduserer behandlingstid for pasientene, men de maskinelle prosedyrene er mer krevende for personalet. I tillegg unngås tap av blodplasma og blodplater, slik det er ved fullblodtapping.

65 pasienter (7 kvinner og 58 menn) ble inkludert i studien. Etter loddtrekning (randomisering) ble de fordelt til to grupper (maskintapping og fullblodtapping). Vi fant at det er signifikant forskjell i fall av jernlagrene (ferritin) i de to gruppene. Jernlagrene gikk raskere ned i afereose gruppen og det kunne påvises allerede etter 8 uker. Det var ingen forskjell i effekt på hemoglobinkonsentrasjonen, det vil si at det ikke kom uønsket anemiutvikling i noen av gruppene. Bivirkningshyppigheten var også lik for de to behandlingsalternativene. Personellressursene som ble brukt i pasientarbeidet var høyere i gruppen som ble behandlet med maskintappinger. Utgiftene til tappeutstyr er også høyere ved maskintapping fordi det brukes dyre sett i forhold til enkle blodposer.

Konklusjon: Selv om jernlagrene går raskere ned ved bruk av maskinell tapping skal man være forsiktig med å konkludere at erythrocyttaferese er å foretrekke som behandlingsmåte for pasienter med hemokromatose i forhold til fullblodtapping.

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Sundic T, Hervig T, Berentsen S

Erythrocytapheresis is not superior to whole blood phlebotomy in patients with hereditary hemochromatosis.

[15th congress of the European Hematology Association, Barcelona, Abstract 1826]. Haematologica 2010; 95(Suppl 2): 706-707.

Korttidsprosjekt 911664

## **Hemokromatose - evaluering av kriterier for diagnostikk og behandling**

Prosjektansvarlig: **Rune J. Ulvik** (rune.ulvik@med.uib.no), Helse Bergen HF

---

**Arvelig hemokromatose fører til jernoverskudd og sykdom. Diagnosen kan stilles før pasienten blir syk vha. laboratorieprøver og genetisk undersøkelse. Behandlingen består i å fjerne jernoverskuddet ved årelating. Hemokromatose har en relativ høy forekomst på 5-6 ‰ i Norge. Prosjektets mål er å kvalitetssikre kriterier for diagnose og behandling.**

Hemokromatose er en arvelig tilstand som fører til øket absorpsjon av jern fra tarmen. Det dannes langsomt et jernoverskudd som fra 40-50 års alder er stort nok til å kunne gi organskade og sykdom, særlig leversykdom, diabetes og leddsykdom. Øket opptak av jern fra tarmen kan påvises hos barn og unge ved hjelp av blodprøven transferrinmetning. Senere i voksen alder, kan økende jernoverskudd påvises ved blodprøven ferritin. På denne måten kan det påvises et biokjemisk hemokromatosemønster med høy transferrinmetning og ferritin i blod mange år før det oppstår symptomer på sykdom. Tilstanden bekreftes ved genetisk undersøkelse og påvisning av feil i hemokromatosegenet. Arvelig hemokromatose er den hyppigste stoffskiftelidelse i vår befolkning med en forekomst på 5-6 ‰, og en bærerfrekvens på 12-15 %.

De siste 10 år har forskning ført til mye ny kunnskap om regulering av jernstoffskiftet hos mennesket. Et nytt hormon som kalles hepcidin styrer absorpsjon av jern fra tarmen utfra kroppens behov. Ved jernmangel øker absorpsjonen, mens ved jernoverskudd og inflammatoriske sykdommer reduseres absorpsjonen av jern. Ved hemokromatose er denne mekanismen satt ut av spill fordi hepcidin ikke fungerer som normalt.

De tradisjonelle blodprøvene for påvisning av hemokromatose er ikke spesifikke for jernoverskudd, men påvirkes av mange andre sykdommer som infeksjoner og betennelsessykdommer. Det er derfor ønskelig å supplere med nye prøver for å bedre diagnostikken. Analyse av hepcidin-konsentrasjon i blod og urin antas å kunne gi ny og bedre informasjon om feil i jernstoffskiftet.

Hemokromatose behandles med årelating. I en blodtapping fjernes ca. 250 mg jern. 10 – 20 årelatinger med tapping hver 8-12 dag er et vanlig behandlingsopplegg. Når jernoverskuddet er fjernet og ferritin er normalisert, er også risiko for sykdom pga. hemokromatose redusert til et minimum. De siste 25 år er ca. 700 pasienter blitt utredet for hemokromatose ved Haukeland sykehus. Prosjektet går ut på å etterundersøke denne pasientgruppen med kartlegging av alder, kjønn, sammenheng mellom blodprøver og genetisk status på diagnosetidspunktet; og kartlegging av sammenhengen mellom årelating, reduksjon av ferritin-konsentrasjonen i blod og mengde jern som er fjernet under behandlingen. I tillegg skal det etableres en metode for analyse av hepcidin og nytten av hepcidin-analyse skal undersøkes hos pasienter med og uten hemokromatose. Målet er å kvalitetssikre kriteriene for diagnose og behandling av pasienter med hemokromatose. Prosjektet er nå i gang med datasamling og etablering av en massespektrometrisk metode for hepcidinanalyse, og planlegges ferdig i løpet av 2012.

Korttidsprosjekt 911480

## **Establishing an Ethiopian reference for head circumference development in infants – a joint project between the Universities of Addis Ababa (UAA) and Bergen (UiB).**

Prosjektansvarlig: **Knut Wester** (kgwe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **Utvikling av et etiopisk hodeomkretsskjema.**

**Etiopia har til nå ikke hatt et verktøy for å diagnostisere vannhode hos barn så tidlig at varig hjerneskade kan unngås ved tidlig operasjon. Nå har vi gjennom dette prosjektet laget et slikt verktøy.**

I samarbeid med etiopiske kolleger har til sammen 6 medisinerstudenter fra Universitetet i Bergen samlet data vedrørende hodeomkretsutviklingen hos etiopiske spebarn og på grunnlag av disse data konstruert et etiopisk hodeomkretsskjema til rutinebruk ved helsestasjoner. Formålet er å gjøre personalet der i stand til å oppdage vannhode (hydrocephalus) så tidlig at varig hjerneskade ikke har oppstått før barnet blir operert. Disse skjemaene er foreløpige, i det de er basert på et begrenset antall målinger. Arbeidet vil nå fortsette etter at prosjektet avsluttes i 2012 i et samarbeid mellom Barneavdelingen ved Black Lion Universitetssykehus i Addis Abeba og Universitetet i Bergen med henblikk på å samle inn ytterligere normaldata for lage et nytt skjema som er basert på en større populasjon og derved mer reliabelt.

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Idsøe M. Wiksnes M

Establishing an Ethiopian reference for head circumference development in infants

Særøppgave UiB



Utenlandsstipend 911665

## **Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy.**

Prosjektansvarlig: **Ingfrid S. Haldorsen** (ingfrid.haldorsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### **Funksjonell MR og PET ved livmorkreft**

**Livmorkreft er den vanligste formen for underlivskreft hos kvinner i Norge. Karnydannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Dette prosjektet søker ved hjelp av funksjonell MR- og PET undersøkelser å kartlegge karnydannelse i svulsten, sier Ingfrid S. Haldorsen ved Radiologisk Avd., Haukeland Universitetssykehus.**

Livmorkreft er den hyppigste formen for underlivskreft i vestlige land og forekomsten øker. Hos 15-20 % av pasientene har sykdommen et aggressivt forløp. Karnydannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Vevsundersøkelser av svulster har avdekket en rekke markører som har sammenheng med økt kardannelse i kreftsvulsten. I hvilken grad de ulike markørene er uttrykt i svulstvevet har vist seg å påvirke forekomst av tilbakefall av sykdom og mulighetene for helbredelse ved livmorkreft. Undersøkelser med nye avanserte MR metoder og PET med bruk av egnede radioaktive isotoper kan kartlegge funksjonelle aspekter ved en kreftsvulst slik som grad av karnydannelse i svulsten. Aktuelle funn kan også gi nyttig informasjon om svulstens aggressivitet og pasientens leveutsikter.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft henvist til Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus har siden 2009 fått tilbud om preoperativ MR undersøkelse. De funksjonelle MR opptakene blir undersøkt spesielt med tanke på å kartlegge karnydannelsen i kreftsvulsten. Aktuelle karakteristika påvist ved MR sammenholdes med kjente markører for karnydannelse fra vevsundersøkelsen av svulsten utført etter operasjonen. Vi høster nå nyttig erfaring i dette arbeidet, og har så langt inkludert over 130 pasienter i MR studien, sier Ingfrid S. Haldorsen.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft får nå også tilbud om preoperativ PET undersøkelse, og 20 pasienter er til nå undersøkt. Dette muliggjør en unik sammenlikning av de funksjonelle egenskapene i svulsten fremstilt ved MR- og PET undersøkelsene; aktuelle bildefunn skal igjen sammenholdes med markører for karnydannelse fra vevsundersøkelsen av svulsten, slik at vi kan høste ny kunnskap om den kliniske betydningen av aktuelle bildefunn.

På sikt håper vi at funksjonell MR- og PET undersøkelser kan muliggjøre tidlig igangsettelse av skreddersydd behandling tilpasset svulstens egenskaper hos den enkelte pasient. Dette håper vi vil føre til en betydelig forbedret prognose i fremtiden også for pasienter med den mer aggressive kreftformen, avslutter Ingfrid S. Haldorsen.

### **4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Haldorsen I S, Espeland A, Larsson E-M  
Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging.  
AJNR Am J Neuroradiol 2011 Jun-Jul;32(6):984-92. Epub 2010 jul 8  
PMID: 20616176

Husby Jenny A, Espeland Ansgar, Kalyanpur Arjun, Brocker Carsten, Haldorsen Ingfrid S  
Double reading of radiological examinations in Norway.  
Acta Radiol 2011 Jun;52(5):516-21. Epub 2011 mar 17  
PMID: 21498308

Gonc E Nazli, Ozturk Burcu Bulum, Haldorsen Ingfrid S, Molnes Janne, Immervoll Heike, Raeder Helge, Molven Anders, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R  
HNF1B mutation in a Turkish child with renal and exocrine pancreas insufficiency, diabetes and liver disease.  
Pediatr Diabetes 2011 Jul. Epub 2011 jul 19  
PMID: 21767339

Haldorsen Ingfrid S, Ræder Helge, Vesterhus Mette, Molven Anders, Njølstad Pål R  
The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus.  
Nat Rev Endocrinol 2011 Nov. Epub 2011 nov 29  
PMID: 22124438

---

**2 forskningspublikasjoner i 2011**

Haldorsen IS, Husby JA, Werner HJM, Magnussen IJ, Rørvik J, Helland H, Trovik J, Espeland A, Salvesen HB  
Modest agreement between radiologists on pelvic MR imaging findings in endometrial carcinomas  
Muntlig presentasjon ved Radiological Society of North America, Chicago, USA, 27.11-2.12.2012

Haldorsen IS, Salvesen H  
Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques  
Poster ved Radiological Society of North America, Chicago, USA 17.11-2.12.2011

Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi 911519

## Patofysiologi ved fedme

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

---

### Fedme og ernæring

**Den strategiske satsningen har som hovedmål å bygge opp kompetanse og fremme et aktivt forskningsmiljø i helseregionen for å studere fedme og ernæring, inkludert overvektskirurgi, og perspektivet fra barn til voksen. Satsningen er bygget opp rundt fire delprogram, hvorav dette delprogrammet har et translasjonelt fokus på patofysiologi ved fedme**

Biobanker fra pasienter med sykkelig fedme er etablert i samarbeid mellom forskningsmiljø i helseregionen. Studier av gener og proteiner i fettvev er gjennomført og flere nye faktorer koblet til vektreduksjon hos pasienter med fedme er identifisert. Fedmedagen i Helse Vest, et årlig regionalt møte med god oppslutning (52 deltakere), ble arrangert i oktober 2011.

Delprosjekter:

#### 1) Identifikasjon av fedme-relaterte gener i fettvev fra pasienter

Hormoner og andre fysiologiske stimuleringer styrer funksjonen til cellene i kroppen, gjennom avlesing/uttrykk av gener som igjen gir opphav til proteiner. Vi har studert i hvilken grad ulike gener er lest av i fettvev ved fedme og etter slankeoperasjon utført ved sykehus i Helse Vest. Underhudsfett er tatt fra personer med fedme og ett år etter bariatrisk kirurgi. Vi har brukt moderne molekylærbiologiske metoder og kartlagt genuttrykk ved fedme og endringer ved vektreduksjon. Fettvev fra buken er også sammenlignet med underhudsfettet fra den samme pasientgruppen. Mye fettvev i buken ("epleform") er knyttet til økt risiko for sykdom, mens normal lagring av fett primært i underhudsfettet ("pæreform") derimot kan være beskyttende. Studiene har identifisert nye gener som kan ha funksjonell betydning for utvikling av fedme og relaterte følgesykdommer. Noen av disse koder for transkripsjonsfaktorer (homeoproteiner og kjernereseptorer) som er viktige i vevsremodellering og inflammasjon. Målet er å identifisere flere nye faktorer som er assosiert med fedme og risiko for følgesykdommer.

#### 2) Kortisol og kortison i fettvev fra pasienter

Ved hjelp av avansert massespektrometri har vi målt konsentrasjonen av kortisol og kortison i fettvevet fra de overvektsoopererte pasientene. En del studier har tydet på at stresshormonet kortisol kan bidra til fedme, og spesielt fettansamling i mageregionen (epleform) som gir økt risiko for sykdom. Vi har kombinert målingene med uttrykk av genene som omdanner kortisol fra den inaktive formen kortison, og funnene tyder på at det kan dannes aktivt kortisol lokalt i fettvevet ved høyere kroppsmasseindeks, selv om personer med økt KMI har normale nivåer av kortisol i blodet.

#### 3) Funksjonelle studier av humane fettceller og dyremodeller

Med utgangspunkt i funn i pasientprøver beskrevet over vil gener som har viktige funksjoner i fettvev bli gjenstand for funksjonelle studier i fettceller og transgene mus. Umodne fettceller fra pasientprøver blir isolert, dyrket i kultur og differensiert til modne fettceller. Dermed kan vi kartlegge hvordan kandidatgenene påvirker fettcellenes funksjon. Foreløpige funn viser at noen av våre kandidatgener påvirkes under dannelsen av nye modne fettceller. Gjennom internasjonalt samarbeid studerer vi transgene mus hvor enkelte av våre kandidatgener er slått ut ("knock out" mus). Kroppssammensetning, ulike fettdepot, energiomsetning, respons på høy-fett diet blir kartlagt. Dette vil gi oss større innsikt i reguleringen av aktuelle gener og proteiner, og dermed ny kunnskap om endringer ved fedme som kan ha metabolsk betydning.

#### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Liaset Bjørn, Hao Qin, Jørgensen Henry, Hallenborg Philip, Du Zhen-Yu, Ma Tao, Marschall Hanns-Ulrich, Kruhøffer Mogens, Li Ruiqiang, Li Qibin, Yde Christian Clement, Criaes Gabriel, Bertram Hanne C, Mellgren Gunnar, Ofjord Erik Snorre, Lock Erik-Jan, Espe Marit, Frøyland Livar, Madsen Lise, Kristiansen Karsten  
Nutritional regulation of bile acid metabolism is associated with improved pathological characteristics of the metabolic syndrome.  
J Biol Chem 2011 Aug;286(32):28382-95. Epub 2011 jun 16  
PMID: 21680746

Veum V L, Dankel S N, Gjerde J, Nielsen H J, Solsvik M H, Haugen C, Christensen B J, Hoang T, Fadnes D J, Busch C, Våge V, Sagen J V, Mellgren G

The nuclear receptors NUR77, NURR1 and NOR1 in obesity and during fat loss.  
Int J Obes (Lond) 2011 Dec. Epub 2011 des 6  
PMID: 22143616

Christensen Monika H E, Dankel Simon N, Nordbø Yngve, Varhaug Jan Erik, Almås Bjørg, Lien Ernst A, Mellgren Gunnar  
Primary hyperparathyroidism influences the expression of inflammatory and metabolic genes in adipose tissue.  
PLoS One 2011;6(6):e20481. Epub 2011 jun 17  
PMID: 21698093

Dankel Simon N, Staalesen Vidar, Bjørndal Bodil, Berge Rolf K, Mellgren Gunnar, Burri Lena  
Tissue-specific effects of bariatric surgery including mitochondrial function.  
J Obes 2011;2011():435245. Epub 2011 jan 12  
PMID: 21274278

### 3 forskningspublikasjoner i 2011

Veum, Vivian Lohmann; Dankel, Simon E Nitter; Gjerde, Jennifer; Nielsen, Hans Jørgen; Solsvik, Margit Hildershavn; Haugen, Christine; Christensen, Bjørn Jostein; Hoang, Tuyen; Busch, Christian; Fadnes, Dag Jone Stokke; Våge, Villy; Sagen, Jørn V.; Mellgre

The nuclear receptors NUR77, NURR1 and NOR1 in obesity and during fat loss  
ECO2011; 2011-05-23

Christensen, Monika; Dankel, Simon E Nitter; Nordbø, Yngve; Varhaug, Jan Erik; Almås, Bjørg; Lien, Ernst Asbjørn; Mellgren, Gunnar  
Differential Expression of Inflammatory and Metabolic Genes in Adipose Tissue of Patients with Primary Hyperparathyroidism  
Endocrine Societies annual meeting, ENDO 2011; 2011-06-04

Dankel, Simon E Nitter; Fadnes, Dag Jone Stokke; Gudbrandsen, Oddrun Anita; Veum, Vivian Lohmann; Våge, Villy; Steen, Vidar Martin; Sagen, Jørn V.; Mellgren, Gunnar.  
Prediction of obesity candidate genes by multiple gene expression analyses of adipose tissue  
18th European Congress on Obesity (ECO2011); 2011-05-25

### 1 doktorgrad er avlagt i 2011

Simon Erling Nitter Dankel  
Adipose tissue transcriptomics. Integrative search for obesity candidate genes  
Disputert: Juni 2011  
Hovedveileder: Gunnar Mellgren

Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi 911602

## Overvekt hos barn

Prosjektansvarlig: **Trond Markestad** (trond.markestad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **Overvekt har nådd epidemiske proporsjoner, men vi mangler kunnskap om endring i forekomst, årsaksforhold, effekt av forebygging og behandling, og konsekvenser hos barn. I prosjektet undersøkes vekst og vektutvikling hos barn generelt, hos barn født ekstremt for tidlig og hos barn behandlet for sykkelig overvekt**

Vanlig vekst og utvikling undersøkes i "Vekststudien i Bergen". I 2003-2007 ble 8299 barn undersøkt med måling av høyde, vekt, bukomfang og fettvevstykkelser, og det ble innhentet omfattende opplysninger om livsvaner. Dette var grunnlaget for nye norske vekstkurver og for Pétur Júlíussons doktorgrad i 2010. Pétur Júlíusson har i 2011 fått postdoc-stipend for å videreføre arbeidet og det søkes nå om 2 nye PhD- stipend i prosjektet. Kandidatene har allerede publisert 1 artikkel, og begge arbeider med nye artikler. Det vil i 2012 søkes REK om oppfølging av 2000 av barna for å se på utvikling av vekstmønstre og pubertet. Sammen med Kvinneklivikken søkes det om å starte en ny referansegruppe der det samles data alt fra fostervekst.

Effekt av intervensjon på sykkelig overvektige barn følges for en gruppe på 50 barn som har vært innlagt ved Barneklivikken HUS til utredning og behandling i perioden fra 2004 til 2010. Oppfølgingsdata på de 36 som møtte i 2010 er lagret og kvalitetssikret, og en sykepleier gjør nå en mastergrad på resultatet av programmet. Det er samlet biobankmateriale som vil undersøkes i samarbeid med gruppen til professor Gunnar Mellgren. Arbeidet videreføres i 2012 ved at det forskningsmessig inngår i prosjektet "Til normal vekt" som er en kombinert klinisk intervensjon og forskningsprogram sammen med Bergen kommune og Helse-Bergen. Programmet omfatter både barn og voksne, og forskningsmessig vil det bli samarbeid med Mellgrens gruppe. Det tverrfaglige teamet er på plass, rekruttering starter med det første, men det gjenstår en del detaljert forskningsplanlegging.

I samarbeid med Barneavdelingen, Lillehammer-Gjøvik utføres studien "Forebygging av varig overvekt hos barn" der tilsvarende informasjon er samlet på ca. 1100 fem år gamle barn i 2007. 50 overvektige barn fra noen kommuner ble rekruttert til intervensjon mens tilsvarende overvektige barn i resten av fylket tjener som kontroller. Oppfølgingsdata etter 3 år med intervensjon samt vekstdata fra 3. skoletrinn for alle barna er samlet. To PhD-stipendiater arbeider nå med analyser og sammenskrivning av resultatene i samarbeid med Bergensgruppen.

Det er holdepunkter for at for tidlig fødte og barn som har vokst lite i fosterlivet har økt risiko for veksthemning, overvekt, uheldig fettfordeling og for å utvikle en biokjemisk profil som tyder på økt risiko for hjerte-karsykdommer og diabetes. Ved Barneklivikken, HUS, følges flere grupper av barn født med forskjellig grad av prematuritet, blant annet med tanke på vekst fram til voksen alder. I 2011 er ekstremt for tidlig fødte barn født i 1999 og 2000 fra hele Norge fulgt opp med spørreskjemaer, bl.a. om vekst, ernæring og sosiale forhold, og barna fra Helse vest er, sammen med en kontrollgruppe (i utgangspunktet 87 premature og 87 kontroller) fulgt opp i Bergen og Stavanger, bl.a. med vekstmål, bestemmelse av mengde og fordeling av muskler og fettvev og beinmineralitet (DXA-måling). I Bergen er alle unntatt 4 (ca. 80 inkludert kontroller) undersøkt, men i Stavanger gjenstår det noen.. PhD-student Maria Vollsæter er knyttet til denne delen av arbeidet. Andre deler av prosjektet er nærmere omtalt i Prosjekt nr. 911407 og 911536.

### **4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Júlíusson Pétur B, Roelants Mathieu, Markestad Trond, Bjerknes Robert  
Parental perception of overweight and underweight in children and adolescents.  
Acta Paediatr 2011 Feb;100(2):260-5. Epub 2010 okt 25  
PMID: 20973817

Danielsen Y S, Júlíusson P B, Nordhus I H, Kleiven M, Meltzer H M, Olsson S J G, Pallesen S  
The relationship between life-style and cardio-metabolic risk indicators in children: the importance of screen time.  
Acta Paediatr 2011 Feb;100(2):253-9. Epub 2010 des 15  
PMID: 21126262

Brannsether B, Roelants M, Bjerknes R, Júlíusson P B

---

Waist circumference and waist-to-height ratio in Norwegian children 4-18 years of age: reference values and cut-off levels.  
Acta Paediatr 2011 Dec;100(12):1576-82. Epub 2011 jun 16  
PMID: 21627692

Brodwall Kristoffer M, Júlíusson Pétur B, Bjerknes Robert, Hovland Randi, Fiskerstrand Torunn  
[Trichorhinophalangeal syndrome--clinical presentation and genetics].  
Tidsskr Nor Laegeforen 2011 Aug;131(15):1420-3.  
PMID: 21844942

Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi 911601

## Fedme, ernæring og komorbiditet

Prosjektansvarlig: **Ottar Nygård** (ottar.nygard@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

### Usunne kostvaner og inaktivitet bidrar til fedme og livsstilssykdommer inklusive hjerte- og karsykdom

I dette delprosjektet av den strategiske satsingen "Fedme og ernæring inklusive kirurgi" har vi som hovedmål å kartlegge om vi gjennom analyse av blodprøver kan påvise nye markører for omsetningen av energi i cellene som er knyttet til risiko for hjerte- og karsykdommer og diabetes.

Prosjektet er primært bygget på videre studier i data fra den randomiserte studien WENBIT på mer enn 3000 pasienter som ble hjerteundersøkt for angina i årene 2000-2004. WENBIT ble gjennomført i samarbeid mellom Haukeland og Stavanger Universitetssykehus, og pasientene er senere fulgt opp med tanke på utvikling av ny sykdom inklusive hjerteinfarkt og diabetes.

Det ble innsamlet opplysninger om kostvaner via spørreskjema, og det er utført blodanalyser av blant annet fettsyrer, utvalgte aminosyrer og energimetabolitter (acyl-carnitiner) tilknyttet omsetning av energi i mitokondriene, som er cellenes viktigste forbrenningsorgan av energi. Et viktig delmål for prosjektet er å undersøke om høye blodnivåer av de studerte energimetabolittene er knyttet til økt betennelse (inflammasjon) og økt risiko for diabetes, hjerteinfarkt og død. Dataene vil bli sammenstilt med analyser av andre metabolitter (metyl-aminer) som omsettes i mitokondriet, og som trolig reguleres av energiomsetningen.

Studien er i 2011 utvidet til å omfatte ytterligere 1600 hjerterpasienter, og alle planlagte analyser er nå ferdigstilt. I samarbeidsprosjektet FATCOR studeres betydningen av overvekt for utvikling av nedsatt hjertefunksjon og hjertesvikt. Innsamling av data vil fortsette i 2012.

En forsker med tilknytning til WENBIT-prosjektet har hatt permisjon i 2011, og utnyttelsen av dataene vil starte for fullt i 2012. Vi vil særlig undersøke om det er undergrupper av pasienter der nytteverdien av de nye analysene er stor. Herigjennom håper vi å kunne identifisere pasienter med ekstra høy risiko for sykdomsutvikling. BMI, diabetes, røyking og kostvaner vil bli gitt særlig fokus. Prosjektet er tilknyttet det Helse vest støttede prosjektet CARDIAC-GEN. Herigjennom vil en også kunne studere om ulike fokuserte genvarianter har betydning for nivået av de mitokondrierelaterte parameterne, og i hvilken grad dette også kan knyttes til økt risiko for utvikling av hjerteinfarkt, diabetes og død.

I 2011 er det publisert to studier. I den ene av studiene studeres samspillet mellom vitamin B6 og betennelse (inflammasjon). Vitamin B6 er ett av to B-vitaminer tilknyttet omsetningen av aminosyren tryptofan, og i den andre publiserte studien har vi vist at omsetningen av tryptofan kan knyttes til økt risiko for hjerteinfarkt.

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Pedersen Eva Ringdal, Midttun Øivind, Ueland Per Magne, Schartum-Hansen Hall, Seifert Reinhard, Igland Jannicke, Nordrehaug Jan Erik, Ebbing Marta, Svingen Gard, Bleie Øyvind, Berge Rolf, Nygård Ottar  
Systemic markers of interferon- $\gamma$ -mediated immune activation and long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011 Mar;31(3):698-704. Epub 2010 des 23  
PMID: 21183733

Midttun Oivind, Ulvik Arve, Ringdal Pedersen Eva, Ebbing Marta, Bleie Oyvind, Schartum-Hansen Hall, Nilsen Roy Miodini, Nygård Ottar, Ueland Per M  
Low plasma vitamin B-6 status affects metabolism through the kynurenine pathway in cardiovascular patients with systemic inflammation.  
J Nutr 2011 Apr;141(4):611-7. Epub 2011 feb 10  
PMID: 21310866

## Effekter av overvektskirurgi

Prosjektansvarlig: **Villy Våge** (villy.vage@helse-forde.no), Helse Førde HF

---

**Bariatrisk kirurgi ("overvektskirurgi") er dokumentert å gje vedvarande vekttap for pasientar med sjukleg overvekt, men slik kirurgi kan også gje biverknader. Målet med dette prosjektet er å vurdere risiko, verknader og biverknader etter slike inngrep.**

Det vert brukt ulike operasjonsmetodar for sjukleg overvekt, og ulike variantar av dei forskjellige metodane. Biliopankreatisk avleiing med omkopling av duodenum ("BPDDS") er ein metode der ein fjernar ein stor del av magesekken og koplar ut øvre del av tynntarm. Ved å fjerne ein del av magesekken vert pasienten mett av mindre mengder mat (restriksjon), og utkopling av tynntarm gjer til at det vert teke opp færre kaloriar frå tynntarmen (malabsorbsjon). Ved Førde sentralsjukehus har vi brukt to ulike variantar av metoden dei siste 10 åra. Dei første åra let vi det stå att magesekk som romma kring 200 ml, med 250 cm tynntarm i funksjon. Seinare har vi redusert volumet på magesekken til kring 120 ml og tynntarm som vert att i funksjon rekna ut til 60 % av tynntarmens lengde (tynntarmen måler mellom 5 og 10 m). Vi finn at sistnemnde tilnærming har gitt større vekttap og betre postoperativ vitamin D status utan at det har gitt fleire biverknader. I framtida vil difor sistnemnde tilnærming med 120 ml restvolum på ventrikkelen og individuelt tilpassa tynntarmslengde i funksjon vere vår standard måte å utføre BPDDS på.

Det har vorte hevda at pasientar som klarer å gå ned i vekt i tida føre ein overvektsoveroperasjon vil ha større nytte av operasjonen, og nokre stader har preoperativt vekttap vorte framsett som eit krav. Dette har og vore brukt til å definere behandlingsstart som første polikliniske samtale, medan ventelisteforskriftene tilrår på generell basis å definere operasjonsdato som behandlingsstart for kirurgiske pasientar med mindre preoperative tiltak er av vesentleg betyding for resultatet av behandlinga. For pasientar som får utført overvektsoveroperasjon med omkopling av tarm er slikt preoperativt vekttap ikkje dokumentert å gje betre langtidsresultat. Vi ynskte å studere prediktorar for postoperativt vekttap etter vertikal ventrikkelreseksjon,- ein operasjon der ein ikkje koplar ut tarm. Vi fann at pasientar som gjekk ned i vekt føre operasjonen gjekk mindre ned i vekt etter operasjonen, slik at det samla vekttapet vart det same. Faktorar som predikerte vekttap var: Alder, kjønn og preoperativ KMI. Yngre menn med KMI under 50 var dei som gjekk prosentvis mest ned i vekt. Studien styrkar ventelisteforskriftene sin definisjon av operasjonsdato som behandlingsstart.

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Våge Villy, Gåsdaal Ronny, Laukeland Camilla, Sletteskog Nils, Behme Jan, Berstad Arnold, Andersen John Roger  
The biliopancreatic diversion with a duodenal switch (BPDDS): how is it optimally performed?  
Obes Surg 2011 Dec;21(12):1864-9.  
PMID: 21874519

### 1 forskningspublikasjon i 2011

Våge V, Gåsdaal R, Laukeland C, Sletteskog N, Behme J, Andersen JR  
Preoperativt vekttap gir ikkje større postoperativt vekttap etter vertikal ventrikkelreseksjon  
Vitenskapelige forhandlingar, Norsk Kirurgisk Forening



Strategiske midler - helsefag 911510

## Regional helsefaglig forskningsatsing

Prosjektansvarlig: **Monica W Nortvedt** (Monica.Wammen.Nortvedt@hib.no), Helse Bergen HF

---

**Den strategiske satsingen har som hovedmål å bygge opp helsefaglig forskning i Helse Vest, og gjennom dette bidra til å utvikle helsetjenesten. Satsingen omfatter alle helsefagene i foretakene, og danner et nettverk hvor det bygges kunnskap og kompetanse for å fremme en kunnskapsbasert helsefaglig praksis.**

### Forskningsprosjekt

Satsingen består av to delatsinger, "Implementering av en kunnskapsbasert helsefaglig praksis i Helse Vest" som ledes av professor Monica W. Nortvedt (også leder for hele satsingen), og "Psykososial helse og livskvalitet-forskning for å fremme en kunnskapsbasert helsefaglig praksis i Helse Vest" som ledes av professor Berit Rokne og førsteamanuensis Marit Graue. Det er prosjekter i alle foretak tilknyttet satsingen, og det forskes innen diabetes, KOLS, fedme, kreft, akutt kritisk syke sykehjemspasienter og ernæring.

I 2011 har det vært to stipendutlysninger, ett fulltids- og ett korttidsstipend på tre måneder. Vurderingskomiteen besto av professor Ole-Jan Iversen, NTNU og professor Marit Kirkevold, UiO. Det var hhv. fire og 10 søkere til stipendene.

Marjolein Iversen, Helse Stavanger, fikk tildelt fulltidsstipend med tanke på å søke eksterntfinansiert postdoc-stipend. Prosjektet undersøker effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår. Korttidsstipend ble tildelt Bente Gjelsvik, Helse Bergen. Prosjektet ser på endring i fysisk funksjon ved ulike rehabiliteringsforløp hos pasienter med hjerneslag, og er en delstudie i "Slagbehandlingskjeden Bergen".

I tillegg er det tildelt midler tilsvarende 20 % stilling til John Roger Andersen, Helse Førde. Prosjektet har som mål å undersøke mental helse og metabolisme etter bariatrisk kirurgi. Anne Kari Aarstad, Helse Bergen, fikk midler tilsvarende 10 % stilling. Formålet med prosjektet er å undersøke helserelatert livskvalitet og psykologiske belastninger hos pasienter med hode/hals kreft.

### Ledelse, samarbeid, nettverksbygging og seminarer

Styringsgruppen ledes av Anne Sissel Faugstad, og styremedlemmer er Marit Solheim, Kirsten Lode og Astrid Bårdgard. Vitenskapelig referansegruppe består av professor Robert Bjerknes, og professor Marit Kirkevold. Satsingene har kontaktpersoner i alle helseforetakene.

Det er arrangert to fagseminarer om «Akademisk skriving». På seminarene deltok stipendiater og forskere, fra alle foretakene i Helse Vest. Deltakerantallet var hhv. 40 og 22. Det ble også arrangert en workshop for kandidatene som skulle sende ph.d./postdoc søknad til Helse Vests forskningsmidler, hvor det ble gitt veiledning til utforming av søknadene.

### Ekstern finansiering

Det ble sendt inn ni søknader til Helse Vests åpne forskningsmidler, hvorav fire fikk tildelt stipend: tre ph.d.- og ett postdoc stipend. I tillegg er det tildelt ph.d.-stipend fra følgende kilder: To fra ExtraStiftelsen, ett fra Fond til etter- og videreutdanning av fysioterapeuter og ett fra Høgskolen i Bergen (KD stipend).

### Planer for 2012

I 2012 vil John Roger Andersen få tildelt stipend tilsvarende 70 % stilling for å starte opp postdoc prosjekt knyttet til prosjektet «Predictors of success and failure in the treatment of severe obesity». I tillegg lyses det ut ett stipend tilsvarende 100 % stilling, og ett korttidsstipend inntil 6 måneder for å arbeide med doktorgradsprosjekt. Det skal arrangeres to seminarer for personene tilknyttet satsingen hvor tema vil være vitenskapelig og populærvitenskapelig forskningsformidling.

### 19 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Bentsen Signe Berit, Rustøen Tone, Miaskowski Christine  
Prevalence and characteristics of pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease compared to the Norwegian general population.  
J Pain 2011 May;12(5):539-45.  
PMID: 21549316

---

Bjarkøy Ragnhild Øye, Gjengedal Eva, Wahl Astrid K  
Care in the context of the complexity of psoriasis.  
Clin Nurs Res 2011 Feb;20(1):47-63. Epub 2010 aug 3  
PMID: 20682971

Haugstvedt Anne, Wentzel-Larsen Tore, Rokne Berit, Graue Marit  
Perceived family burden and emotional distress: similarities and differences between mothers and fathers of children with type 1 diabetes in a population-based study.  
Pediatr Diabetes 2011 Mar;12(2):107-14.  
PMID: 20522171

Graue Marit, Haugstvedt Anne, Wentzel-Larsen Tore, Iversen Marjolein M, Karlsen Bjørg, Rokne Berit  
Diabetes-related emotional distress in adults: Reliability and validity of the Norwegian versions of the Problem Areas in Diabetes Scale (PAID) and the Diabetes Distress Scale (DDS).  
Int J Nurs Stud 2011 Sep. Epub 2011 sep 14  
PMID: 21924422

Haugstvedt Anne, Wentzel-Larsen Tore, Rokne Berit, Graue Marit  
Psychosocial family factors and glycemic control among children aged 1-15 years with type 1 diabetes: a population-based survey.  
BMC Pediatr 2011 Dec;11(1):118. Epub 2011 des 20  
PMID: 22185481

Hafslund Bjorg, Espehaug Birgitte, Nortvedt Monica W  
Effects of False-Positive Results in a Breast Screening Program on Anxiety, Depression and Health-Related Quality of Life.  
Cancer Nurs 2011 Nov. Epub 2011 nov 2  
PMID: 22067696

Våge Villy, Gåsdaal Ronny, Laukeland Camilla, Sletteskog Nils, Behme Jan, Berstad Arnold, Andersen John Roger  
The biliopancreatic diversion with a duodenal switch (BPDDS): how is it optimally performed?  
Obes Surg 2011 Dec;21(12):1864-9.  
PMID: 21874519

Halding Anne-Grethe, Heggdal Kristin, Wahl Astrid  
Experiences of self-blame and stigmatisation for self-infliction among individuals living with COPD.  
Scand J Caring Sci 2011 Mar;25(1):100-7.  
PMID: 20534028

Halding Anne-Grethe, Heggdal Kristin  
Patients' experiences of health transitions in pulmonary rehabilitation.  
Nurs Inq 2011 Aug. Epub 2011 aug 18  
PMID: 21917059

Gjelsvik Bente, Breivik Kyrre, Verheyden Geert, Smedal Tori, Hofstad Håkon, Strand Liv Inger  
The Trunk Impairment Scale-modified to ordinal scales in the Norwegian version.  
Disabil Rehabil 2011 Dec. Epub 2011 des 23  
PMID: 22191850

Tangvik R J, Guttormsen A B, Tell G S, Ranhoff A H  
Implementation of nutritional guidelines in a university hospital monitored by repeated point prevalence surveys.  
Eur J Clin Nutr 2011 Aug. Epub 2011 aug 24  
PMID: 21863042

Hurmuzlu M, Aarstad H J, Aarstad A K H, Hjermsstad M J, Viste A  
Health-related quality of life in long-term survivors after high-dose chemoradiotherapy followed by surgery in esophageal cancer.  
Dis Esophagus 2011 Jan;24(1):39-47. Epub 2010 sep 2  
PMID: 20819100

Aarstad Anne K H, Beisland Elisabeth, Osthus Arild André, Aarstad Hans J  
Distress, quality of life, neuroticism and psychological coping are related in head and neck cancer patients during follow-up.  
Acta Oncol 2011 Apr;50(3):390-8. Epub 2010 sep 15  
PMID: 20843173

Oppedal Kristian, Nesvåg Sverre, Pedersen Bolette, Skjøtskift Svein, Aarstad Anne Kari Hersvik, Ullaland Solveig, Pedersen Karen Louise, Vevatne Kari, Tønnesen Hanne  
Health and the need for health promotion in hospital patients.  
Eur J Public Health 2011 Dec;21(6):744-9. Epub 2010 okt 13  
PMID: 20943993

Aarstad A K H, Lode K, Larsen J P, Bru E, Aarstad H J  
Choice of psychological coping in laryngectomized, head and neck squamous cell carcinoma patients versus multiple sclerosis patients.  
Eur Arch Otorhinolaryngol 2011 Jun;268(6):907-15. Epub 2010 nov 18  
PMID: 21085978

Osthus A A, Aarstad A K H, Olofsson J, Aarstad H J  
Health-related quality of life scores in long-term head and neck cancer survivors predict subsequent survival: a prospective cohort study.  
Clin Otolaryngol 2011 Aug;36(4):361-8.  
PMID: 21624101

Osthus Arild Andrè, Aarstad Anne K H, Olofsson Jan, Aarstad Hans J  
Head and neck specific Health Related Quality of Life scores predict subsequent survival in successfully treated head and neck cancer patients: a prospective cohort study.  
Oral Oncol 2011 Oct;47(10):974-9.  
PMID: 21856209

Aarstad Anne K H, Beisland Elisabeth, Aarstad Hans J  
Personality, choice of coping and T stage predict level of distress in head and neck cancer patients during follow-up.  
Eur Arch Otorhinolaryngol 2011 Dec. Epub 2011 des 27  
PMID: 22200985

Graverholt Birgitte, Riise Trond, Jamtvedt Gro, Ranhoff Anette H, Krüger Kjell, Nortvedt Monica W  
Acute hospital admissions among nursing home residents: a population-based observational study.  
BMC Health Serv Res 2011;11():126. Epub 2011 mai 26  
PMID: 21615911

### 19 forskningspublikasjoner i 2011

Landøy E, Graue M.  
Kvalitet i helsetenesta – er diabetesomsorga i samsvar med gjeldande retningslinjer.  
Skriftserien nr 4. ISBN 978-82-7709-114-3, Bergen 2011.

Tøsdal K, Reigstad R, Hanssen TA, Graue M.  
Hvilke mate teknikker kan lette eller bedre ammingen for premature - en litteraturgjennomgang.  
Tidsskriftet Sykepleien 2011; 4: 46-49.

Velle EO, Bjarkøy RØ, Graue M.  
Å mestre diabetes kan lærast.  
Tidsskriftet Sykepleien 2011; 1: 54-56.

Rokne. B  
Livskvalitet ved kronisk sykdom. I: Skafjeld A & Graue M (red). Diabetes – forebygging, behandling og oppfølging.  
Akribe forlag, Oslo 2011.

Iversen MM, Hausken MF, Vetlesen K.  
Gode muligheter for telemedisinsk oppfølging av fotsår i kommunehelsetjenesten.  
HelseMedisinTeknikk, desember 2011.

Iversen MM, Skafjeld A.  
Organisering av helsetjenesten og tverrfaglig samarbeid. I: Diabetes - forebygging, oppfølging, behandling. Ed. Skafjeld A & G  
Akribe forlag, Oslo 2011.

Ødegaard EC, Berven L, Nortvedt MW.  
Subkutan væskebehandling – et alternativ til intravenøs væskebehandling? En litteraturoversikt.  
Omsorg 2011. 4;62-66.

Stenling EM, Nortvedt MW.  
En litteraturstudie om effekt av ernæringsveiledning til pasienter under behandling for kreft.  
Sykepleien Forskning 2011; 3: 222-228.

Sandvik GK, Stokke K, Nortvedt MW.  
Hvilke strategier er effektive ved implementering av kunnskapsbasert praksis i sykehus? – en litteraturstudie.  
Sykepleien Forskning 2011; 2: 160-167.

Hofstad B, Nortvedt MW.  
Barns og ungdoms informasjonsbehov når mor eller far får kreft.  
Sykepleie Forskning 2011; 1: 70-77.

Graue M, Haugstvedt A.  
Opplæring, undervisning og veiledning. I: Skafjeld A & Graue M (red). Diabetes – forebygging, behandling og oppfølging.  
Akribe forlag, Oslo 2011.

Haugstvedt A.  
Diabetes i et livsløpsperspektiv. I: Skafjeld A & Graue M (red). Diabetes – forebygging, behandling og oppfølging.  
Akribe forlag, Oslo 2011.

Aasprang A, Andersen JR, Jepsen R, Våge V.

Health-related quality of life before and after duodenal switch: a five-year follow-up.  
Obesity Reviews 2011 (12) Suppl. 1 s. 72-72

Jepsen R, Andersen JR, Aadland E, Aasprang A, Kvalheim OM, Natvig GK.  
Health Related Quality of Life in in-patients undergoing lifestyle treatment for morbid obesity.  
Obesity Reviews 2011 (12) Suppl. 1 s. 87.

Andersen JR, Kvalheim OM, Aasprang A, Jepsen R.  
Multivariate partial least square regression in obesity research: an example.  
Obesity Reviews 2011 (12) Suppl. 1 s. 122-122.

Drageset S, Haugen AS.  
Kap 16, Anestesisykepleie. 2. Utgave. Red: Inger Liv Hovind.  
Oslo: Akribes AS, 2011.

Haugen AS.  
Fra sykepleier til forsker.  
Inspira 2011; 1: 10-11. <https://www.sykepleierforbundet.no/vis-artikkel/459756/--Inspira;-Tidsskrift-for-antestesi--og-intensivsykepleiere>.

Andersen J, Sandberg S, Raaheim M, Gjengedal E.  
Psychosocial Aspects of Predictive Genetic Testing for Acute Intermittent Porphyria in Norwegian Minors  
JIMD Reports, 2011, Volume 1, 1-7, DOI: 10.1007/8904\_2011\_8

Graverholt B, Nortvedt MW, Reiersgaard A, Jamtvedt G.  
Kunnskapsbasert praksis og det instrumentalistiske mistaket.  
Sykepleien Forskning 2011; Volum 6.(3) s. 246-252

## **2 doktorgrader er avlagt i 2011**

Anne-Grethe Halding  
Everyday life and rehabilitation in COPD - a qualitative study of patients' experiences  
Disputert: Juli 2011  
Hovedveileder: Kristin Heggdal

John Roger Andersen  
Health-related quality of life before and after duodenal switch for morbid obesity  
Disputert: Februar 2011  
Hovedveileder: Gerd Karin Natvig

Strategiske midler - helsefag, postdoktor 911667

## **Mental helse og metabolisme etter bariatrisk kirurgi - ein kontrollert studie**

Prosjektansvarlig: **John Roger Andersen** (john.andersen@hisf.no), Helse Førde HF

---

### **Predictors of success and failure in the treatment of severe obesity**

**Året 2011 har vore prega av mykje arbeid knytt til datasamling, samt ein publikasjon på ein konferanse.**

This project aims to assess long-term outcomes after metabolic surgery, and provide new insight regarding which patients who benefit the most from this treatment. The background is that about 30 percent of the patients who undergoes surgery for severe obesity, experience inadequate long term weight loss and report dissatisfaction with quality of life (QoL). The fact that the body of knowledge on this problem is weak, leads to doubt on how to further improve the outcomes after metabolic surgery. If we are able to identify variables that show a clinically significant association with weight loss and QoL after treatment, it may strengthen the body of knowledge so that even more patients experience a sustained freedom from severe obesity.

The overall goal is to provide new insight regarding predictors of success and failure in the surgical treatment of severe obesity. Consequently, we aim to strengthen the body of knowledge on these four novel research questions; (1) Is there any differences in weight loss and QoL between those having duodenal switch, gastric bypass or gastric sleeve at the five year follow-up? (2) Is there a difference in paid work participation three years after metabolic surgery according to initial educational level? (3) Is self-efficacy associated with weight loss and QoL at the five year follow-up? (4) Is the metabolic profile associated with weight loss and QoL one year after metabolic surgery?

This project is relevant as the epidemic of obesity is considered one of the most serious public health problems facing our society. Metabolic surgery is the only treatment that has been proven to be effective in the battle against severe obesity. Consequently, an estimated 500 patients were operated for this condition in hospitals owned by The Western Norway Regional Health Authority in 2010. Thus, it is relevant to put effort in research that may strengthen the body of knowledge on how to further improve the efficacy of metabolic surgery. Thus, our study may also be useful for later cost-benefit analysis.

#### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Andersen, John Roger; Kvalheim, Olav Martin; Aasprang, Anny; Jepsen, Randi.  
Multivariate partial least square regression in obesity research: an example.  
Obesity Reviews 2011 (12) Suppl. 1 s. 122-122.

Strategiske midler - helsefag og samhandling, postdoktor 911605

## **Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår i kommunehelsetjenesten på sårtilhelingstid sammenlignet med tradisjonell oppfølging i spesialisthelsetjenesten**

Prosjektansvarlig: **Marjolein Iversen** (Marjolein.Iversen@hib.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

---

### **Telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår**

**Denne studien vil undersøke om telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår i kommunehelsetjenesten i samarbeid med spesialisthelsetjenesten er et likeverdig alternativ til tradisjonell poliklinisk oppfølging når det gjelder sårtilhelingstid. Prosjektet er i tråd med nasjonale føringer og bidrar til økt fokus på forskning om samhandling.**

I nasjonal helseplan (2007-2010) fremheves det at bruk av IKT er et viktig hjelpemiddel for å nå helsepolitiske mål. Diabetesrelaterte fotsår representerer utfordringer for den enkelte og for helsetjenesten. Rask tilgang til helsetjeneste for disse pasienter er vesentlig for å sikre god kvalitet i behandlingen. Det finnes noen mindre kvantitative studier som viser til positive gevinster ved bruk av telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår, men det er ikke gjort randomiserte kontrollerte studier innen dette feltet. I tillegg mangler det studier som fokuserer på mer langsiktige konsekvenser.

Denne studien vil undersøke om telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår i kommunehelsetjenesten i samarbeid med spesialisthelsetjenesten er et likeverdig alternativ til tradisjonell poliklinisk oppfølging i spesialisthelsetjenesten når det gjelder sårtilhelingstid. Forprosjektet knyttet til tilpasning og innkjøp av telemedisinsk utstyr er gjennomført i 2011, likeledes en risikovurdering i samarbeid med Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin. Pilotprosjektet der intervensjonen utprøves og justeres er påbegynt. Hovedstudien vil starte opp i 2012.

Dersom oppfølgingen i primærhelsetjenesten viser tilsvarende sårtilhelingstid samt positive helsegevinster for den enkelte vil den nye modellen være et alternativ til dagens tilbud i spesialisthelsetjenesten og være overførbar også til andre helseregioner. På den måten bidrar prosjektet til realisering av intensjonen i samhandlingsreformen og til en generell kompetanseheving hos sykepleiere i kommunehelsetjenesten.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Graue Marit, Haugstvedt Anne, Wentzel-Larsen Tore, Iversen Marjolein M, Karlsen Bjørg, Rokne Berit  
Diabetes-related emotional distress in adults: Reliability and validity of the Norwegian versions of the Problem Areas in Diabetes Scale (PAID) and the Diabetes Distress Scale (DDS).  
Int J Nurs Stud 2011 Sep. Epub 2011 sep 14  
PMID: 21924422

### **2 forskningspublikasjoner i 2011**

Iversen MM & Skafjeld A  
Organisering av helsetjenesten og tverrfaglig samarbeid.  
In: Diabetes - forebygging, oppfølging, behandling. Ed. Skafjeld A & Graue M, Oslo, Akribes forlag, 2011.

Iversen MM, Hausken MF, Vetlesen K  
Gode muligheter for oppfølging av fotsår i kommunehelsetjenesten  
HelseMedisinTeknikk des 2011

Strategiske midler - helsefag, prosjekt 911604

## Livskvalitet og psykososiale faktorer hos hode/hals kreftpasienter

Prosjektansvarlig: **Anne Kari Aarstad** (Anne.Kari.Aarstad@hib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

**Prosjektet studerer forholdet mellom oppgitt livskvalitet, distress, valg av mestring, personlighet og sykdomsfaktorer så som mengde av sykdom hos hode/hals kreftpasienter både målt samtidig og ved prediksjon. En studerer også prediksjon mht. overlevelse for ovenfor nevnte variabler, samt hvordan behandle rettet spesifikt mot å øke livskvalitet.**

Livet etter å ha gjennomgått behandling for hode/hals kreft kan være betydelig krevende for pasienter både pga. sekvelene etter behandlingen av sykdommen, samt frykt for tilbakefall. På den annen side har mange studier vist at slike pasienter oppgir forbausende god livskvalitet.

ØNH avdelingen ved Haukeland Universitetssykehus har regionansvar for behandling av pasienter med hode/hals kreft. Vi har siden januar 1999 arbeidet med et prosjekt hvor vi har registrert oppgitt helserelevanter livskvalitet målt ved EORTC spørreskjema, valg av mestring ved COPE skjema og enkelte mål for personlighet ved Eysencks skjema, særlig nevrotisisme, samt mål for distress. Vi har inkludert til sammen omtrent 400 pasienter i ulike prosjekter. Det inkluderes fortløpende nye pasienter til vår database.

Dette året vi har særlig fokusert på to hovedområder. For det første har vi arbeidet med distress målt ved "General Health Questionnaire (GHQ)". Distress brukes tradisjonelt til å påvise angst og depresjon. Høy distress indikerer mulig psykisk sykdom, og følges av mer spesifikk vurdering med hensyn til slik tilstand hvis forhøyet GHQ score. GHQ score utenfor sykdomsområde har det vært større usikkerhet om hvordan skal tolkes. Vi har funnet at når GHQ score måles utenfor område som kan indikere psykisk sykdom er egenskapene svært like for hva en finner for livskvalitet. Dette gjelder blant annet sett mot personlighet, valg av mestringsstrategi og sykdomsmengde. Funnene gjelder både når alle mål innhentes samtidig, og når en studerer prediksjon av distress. Vår arbeidshypotese for øyeblikket er at GHQ på mange måter måler livskvalitet.

For det andre har vi også arbeidet med å studere nærmere våre funn som viser at oppgitt nivå for livskvalitet predikerer overlevelse hos våre pasienter. Dette gjelder både generell livskvalitet og symptomspesifikk livskvalitet. Pasientene som scorer tilsvarende det laveste kvartilet har flere ganger øket dødelighet sammenlignet med de andre pasientene. Dette gjelder både pasienter som er vellykket behandlet og pasienter ved diagnose. Vi har også funnet at oppgitt valg av mestring, og distress predikerer overlevelse. Det arbeides videre med denne problemstillingen.

Forskningsgruppen bruker også data vedrørende livskvalitet i studier som gjelder å måle effekt av ulike typer behandling. Vi har også arbeidet med en tiltaksstudie hvor vi har ved måling av livskvalitet undersøkt om konsultasjon hos sykepleier i tillegg til lege gir øket livskvalitet hvis anvendt ovenfor pasienter som følges etter gjennomgått hode/hals kreftsykdom. Her er selve studien gjennomført, og data er under analyse.

Vi arbeider nå med å utvide våre livskvalitetsstudier til å bli landsomfattende ved særlig å inkludere pasienter fra Helse Sørøst. Dette er vi ferd med å få finansiering til via Den norske Kreftforening til dette arbeidet, og håper at vi kan med dette skaffe data som kan gi oss anledning til å studere hva som bestemmer livskvalitet mer detaljert.

### 7 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Hurmuzlu M, Aarstad H J, Aarstad A K H, Hjermsstad M J, Viste A  
Health-related quality of life in long-term survivors after high-dose chemoradiotherapy followed by surgery in esophageal cancer.  
Dis Esophagus 2011 Jan;24(1):39-47. Epub 2010 sep 2  
PMID: 20819100

Aarstad Anne K H, Beisland Elisabeth, Osthus Arild André, Aarstad Hans J  
Distress, quality of life, neuroticism and psychological coping are related in head and neck cancer patients during follow-up.  
Acta Oncol 2011 Apr;50(3):390-8. Epub 2010 sep 15  
PMID: 20843173

Oppedal Kristian, Nesvåg Sverre, Pedersen Bolette, Skjøtskift Svein, Aarstad Anne Kari Hersvik, Ullaland Solveig, Pedersen Karen Louise, Vevatne Kari, Tønnesen Hanne  
 Health and the need for health promotion in hospital patients.  
 Eur J Public Health 2011 Dec;21(6):744-9. Epub 2010 okt 13  
 PMID: 20943993

Aarstad A K H, Lode K, Larsen J P, Bru E, Aarstad H J  
 Choice of psychological coping in laryngectomized, head and neck squamous cell carcinoma patients versus multiple sclerosis patients.  
 Eur Arch Otorhinolaryngol 2011 Jun;268(6):907-15. Epub 2010 nov 18  
 PMID: 21085978

Osthus A A, Aarstad A K H, Olofsson J, Aarstad H J  
 Health-related quality of life scores in long-term head and neck cancer survivors predict subsequent survival: a prospective cohort study.  
 Clin Otolaryngol 2011 Aug;36(4):361-8.  
 PMID: 21624101

Osthus Arild André, Aarstad Anne K H, Olofsson Jan, Aarstad Hans J  
 Head and neck specific Health Related Quality of Life scores predict subsequent survival in successfully treated head and neck cancer patients: a prospective cohort study.  
 Oral Oncol 2011 Oct;47(10):974-9.  
 PMID: 21856209

Aarstad Anne K H, Beisland Elisabeth, Aarstad Hans J  
 Personality, choice of coping and T stage predict level of distress in head and neck cancer patients during follow-up.  
 Eur Arch Otorhinolaryngol 2011 Dec. Epub 2011 des 27  
 PMID: 22200985

#### **4 forskningspublikasjoner i 2011**

Østhus, A.A., Aarstad, A.K.H., Olofsson, Aarstad, H.J. (2011)  
 Pre-treatment comorbidity predicts pre-and post treatment health-related quality of life sum scores.  
 1th Congress of CE-ORL-HNS. July, 2.- 6., Barcelona, Spain.

Østhus, A.A., Aarstad, A.K.H., Olofsson, Aarstad, H.J. (2011)  
 Neuroticism predicts pre-and posttreatment health-related quality of life sum scores.  
 1th Congress of CE-ORL-HNS. July, 2.- 6., Barcelona, Spain.

Aarstad, H.J., Aarstad, A.K.H., Østhus, A.A. Olofsson, J. (2011)  
 Do health related quality of life score predict survival in former head and neck cancer patients?  
 22nd Annual Meeting of the Scandinavian Society for Head and Neck Oncology. Hurtigruten, May, 1. – 4., Norway.

Aarstad, A.K.H., Aarstad, H.J. & Olofsson, J. (2011)  
 Psychosocial factors and health related quality of life in former head and neck cancer patients.  
 22nd Annual Meeting of the Scandinavian Society for Head and Neck Oncology. Hurtigruten, May, 1. – 4., Norway.



Strategiske midler - billeddiagnostikk 911509

## Billeddiagnostikk - MedViz - From vision to decision

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

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

### Haukeland universitetssjukehus, Christian Michelsen Research og Universitetet i Bergen har gått sammen om å danne forskningsklyngen MedViz (medviz.uib.no) innen medisinsk bildeanalyse og visualisering. Visjonen for MedViz er "bedre bilder – bedre behandling".

Ved hjelp av interdisiplinært samarbeid har MedViz som mål å fremskaffe entydige visuelle beslutningsgrunnlag for diagnostikk og behandling. MedViz vil skape en sterk kjede fra grunnforskning og utdanningsprogrammer til anvendelser innen en lang rekke felt, herunder medisinske anvendelser hvor ny teknologi tas i bruk i klinisk virksomhet. MedViz vil utvikle nye kliniske metoder basert på ny software for visuell analyse, visuell beslutningsstøtte og visuell kommunikasjon. MedViz inkluderer også biomedisinsk translasjonell forskning og basalforskning innen matematikk, fysikk og informatikk. Noe av det unike med MedViz er "M2M", dvs. at forskningen spenner fra matematikk til medisin. MedViz driver 12 ulike forskningsprosjekter innen ulike bildemodaliteter som ultrasonografi, MRI og PET skanning. For å sikre god translasjonell forskning har MedViz vært aktive for å anskaffe dyreskannere både for ultralyd og PET-CT. I de 12 prosjektene er det 4 generiske forskningstema som går igjen: Perfusjon, bilderegistrering, segmentering og bildedatabase. Særlig innen perfusjon og registrering har det skjedd vesentlige fremskritt i år. Nye metoder for beregninger av kontrastforsterket ultralyd og korrigerende av bevegelige data er utviklet i samarbeid med internasjonale miljøer og publisert. Et viktig prosjekt er også utvikling av lokal ultralydmediert drug-delivery ved hjelp av mikrobobler. For å styrke denne forskning har vi i år ansatt 2 post-doc kandidater fra utlandet, som sammen med nytilsatt professor i akustikk og de kliniske miljøene utgjør en unik mulighet for fundamentalt ny viten i MedViz regi. PET forskningen i Bergen er i oppstartfasen og MedViz samhandler tett med PET senteret og har initiert flere studier. Innen MR forskningen i MedViz er det også tilkommet nye spennende funn, bl.a. publisert i Proc Natl Acad Sci. Prosjektet med utvikling av nye MR-baserte metoder for å beregne nyrefunksjonen har også skutt fart i år. I MR forskningen er det også gledelig at vi har knyttet til oss flere forskere fra Stavanger regionen. MedViz fikk også i havn sitt første doktorgradsprosjekt i år, nemlig innen strålebehandling av kreft for å spare tarmen for skadevirkninger.

For å opprettholde nettverket og bygge nye relasjoner har vi avholdt MedViz seminarer hver måned. Seminaret blir arrangert av ulike institutter/enheter i nettverket der faglige innslag kombineres med nettverksbygging. Årlig arrangeres MedViz konferansen og denne ble i januar 2011 holdt på Hotell Terminus med over 150 deltagere fra inn- og utland. Konferansen ble i år samkjørt med den nasjonale forskerskolen innen "medical imaging" sin konferanse. MedViz utarbeidet også i 2011 en søknad til NFR om å bli et senter for fremragende forskning (SFF) og denne er under evaluering. MedViz er også aktive i etableringen av en nasjonal forskningsinfrastruktur innen medisinsk bildedannelse og i etableringen av Nor-bioimaging som et ledd i satsingen mot europeisk infrastruktur (Euro-bioimaging).

### 9 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Waage J E R, Havre R F, Odegaard S, Leh S, Eide G E, Baatrup G  
Endorectal elastography in the evaluation of rectal tumours.  
Colorectal Dis 2011 Oct;13(10):1130-7.  
PMID: 21040360

Saftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Janssen J, Hocke M, Larsen M, Iglesias-Garcia J, Arcidiacono P, Will U, Giovannini M, Dietrich C, Havre R, Gheorghie C, McKay C, Gheonea D I, Ciurea T, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study.  
Endoscopy 2011 Jul;43(7):596-603. Epub 2011 mar 24  
PMID: 21437851

Keunen Olivier, Johansson Mikael, Oudin Anaïs, Sanzey Morgane, Rahim Siti A Abdul, Fack Fred, Thorsen Frits, Taxt Torfinn, Bartos Michal, Jirik Radovan, Miletic Hrvoje, Wang Jian, Stieber Daniel, Stuhr Linda, Moen Ingrid, Rygh Cecilie Brekke, Bjerkvig Rolf, Niclou Simone P  
Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma.  
Proc Natl Acad Sci U S A 2011 Mar;108(9):3749-54. Epub 2011 feb 14  
PMID: 21321221

Moen Christian Arvei, Salminen Pirjo-Riitta, Grong Ketil, Matre Knut  
Left ventricular strain, rotation, and torsion as markers of acute myocardial ischemia.  
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011 Jun;300(6):H2142-54. Epub 2011 mar 25  
PMID: 21441314

Stevens J E, Gilja O H, Gentilcore D, Hausken T, Horowitz M, Jones K L  
Measurement of gastric emptying of a high-nutrient liquid by 3D ultrasonography in diabetic gastroparesis.  
Neurogastroenterol Motil 2011 Mar;23(3):220-5, e113-4. Epub 2010 nov 19  
PMID: 21087356

Postema Michiel, Gilja Odd Helge  
Contrast-enhanced and targeted ultrasound.  
World J Gastroenterol 2011 Jan;17(1):28-41.  
PMID: 21218081

Havre R F, Waage J R, Gilja O H, Odegaard S, Nesje L B  
Real-Time Elastography: Strain Ratio Measurements Are Influenced by the Position of the Reference Area.  
Ultraschall Med 2011 Jun. Epub 2011 jun 10  
PMID: 21667433

Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich C F, Cosgrove D O, Gilja O H, Bachmann Nielsen M, Albrecht T, Barozzi L, Bertolotto M, Catalano O, Claudon M, Clevert D A, Correas J M, D'Onofrio M, Drudi F M, Eydling J, Giovannini M, Hocke M, Ignee A, Jung E M, Klausner A S, Lassau N, Leen E, Mathis G, Saftoiu A, Seidel G, Sidhu P S, Haar G Ter, Timmerman D, Weskott H P  
The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications.  
Ultraschall Med 2011 Aug. Epub 2011 aug 26  
PMID: 21874631

Hysing Liv Bolstad, Söhn Matthias, Muren Ludvig P, Alber Markus  
A coverage probability based method to estimate patient-specific small bowel planning volumes for use in radiotherapy.  
Radiother Oncol 2011 Sep;100(3):407-11. Epub 2011 sep 15  
PMID: 21924783

## 22 forskningspublikasjoner i 2011

Matre K, Gilja OH  
Medical imaging  
In: Fundamentals of Medical Ultrasonics. Spon Press Taylor & Francis. Ed. Michiel Postema. 2011, 109-134. ISBN 0-203-86350-X.

Nylund K. Gilja OH  
Book: Ultrasound in Gastroenterology.  
10-years anniversary of National Centre for Ultrasound in Gastroenterology 2011; p57-59. ISBN-978-82-303-1950-5.

Brekke S, Matre K, Gilja OH  
Gastric contraction analysis by speckle tracking: A phantom study.  
In book: Ultrasound in Gastroenterology. 10-years anniversary of National Centre for Ultrasound in Gastroenterology 2011; p49-52. ISBN-978-82-303-1950-5.

Engjom T, Erchinger F, Dimcevski G, Tjora E, Gilja OH  
Ultrasound of the pancreas in cystic fibrosis. In book: Ultrasound in Gastroenterology.  
In book: Ultrasound in Gastroenterology. 10-years anniversary of National Centre for Ultrasound in Gastroenterology. 2011;p73-75. ISBN-978-82-303-1950-5.

Engjom T, Erchinger F, Dimcevski G, Tjora E, Gilja OH  
Transabdominal ultrasound of the pancreas after secretin-stimulation.  
In book: Ultrasound in Gastroenterology. 10-years anniversary of National Centre for Ultrasound in Gastroenterology 2011; p67-69. ISBN-978-82-303-1950-5.

Postema M  
CEUS and sonoporation.  
In: Haslene-Hox H, Silden E, Mujic M, Matre K, Mc Cormack EM, Eds. 2011 Joint National Ph.D. Conference in Medical Imaging and MedViz Conference. Bergen: Norwegian Research School in Medical Imaging, MedViz, University of Bergen 2011 (ISBN 978-82-993786-6

Kotopoulos S, Postema M  
Therapeutic ultrasound and sonoporation  
Biomedizinische Technik 56(S1):#525.

Kotopoulos S, Postema M  
Biomedical ultrasonics, cavitation, and sonoporation  
In: Linde BBJ, Markiewicz A, Ponikwicki N, Eds. International Congress on Ultrasonics: ICU 2011. Gdansk: University of Gdansk Publishing 2011 (ISBN 978-83-7531-215-7) 317-318.

Kotopoulos S, Delalande A, Pichon C, Postema M

On cells and sound

In: Korneliussen RJ, Ed. Proceedings of the 34th Scandinavian Symposium on Physical Acoustics, Geilo, Norway, 30 January - 2 February 2011. Trondheim: Norwegian Physical Society 2011 (ISBN 978-82-8123-004-0).

Delalande A, Midoux P, Pichon C, Kotopoulos S, Postema M.

Investigations of microbubble-cell interactions during the sonoporation process

Investigations of microbubble-cell interactions during the sonoporation process. In: 18th International Congress on Sound & Vibration. Auburn: International Institute of Acoustics and Vibration 2011 (ISBN 978-85-63243-01-0) S34-1644.

Delalande A, Kotopoulos S, Rovers T, Pichon C, Postema M.

Sonoporation at a low mechanical index

Bubble Science, Engineering and Technology 2011;3(1):3-11.

Angeleli P, Nylund K, Gilja OH, Hauser H

Interactive Visual Analysis of Contrast-Enhanced Ultrasound Data based on Small Neighborhood Statistics

Computers and Graphics 2011;35:218-226.

Šoltészová V, Patel D, Viola I

Chromatic Shadows for Improved Perception

INPROCEEDINGS, Proc. Non-photorealistic Animation and Rendering (NPAR 2011), 2011:105–115.

Palmerius KL, Havre R, Gilja OH and Viola I

Ultrasound Palpation by Haptic Elastography

The 24th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS 2011). IEEE 2011; p1-6, ISBN 978-1-4577-1189-3.

Angelelli P, Hauser H

Straightening Tubular Flow for Side-by-Side Visualization

IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics 2011;17(12): 2063-70

Øye OK, Ulvang DM, Gilja OH, Hauser H, Viola I.

Illustrative Couinaud Segmentation for Ultrasound Liver Examinations.

Smart Graphics, Lecture Notes in Computer Science, 2011, Volume 6815/2011, 60-77, DOI: 10.1007/978-3-642-22571-0\_6.

Schäfer S, Angelelli P, Nylund K, Gilja OH and Tönnies K

Registration of ultrasonography sequences based on temporal regions.

Proceedings of the 7th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis. IEEE 2011;749-54.

Erchinger F, Dimcevski G, Engjom T, Hausken T, Gilja OH

Transabdominal ultrasonography of the pancreas – basic and new aspects.

Imaging in Medicine 2011: 3:4, 411-422.

Delalande A, Kotopoulos S, Pichon C, Postema M

Sonoporation at a low MI

Ultrasound in Medicine and Biology 2011;37(8S):S61.

Postema M, Kotopoulos S, Delalande A, Gilja OH

Ultrasound-guided delivery and sonoporation

In Ultrasound in Gastroenterology: 10-years Anniversary of National Centre for Ultrasound in Gastroenterology. A Symposium in Honour of Professor Svein Ødegaard. 2011 (ISBN 978-82-303-1950-5) 57-59

Delalande A, Kotopoulos S, Pichon C, Postema M.

Cancer cell sonoporation at low acoustic amplitudes

In: 18th International Congress on Sound & Vibration. Auburn: International Institute of Acoustics and Vibration 2011 (ISBN 978-85-63243-01-0) S34-1645.

Delalande A, Kotopoulos S, Midoux P, Postema M, Pichon C.

Cell-microbubble interaction and intracellular fate of plasmid DNA and microbubbles during the sonoporation process

In: Linde BBJ, Markiewicz A, Ponikwicki N, Eds. International Congress on Ultrasonics: ICU 2011. Gdansk: University of Gdansk Publishing 2011 (ISBN 978-83-7531-215-7) 323-324.

## 1 doktorgrad er avlagt i 2011

Liv Bolstad Hysing

Exploring and exploiting the potential of pelvic IMRT to spare the bowel

Disputert: Oktober 2011

Hovedveileder: Muren LP

Strategiske midler - billediagnostikk, prosjekt 911595

## Multimodal utredning av differensiert thyreoideacancer

Prosjektansvarlig: **Martin Biermann** (martin.biermann@kir.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### PET for diagnose av skjoldbruskkjertelkreft

**Positronemisjonstomografi (PET) for utredning ved tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft endrer behandling hos 39 % av pasientene. Dette viser en kvalitetssikringsstudie ved Haukeland universitetssjukehus (HUS).**

Skjoldbruskkjertelkreft utgjør ca. 1 % av alle nyoppdagete krefttilfeller i Norge med ca. 200 pasienter per år. Behandlingen er kirurgisk. Hele skjoldbruskkjertelen blir fjernet, med etterfølgende radiojodbehandling blir 85 – 90 % av pasientene helbredet. Ca. 10 % får tilbakefall i løpet av de første 10 år etter diagnosen. Utredning av disse pasientene før ny behandling er en stor utfordring. Før etablering av PET-senteret ved HUS i april/mai 2009 ble pasienter med mistanke om tilbakefall av skjoldbruskkjertelcancer utredet med ultralyd (UL) av halsen inkl. ultralydveiledet prøvetaking, radiojodscintigrafi og snittrøntgen (CT) av halsen. Siden mai 2009 ble PET-undersøkelse med radioaktivt merket druesukker (F-18-FDG) inkludert som obligatorisk del av protokollen. 49 pasienter ble undersøkt mellom mai 2009 og desember 2011. Bildediagnostikk inkl. PET viste tumorvev hos 30 pasienter (61 %): lokal tilbakefall i det sentrale halsområde hos 5, spredning til lymfeknuter hos 21 og spredning til lunge eller skjelett hos 8 pasienter. Sammenlignet med den opprinnelige ultralydundersøkelsen viste PET kreftvev i hittil ukjente områder hos 18 pasienter. Dette førte til endringer i behandlingsopplegget hos 19 pasienter (39 %): operasjon hos 13 pasienter, en mer omfattende operasjon enn opprinnelig planlagt hos 2 pasienter, stråleterapi hos 1 og lokal laserbehandling hos 1. Hos 1 pasient kunne PET avkrefte den opprinnelige kreftmistanken. Kun hos 2 pasienter var bildediagnostikk med PET falsk positiv (1 fokal betennelse, 1 thymus). Alle øvrige diagnoser ble bekreftet med UL-veiledet finnålsbiopsi og/eller peroperative vevsprøver.

Konklusjon: PET med radioaktivt merket druesukker endrer behandlingsopplegg hos over 39 % av pasientene og bør være en rutinemessig del av utredning ved tilbakefall av skjoldbruskkjertelkreft.

### 2 forskningspublikasjoner i 2011

Biermann M, Johnsen B, Naum A, Akslen LA, Varhaug JE, Brauckhoff M  
FDG-PET-CT, I-131-SPECT-CT, ultrasound (US) and US-guided fine needle biopsy for recurrent diff. thyroid cancer [oral pres.]  
J Nucl Med 2011; 52 (Suppl.1):151P

Biermann M, Johnsen B, Naum A, Haugland HK, Akslen LA, Varhaug JE, Brauckhoff M  
Multimodal imaging for suspected recurrent differentiated thyroid cancer: FDG-PET-CT, I-131-SPECT-CT, ultrasound... [oral pres.]  
Nuklearmedisin 2011; 6:A155

Strategiske midler - billeddiagnostikk, prosjekt 911594

## **Improved diagnostics in Positron Emission Tomography (PET) through the extraction of temporal characteristics from detector system and tissue**

Prosjektansvarlig: **Eli Renate Grüner** (Renate@fmri.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

---

### **Improved PET imaging – development of a prototype**

**The main objective is to increase sensitivity in PET imaging. In 2011, the main focus has been the development of a novel, small scale PET prototype with improved detection capabilities. In the current phase characterization of detector, construction of readout electronics and development of Monte Carlo simulations have been of particular emphasis.**

The primary factors contributing to the temporal characteristics in PET are the ability of the detector system to extract and make use of any temporal information and the temporal characteristics of the tracer uptake in biological tissue. The current project thus focuses on two strategies to include temporal information in PET. First, based on the longstanding experience in developing intelligent high energy physics detectors at the University of Bergen (UoB), a small scale PET detector system with time-of-flight capabilities is being designed and tested. Second, the clinical PET detector system at the new PET Centre in Bergen will be used to studying the dynamics of PET radiotracer uptake, both through Monte Carlo simulations and through in vivo measurements, using a novel tracer kinetic model developed in house (attached two of our papers showing recent applications of similar models in MRI data). One ultimate goal is to use the prototype PET detector in cohort with the clinical PET detector in a feasibility study collecting data by combining the two systems.

The project provides a strong interdisciplinary research agenda, and has the intention to bridge basic research in high energy physics and applied biomedical sciences, allowing developments and knowhow in one field to impact solutions in the other. It is established in collaboration between the PET Centre in Bergen, Department of Radiology, Haukeland University Hospital and the Department of Physics and Technology, Faculty of Mathematics and Natural Science, UoB.

The current project is one of the ongoing MedViz projects (project #8) that were started in 2010 ([http://www.medviz.uib.no/index.php?option=com\\_content&view=article&id=177&Itemid=136](http://www.medviz.uib.no/index.php?option=com_content&view=article&id=177&Itemid=136)). The related funding has been used to cover a few detector crystals, expenses related to readout and some man power expenses. Also, in part the funding was used to establishing computational resources needed to develop an infrastructure for medical image and high performance computing. The current project is directly linked to the Helse Vest financed PhD project of Njål Brekke in 2008 (Dept of Radiology/ Dept of Physics and Technology) and the ongoing activities at the detector lab at the Department of Physics and Technology ([https://wikihost.uib.no/ift/index.php/Detector\\_lab](https://wikihost.uib.no/ift/index.php/Detector_lab)). It is anticipated that the PhD project will be finalized in 2012.

The main objective has been to contribute to the development of the PET prototype with high spatial resolution, high energy resolution, good time-of-flight resolution and high detection efficiency. In 2010, one ERASMUS student and one master student in physics completed their thesis related to the ongoing work in the detector lab (<https://wikihost.uib.no/ift/index.php/Documentation-list>) under the supervision of Assoc. Prof. Renate Grüner. Additional two French exchange students completed their thesis in the current project. Results from the PhD project (Njål Brekke) have been submitted as original research publications to peer-reviewed international journals in the field.

Strategiske midler - billeddiagnostikk, prosjekt 911596

## Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy

Prosjektansvarlig: **Ingfrid Salvesen Haldorsen** (ingfrid.haldorsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

### Funksjonell MR og PET ved livmorkreft

**Livmorkreft er den vanligste formen for underlivskreft hos kvinner i Norge. Karnydannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Dette prosjektet søker ved hjelp av funksjonell MR- og PET undersøkelser å kartlegge karnydannelse i svulsten, sier Ingfrid S. Haldorsen ved Radiologisk Avd., Haukeland Universitetssykehus.**

Livmorkreft er den hyppigste formen for underlivskreft i vestlige land og forekomsten øker. Hos 15-20 % av pasientene har sykdommen et aggressivt forløp. Karnydannelse (angiogenese) er nødvendig for vekst og spredning av en kreftsvulst. Vevsundersøkelser av svulster har avdekket en rekke markører som har sammenheng med økt kardannelse i kreftsvulsten. I hvilken grad de ulike markørene er uttrykt i svulstvevet har vist seg å påvirke forekomst av tilbakefall av sykdom og mulighetene for helbredelse ved livmorkreft. Undersøkelser med nye avanserte MR metoder og PET med bruk av egnede radioaktive isotoper kan kartlegge funksjonelle aspekter ved en kreftsvulst slik som grad av karnydannelse i svulsten. Aktuelle funn kan også gi nyttig informasjon om svulstens aggressivitet og pasientens leveutsikter.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft henvist til Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus har siden 2009 fått tilbud om preoperativ MR undersøkelse. De funksjonelle MR opptakene blir undersøkt spesielt med tanke på å kartlegge karnydannelsen i kreftsvulsten. Aktuelle karakteristika påvist ved MR sammenholdes med kjente markører for karnydannelse fra vevsundersøkelsen av svulsten utført etter operasjonen. Vi høster nå nyttig erfaring i dette arbeidet, og har så langt inkludert over 130 pasienter i MR studien, sier Ingfrid S. Haldorsen.

Pasienter med nydiagnostisert livmorkreft får nå også tilbud om preoperativ PET undersøkelse, og 20 pasienter er til nå undersøkt. Dette muliggjør en unik sammenlikning av de funksjonelle egenskapene i svulsten fremstilt ved MR- og PET undersøkelsene; aktuelle bildefunn skal igjen sammenholdes med markører for karnydannelse fra vevsundersøkelsen av svulsten, slik at vi kan høste ny kunnskap om den kliniske betydningen av aktuelle bildefunn.

På sikt håper vi at funksjonell MR- og PET undersøkelser kan muliggjøre tidlig igangsettelse av skreddersydd behandling tilpasset svulstens egenskaper hos den enkelte pasient. Dette håper vi vil føre til en betydelig forbedret prognose i fremtiden også for pasienter med den mer aggressive kreftformen, avslutter Ingfrid S. Haldorsen.

### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Haldorsen I S, Espeland A, Larsson E-M  
Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging.  
AJNR Am J Neuroradiol 2011 Jun-Jul;32(6):984-92. Epub 2010 jul 8  
PMID: 20616176

Husby Jenny A, Espeland Ansgar, Kalyanpur Arjun, Brocker Carsten, Haldorsen Ingfrid S  
Double reading of radiological examinations in Norway.  
Acta Radiol 2011 Jun;52(5):516-21. Epub 2011 mar 17  
PMID: 21498308

Gonc E Nazli, Ozturk Burcu Bulum, Haldorsen Ingfrid S, Molnes Janne, Immervoll Heike, Raeder Helge, Molven Anders, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R  
HNF1B mutation in a Turkish child with renal and exocrine pancreas insufficiency, diabetes and liver disease.  
Pediatr Diabetes 2011 Jul. Epub 2011 jul 19  
PMID: 21767339

Haldorsen Ingfrid S, Ræder Helge, Vesterhus Mette, Molven Anders, Njølstad Pål R  
The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus.  
Nat Rev Endocrinol 2011 Nov. Epub 2011 nov 29

PMID: 22124438

**2 forskningspublikasjoner i 2011**

Haldorsen IS, Husby JA, Werner HJM, Magnussen IJ, Rørvik J, Helland H, Trovik J, Espeland A, Salvesen HB  
Modest agreement between radiologists on pelvic MR imaging findings in endometrial carcinomas  
Muntlig presentasjon ved Radiological Society of North America, Chicago, USA, 27.11-2.12.2012

Haldorsen IS, Salvesen H  
Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques  
Poster ved Radiological Society of North America, Chicago, USA 17.11-2.12.2011

Strategiske midler - billeddiagnostikk, prosjekt 911598

## **Funksjonell MRI og måltidsstimulert hjerneaktivitet**

Prosjektansvarlig: **Trygve Hausken** (trygve.hausken@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

---

**Irritabel tarm er en folkesykdom som belaster helsevesenet i stor grad. Forstyrrelse i samspillet mellom hjerne og tarm kan forklare disse plagene. fMRI er en ny metode for måling av visceral hypersensitivitet (overfølsom tarm) og kan derfor benyttes til å måle hva som skjer i brain-gut axis.**

Forskerlinjestudenten Eivind Valestrand startet i 2011 prosjektet "Resting state fMRI and functional brain networks – a new window to irritable bowel syndrome" startet. Resting state er en ny metode for å undersøke mer vage mage symptomer slik som kvalme, oppfylthet og ubehag. Med denne metoden kan man undersøke symptomene i ulike situasjoner, det vil si økende symptomer. Det typiske for pasienter med IBS de får mer og mer symptomer/ubehag jo mer de får i seg. Han har startet opp studie 1 med friske forsøkspersoner (no 16) og starter opp med 30 pasienter med irritabel tarm (Postinfeksiøse IBS pasienter etter giardia epidemien i 2004). I studie 2 planlegges effekt av vannilloid receptoren capcasin. Inntak av capcasin kapsler har vist å gi abdominal smerte/ubehag hos friske forsøkspersoner. Vi vil sammenligne visceral persepsjon ved hjelp av fMRI hos 15 friske og 15 pasienter med IBS. Denne studien planlegges i 2012 og vil bli gjennomført i 2012. I 2013 vil vi med fMRI undersøke samme pasient gruppe med et måltid som har ulike fett konsentrasjoner for å undersøke cerebral aktivering av kvalme hos pasienter med irritabel tarm. Disse pasientene vil bli rekruttert fra IBS skolen som starter våren 2012.

Ved siden av fMRI (resting state) vil vi undersøke pasienter og forsøks personer med (Diffuse tensor imaging (DTI). DTI gir informasjon anatomiske forbindelse mellom ulike deler av hjernen.

I alle studier vil ultralyd av magetømming av det måltid som testes bli gjort, måling av autonome nervesystem ved hjelp av hjerte-rytme variabilitet og måling av det appetittregulerende hormonet ghrelin samt symptomregistrering være inkludert. Eivind Valestrand vil dermed være en del av fMRI gruppen og få hjelp til data bearbeiding og veiledning fra prof. Lundervold sin gruppe.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Westlye Erling T, Lundervold Arvid, Rootwelt Helge, Lundervold Astri J, Westlye Lars T  
 Increased hippocampal default mode synchronization during rest in middle-aged and elderly APOE e4 carriers: relationships with memory performance.  
 J Neurosci 2011 May;31(21):7775-83.  
 PMID: 21613490

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Valestrand E, Hausken T, Lundervold a  
 Vest Norsk gastroforum  
 foredrag



Strategiske midler - billeddiagnostikk, prosjekt 911593

## Quantitative brain MR imaging in aging and neurodegenerative disorders

Prosjektansvarlig: **Arvid Lundervold** (arvid.lundervold@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

### Kvantitativ MRI ved aldring og neurodegenerasjon – MedViz P7

**En av de største helsemessige utfordringer i dag er aldersforskyvningen i befolkningen med økende andel eldre og dermed økt hyppighet av kognitiv svikt og demens. I vår forståelse av normale og sykelige prosesser i hjernen er kvantitativ magnettomografi (MRI) et stadig viktigere verktøy. Dette er utgangspunktet for vårt prosjekt.**

Formålet med dette tverrfaglige prosjektet er å etablere, utprøve og samordne programverktøy og prosedyrer i henholdsvis Stavanger og Bergen for avansert kvantitativ bildeanalyse av magnettomografiske opptak fra hjernen (strukturell- og funksjonell MRI). Anvendelsesområdet er i første rekke innen bildebaserte undersøkelser og longitudinelle studier av kognitiv aldring, mild kognitiv svikt (MCI) og neurodegenerative lidelser som Parkinson's og Alzheimer's sykdom. Denne forskning vil på sikt kunne bedre diagnostikk av eldre pasienter med kognitiv svikt eller pasienter med mistanke om neurodegenerativ lidelse. Kvantitativ, strukturell og funksjonell billediagnostikk vil også være viktig ved valg og evaluering av behandling vi har i dag og ved utvikling av nye terapiformer, og også for å kunne gi bedre, modellbaserte, statistisk prognoser i hvert enkelt sykdomstilfelle. Prosjektet adresserer dermed utfordringen med økende forekomst av aldrende individer og aldersrelaterte hjernelidelser i befolkningen, samtidig som det tar del i utviklingen av den kanskje mest avanserte diagnostiske teknologi vi har i dag knyttet til imaging, informasjonsteknologi og dataanalyse. Prosjektet har derfor sterk og bred tverrfaglig appell og både nevrobiologer, medisinerere, psykologer og matematikere er knyttet til prosjektet.

I prosjektet har Stavanger-noden mest fokus på demens og neurodegenerasjon, mens Bergen-noden studerer normal og patologisk kognitiv aldring, samt metodeutvikling innen multimodal bildeanalyse i tid og rom. Samlet har prosjektet i rapporteringsperioden publisert seks internasjonale artikler i meget anerkjente og høyt rangerte tidsskrifter (Neurobiology of Aging, Journal of Neuroscience, Neuroimage), og deltatt på flere kongresser og symposier i inn- og utland med posterpresentasjoner og foredrag. Flere manuskripter er under utarbeidelse, innsendt til fagfelleevaluering eller under revisjon. Det er i 2011 også installert en supermikromaskin (med 4 x NVIDIA Tesla C2050 GPU kort) i Laboratorium for nevroinformatikk og bildeanalyse ([www.neuroinformatics-imageanalysis.org](http://www.neuroinformatics-imageanalysis.org)), UiB som en felles ressurs for Bergen og Stavanger til avansert og regnetung bildeanalyse (e.g. FreeSurfer, Matlab).

Det er knyttet flere PhD-kandidater, masterstudenter, medisinerstudenter (særøppgave) og Erasmus utvekslingsstudenter til prosjektet, både i Stavanger og i Bergen. Prosjektet er også innlemmet i søknad fra MedViz (med tittel "Imaging-based Computational Medicine - from Vision to Decision") i forbindelse med Forskningsrådets SFF III utlysning i 2011.

#### 6 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Hodneland Erlend, Ystad Martin, Haasz Judit, Munthe-Kaas Antonella, Lundervold Arvid  
Automated approaches for analysis of multimodal MRI acquisitions in a study of cognitive aging.  
Comput Methods Programs Biomed 2011 Jun. Epub 2011 jun 8  
PMID: 21663993

Westlye Erling T, Lundervold Arvid, Rootwelt Helge, Lundervold Astri J, Westlye Lars T  
Increased hippocampal default mode synchronization during rest in middle-aged and elderly APOE e4 carriers: relationships with memory performance.  
J Neurosci 2011 May;31(21):7775-83.  
PMID: 21613490

Ystad Martin, Hodneland Erlend, Adolfsdottir Steinunn, Haász Judit, Lundervold Astri J, Eichele Tom, Lundervold Arvid  
Cortico-striatal connectivity and cognition in normal aging: a combined DTI and resting state fMRI study.  
Neuroimage 2011 Mar;55(1):24-31. Epub 2010 nov 10  
PMID: 21073962

Dalaker Turi O, Zivadinov Robert, Ramasamy Deepa Preeti, Beyer Mona K, Alves Guido, Bronnick Kolbjorn S, Tysnes Ole-Bjorn, Aarsland Dag, Larsen Jan P

Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease.  
Mov Disord 2011 Feb;26(2):297-301. Epub 2010 des 13  
PMID: 21412836

Apostolova Liana, Alves Guido, Hwang Kristy S, Babakchian Sona, Bronnick Kolbjorn S, Larsen Jan Petter, Thompson Paul M, Chou Yi-Yu, Tysnes Ole B, Vefring Hege K, Beyer Mona K  
Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment.  
Neurobiol Aging 2011 Aug. Epub 2011 aug 1  
PMID: 21813212

Tjensvoll Anne B, Harboe Erna, Gøransson Lasse G, Beyer Mona K, Greve Ole J, Herigstad Anita, Kvaløy Jan T, Omdal Roald  
Migraine is frequent in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study.  
Cephalalgia 2011 Mar;31(4):401-8. Epub 2010 jun 7  
PMID: 20974597

#### 14 forskningspublikasjoner i 2011

de Ribet C.  
Analyse de la connectivité fonctionnelle du cerveau par la théorie des graphes.  
MedViz Report No.10 (ISSN 1891-17910), Bergen, August 2011.

Welte T.  
Assessing Differences in Resting State Functional Brain Connectivity with Complex Network Analysis.  
MedViz Report No.9 (ISSN 1891-1799), Bergen, August 2011.

Lundervold A.  
Menneske og Maskin.  
Studentersamfunnet i Bergen, Upop-møte, Kvarteret, 15 mars 2011 (<http://samfunnet.sib.no/events/menneske-og-maskin>)

Lundervold A.  
Menneske og (data)maskin.  
Forskningsdagene i Bergen, 28 September 2011.

Lundervold A.  
Multimodal analysis - work in progress.  
CAS project kickoff meeting, Center for Advanced Studies, Oslo, 22-24 August 2011

Lundervold A.  
Assessing brain connectivity using RS-fMRI and graph theory in the context of open discovery science.  
Visual Computing Forum, UiB, Bergen, 30 September 2011.

Losnegård A, Lundervold A, Haasz J, Hodneland E.  
Fast marching tractography from multiple diffusion sensitizing directions in MR-DTI from the brain (oral presentation).  
Proceedings of the 7th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis (ISPA 2011), September 4-6, 2011, Dubrovnik, Croatia.

Beyer MK, Dalaker TO, Apostolova LG.  
Imaging and behavior in Parkinson's disease: structural imaging (Book chapter)  
Cambridge University Press 2011, In press.

Beyer MK.  
"Utfordringer med forskjellige protokoller klinisk MRI".  
Innlegg på NORNI – Norwegian Neuroimaging Initiative, GARDERMOEN, Radisson Blue Airport Hotel, 8. sept. 2011.

Beyer MK.  
"Bilddiagnostikk ved bevegelsesforstyrrelser" - 30 minutter.  
Universitetskurs i bevegelsesforstyrrelser; Stavanger 10-11 mai 2011.

Beyer MK.  
Neurodegenerative and secondary causes of dementia.  
Foredrag (1 time) på 59th Nordic Congress of Radiology and 20th Nordic Congress of Radiography 2011, Mariehamn, Åland 10.06.11

Beyer MK, Kolbjorn S Bronnick, Kristy S. Hwang, Ole Bjorn Tysnes, Jan Petter Larsen, Paul M. Thompson, Liana G. Apostolova.  
Memory impairment is associated with hippocampal atrophy in newly diagnosed Parkinson's disease.  
Poster på The Alzheimer's Association International Conference 2011, 16-21 Juli 2011, Paris, Frankrike

Beyer MK, Kolbjorn S Bronnick, Kristy S. Hwang, Ole Bjorn Tysnes, Jan Petter Larsen, Paul M. Thompson, Liana G. Apostolova  
Memory impairment is associated with hippocampal atrophy in newly diagnosed Parkinson's disease.  
Poster på Alzheimer Imaging Consortium 2011, 16. Juli 2011, Paris, Frankrike

Beyer MK, Guido Alves, Kristy S. Hwang, Sona Babakchian, Kolbjørn S Brønnick, Jan P. Larsen, Ole Bjørn Tysnes, Liana G. Apostolova.  
Cognitive impairment in early PD is associated with greater left than right hemispheric involvement.  
Poster på The Movement Disorder Society's (MDS) 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2011, Toronto, Canada

Strategiske midler - billeddiagnostikk, prosjekt 911597

## Illustrated ultrasound - Supporting communication

Prosjektansvarlig: **Ivan Viola** (Ivan.Viola@ii.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultrasonografi.

### Paradigm Shift in 4D Ultrasound Visualization

**In the last years, all the major ultrasound vendors introduced to the markets new 4D (volumetric) transducers, targeting primarily at cardiac examinations. The next natural step is to deliver 4D technology for abdominal examinations and vendors are intensively competing to present the best possible 4D imaging quality with new abdominal transducers.**

The IllustraSound research project carried-out at the University of Bergen, Haukeland University Hospital and Christian Michelsen Research envisions entirely new utilization of 4D ultrasound in the abdominal context. In particular, the project aims at technology that would ultimately replace computed tomography (CT) used nowadays for liver examinations for treatment planning, and intraoperative guidance. With CT it is possible to extract the liver from imaging scans, compute its volume and segment the organ into separate blood-filtering compartments and demonstrate hepatic pathologies. However, CT is associated with ionizing radiation which may seriously harm the patient.

In the course of our project, so far we proposed parts of complementary technology utilizing traditional 2D ultrasound with magnetic position sensors. Although this technology looks promising, it is clear that it will never outperform CT in terms of precision. The reason is simple, from series of 2D scans, a precise 3D reconstruction is difficult to achieve when considering all the voluntary and involuntary patient's movements such as respiratory movement.

In the last year IllustraSound project researchers have started systematic investigation to propose new visualization technology based on 4D ultrasound examination of the liver. The first exciting preliminary result is that we can construct a high-precision liver scan from several overlapping small-area liver sectors. These sectors are stitched together to constitute the entire organ. This stitching is known as 3D image registration. The requirement is that it has to be performed instantaneously on the fly. We boosted the performance of this computationally-intensive task by utilizing the latest 3D gaming graphics hardware and we currently achieve registration of two sectors per second. This is sufficient for our purposes and in future gaming hardware will become faster and allow for higher frame rates. It even seems that the additional positional sensors, necessary for previous 2D stitching techniques, can be removed and the sector stitching can be done entirely based on overlapping information between 3D ultrasound sectors. Preliminary results show that the instantaneous sector stitching delivers high precision. This needs to be clinically validated first. If it proves successful, we can proceed to extraction of the liver parenchyma, vascular structures, and the pathologies from the ultrasound volume. Here we plan to use sophisticated methods that from few sketches, done by the examiner, algorithms will complete the extraction of 3D anatomical information. Afterwards, on the top of anatomy, we can incorporate relevant physiological information and trace respiratory movement and deformation of the organ. To reach our goal, we are still on a long way, but the initial proof of concept seems that we are on the right path.

#### 4 forskningspublikasjoner i 2011

Øye OK, Ulvang DM, Gilja OH, Hauser H, Viola I

Illustrative Couinaud Segmentation for Ultrasound Liver Examinations

In Springer's Lecture Notes in Computer Science Vol 6815 (Smart Graphics 2011)

Lundin Palmerius K, Havre RF, Gilja OH, Viola I

Ultrasound palpation by haptic elastography

In Proc. of International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS 2011)

Šoltészová V, Patel D, Viola I

Chromatic Shadows for Improved Perception

In Proc. of Non-photorealistic Animation and Rendering Symposium (NPAR 2011)

Angelelli P, Nylund K, Gilja OH, Hauser H

Interactive Visual Analysis of Contrast-enhanced Ultrasound Data based on Small Neighborhood Statistics

Computers & Graphics - Special Issue on Visual Computing in Biology and Medicine

Strategiske midler - mindre foretak 911517

## **Multidisiplinær tilnærming til behandling, oppfølging og rehabilitering av mennesker med sykelig overvekt**

Prosjektansvarlig: **Jon Bolstad** (jon.bolstad@helse-forde.no), Helse Førde HF

---

### **Multidisiplinær tilnærming til sjukleg overvekt**

**Den strategiske satsinga har som hovudmålsetjing å byggje eit multidisiplinært forskings- og kompetansemiljø innan sjukleg overvekt, og forbetre behandling, rehabilitering og oppfølging av denne pasientgruppa.**

Satsinga er fleirfagleg og pasientnær klinisk forskning som involverer ulike klinikkar og fagmiljø i Helse Førde. Både kliniske og biokjemiske data og pasientrapporterte data som symptom, helserelatert livskvalitet og mental helse er inkludert.

#### **Forskningsprosjekt.**

Kliniske, molekylære og samfunnsmessige aspekt ved bariatrisk kirurgi: Dette er eit postdoc-prosjekt som rapporterer på eige prosjektnummer (911600, prosjektleiar V. Våge).

To prosjekt har fått oppstartsfinansiering med tanke på å søkje eksterntfinansiert PhD-stipend. Det eine undersøker langtidserfaringar med vekttaap og endra kropp. Målsetjinga er å utvikle systematisk kunnskap om pasienterfaringar som helsetenesta treng for tilby optimal behandling og oppfølging av pasientar behandla for sjukleg overvekt. Første artikkel er innsendt. Det andre prosjektet ser på metabolsk inflammasjon før og etter stort vekttaap. Formålet med prosjektet er å bidra til auka kunnskap om inflammasjon i fettvev hos pasientar med sykelig overvekt, og identifisere gener i fettvev og markørar i blod som vert endra ved vektreduksjon. Datainnsamling er starta.

Prosjekt der kompetanse frå overvektssatsinga er implementert i andre fagmiljø i Helse Førde: Eit prosjekt for å undersøke ulike effektar av behandling av pasientar med kronisk losjesyndrom hos er gjennomført. Publikasjon er innsendt.

Ein kontrollgruppestudie med eit omfattande datasett er også gjennomført.

Det har vore stort fokus på søknadsskriving i 2011. To av prosjekta i gruppa har fått hhv. full- og delfinansiering frå eksterne midlar frå 2012 (eit PhD-stipend og ein postdoc.)

#### **Leiing, samarbeid, nettverksbygging og seminar.**

Styringsgruppa er leia av administrerande direktør Jon Bolstad i Helse Førde. Mentorar for satsinga er professorane Monica Nortvedt og Gunnar Mellgren og professor emeritus Arnold Berstad.

Dei fleste prosjekta er kopla til to andre strategiske forskingsatsingar i Helse Vest; fedme, ernæring inkludert kirurgi, og helsefag. Forskningsmiljøet Helse Førde har delteke på møter og nettverkssamlingar i desse satsingane. Lokalt er samarbeidet med Røde Kors Haugland rehabiliteringssenter og overvektsforskningsmiljøet ved Høgskulen i Sogn og Fjordane utvikla vidare, gjennom Nettverk for fedmeforskning i Sogn og Fjordane.

Det har vore gjennomført to dagsseminar (mai, 20 deltakarar og desember, 45 deltakarar) med forskarar, leiarar og lokale og regionale samarbeidspartar. Her vart prosjektplanar og resultat presenterte og vidare vegval diskutert. På desemberseminaret deltok alle mentorane. I tillegg har det lokalt vore fleire informasjonsmøter, workshops og presentasjonar. Det har også vore gjennomført eit dagsmøte mellom leiarar og klinikarar i dei mindre føretaka i Helse Vest, med presentasjon av prosjekt og drøftingar av strategiar for å utvikle forskinga i desse føretaka.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Våge Villy, Gåsdaal Ronny, Laukeland Camilla, Sletteskog Nils, Behme Jan, Berstad Arnold, Andersen John Roger  
The biliopancreatic diversion with a duodenal switch (BPDDS): how is it optimally performed?  
Obes Surg 2011 Dec;21(12):1864-9.  
PMID: 21874519

#### **5 forskningspublikasjoner i 2011**

Aasprang, Anny; Andersen, John Roger; Jebsen, Randi; Våge, Villy  
Health-related quality of life before and after and after duodenal switch for morbid obesity: A five-year follow-up.

---

18th European Congress on Obesity (ECO2011); Obesity Reviews 2011 (12) Suppl. 1 s. 72.

Andersen, John Roger; Kvalheim, Olav Martin; Aasprang, Anny; Jepsen, Randi  
Multivariate partial least square regression in obesity research: an example.  
18th European Congress on Obesity (ECO2011); Obesity Reviews 2011 (12) Suppl. 1 s. 122-122.

Natvik, Eli  
Life beyond bariatric surgery: Men and women's experiences in the long-term  
18th European Congress on Obesity (ECO2011); Obesity Reviews 2011 (12) Suppl. 1 s. 212.

Natvik, Eli & Råheim, Målfrid  
Profound change in perceived health and participation in daily life: Long term experiences after bariatric surgery.  
30th International Human Science Research Conference (IHSRC). Intertwining body-self-world, Oxford, 27-30 July

Veum, V L; Dankel, S N; Gjerde, J; Nielsen, H J; Solsvik, M H; Haugen, C; Christensen, B J; Hoang, T; Fadnes, D J;  
Busch, C; Våge, V; Sagen J V; Mellgren, G  
The nuclear receptors NUR77, NURR1 and NOR1 in obesity and during fat loss  
International Journal of Obesity , (6 December 2011) | doi:10.1038/ijo.2011.240

Strategiske midler - mindre foretak, dr. grad 911599

## **Interface between primary care and specialist mental health care - the referral letters**

Prosjektansvarlig: **Miriam Hartveit** (miriam.hartveit@helse-fonna.no), Helse Fonna HF  
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

---

### **Samhandling ved henvisning innen psykisk helsevern**

**Henvisninger antas å ha en viktig funksjon for å sikre samhandling og rett prioritering av pasienter. Denne studien undersøker hvilken informasjon henvisninger til spesialisert psykisk helsevern bør inneholde, og hvilke konsekvenser en forbedring av innholdet kan ha for pasienter og organisering av tjenesten.**

Henvisningsbrevet til spesialisthelsetjenesten i psykisk helsevern har i hovedsak to funksjoner: Å danne grunnlaget for prioritering av pasienter, og for å planlegge den integrerte behandlingen mange psykisk syke har behov for. På tross av brevets antatt viktige rolle har vi ikke en standard for hvilken informasjon det bør inneholde, eller kunnskap om hvilke konsekvenser kvaliteten på brevet har for pasientene og organiseringen av tjenesten. En vil i denne studien undersøke sammenhengen mellom innholdet i henvisninger og visse forhold ved kvaliteten på spesialisthelsetjenesten som pasienten mottar som følge av henvisningen. Målsettingen er å studere om en kvalitetsforbedringsintervensjon gjennomført hos fastleger bedrer innholdet i henvisninger, og om det i så fall påvirker pasientrelaterte, medisinsk faglige og organisatoriske forhold i spesialisthelsetjenesten. Den bygger på retningslinjene for forskning på "komplekse intervensjoner" med en trinnvis oppbygging der både kvalitative og kvantitative metoder benyttes. Første trinn i studien innebærer å definere hvilken informasjon henvisningene ideelt sett bør inneholde sett fra primærhelse- og spesialisthelsetjenestens, pasientenes og ledes ståsted. Det vil videre utvikles valide mål på endringer i spesialisthelsetjenesten som følge av bedrede henvisninger ut i fra teori og testing i praksis. Siste trinn i studien er en randomiserte kontrollerte studie der effekt av forbedrede henvisninger testes. Studien utgår fra "Nettverk for forskning på behandlingsslinjer og samhandling i helsetenesta", og gjennomføres i samarbeid med Institutt for samfunnsmedisinske fag ved Universitetet i Bergen og Katolske Universitet i Leuven, Belgia. Den vil gjennomføres dels i Helse Fonna-regionen, dels i Helse Vest-regionen og forventes fullført i 2014. Gjennom et utstrakt samarbeid mellom denne studien og en studie på fastlegers opplevelse av henvisningsprosessen, ledet av Olav Thorsen, søker en å få en bred forståelse for samhandlingen mellom fastleger og spesialisthelsetjenesten.

Studien springer ut fra et praksisnært miljø, og en erfarer en entydig støtte til viktigheten av studien. I de gjennomførte fokusgruppene (trinn 1) der fastleger, personell fra psykiatritjenesten i kommunene, spesialister i spesialisthelsetjenesten, pasientrepresentanter og ledere møtes, gis det uttrykk for at en ser store forbedringspotensial ved henvisningene. Deltakere uttrykker at en opplever manglende kunnskap om de andres informasjonsbehov og situasjon.

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Hartveit Miriam, Biringer Eva, Vanhaecht Kris, Haug Kjell, Aslaksen Aslak  
The western norway mental health interface study: a controlled intervention trial on referral letters between primary care and specialist mental health care.  
BMC Psychiatry 2011;11():177. Epub 2011 nov 14  
PMID: 22081994

---

Strategiske midler - mindre foretak 911518

## Behandlingslinjer og samhandling i helsetenesta

Prosjektansvarlig: **Olav Klausen** (olav.klausen@helse-fonna.no), Helse Fonna HF  
 Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

---

### Nettverk for forskning på behandlingslinjer og samhandling er ei tematisk strategisk satsing forankra i Helse Fonna HF (Haugesund) med mandat frå Samarbeidsorganet. Målet med satsinga er å stimulere til forskning i mindre helseføretak

Helse Fonna HF (nedslagsfelt 170.000 innb.) vart i 2009 tildelt midlar for ei femårig satsing saman med Helse Førde HF og Haraldsplass Diakonale Sykehus med føremål å stimulere til forskning. Nettverket er tverrfagleg og har som mål å skape forskning på behandlingslinjer og samhandling. I dag har nettverket 11 forskingsprosjekt i porteføljen (derav 2 PhD-prosjekt og eitt på postdoc-nivå) og seks tilsette. Prosjekta i porteføljen er innan nevrologi, psykiatri, eldremedisin, habilitering, m.v. I tillegg arbeider nettverket med instrumentvalidering, då der er behov for gode norske instrument for å måle koordinering og samhandling, både innad i spesialisthelsetenesta og på tvers av nivå i helsetenesta.

Internasjonale samarbeidspartnarar er Högskolan i Göteborg (NVE), European Pathway Association (E-P-A) og nettverket har prosjektspesifikke samarbeid med Det katolske universitet i Leuven, Belgia, Høgskolen Stord-Haugesund (HSH) og Brandeis University, USA.

Tilknytta til satsinga er eit internasjonalt ekspertpanel og eit råd med medlemmer fra utdanningsinstitusjonar og helseføretak. Nettverket arrangerer workshops og kurs med fokus på evalueringsforskning.

Dei første vitenskaplege publikasjonane utgjekk frå nettverket i 2011. Same år arrangerte nettverket eit større internasjonalt kurs i standardisering av behandlingslinjer ("Care pathways") med forskingsfokus på Solstrand ved Bergen. Kurset hadde deltakarar frå mellom anna Sør-Afrika, Japan, Holland, Storbritannia og frå norske helseinstitusjonar. Målet med kurset var å auke kunnskapen om standardiserte behandlingslinjer som middel for å oppnå kvalitetsforbetring i helsetenesta, og å auke norske forskarar og helseilsette sin metodekunnskap naudsynt for å gjennomføre evaluerings- og forskingsstudier på slike spesifikke intervensjonar i helsetenesta.

#### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Hartveit Miriam, Biringer Eva, Vanhaecht Kris, Haug Kjell, Aslaksen Aslak  
 The western norway mental health interface study: a controlled intervention trial on referral letters between primary care and specialist mental health care.  
 BMC Psychiatry 2011;11():177. Epub 2011 nov 14  
 PMID: 22081994

#### 4 forskningspublikasjoner i 2011

Biringer E, Van Zelm R  
 International course on 'Care pathways' and organization of care process  
 International Journal of Care Pathways vol. 15 no. 2 53-54 2011

Biringer E  
 The planning of two future research studies in Western Norway  
 International Journal of Care Pathways 2011;14(4):163-5 (abstract)

Hartveit M, Biringer E, Aarre T, Vanhaecht K, Aslaksen A  
 Mangler i henvisninger og epikriser i psykisk helsevern  
 Akseptert Tidsskrift for psykisk helsearbeid

Vanhaecht K, Van Gerven E, Deneckere S, Lodewijckx C, Janssen I, van Zelm R, Boto P, Panella M, Biringer E, Sermeus W  
 The 7-phase method to design, implement and evaluate care pathways  
 Akseptert Journal of Person Centered Medicine

Strategiske midler - mindre foretak 911516

## Aldring og helse

Prosjektansvarlig: **Anette Hylen Ranhoff** (anette.hylen.ranhoff@haraldsplass.no), Haraldsplass Diakonale sykehus

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

---

### **Aldring og Helse er knyttet til Haraldsplass Diakonale sykehus og omhandler store grupper eldre sykehuspasienter.**

1. **Ortogeriatreri - hva har effekt og hvordan skal det organiseres?**
2. **Samhandling sykehus – sykehjem: Hvilke gamle med akutt sykdom/skade har nytte av behandling i en spesialisert behandlingsavdeling på sykehjem (intermediæravdeling)?**
3. **Prognosen ved colon cancer, eldre vs yngre pasienter.**

#### **1) Ortogeriatreri (professor AH Ranhoff)**

HDS har en ortogeriatrisk enhet for eldre med hoftebrudd der det er geriatrisk tverrfaglig kompetanse i tillegg til ortopedisk. En evalueringsstudie med historisk kontrollgruppe viser liten forskjell i mobilitet ved utskrivning. Resultater mht 5-års overlevelse analyseres nå. Pasienter inkluderes nå fortløpende til et pasientregister som skal brukes både til kvalitetsarbeid og forskning (godkjent av REK).

Ole M Steihaugs PhD-prosjekt: Muskelsvinn (sarkopeni), benskjørhet (osteoporose) og ernæring hos eldre med hoftebrudd. Formålet er å kartlegge bentetthet, ernæringsstatus og muskelmasse, og betydningen av dette for nye brudd, funksjon og dødelighet etter ett år. Ved hjelp av målinger av kroppssammensetning (muskel, fett, skjelett), muskelstyrke og funksjon, samt ernæringstilstand vil vi utvikle enkle metoder for systematisk undersøkelse hos hoftebruddspasienter - og dermed gi grunnlag for mer målrettet behandling. Bioimpedans som trolig kan brukes på flertallet av hoftebruddspasienter til bestemmelse av muskelmasse, valideres mot DXA. Det planlegges også innsamling av biologisk materiale (blod, urin og bensubstans) som kan analyseres for faktorer som har betydning for muskelsvinn og osteoporose, samt ernæring. Prosjektet er REK-godkjent og pasientinkludering ble startet 1.11.11, men uten biobankdelen (ikke endelig REK-godkjent).

#### **2) Samhandling sykehus – sykehjem. Intermediæravdeling (Storetveit-prosjektet)(professor AH Ranhoff)**

Dette prosjektet omhandler samhandling mellom spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten og er viktig sett i lyset av Samhandlingsreformen og arbeidet for å finne fornuftig funksjonsfordeling og bedre behandlingslinjer for eldre med sammensatte helseproblemer. En studie av akutte innleggelses fra sykehjem er publisert og viser at infeksjoner og hoftebrudd er de vanligste årsakene til innleggelse.

Storetveit-1. Det ble gjennomført en randomisert kontrollert studie i 2006-7 der eldre pasienter innlagt for akutte indremedisinske lidelser og ortopediske skader uten kirurgi ved HUS og HDS ble randomisert til overflytting til en forsterket sykehjemsavdeling i løpet av tre dager (intervensjonsgruppen) eller vanlig behandling på sykehuset (kontrollgruppen). Ett-årsresultatene som viser redusert behov for hjemmebasert omsorg, men økt dødelighet av ortopediske pasienter i intervensjonsgruppen er presentert, se abstrakter. Prosjektleder er overlege Jo Kåre Herfjord.

Storetveit-2. For å få mer kunnskap om hvem som er mest egnet for dette tilbudet er det startet en oppfølgingsstudie (REK 2011/1893) basert på et pasientregister. Prosjektleder er overlege dr med Jenny Foss Abrahamsen.

#### **3) Prognosen ved tykktarmskreft (colon cancer)( professor K Søndena)**

Dette er et stort prosjekt som har fått noe finansiering av drift via Aldring og Helse. Siden 2007 er rundt 400 pasienter inkludert med etterkontroller i tre år. Flere publikasjoner er planlagt, også i samarbeid med nasjonale og utenlandske grupper. Det er nå en nasjonal innsats for å forbedre norske resultater, delvis basert på resultater fra HDS som ble funnet overbevisende.

Overlege Kristian Storlis PhD-prosjekt: Prognose ved tykktarmskreft. To artikler publisert, to andre under arbeid. Planlagt innlevering i 2012.

Ass.lege Bjarte Hjelmelands PhD-prosjekt: Lungemetastaser, som delvis henter materiale fra vårt prosjekt. Ass.lege Bjørg Furnes' PhD prosjekt: Komplikasjoner hos eldre etter operasjon for colon

---



cancer. Biolog Hege Jacobsen, Biologisk institutt disputerte i mai på et arbeid om colon cancer som hentet materiale fra våre pasienter. En masteroppgave i ernæring omhandler post-operativ anemi (samarbeid med dr. Furnes). Magdalena Bastiansen, norsk medisinerstudent i Dublin har skrevet en hovedoppgave som viser at eldre pasienter med tykktarmskreft har høyere forekomst av komorbiditet og komplikasjoner. Ble presentert på kongress i samarbeid med AH Ranhoff.

#### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Graverholt Birgitte, Riise Trond, Jamtvedt Gro, Ranhoff Anette H, Krüger Kjell, Nortvedt Monica W  
Acute hospital admissions among nursing home residents: a population-based observational study.  
BMC Health Serv Res 2011;11():126. Epub 2011 mai 26  
PMID: 21615911

Storli Kristian, Lindboe Christian Fredrik, Kristoffersen Camilla, Kleiven Karina, Søndena Karl  
Lymph node harvest in colon cancer specimens depends on tumour factors, patients and doctors, but foremost on specimen handling.  
APMIS 2011 Feb;119(2):127-34. Epub 2010 des 1  
PMID: 21208280

Storli Kristian, Søndena Karl, Furnes Bjørg, Leh Sabine, Nesvik Idunn, Bru Tore, Gudlaugsson Einar, Bukholm Ida, Norheim-Andersen Solveig, Eide Geir  
Improved lymph node harvest from resected colon cancer specimens did not cause upstaging from TNM stage II to III.  
World J Surg 2011 Dec;35(12):2796-803.  
PMID: 21879420

Storli Kristian E, Søndena Karl, Bukholm Ida R K, Nesvik Idunn, Bru Tore, Furnes Bjørg, Hjelmeland Bjarte, Iversen Knut B, Eide Geir E  
Overall survival after resection for colon cancer in a national cohort study was adversely affected by TNM stage, lymph node ratio, gender, and old age.  
Int J Colorectal Dis 2011 Oct;26(10):1299-307. Epub 2011 mai 12  
PMID: 21562744

#### 6 forskningspublikasjoner i 2011

Storli K, Iversen K, Søndena K  
Laparoskopisk radikal reseksjon forbedret overlevelse i like stor grad som åpen mesokolisk reseksjon for colon cancer i prospekt  
Vitenskapelige forhandlinger #87, ed. Lars Vasli. 2011; October 24-28, abstract 132.

Furnes B, Storli K, Eide GE, Søndena K  
Learning curve for laparoscopic colon cancer surgery: not a suitable phrase  
ISW Yokohama 2011. World J Surg 2011; 35,S1:abstract 0337:S132.

Storli K, Furnes B, Eide GE, Søndena K  
Both radical open and laparoscopic colon cancer surgery showed superior oncologic outcome compared to a historical conventional  
ISW Yokohama 2011. World J Surg 2011; 35,S1:abstract 0352:S138.

Hjelmeland B, Storli KE, Geitung, JT, Furnes B, Bru T, Nesvik I, Eide GE, Søndena K  
CT detects colorectal liver metastases earlier and improves resection rates.  
Poster abstract EHPBA Cape Town, April 2011.

Bastiansen M, Furset B, Ranhoff AH, Søndena K, Storli K.  
Older colon cancer patients have more co-morbidities, are vulnerable and have a higher risk for complications  
7th congress of the EUGMS, 28.-30 September 2011, Malaga, Spain.

Herfjord JK, Erstad H, Heggstad T, Ranhoff AH  
Intermediate care in nursing home after hospital admission reduced the need for home services, but increased mortality.  
7th congress of the European Union geriatric Medicine Society (EUGMS), 28.-30 September 2011, Malaga, Spain.

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911677

## **Regulations of emotions in children with ADHD – Clinical measures of emotion regulation in children with ADHD with and without comorbidity**

Prosjektansvarlig: **Ingvar Bjelland** (ingvar.bjelland@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

---

**I denne studien ønsker vi å undersøke evnen til å regulere følelser hos 30 barn med ADHD i aldersgruppen 8-11 år som får behandling på Poliklinikkene i Helse-Bergen. Barna med ADHD skal sammenlignes med 30 kontrollbarn som vi har rekruttert via skolene i samme opptaksområdet. Ved tidspunkt for etterundersøkelsen vil barna være 10-13 år.**

Hypotese undersøkelsestidspunkt 1:

Ved første undersøkelsestidspunkt vil barn med ADHD vise signifikante forskjeller i hjerneaktivering i forhold til kontrollbarn når de løser oppgaver som involverer følelser og som fremkaller nevronal aktivering i både amygdala og prefrontal korteks. Det forventes en redusert aktivering i prefrontal korteks i ADHD gruppen som går parallell med en nedsatt evne til å kontrollere følelser i deres dagligliv.

Hypotese undersøkelsestidspunkt 2:

Etter to år vil barn med ADHD vise en parallell utvikling med kontrollbarn når det gjelder forbedret regulering av følelser, men de vil fremdeles være forsinket i forhold til kontrollbarn når det gjelder evnen til å styre sine følelser både i sin adferd og målt med nevrobiologiske korrelater (prefrontal aktivering hos barn med ADHD sammenlignet med kontrollbarn 2 år etter første undersøkelsestidspunkt).

Barna går gjennom en omfattende klinisk kartlegging som involverer et diagnostisk intervju, samt en dimensjonal kartlegging av ADHD symptomer, angstsymptomer og kartlegging av deres evne til å regulere sine følelser. I tillegg samler vi inn DNA for å gjennomføre genetiske analyser, som vil inkludere case-control assosiasjonsundersøkelser av etablerte kandidatgener relevante for serotoninmetabolisme. Barna blir testet med nevropsykologiske tester, som kartlegger generelt evnenivå samt evnen til konsentrasjon, inhibisjon og regulering av følelser under oppgaver som krever konsentrasjon. Ved hjelp av MR avbildning, undersøker vi hjernemorfologi (volumopptak) og kartlegger hjerneaktivering (fMRI). Mens fMRI opptakene foregår løser barna ren kognitive oppgaver (Flanker task) og oppgaver som i tillegg involverer regulering av følelser (se på angstfulle og lykkelige ansikter på skjermen mens de gjennomfører oppgaver som krever konsentrasjon). I tillegg undersøkes barna med EEG/ERP med de samme oppgavene som i MR scanneren, for å kunne sammenholde informasjonen fra begge undersøkelsesmetodene. Etter to år vil vi gjenta undersøkelsen. Dette vil gi oss muligheten til å kartlegge utviklingen på forskjellige områder (klinisk, nevropsykologisk og med hjelp av hjerneavbildning) med hensyn til regulering av følelser i denne pasientgruppen og videre vil resultatene sammenholdes med en kontrollgruppe.

Prosjektgruppen har i 2011 fortsatt med å rekruttere og undersøke pasienter i henhold til første undersøkelsestidspunkt. Til slutten av 2011 var det undersøkt 30 barn med ADHD, 16 barn med TS og 35 kontrollbarn. Vi regner med å avslutte inklusjon i starten av 2012. Kontrollene er rekruttert via lokale skoler og oppslutning og interesse for prosjektet har vært bra både ved skoler og de respektive BUP.

### **5 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Sørensen Lin, Plessen Kerstin J, Nicholas Jude, Lundervold Astri J  
Is behavioral regulation in children with ADHD aggravated by comorbid anxiety disorder?  
J Atten Disord 2011 Jan;15(1):56-66. Epub 2010 jan 13  
PMID: 20071639

Allen Elena A, Erhardt Erik B, Wei Yonghua, Eichele Tom, Calhoun Vince D  
Capturing inter-subject variability with group independent component analysis of fMRI data: A simulation study.  
Neuroimage 2011 Oct. Epub 2011 okt 14  
PMID: 22019879

van Maanen Leendert, Brown Scott D, Eichele Tom, Wagenmakers Eric-Jan, Ho Tiffany, Serences John, Forstmann Birte U  
Neural correlates of trial-to-trial fluctuations in response caution.  
J Neurosci 2011 Nov;31(48):17488-95.  
PMID: 22131410

Sørensen Lin, Plessen Kerstin J, Lundervold Astri J  
The Impact of Inattention and Emotional Problems on Cognitive Control in Primary School Children.  
J Atten Disord 2011 Aug. Epub 2011 aug 23  
PMID: 21862697

Forstmann Birte U, Wagenmakers Eric-Jan, Eichele Tom, Brown Scott, Serences John T  
Reciprocal relations between cognitive neuroscience and formal cognitive models: opposites attract?  
Trends Cogn Sci 2011 Jun;15(6):272-9. Epub 2011 mai 24  
PMID: 21612972

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911680

## Psychotic Symptoms in Mild Dementia: Frequency, course and brain correlates

Prosjektansvarlig: **Jeanette Bjørke-Bertheussen** (bjje@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

### Nevropsykiatriske symptomer ved mild demens

**Demens er ei degenerativ lidning som kan gi symptom som vanskar med hugset, sviktande evne til å utføre dagleglivet sine aktivitetar, svikt i språk og endra sosial åtferd. Den vanlegaste årsaka er Alzheimer demens (AD), som utgjer minst 60 %. Andre årsaker inkluderer Demens med Lewy-lekamer (DLB), som utgjer 5-25 %. I Noreg er 70 000 pasientar råka av demens, og det har stor innverknad på pasientar og deira pårørande.**

Sidan 2005 er pasientar med mild demens blitt inkludert i «Demensstudien på Vestlandet» (definert som MMSE-score >20). Pasientar er inkludert frå alderspsykiatriske og geriatriske poliklinikkar i Helse Stavanger, Helse Fonna og Helse Bergen, og prosjektet blir leia ved Regionalt Senter for Eldremedisin ved Stavanger Universitetssjukehus. Vel 250 pasientar er inkludert, og av desse har me sett nærare på 181 pasientar som anten har AD eller DLB. Pasientane er undersøkt med omfattande kliniske undersøkingar, og følgjes årleg med standardiserte instrument for psykiatriske, kognitive og motoriske symptom.

Nevropsykiatriske symptom er undersøkt ved bruk av Nevropsykiatrisk Inventorium (NPI), eit standardisert, strukturert, komparent-basert klinisk intervju, som har veletablert reliabilitet og validitet hos personar med demens. Det spørres etter symptom som til dømes vrangførestillingar, hallusinasjonar, depresjon, angst, apati og søvnforstyringar. Pårørandebelastning blir også vurdert.

Samanlikna med AD, finn me ved baseline at pasientar med DLB har fleire og meir alvorlege nevropsykiatriske symptom generelt. DLB-pasientar har særskilt høgare score på vrangførestillingar, hallusinasjonar, apati og søvnforstyringar. I tillegg opplever pårørande til DLB-pasientar større belastning pga. desse symptoma.

Pårørande i begge diagnose-grupper opplever vrangførestillingar, apati og angst som dei mest belastande nevropsykiatriske symptom.

Me finn at både AD- og DLB-pasientar har mykje nevropsykiatriske symptom på eit tidleg stadium av demens-utviklinga.

Å kartlegge nevropsykiatriske symptom på eit så tidleg tidspunkt i forløpet er viktig, då det kan føre til ei betra forståing av sjukdomsutviklinga og kva som skjer i hjernen. Behandlingsmessig er det også viktig å vere obs på at nevropsykiatriske symptom førekjem, og ved tidleg og riktig behandling kan ein gjere det betre for pasientar, lette byrda for pårørande, og få helseøkonomisk gevinst til dømes i form av sparte utgifter til sjukeheimsplassar.

Vidare er planen å sjå på oppfølgingsdata for å sjå om desse skilnadane held seg, eventuelt om det er faktorar som kan peike i retning av at det går dårlegare. Det er også ønskeleg å sjå om ein finn biologiske korrelat til desse nevropsykiatriske symptoma, til dømes på Magnetic Resonance Imaging eller spinalvæske.

Den første artikkelen "Neuropsychiatric symptoms in mild dementia with Alzheimer's disease and Dementia with Lewy Bodies" blei innsendt til eit internasjonalt psykiatrisk tidsskrift i januar 2012.

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911681

## **Associations between anxiety and the calcium regulation system in the elderly**

Prosjektansvarlig: **Raman Dhawan** (raman.dhawan@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

---

### **Lav vitamin D og Sekundær Hyperparathyroidisme hos eldre**

**Det er sammenheng mellom vitamin D mangel og Sekundær Hyperparathyroidisme. Dette syndromet er svært vanlig hos eldre, lett å diagnostisere og behandle, men er underdiagnostisert. Diagnose og behandling av vitamin D mangel kunne potensielt reversere patologiske prosesser i kalsium regulerende mekanismer, spesielt med fokus på angst og depresjon.**

I denne studien ønsket vi å finne ut sammenheng mellom 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], ionisert kalsium og Sekundær Hyperparathyroidisme (SHPT); undersøke andel pasienter med SHPT og lav vitamin D; og undersøke kliniske korrelasjoner mellom SHPT, vitamin D og nevropsykiatriske symptomer hos pasienter henvist til Alderspsykiatrisk poliklinikk, Stavanger mellom september 2009 og 2011.

Det er rapportert at eldre pasienter med primær hyperparathyroidisme (PHT) kan ha en rekke nevropsykiatriske symptomer og prevalens av PHT er 6.72/1000. Det er estimert at opptil 1 billion mennesker lider av vitamin D mangel og det vil derfor være en høyere prevalens av SHPT. Eldre i Norge blir mindre eksponert til lys fra solen, deres hud har redusert evne til vit D syntese, og de kan lide av nyresvikt. Hos våre undersøkte pasienter (N=82) var gjennomsnittsalder 78, 54 (65.9 %) kvinner og 28 (34.1 %) menn.

Vi fant at SHPT pga. vitamin D mangel er svært vanlig og underdiagnostisert hos eldre. 45 % (n=82) hadde HPT; 37 % hadde vitamin D under 50nmol/L. Det var en statistisk signifikant sammenheng mellom parathyroid hormon og vitamin D,  $p=.000$ . Resultatene tyder også på en sammenheng mellom affektive symptomer som angst og depresjon og serumnivå av parathyroidhormon. Flere undersøkelser er nødvendige for å evaluere den kliniske betydningen av forstyrrelser i reguleringen av kalsium metabolisme og psykiatrisk sykелighet hos eldre.

Vitamin D mangel i seg selv kan lede til smerter på grunn av ostemalasia, utilpasshet og søvnevansker. For en holistisk tilnærming av symptomer hos eldre bør kalsium regulerende prøver inngå som rutine utredning i den aldersgruppen.

### **3 forskningspublikasjoner i 2011**

Dhawan Raman, Aarsland Dag

Hyperparathyroidism and low vitamin D in a Geriatric Psychiatric Clinic and associations with mood symptoms  
52nd Annual Meeting of the Scandinavian College of Neuropsychopharmacology, Oslo, Norway, 12-14 April 2011

Dhawan Raman, Aarsland Dag

Hyperparathyroidism and low vitamin D in a Geriatric Psychiatric Clinic and associations with mood symptoms  
Conference: 15th Congress, International Psychogeriatric Association, Hague 6-9 September, 2011

Dhawan Raman, Aarsland Dag

Secondary Hyperparathyroidism due to Vitamin D deficiency in Dementia  
Konferanse: Landskonferanse i alderspsykiatri, Drammen 11.-13. april, 2011

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911606

## **Depression in mild dementia: Frequency and brain correlates**

Prosjektansvarlig: **Friedrike Fritze** (ffri@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM).

---

### **Depressive symptomer hos pasienter med mild demens som deltar i demensstudien (DemVest) vedvarte hos ca. to tredjedeler ved ettårs oppfølging. Vi fant en sammenheng mellom vedvarende depresjon med både høy baselinescore på depresjon og økt forverring i kognitiv funksjon etter år.**

I DemVest studien, som startet i 2005, blir pasienter med nydiagnostisert demens ved geriatriske og alderspsykiatriske poliklinikker fulgt opp med årlige undersøkelser. Ved siden av et bredt batteri av kognitive tester, somatisk undersøkelse, pårørendeintervju, cerebral MR og spinalvæskeundersøkelse brukes standardisert måling av depresjon (Montgomery-Åsberg-depression-scale (MADRS) og Nevropsykiatrisk inventorium (NPI)) til utredning og ved kontroll.

Våre undersøkelser av de første 224 inkluderte viser at depressive symptomer finnes på mer enn halvparten av pasientene. Etter ett år er 68 % av de med depresjon ved baseline (MADRS > 7) ennå deprimeret mens 77 % av de uten depresjon ved oppstart hadde heller ikke depresjon ved kontroll. Andelen med persisterende depresjon var høyere i gruppen med demens med Lewy body demens (45 %) enn i gruppen med Alzheimers demens (28 %). Som forventet så vi en sammenheng mellom høy MADRS score ved baseline og vedvarende depresjon, i tillegg var økt nedgang i score på Mini Mental Status Examination (MMSE) som uttrykk for dårligere kognitiv funksjon knyttet til forverring av depresjon.

Vi ser nå på mulige forandringer i hjernesubstans som årsak for depresjon. Det ble funnet en sammenheng mellom graden av depresjon og utbredelsen av forandringer i hvit substans, særlig i pannelappen. Første undersøkelse på hippocampus totalvolumen ved en subgruppe av 82 pasienter viste ingen sammenheng med depresjon. Videre undersøkelser skal se på formforandringer i hippocampusdelene og mulig sammenheng mellom nevroinflammatoriske markører i spinalvæsken og hvitsubstanslesjoner.

Det anslås at det lever ca. 70.000 personer som lider av demens i Norge i dag. Pga. den demografiske utviklingen med en stadig større andel av eldre i befolkningen forventes minst en dobling av tallet frem til 2050. Depresjon ved demens er knyttet til raskere demensutvikling, større funksjonsnedsettelse, tidligere sykehjemsinnleggelse og økt pårørendebelastning og dermed til større samfunnsøkonomiske utgifter. Internasjonale behandlingsstudiene fra 2011 viser at medikamentell behandling med nyere antidepressiva ikke virker bedre enn placebo som kan bety at depresjon ved demens er knyttet til andre forstyrrelse i hjernefunksjonen enn hos yngre/ikke demente.

Forskningen på cerebrale årsak for depresjon kan derfor bidra til utvikling av andre, mer virksomme behandlingsformer.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Fritze Friederike, Ehrh Uwe, Hortobagyi Tibor, Ballard Clive, Aarsland Dag

Depressive symptoms in Alzheimer's disease and lewy body dementia: a one-year follow-up study.

Dement Geriatr Cogn Disord 2011;32(2):143-9. Epub 2011 okt 5

PMID: 21986003

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911436

## **Cognitive functioning in first episode MDD patients – a longitudinal study**

Prosjektansvarlig: **Åsa Hammar** (aasa.hammar@uib.no), Helse Bergen HF

---

### **Førstegangs alvorlig depresjon og kognitiv fungering over tid**

**Tidligere studier viser at alvorlig depresjon er assosiert med kognitiv svikt. De fleste av disse studiene er basert på pasienter med gjentagende depresjoner. Få studier har undersøkt kognitiv fungering hos pasienter som er rammet for første gang med alvorlig og fulgt dem over tid. Målet med foreliggende studie er å undersøke denne gruppen av pasienter over tid**

Hovedformålet med dette prosjektet er å undersøke kognitiv funksjon hos pasienter som er diagnostisert med første episode av alvorlig depresjon ved debut og over tid. Denne gruppen av pasienter er sjelden undersøkt i litteraturen, og gjennom å undersøke denne gruppen av pasienter over tid kan vi få verdifull kunnskap om faktorer som bidrar til tilbakefall. Statistikken viser at ca. 50 % av de pasienter som rammes av depresjon for første gang vil oppleve et tilbakefall. Vi vil undersøke tilbakefall i relasjon til kognitiv fungering. Litteraturen viser gjentagende alvorlig depresjon er assosiert med kognitiv svekkelse i den akutte fasen av sykdommen. Videre har det vært et økende fokus i litteraturen om hvordan kognitiv svikt utvikler seg over tid, og om hvordan det er relatert til reduksjon av depressive symptomer og i remisjon. Flere funn tyder på at MDD er assosiert med en langvarig kognitiv svekkelse tross symptom reduksjon og selv i remisjon selv om noen studier rapporterer ingen slike funn. Tidligere funn har vist at undergrupper av depresjon viser ulike mønstre av kognitive profiler. Det er mulig at kognitiv svikt og forlenget kognitiv svekkelse gjelder for undergrupper av deprimerede pasienter, og dermed ikke alle pasienter er preget av kognitiv svikt initialt eller over tid. Foreliggende prosjekt har inkludert en pasientgruppe diagnostisert med første episode av alvorlig depresjon og vi undersøker denne pasientgruppen i akutt fase og ved en et års oppfølging. Funn så lang indikerer at også denne pasientgruppen i akutt fase, i likhet med pasienter som er rammet av gjentagende episoder av depresjon, viser kognitiv svikt ved oppgaver som krever inhibisjon. Inhibisjons svikt er når man har problemer med å hemme automatiske innlærte responser. Flere forskere gjør koblingen mellom denne spesifikke svikten og grubling/ tankekjør, dette å ha vansker med å stoppe automatiske negative tanker. Det kan tenkes at dette er en sårbarhet hos pasienter som er rammet av depresjon og utgjør en risiko faktor for tilbakefall. I kontrast så viser andre av våre funn at vår pasientgruppe fungerer på lik nivå som kontroller når det skal løse oppgaver som er kognitivt belastende i akutt fase. Vi har tidligere påvist at dette er noen pasientgruppen med gjentagende depresjoner viser en kognitiv svikt ved i akutt fase. Disse funn indikerer så langt at noen kognitive funksjoner er rammet ved første gangs depresjon i akutt fase, mens andre kognitive funksjoner er normale.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Hammar Asa, Strand Mari, Ardal Guro, Schmid Marit, Lund Anders, Elliott Rebecca  
Testing the cognitive effort hypothesis of cognitive impairment in major depression.  
Nord J Psychiatry 2011 Feb;65(1):74-80. Epub 2010 jun 21  
PMID: 20560870

Schmid Marit, Strand Mari, Ardal Guro, Lund Anders, Hammar Asa  
Prolonged impairment in inhibition and semantic fluency in a follow-up study of recurrent major depression.  
Arch Clin Neuropsychol 2011 Nov;26(7):677-86. Epub 2011 jun 23  
PMID: 21700619

Hammar Åsa, Isaksen Lise, Schmid Marit, Årdal Guro, Strand Mari  
Patients with major depression show intact memory performance--given optimal conditions.  
Appl Neuropsychol 2011 Jul;18(3):191-6.  
PMID: 21846218

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911506

## **The relation between cognitive functioning and daily life functioning in Major Depressive Disorder – an eight to ten year follow up study**

Prosjektansvarlig: **Åsa Hammar** (aasa.hammar@uib.no), Universitetet i Bergen

---

### **Alvorlig depresjon og kognitiv fungering over tid**

**Depresjon er assosiert med svekket kognitiv fungering i akutt sykdomsfase. Vi vet mindre om hvordan denne kognitive svikten utvikler seg over tid; om den normaliseres i takt med symptombedring eller om kognitiv svekkelse kan være et underliggende langvarig problem hos mennesker som opplever gjentatte depresjoner**

Alvorlig depresjon er en sykdom med svært høy risiko for tilbakefall. Studier har vist at 50 % av alle som rammes av en første episode av alvorlig depresjon vil risikere å få en ny episode innen to år med høyest risiko det første året. Risikoen for pasienter som har en historie med mer en 3 tidligere episoder av alvorlig depresjon er estimert så høyt som til 90 %. I tillegg er alvorlig depresjon en svært forekommende lidelse, hvor ca. 5 % av befolkning til enhver tid er rammet av alvorlig depresjon. På tross av at depresjon tradisjonelt har vært oppfattet som en episodisk sykdom, viser forskning at risikoen for å utvikle et kronisk forløp hittil har vært oversett.

Foreliggende studie er unik på verdensbasis når det gjelder lengden på oppfølging av kognitiv svekkelse etter depresjon, med en pasientgruppe, diagnostisert med gjentatte episoder av depresjon, som er inkludert i en 10-års oppfølging. Resultater fra denne pasientgruppen viser at den spesifikke kognitive svikten, inhibisjon som fremkom i akutt fase, og i symptomreduksjons fase, fremdeles er til stede ved 10-årsoppfølgingen, selv om de er som gruppe i remisjon, dvs. friske. Inhibisjons svikt er når man har problemer med å hemme automatiske innlærte responser. Flere forskere gjør koblingen mellom denne spesifikke svikten og grubling/ tankekjør, dette å ha vansker med å stoppe automatiske negative tanker. Det kan tenkes at dette er en sårbarhet hos pasienter som er rammet av gjentatte episoder av depresjon og utgjør en risiko faktor for tilbakefall. Vi i er ferd med å undersøke denne sammenhengten videre med hjelp av diverse rapporteringsskjemaer.

Videre fremkommer det at pasientgruppen rapporterer signifikant dårligere livskvalitet på både fysiske og psykiske mål, selv om de som gruppe er friske.

I tillegg har det tidligere fremkommet at disse pasienter i akutt fase brukte signifikant lenger tid sammenlignet med friske kontroller, når oppgaven stiller krav til kontrollert informasjonsprosessering, men fungerte på nivå som kontrollpersoner når oppgaven stiller krav til automatisk informasjonsprosessering. Dette viste seg også å vedvare ved en 6 mnd. oppfølgingstest, til tross for signifikant symptom reduksjon. Ved foreliggende 10-års oppfølging har denne svikten har normalisert seg.

Funn fra denne studien indikerer så langt at noen kognitive funksjoner vedvarer over lang tid til tross for remisjon, mens andre kognitive funksjoner normaliserer seg. Det ser ut til at det er behov for et langt større fokus på kognitiv fungering i behandlingen av depresjon enn det som hittil har vært tilfellet. Langvarig svekkelse i kognitiv fungering vil blant annet kunne ha implikasjoner for tilbakeføring til arbeidsliv, opplevelse av mestring i forhold til oppgaver som krever kognitiv kapasitet, samt generell fungering i dagliglivet.

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Schmid Marit, Strand Mari, Ardal Guro, Lund Anders, Hammar Asa  
Prolonged impairment in inhibition and semantic fluency in a follow-up study of recurrent major depression.  
Arch Clin Neuropsychol 2011 Nov;26(7):677-86. Epub 2011 jun 23  
PMID: 21700619

Hammar Åsa, Isaksen Lise, Schmid Marit, Årdal Guro, Strand Mari  
Patients with major depression show intact memory performance--given optimal conditions.  
Appl Neuropsychol 2011 Jul;18(3):191-6.  
PMID: 21846218

Hammar Asa, Strand Mari, Ardal Guro, Schmid Marit, Lund Anders, Elliott Rebecca

---



Testing the cognitive effort hypothesis of cognitive impairment in major depression.  
Nord J Psychiatry 2011 Feb;65(1):74-80. Epub 2010 jun 21  
PMID: 20560870

## **2 forskningspublikasjoner i 2011**

Hammar & Årdal

Effortful information processing in patients with major depression - A 10-year follow-up study  
In press Psychiatry Research

Hammar, Årdal, Hugdahl

Normalized Cognitive Impairment In Effortful Processing In Major Depressive Disorder- Results From A Ten Year Follow Up Study  
International Neuropsychological Society, Boston, USA, 39th Annual Meeting

Strategiske midler - psykisk helse, nettverksmidler 911253

## Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser

Prosjektansvarlig: **Odd Havik** (Odd.Havik@psykp.uib.no), Universitetet i Bergen

---

**Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser er ett av tre nettverk finansiert av Helse Vest RHF. De to andre nettverkene angår psykose og stemningslidelser. Nettverkene ble etablert i 2007 for å styrke klinisk forskning, sier lederne for Angstnettverket professor Odd E Havik, UiB, og professor Einar Heiervang, Universitetet i Oslo. Satsningen er forlenget ut 2014.**

Angst er den vanligste psykiske lidelsen både hos barn/ungdom og hos voksne. Det kan arte seg på ulike måter, som for eksempel fobier, frykt for atskillelse eller sosiale situasjoner, tvangstanker eller - handlinger, panikkanfall eller overdreven bekymring i hverdagen. Angst er en normal reaksjon når man står ovenfor fare, men hos noen er reaksjonen overdreven og fører til unngåelse/isolasjon, frykt/hemmet atferd eller problemer med konsentrasjon og søvn. Over tid kan det medføre problemer for sosialt liv, utdanning og yrkesaktivitet. Hvis man ikke får hjelp kan noen også utvikle rusproblemer eller depresjon som følge av angstproblemene, sier Havik og Heiervang.

Nettverk for angstlidelser har utviklet et strategidokument, og det er etablert en styringsgruppe bestående av forskere ved helseforetakene og forskningsinstitusjoner i regionen. Det er også opprettet et vitenskapelig råd (Scientific Advisory Board) med nasjonale og internasjonale medlemmer. Nettverket støtter prosjekter som angår angstlidelser og gir også støtte i form av kortere arbeidsstipend.

Pågående prosjekter og aktiviteter

- "Kartlegging og behandling – angst hos barn og voksne" ledet av professor Odd E Havik, UiB og professor Einar Heiervang, Universitetet i Oslo. Psykolog Tine Nordgreen forsvarte den første doktorgraden fra prosjektet i oktober 2011. Tre andre doktorgrader er under arbeid.
- "A transdiagnostic approach to anxiety, depression and CFS/ME: Biological markers, psychological features and treatment effects", ledet av dr. med. Bjarne Stubhaug og professor Gerd Kvale, Helse Fonna/UiB.
- "Regulations of emotions in children with ADHD – Clinical measures of emotion regulation in children with ADHD with and without comorbidity", ledet av overlege, dr. med. Ingvar Bjelland, Helse Bergen.
- "Associations between anxiety and the calcium regulation system in the elderly", ledet av Raman Dhawan, Helse Stavanger.
- Psykologspesialistene Gry Hamre og Reidunn Huus, Helse Bergen, har fått 3 måneders arbeidsstipend for å skrive en artikkel "Foreldreinvolvering i behandling av barn og unge med angstlidelse", med særlig fokus på fedrenes rolle. Data kommer fra barnedelen av prosjektet "Kartlegging og behandling – angst hos barn og voksne".

En viktig del av nettverkens arbeid er å informere om muligheter til å søke forskningsmidler, sier Heiervang. I tillegg til den ordinære utlysningen til Helse Vest i september, er det mulig å søke midler til planlegging, igangsetting eller gjennomføring av mindre prosjekter gjennom en egen søknadsrunde om strategiske forskningsmidler i november/desember hvert år. Prosjektene må kunne knyttes opp til nettverkens tema, og søknader sendes ledelsen for angstnettverket. De siste årene har antallet søknader til angstnettverket vært økende, sier Havik. Nettverket tilbyr også veiledning, både på utarbeidelse av søknader/prosjektideer, og forskningsveiledning for pågående prosjekter. Det er for 2012 utlyst to 3-måneders arbeidsstipend som kan gå til å skrive av vitenskapelige artikler eller for å utvikle PhD-søknader.

Se [www.helse-bergen.no/angstnett](http://www.helse-bergen.no/angstnett) for mer informasjon om nettverket!

### 5 forskningspublikasjoner i 2011

Fjermestad, K. W.

Terapeutisk allianse i kognitiv atferdsterapi med barn.  
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 2011, 48(1), 12-15.

Bjåstad, J. F.

Kan barn og ungdom med Asperger-syndrom og høytfungerende autisme ha nytte av kognitiv atferdsterapi?

---

Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 2011, 48, 69-74.

Nordgreen, T. & Bjåstad, J. F.  
Vil øke tilgangen på angstbehandling.  
PsykOppNytt, 2011,1, 9-11.

Bjåstad, J. F.  
Asperger syndrom: aktuelle kliniske problemstillinger.  
Tidsskrift for Norsk Barnelegeforening: Paidos, 2011, 29(3), 106-108

Nordgreen T Havik OE  
Use of Self-Help Materials for Anxiety and Depression in Mental Health  
Professional Psychology: Research and Practice 2011, 42, 2, 185–191

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Tine Nordegreen

Internet-based self-help for social anxiety disorder and panic disorder. Factors associated with effect and use of self-help

Disputert: Oktober 2011

Hovedveileder: odd e havik

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911366

## Kartlegging og behandling - angst hos barn og voksne

Prosjektansvarlig: **Odd E Havik og Einar Heiervang** (einar.heiervang@medisin.uio.no), Helse Bergen HF

---

**Angstlidelser er blant de vanligste psykiske plagene både for barn og voksne. I denne studien undersøker vi effekten av kognitiv atferdsterapi både som selvhjelp via internett, gruppeterapi og individualterapi i randomiserte kontrollerte studier på henholdsvis voksne og barn henvist til poliklinikker i Helseregion Vest.**

Studien ledes av professorene Odd E. Havik ved Det psykologiske fakultet, Universitetet i Bergen, og Einar R. Heiervang ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, og er finansiert av Helse Vest RHF gjennom Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser. Angst er et normalfenomen, men når vi snakker om angstlidelser mener vi angst ut over det normale som nedsetter en persons evne til å fungere i arbeid eller sosialt, sier Havik. De fleste angstlidelser starter i barne- og ungdomsalderen, men det går ofte flere tiår før man søker hjelp for plagene, fortsetter Heiervang.

Kognitiv atferdsterapi er en form for samtalebehandling som innebærer endring av negative tanker gjennom erfaringer pasientene gjør ut fra praktiske øvelser i terapien. Unngåelse av det man er redd for fører til at angsten vedlikeholdes og forsterkes, sier Havik, det er ved å bryte denne sirkelen og oppleve at man faktisk er i stand til å takle det man er redd for, at angsten reduseres. Behandlingen har vist seg effektiv ovenfor pasienter behandlet ved spesialiserte universitetssentra, men det er enda få studier hvor den virkelig er prøvd ut på vanlige pasienter henvist til psykisk helsevern, og med vanlige klinikere som behandlere, derfor startet vi denne studien, sier Heiervang. Vi vil samtidig prøve ut ulike måter å gi behandlingen på, sier Havik. For voksne er det en trinnvis behandlingsmodell med informasjon og selvhjelp via internett som de første trinnene. For barn og ungdom sammenligner vi effekten av individual- og gruppeterapi.

Prosjektet omfatter en randomisert kontrollert studie av voksne med sosial angstlidelse eller panikkangst lidelse, og en av barn 8-15 år med separasjonsangst, sosial angst eller generalisert angstlidelse. Begge studiene er nå i sin avslutningsfase etter å ha inkludert ca. 180 pasienter hver ved til sammen 9 poliklinikker for voksne og 7 for barn i regionen. Resultater fra studien er under publisering, og den første doktorgraden er avlagt av psykologspesialist Tine Nordgreen med data fra voksendelen av prosjektet. En annen avhandling er innlevert fra barnedelen av studien. Ytterligere to PhD-kandidater er knyttet til prosjektet. To av kandidatene er finansiert av Universitetet i Bergen, to av Helse Vest.

Det har vært utfordrende å koordinere spesialisert utredning og behandling ved så mange poliklinikker, sier Havik og Heiervang. Det er gjort mange hundre videoopptak av diagnostiske intervjuer for å bedømme effekt av terapien, og av terapitimene for å kontrollere kvaliteten på terapiene. Effekten vurderes både umiddelbart etter behandling og ett år senere for å se om effekten holder seg over tid. Studien ser ut til å gi positive resultater, og programmene er allerede i ferd med å tas aktivt i bruk i klinikken, blant annet gjennom en større satsing på terapeutstøttet selvhjelp via internett i Helse Bergen, sier professor Havik. På barnesiden tilbys programmet nå også i kommunene, med tanke på å komme tidlig til og forebygge kroniske plager, avslutter professor Heiervang.

### 15 forskningspublikasjoner i 2011

Fjermestad, K., McLeod, B. D., Heiervang, E., Havik, O. E., Öst, L.-G., Haugland, B. S. M.  
Does the Alliance Have More Dimensions? Exploratory Factor Analysis of the Therapy Process Observational Coding System – Poster presented at European Psychology Conference, Istanbul, July 2011.

Fjermestad, K., Wergeland, G. J., Haugland, B. S. M., Havik, O. E., Heiervang, E.  
Process factors and relations to outcome in cognitive behavioural therapy for childhood anxiety disorders. Symposium at European CBT conference, Reykjavik, September 2011.

Fjermestad, K., Wergeland, G. J., Haugland, B. S. M., Havik, O. E., Heiervang, E.  
Process factors and relations to outcome in cognitive behavioural therapy for childhood anxiety disorders. Oral presentation at World Psychiatric Association Congress, Buenos Aires, September 2011.

Wergeland, GJ, Fjermestad, KW, Haugland, BSM, Bjelland, I. & Heiervang, ER.  
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in Western Norway child mental health.

Poster presented at The 15th World Congress of Psychiatry, Buenos Aires, 18-22 September, 2011

Wergeland GJ, Haavik OE, Heiervang ER.  
Diagnostic agreement between ADIS and DAWBA.  
Poster presented at NordCAP, September, 6-9, 2011, Oslo.

Haugland, B. S. M., Oeding, K., Wergeland, G. J., Bjaastad, J. & Öst, L. G.  
Relationship between parental rearing behaviour, child temperament, and symptoms of anxiety and depression in children.  
Symposium presented at the 41st European Association for Behavioural and Cognitive Therapies, Reykjavik, Iceland.

Bjaastad, J. F., Wergeland, G. J., Høye, A., Fjermestad, K., Haugland, B. S. M., Oeding, K., Öst, L. G., Havik, O. E. & Heiervang, E.  
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in mental health clinics and in schools as indicated prevention.  
Symposium presented at the 10th Nordic Public Health Conference, Turku, Finland.

Bjaastad, J. F., Haugland, B. S. M., Havik, O. E., Öst, L. G. Torsheim, T., Oeding, K., Wergeland, G. J. & Heiervang, E.  
Did they do it, how well was it done, and how did it relate to outcome? The relationship between adherence/competence and ...  
Symposium presented at the 41st European Association for Behavioural and Cognitive Therapies, Reykjavik, Iceland.

Wergeland, GJ., Fjermestad, KW., Haugland, BSM., Öst, LG. Havik OE & Heiervang, E.  
Effectiveness of CBT for anxiety disorders in Western Norway child mental health clinics.  
41st EABCT Annual Congress, Reykjavik, 2011.

Fjermestad K, Wergeland GJ, Rey Y, Havik OE, Heiervang ER.  
Should anxious children and anxious adolescents be treated similarly.  
ADAA, 31st Annual conference, New Orleans, 24 – 27.3, 2011

Nordgreen T, Havik OE  
Use of Self-Help Materials for Anxiety and Depression in Mental Health  
Professional Psychology: Research and Practice 2011, 42, 2, 185–191

Bjåstad, J. F.  
Asperger syndrom: aktuelle kliniske problemstillinger.  
Tidsskrift for Norsk Barnelegeforening: Paidos, 2011, 29(3), 106-108

Bjåstad, J. F.  
Kan barn og ungdom med Asperger-syndrom og høytfungerende autisme ha nytte av kognitiv atferdsterapi?  
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 2011, 48, 69-74.

Nordgreen T, Bjåstad JF  
Vil øke tilgangen på angstbehandling.  
PsykOppNytt, 2011, 1, 9-11.

Fjermestad KW  
Terapeutisk allianse i kognitiv atferdsterapi med barn.  
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 2011, 48(1), 12-15.

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Tine Nordgreen  
Internet-based self-help for social anxiety disorder and panic disorder. Factors associated with effect and use of self-help.  
Disputert: November 2011  
Hovedveileder: Odd E Havik

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911678

## **Virtual darkness as additive treatment in acute mania – a randomized controlled trial**

Prosjektansvarlig: **Tone Elise Gjøtterud Henriksen** (tgjo@helse-fonna.no), Helse Fonna HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

---

### **Virtuell mørketerapi som tilleggsbehandling ved mani**

**De behandlingsalternativer vi har til rådighet ved bipolar lidelse er fortsatt utilstrekkelige for å forhindre affektive episoder. I denne RCT- studien ønsker vi å belyse sammenhengen mellom døgnrytmeforstyrrelse og bipolar lidelse ved hjelp av en blå-blokkerende briller som kan bli en ny behandlingsmetode dersom metoden viser seg effektiv.**

Flere studier viser at bipolare pasienter er døgnrytmeforstyrret under affektive episoder. Vi vet fortsatt lite om sammenhengen mellom døgnrytmeforstyrrelser og affektive symptomer. Hovedklokken Nucleus suprachiasmaticus (SCN) sørger for rytmisitet og synkronisering av døgnrytmen. Lyseksposering på morgen og dagtid er det kraftigste synkroniserende stimulus for SCN. Nyere forskning viser at det i all hovedsak er lys i det blå frekvensområdet som stimulerer SCN via en nyopptaget retinal reseptor. Blokkering av blått lys skaper et "virtuelt mørke" for SCN. Dette oppnås ved bruk av briller med oransjefargede glass. Vi vil måle om blå-blokkerende briller brukt fra kl. 18-08 i en uke, i tillegg til ordinær behandling, gir signifikant større nedgang av maniske symptomer i forhold til kontrollgruppen som får placebo briller med klar linse. Utkommemål er nedgang i maniske symptomer (målt ved bruk av Young Mania Rating Scale) og økning av søvn/ nedgang i motorisk aktivitet. (målt med Actiwatch Spectrum- klokke som bæres på håndleddet) I tillegg vil rekruttere en kontrollgruppe fra normalbefolkningen for kontrolldata for søvn ved hjelp av søvndagbok, og lyseksposering og motorisk aktivitet målt ved hjelp av Actiwatch Spectrum. Studien er en multisenterstudie med pasienter rekruttert fra Valen sjukehus/Folgefonn DPS og Haugaland DPS. Prosjektet er godkjent i REK 16.1.2012, Oppstart av datainnsamling 1.2.2012. Prosjektansvarlig: Anders Lund, Prosjektmedarbeider: Tone E.G. Henriksen

Strategiske midler - psykisk helse, nettverksmidler 911313

## Regionalt forskningsnettverk - psykose

Prosjektansvarlig: **Jan Olav Johannessen** (jojo@sus.no), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

---

Det regionale forskningsnettet for forskning innen psykose skal stimulere til kompetanseheving, kvalitetssikring og utvikling av klinisk forskning i Helse Vest omkring psykoselidelsene. Nettverket er åpent for nye medlemmer blant behandlere og forskere innen psykisk helse i regionen, og fra universitet og høyskoler.

Midlene er i 2011 anvendt til følgende:

- En postdoktor, som skal koordinere forskningssatsingene og selv bidra med egen forskning og veiledning.
- Administrativt koordinator for nettverket og de konkrete prosjektene som gjennomføres i dette.
- Nettverksmidler til regionale møter og prosjekter. Tiltakene skal utgjøre grunnelementene i oppbygging og gjennomføring av de regionale forskningsnettverkene.

Struktur Nettverk:

- Ledere: Inge Joa, administrativt koordinator, Helse Stavanger HF, og Professor dr. med. Tor Ketil Larsen, faglig ansvarlig Helse Stavanger HF.
- Styringsgruppe: representanter fra HFe i Helse Vest er oppnevnt 2008 samt brukerrepresentant
- Ekspertgruppe: Med rådgivende funksjon.

Nettverksgruppen består pr 31.12.11 av forskere, klinikere og brukerrepresentant fra de 4 HF samt Høgskolen Stord/ Hugesund Universitetet i Bergen, Universitetet i Stavanger og brukerrepresentant fra Mental Helse. Medlemmer i nettverket møtes for utforming av prosjektsøknader, og deltar i drøfting av faglige spørsmål. De behandlingseenheter som deltar i forløpstudiene inngår i en prosjektgruppe som møtes regelmessig.

Gjennomførte aktiviteter 2011

- Nettverket var en del av forskningsmiljøet ved Stavanger universitetssykehus som i 2011 inngikk i den nasjonale forskningsevaluering gjennomført av Norsk Forskningsråd. Fra panelet som evaluerte nettverket kom det følgende tilbakemelding; "The Psychiatry Research Group:General comments;This unit has been very successful in their focused work on psychosis and more specifically on early detection and treatment of schizophrenia. Grading: Very Good"
- Det er gjennomført nettverksmøter i Stavanger og Bergen, samt at representanter fra nettverket har samarbeidet med KORFOR for felles prosjekter.
- Januar 2011: Søkt om prosjektmidler fra Helse Vests forskningsmidler strategiske midler, forskningsprogram til 4 delstudier. Ble tildelt midler til fire rangerte søknadene, med kr. 2 670 000,-. Egen rapport for hver av disse er sendt inn.
- PhD kandidat har avsluttet datainnsamling for TIPS 10 års oppfølging, resultater ble presentert på internasjonal konferanse, Dubrownick, juni 2011, og den første artikkelen ble akseptert for publisering høsten 2011.

Senteret har fått midler til lokalt finansiert PhD kandidat ved Stavanger Universitetssykehus for gjennomføring av studie knyttet til medikamentell oppfølging av første episode psykosepasienter.

- Ansatte og medlemmer knyttet til nettverket har vært aktivt med i styringsgruppe samt i enkeltprosjekter knyttet til nasjonalt gjennombruddsprosjekt for tidlig oppdagelse ved psykose 2011.
  - To av nettverksmedlemmene er medlemmer i nasjonal oppnevnt gruppe for utarbeiding av Reviderte nasjonale retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av psykoselidelse. Retningslinjene er sendt ut på høring høsten 2011
  - Utformet prosjektsøknad til søkbare forskningsmidler 2011, Helse og rehabilitering, mai 2011, Helse Vest 15.09.11. I mars ble vi tildelt kr 200 000,- i midler fra SKDE til utvikling av regionalt kvalitetsregister Helse Vest for psykoser.
-

- Visting Professor Thomas McGlashan var i Stavanger oktober 2011, for å delta i veiledning og utarbeiding av artikler

Faglig formidling av resultat fra regionalt forskningsnettverk klinisk psykoseforskning:

Nettverket skal produsere artikler i fagfelle-vurderte, vitenskapelige tidsskrift, både internasjonalt og nasjonalt, samt bidra med populærvitenskapelige artikler/innlegg. Videre skal nettverket bidra til å presentere ulike fora i regionen for forskningsresultat fra nettverkets prosjekter.

- Nettverket var medarrangør for den 7-ende Nasjonal Tidlig Intervensjonskonferanse som ble gjennomført i Fredrikstad 08.09.11 -09.09.10, for over 250 deltakere.
- Medlemmer i nettverket bidro med publikumsforedrag under årets Schizofrenidager i Stavanger, november 2010, samt ved nasjonal konferanse om bruk tvang i psykiatrien på Hamar, 24.11.11

Ansatte og medlemmer i nettverket har i 2010 vært første- eller medforfattere for 4 fagfelle-vurderte artikler. Videre presentert studier på internasjonale kongresser der 5 abstract er publisert i tidsskrift.

#### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Langeveld Johannes, Joa Inge, Larsen Tor Ketil, Rennan Jon Anders, Cosmovici Elena, Johannessen Jan Olav  
Teachers' awareness for psychotic symptoms in secondary school: the effects of an early detection programme and information campaign.

Early Interv Psychiatry 2011 May;5(2):115-21.  
PMID: 21352510

Opsal A, Clausen T, Kristensen O, Elvik I, Joa I, Larsen T K  
Involuntary hospitalization of first-episode psychosis with substance abuse during a 2-year follow-up.  
Acta Psychiatr Scand 2011 Sep;124(3):198-204. Epub 2011 mar 21  
PMID: 21418161

Evensen Julie, Røssberg Jan Ivar, Haahr Ulrik, Ten Velden Hegelstad Wenche, Joa Inge, Johannessen Jan Olav, Langeveld Hans, Larsen T K, Melle Ingrid, Opjordsmoen Stein, Rund Bjørn Rishovd, Simonsen Erik, Sundet Kjetil, Vaglum Per, Friis Svein, McGlashan Thomas

Contrasting monosymptomatic patients with hallucinations and delusions in first-episode psychosis patients: a five-year longitudinal follow-up study.  
Psychopathology 2011;44(2):90-7. Epub 2011 jan 13  
PMID: 21228615

Tandberg Marte, Ueland Torill, Sundet Kjetil, Haahr Ulrik, Joa Inge, Johannessen Jan Olav, Larsen Tor Ketil, Opjordsmoen Stein, Rund Bjørn Rishovd, Røssberg Jan Ivar, Simonsen Erik, Vaglum Per, Melle Ingrid, Friis Svein, McGlashan Thomas  
Neurocognition and occupational functioning in patients with first-episode psychosis: a 2-year follow-up study.  
Psychiatry Res 2011 Aug;188(3):334-42. Epub 2011 mai 14  
PMID: 21575993

#### 4 forskningspublikasjoner i 2011

Joa, I. Weibel M., Johannessen, J. O Hegelstad, W. Langeveld, J. and Larsen. T.  
Substance Misuse and First Episode Psychosis, A Study Of Associated Risks. Joa, I.  
schizophreniabulletin.oxfordjournals.org at SWETS - Trusted Agent Gateway - OUP on April 11, 2011

Tandberg, Marte Ueland, T. Sundet, K. S. Melle, I. Rossberg, J. I. Joa, I., Larsen, T. K Haahr, U. Johannessen, J. O. Opjordsmoen, S. Rund, B. R. Simonsen E., Vaglum, P. Friis, Svein and McGlashan. Thomas H.  
Neurocognition and Occupational Functioning In Patients with First Episode Psychosis: A 2- Year Follow-Up Study.  
schizophreniabulletin.oxfordjournals.org at SWETS - Trusted Agent Gateway - OUP on April 11, 2011

McGlashan, Thomas H. Evensen, J. Haahr, J. Hegelstad, W. Joa, Inge Johannessen, J. Langeveld, H. Larsen, T. Melle, Ingrid Opjordsmoen, S. Rossberg, J. Rund, B. Simonsen, E. Sundet, K. S. Vaglum, P. and Friis. Svein  
Early Detection And Intervention (Edi) In First Episode Psychosis: Can It Increase The Chance For Full Recovery?  
schizophreniabulletin.oxfordjournals.org at SWETS - Trusted Agent Gateway - OUP on April 11, 2011

Melle, Ingrid, Evensen, J. Haahr, U. Hegelstad, W. T. Joa, I. Johannessen, J. O. Langeveld, H. Larsen, T. K. Opjordsmoen, S. I. Røssberg, J. I., Rund, B. R Simonsen, E. Sundet, K. S. Vaglum, P. J. Friis, Svein and McGlashan. Thomas H.  
Quality Of Life and Recovery in Psychotic Disorders - 10 Year Follow-Up of The Tips Study  
. schizophreniabulletin.oxfordjournals.org at SWETS - Trusted Agent Gateway - OUP on April 11, 2011



Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911508

## **Primary prevention of psychosis through interventions in the symptomatic prodromal phase**

Prosjektansvarlig: **Jan Olav Johannessen** (jojo@sus.no), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

---

### **Kan alvorlige psykiske lidelser forebygges**

**Schizofreni og nærslektede psykotiske lidelser er blant de mest alvorlige psykiske lidelsene. Undersøkelsen har som hensikt å undersøke om et nytt program laget for å forebygge utviklingen av alvorlige psykiske lidelser faktisk reduserer forekomst av psykoselidelser.**

Denne nye studien (Prevention Of Psychosis (POP)) bygger på erfaringene som er gjort i TIPS studien. Undersøkelsen er en prospektiv, longitudinell multisenterundersøkelse hvor et forebyggingsprogram vil innføres i opptaksområdene til Helse Stavanger, og Helse Fonna – intervensjonsområdene med til sammen 520 000 innbyggere. I studien vil en gjennom tidlig oppdagelse identifisere og tilby behandling til personer som en antar vil ha en høy risiko for å utvikle en psykoselidelse. Målet er å forhindre eller forsinke overgang til psykose. Videre vil antall pasienter som kommer til behandling for første gang for en psykotisk lidelse i disse to områdene (årlig insidens) bli sammenlignet med forekomsten i de samme områdene før innføringen av programmet og med forekomsten i to tilsvarende opptaksområder dvs. Helse Bergen og Sykehuset Østfold- vanlig behandlingsområder med til sammen 720 000 innbyggere. Arbeidet med den første prosjektbeskrivelsen startet i 2008 der vi den gang søkte om mulige strategiske midler Helse Vest til en forebyggingsstudie. Studien har fått tildeling fra "Strategiske forskningsmidler psykisk helse, Helse Vest" siden 2009. Det er siden søkt om sentrale forskningsmidler helse Vest, for 2012 er studien også tildelt midler for en behandler stilling fra de nasjonale Extramidlene.

I forbindelse med den gjennomførte nasjonale forskningsevaluering gjennomført av Norsk Forskningsråd. Fra panelet som evaluerte nettverket kom det følgende tilbakemelding knyttet til studien; "The planned study on primary prevention of psychosis will be an important contribution to the international community because of the favourable conditions for this kind of work in Norway."

I løpet av 2011 er studien redusert noe i omfang da Ahus og Sørlandet sykehus ikke lenger deltar aktivt i videreføringen. En styringsgruppe (study board) er nedsatt og består av sentrale forskere og klinikere ved Helse Fonna, Helse Bergen, Helse Stavanger og Helse Sørøst ved Sykehuset Østfold. Lokale POP prosjekt koordinatører er på plass på alle steder.

I 2011 er det gjennomført opplæring i familiemodulen, for den kognitive behandlingen er det lagt til rette for opplæring av behandlere. Det er gjennomført opplæring i utredningsverktøy for utredere som ikke tidligere har fått slik opplæring. En informasjonsbrosjyre til klinikere i alle foretak er utarbeidet.

I insidensdelen er det startet registrering og inklusjon av pasienter som kommer til sin første behandling for psykose, ved alle studiestedene. Videre legger vi opp til følgende fremdrift 2012: Ny søknad for strategiske midler psykisk helse sendt 1. desember 2011. Tildelingsbare midler er ca. 5 mill. (svar forventes februar 2012). Det regionale nettverk i klinisk psykoseforskning har tilgjengelige midler til å støtte opp om treningstiltak, møter og annen infrastruktur i POP i 2011. Resterende midler for år 2011 søkes overført 2012. Det vil bli søkt videre finansiering via Extramidler mai 2012, sentrale forskningsmidler helse vest september 2012, samt andre relevante kilder for mulig forskningsfinansiering.

I intervensjonsdelen av studien er det planlagt oppstart 1.3.2012. En starter i februar 2012 med målrettede informasjonskampanjer rettet mot spesielle målgrupper som allmennleger og skolepersonell. Styringsgruppen har månedlige telefonmøter, lokale koordinatører har telefonmøter hver 14 dag.

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911679

## Bergen psykoseprosjekt 2

Prosjektansvarlig: **Erik Johnsen** (erij@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

---

### Bergen psykoseprosjekt 2

**Bergen psykoseprosjekt 2 har følgende formål: 1) å foreta en uavhengig sammenligning av effekter og bivirkninger av tre farmakologisk ulike antipsykotika, og 2) å koble genetiske/ andre biomarkører og hjernefunksjoner til observerte symptomer, effekter og bivirkninger for å utvide forståelsen av patologi ved schizofreni og andre lignende psykoser.**

Pasienter med aktiv psykose i rammen av schizofrenispektrumlidelse eller vrangforestillingslidelse er aktuelle for inklusjon i prosjektet, og blir etter informert samtykke randomisert til behandling med ett av 3 førstevalgs antipsykotiske legemidler i tablettform, og fulgt opp i 12 måneder med gjentatte tester. Pasienter med aktiv eller tidligere psykose, men der randomisering til ett av studiepreparatene ikke er aktuelt, blir etter informert samtykke inkludert i en observasjonskohort som blant annet skal representere en referansegruppe til randomiseringsgruppen. Tilsvarende inkluderes amfetaminbrukere uten psykose til kohorten som kontrollgruppe for pasienter med amfetaminutløst psykose. Helse Bergen HF er forskningsansvarlig institusjon, og prosjektet ledes fra Forskningsavdelingen i Psykiatrisk divisjon og BMH-senteret som har en stabil stab. I løpet av første halvdel av 2011 ble prosjektet godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, Vest-Norge (REK Vest) og av Statens legemiddelverk. Man har etablert en infrastruktur for pasientrekruttering og logistikk og rutiner for testing og utredning av pasienter i prosjektet, både klinisk og med avansert hjerneavbildning, EEG og genetiske prøver. Der er også etablert en egen forskningsbiobank for prosjektet. I løpet av 2011 har man videre inngått avtaler med Stavanger universitetssykehus og St. Olavs hospital, Trondheim universitetssykehus, om egen pasientinkludering til BP2 i disse regionene under ledelse av lokale prosjektledere. Et stort arbeid er også lagt ned i etablering av ny forskningsdatabase for prosjektet i samarbeid med Helse Bergen, Seksjon for IKT.

Pasientinkludering startet i oktober 2011, og har siden fungert etter planen. Norges forskningsråd bevilget ytterligere midler til prosjektet fra og med 2012, og man vil i løpet av årets første måneder utlyse stipendiatstillinger tilknyttet prosjektet. Prosjektet er enda så nyoppstartet at det så langt ikke foreligger publikasjoner eller andre forskningsresultater.

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911367

## Treatment resistant depression in bipolar disorder – a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy

Prosjektansvarlig: **Ute Kessler** (ute.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### ECT vs medikamenter ved terapieresistent bipolar depresjon

**Bipolar lidelse er ofte forbundet med et betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Medikamentell behandling har god effekt ved manier, men er mindre effektivt ved depressive episoder. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert multisenterstudie der vi sammenligner elektrokonvulsiv (ECT) og farmakologisk behandling ved terapieresistent bipolar depresjon.**

Bipolar lidelse er en affektiv lidelse, karakterisert ved gjentatte stemningssvingninger gjennom livet. Tilstanden er forbundet med økt risiko for suicid spesielt i depressive faser, betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Behandlingsalternativene og effekten av disse spesielt ved de depressive fasene er fortsatt utilstrekkelige for mange pasienter. Vi har derfor gjennomført en randomisert kontrollert studie der vi sammenlignet elektrokonvulsiv terapi (ECT) og medikamentell behandling ved terapieresistent bipolar depresjon.

ECT er en effektiv behandlingsmetode ved unipolare alvorlige depresjoner, og antas på bakgrunn av klinisk erfaring å være den mest effektive behandlingen ved bipolar depresjon som responderer dårlig på medikamenter. Det foreligger imidlertid ikke randomiserte kontrollerte sammenligninger av ECT og medikamentell behandling ved bipolar depresjon.

Sikkerheten ved ECT er godt dokumentert. Kognitive bivirkninger er vanlig i forbindelse med og like etter ECT behandling. Selv om det foreligger studier som viser at ECT ikke gir langvarige kognitive bivirkninger, er dette fremdeles ikke godt nok undersøkt.

Det er gjennom flere studier vist at det er holdepunkter for at inflammasjon kan knyttes til depresjon gjennom cytokinsystemet. Få studier har til nå undersøkt disse forholdene ved bipolar depresjon. I studien ble det inkludert 73 pasienter med alvorlig terapieresistent (definert som at to medikamentelle behandlingsalternativer er prøvd) bipolar depresjon. Pasientene ble randomisert til ECT eller til medikamentell behandling. Den medikamentelle behandlingen ble bestemt fritt av behandlende lege innenfor rammene av en internasjonal anerkjent medikament-algoritme.

Studien omfatter 3 delprosjekter:

1. Sammenligning av effekt på depresjonsdybde og funksjonsnivå av de to behandlingsformene.
2. Sammenligning av bivirkninger i de to behandlingsformene med vekt på kognitive forandringer like etter behandling og etter seks måneder. Vi bruker nevropsykologiske tester som er designet for repeterte målinger og som er egnet for en symptombelastet pasientgruppe.
3. Ulike studier har vist en aktivering av Cytokinsystemet både hos pasienter med vanlig tilbakevendende depresjon og ved bipolar depresjon. I denne studien av deprimerede bipolare pasienter undersøkes inflammasjonsprosesser ved inklusjon og etter gjennomført behandling.

Studien er en nasjonal multisenterstudie som utgår fra BRAIN (Bipolar Research And Innovation Network) og Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet). Alle pasientene er også inkludert i den pågående deskriptive BRAIN-studien.

### Status og framdrift

Inklusjonen startet våren 2008. Det var planlagt å inkludere 132 pasienter i løpet av 3 år. Vi avsluttet inklusjonen våren 2011 med 73 inkluderte pasienter. Pga. strukturelle endringer i akuttpsykiatrien i Bergen anså vi det som usannsynlig at en forlengelse av inklusjonsperioden ville ha ført til vesentlig flere inkluderte pasienter.

Etter avsluttet inklusjon av nye pasienter har hovedvekten av arbeidet siste året lagt på å publisere data fra baselinematerialet og BRAIN-studien. Det er få studier som undersøkte hvorvidt ECT eventuell kan gi langvarige kognitive bivirkninger. Derfor valgte vi å invitere de inkluderte pasientene til en ny kontroll 2 år etter inklusjonen. Kontrollundersøkelsene vil være avsluttet i 2013.

---

Alle som har bidratt med inklusjon av pasienter har fått tilbud om veiledning for selvstendige arbeider i ECT prosjektet og i samarbeid med den resterende del av BRAIN materialet. To kandidater har startet med organisert forskerutdanning (PhD) ved UiB i tilknytting til prosjektet. Helle Schøyen har publisert 3 artikler i peer-reviewed tidsskrifter. Schøyen og Kessler har presentert studien i ulike fora.

Studien er finansiert av bevilgninger fra Helse Vest, midler fra de deltagende sykehusavdelinger og fra Universitetet i Bergen, Universitetet i Oslo og NTNU.

## **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Schoeyen Helle K, Vaaler Arne E, Auestad Bjoern H, Malt Ulrik F, Melle Ingrid, Andreassen Ole A, Morken Gunnar  
Despite clinical differences, bipolar disorder patients from acute wards and outpatient clinics have similar educational and disability levels compared to the general population.  
J Affect Disord 2011 Jul;132(1-2):209-15. Epub 2011 mar 25  
PMID: 21440307

Schoeyen Helle K, Birkenaes Astrid B, Vaaler Arne E, Auestad Bjoern H, Malt Ulrik F, Andreassen Ole A, Morken Gunnar  
Bipolar disorder patients have similar levels of education but lower socio-economic status than the general population.  
J Affect Disord 2011 Mar;129(1-3):68-74. Epub 2010 sep 15  
PMID: 20832866

## **5 forskningspublikasjoner i 2011**

Schoeyen HK, Vaaler AE, Auestad BH, Malt UF, Melle I, Andreassen OA, Morken G  
Two representative samples of bipolar patients recruited from acute wards and outpatient clinics compared on educational level,  
Bipolar Disorders Vol 13, Supplem 1, juni 2011 s. 86. Nr.:P180

Schoeyen HK, Melle I, Sundet K, Aminoff SR, Hellvin T, Auestad B, Morken G, Andreassen OA  
Premorbid functioning, intelligence, and course of illness as predictors of occupational outcome in Bipolar Disorder  
Bipolar Disorders, submitted

Kessler U, Schoeyen H, Vaaler AE, Ødegaard KJ, Bergsholm P, Andreassen OA, Malt UF, Morken G, Hammar A, Sundet K  
Neurocognitive profiles in therapy resistant depressed bipolar disorder inpatients  
Frie foredrag, Psykiatriveka Stavanger, 23.3.2011

Kessler U, Hammar A, Schoeyen H, Morken G, Sundet K, Vaaler AE  
Impact of clinical parameters on neurocognition in therapy resistant depressed bipolar disorder inpatients  
Poster, DGPPN-Kongress 2011, Berlin

Kessler U, Vaaler AE, Schoeyen H, Oedegaard KJ, Bergsholm P, Andreassen OA, Malt UF, Morken G  
Pharmacological versus electroconvulsive therapy in treatment resistant bipolar disorder depression: study protocol of a RCT  
Ninth International Conference on Bipolar Disorder June 9-11, 2011, Pittsburgh, Pennsylvania, USA. Bipolar Disorders, June 2011, Volum 13, Suppl. 1, p 61

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911368

## TIPS III – rus og psykoser

Prosjektansvarlig: **Tor Kjetil Larsen** (tkmaclarsen@mac.com), Helse Stavanger HF

---

**I TIPS studien ved Stavanger Universitetssykehus startet en i august 2007 med inklusjon av pasienter med rusutløst psykose. En vil undersøke diagnostisk stabilitet. En vil videre se om det finnes biologiske, symptomatologiske, demografiske eller kognitive karakteristika som kjennetegner en slik utvikling, for på den måten å kaste lys over underliggende sårbarheter.**

En rekke studier har vist en klar sammenheng mellom rusmisbruk og utvikling av psykotiske lidelser. Cannabismisbruk er særlig undersøkt og står i flere studier som signifikant risikofaktor for utvikling av schizofrenispekter psykoser. Lite er kjent om forekomsten av rusutløst psykose, og denne studien vil en undersøke insidens av rusutløst første episode psykose i et definert opptaksområde, noe som ikke er gjort tidligere i Norge.

Caton viste i en studie at 25 % av pasienter med rusutløstpsykose ved screening senere utviklet schizofrenispekter psykose. Biologiske faktorer er og lansert som mulige markører slik som genetiske avvik og endringer i hjernesubstans. Sammenheng mellom slike markører og utviklingen fra rusutløst psykose til schizofrenispekter psykose vil kunne kaste lys over etiologiske prosesser.

Flere studier har funnet at rusmisbruk er en dårlig prognostisk faktor ved etablerte schizofrenispekter psykoser, men den eksakte mekanismen er fortsatt uklar. TIPS studien fant at av inkluderte pasienter med ikke-rusutløste tilstander oppfylte 23 % kriterier på narkotikamisbruk, 16 % på alkoholmisbruk og 13 % på "bruk av narkotika uten funksjonsnedsettelse" ved inklusjon. Oppfølging viste at gruppen med dårligst forløp symptomatologisk og funksjonsmessig var de som fortsatte å ruse seg etter inklusjon. Enkelte studier har vist at cannabisbrukere med schizofreni har bedre prognose spesielt på kognitive og negative symptomer og funksjonsnivå. Videre viser studier sammenheng mellom cannabisbruk, nevrokognisjon og schizofreni (Løberg & Hugdahl, 2009). Disse funnene understreker viktigheten av videre forskning på rusinduserte psykoser slik at en kan bedre behandling, forebygging og forløp for disse pasientene.

TIPS II studien utvidet sine inklusjonskriterier i august 2007 til også å omfatte pasienter med rusutløst psykose for oppfølging over fem år. (Vi kaller denne utvidelsen for TIPS III studien). Forskningsspørsmålet vil være å undersøke diagnostisk stabilitet, det vil si hvor mange av pasientene med initial diagnose rusutløst psykose drifter over i en psykotisk lidelse i det schizofrene spektrum. En vil videre se om det finnes biologiske, symptomatologiske, demografiske eller kognitive karakteristika som kjennetegner en slik utvikling, for på den måten å kaste lys over underliggende sårbarheter.

### Involverte forskningsmiljøer

Studien vil fortsatt inngå som standard del av det etablerte TIPS prosjektet. TIPS III samarbeider også med KORFOR, som er Regionalt Kompetansesenter for Rusmiddelforskning i Helse Vest, med leder Sverre Nesvåg. KORFOR avsatt midler til finansiering av 1 PhD kandidat i Bergen som vil gjennomføre en studie på amfetaminutløste psykoser. I løpet av 2009 har en også inngått samarbeid med Haukeland Universitetssykehus ved overlege Erik Johnsen og med førsteamanuensis Else Marie Løberg for å inkludere pasienter fra Bergensregionen. Internasjonalt samarbeider TIPS III med professor Thomas McGlashan (Yale Psychiatric Institute) og professor Patrick McGorry fra University of Melbourne, Australia. Det er etablert et samarbeid med Tematisk Område Psykose TOP gruppen (Helse Sør-Øst) v. Professor dr. med. Ole Andreassen for innsamling av biologisk materiale.

### Design

Prosjektet er en prospektiv studie på førstegangs psykoser i de opptaksområder i Helse Vest som inngår i studien (Helse Fonna, Helse Bergen (f.o.m. 2010) og Helse Stavanger). Pasientene inngår i en naturalistisk oppfølgingsstudie over 1,2 og 5 år. Vi inkluderer pasienter i alder 15-65 år, i en periode på 4 år (medio 2007- medio 2012), og sammenlikner dem som får diagnose rusutløst psykose med primær psykose.

### Status og framdrift

i Helse Stavanger er ass lege Melissa Weibel knyttet til studien i D-stilling. Helse Fonna startet inklusjon fra januar 2008. 20 % stilling for lokal utreder lønnes fra studien. I Helse Bergen HF er inklusjon startet i 2011, det lønnes 50 % prosjektmedarbeider fra studien. Pr 31.12.2011 er 455 pasienter utredet, 148 har samtykket til inklusjon i studien fra Helse Stavanger og Helse Fonna. Abstract ble presentert ved International Congress on Schizophrenia Research, Colorado Springs, USA, April 2011.

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Joa, I. Weibel M., Johannessen, J. O Hegelstad, W. Langeveld, J. and Larsen. T.  
SUBSTANCE MISUSE AND FIRST EPISODE PSYCHOSIS, A STUDY OF ASSOCIATED RISKS  
schizophreniabulletin.oxfordjournals.org at SWETS - Trusted Agent Gateway - OUP on April 11, 2011

## Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet)

Prosjektansvarlig: **Anders Lund** (anders.lund@psyk.uib.no), Helse Bergen HF

---

**Det har vært et produktivt år for MoodNet som hittil har støttet femten interessante og varierte prosjekter. Det har vært stor interesse for å søke om stipendmidler og vi ser frem til mange spennende og viktige publikasjoner de kommende årene.**

Høsten 2011 fikk de tre forskningsnettverkene ros for sitt arbeid så langt, og det ble besluttet å forlenge finansieringen ut 2014.

Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet) er forankret i Helse Bergen HF og prof. Anders Lund er faglig leder og Stine Hauge er adm. leder. Sistnevnte var i permisjon frem til 1. september 2011, og Charlotte A. Jevne vikarierte for henne som forskningskoordinator fra 1. september 2010 til juni 2011. Siden oppstarten i februar 2007 har det vært en jevn økning både i antall medlemmer og antall publikasjoner kreditert MoodNet. I juni ble det arrangert et nettverksmøte i samarbeid med Norsk selskap for bipolare lidelser med både nasjonale og internasjonale foredragsholdere.

Foruten ledelsen består nettverksstyret av en brukerrepresentant og representanter fra alle fire helseforetak (Oddbjørn Hove ble ny representant for Helse Fonna i 2011) og Universitetet i Bergen (Åsa Hammar ble ny representant i 2011). Styret møtes ca. annenhver måned.

MoodNet har så langt støttet følgende prosjekter:

- "Terapieresistent depresjon ved bipolar lidelse – en randomisert kontrollert studie av elektrokonvulsiv behandling (ECT)" v/ overlege Ute Kessler / Ketil Ødegaard, Helse Bergen HF, og førsteamanuensis Gunnar Morken, NTNU
- "Subjective experiences of recovery in mood disorders – An empirical investigation within the framework of user involved research" v/ PhD-kandidat og psykolog Marius Veseth, Helse Bergen HF. Tilknyttet medforskergruppen i brukerinvolvert forskning.
- "A whole genome association study of bipolar disorder and comorbid migraine: Analysis from the NIMH Bipolar Genome Study (BIGS) and replication analyses in a Norwegian sample of patients with ADHD" v/ førsteamanuensis og overlege Ketil J. Ødegaard, Helse Bergen HF
- "Regulation of emotion in children with ADHD – A longitudinal study" v/ forsker Kerstin von Plessen, UiB
- "Cerebral glucose metabolism; insulin, chromium, manganese and vanadium in patients suffering from unipolar or bipolar depressive disorder" v/ post.doc. Øivind Hundal, Apotekene Vest HF og Helse Bergen HF
- "Astrogliaspesifikke markører i prefrontale områder hos bipolare, deprimerte pasienter som skal gjennomgå ECT-behandling" v/ post.doc. Øivind Hundal, Apotekene Vest HF og Helse Bergen HF
- "Longitudinal studies of major depressive disorder and cognitive functioning, cortisol and emotional information processing: predictors for relapse?" v/ førsteamanuensis Åsa Hammar, UiB
- "Arbeid og psykisk helse – kvalitative studier av brukeres og helsepersonells erfaringsbaserte kunnskaper" v/ Liv Grethe Kinn, Helse Bergen HF
- "Vaskulær sykdom, autonom svikt og depresjon ved mild demens" v/ seksjonsoverlege Hogne Sønnesyn, Helse Stavanger HF
- "Depression in mild dementia: Frequency and brain correlates" v/ Friederike Fritze, Helse Stavanger HF
- "Depression in neurodegenerative disorders" v/ post.doc Uwe Ehrh
- "Søvn og depresjon i svangerskap og barsel" v/ post.doc Signe K. Dørheim, Helse Stavanger HF
- "Korleis er behandlingslina i psykisk helsevern nyttig for tilfriskning? -brukar- klinisk- og administrativt perspektiv på organiseringa av psykisk helsevern" v/ PhD Eva Biringer, Helse Fonna HF

- "Pharmacogenomics of Mood Stabilizer response in Bipolar Disorder" v/ forskingssjef Ketil J. Ødegaard, Psykiatrisk divisjon, Helse Bergen HF
- "Virtuell mørketerapi som tilleggsbehandling ved akutt mani" v/ Anders Lund og Tone E. G. Henriksen, Helse Fonna HF

Søknadsproduksjonen i MoodNet er god; for 2011 kom det inn åtte søknader om strategiske forskningsmidler hvorav fem kunne sendes videre til ekstern vurdering. Av disse ble samtlige prosjekter tildelt midler, totalt 1 425 000. MoodNets ekspertgruppe har understreket at kvaliteten på søknadene har vært økende og holder et høyt nivå.

I 2011 ble det delt ut ett 3-måneders stipend og to 50 % postdoktorstipend, hvorav det ene ble avsluttet sommeren 2011. MoodNet har de siste årene oppfordret til ferdigstilling av prosjekter gjennom tildeling av stimuleringsmidler gjennom en forenklet søkeprosess, i tillegg til at det er delt ut midler til konferansedeltakelse. Vi venter en økning i antall artikler kreditert MoodNet i løpet av de neste årene som et resultat av disse tildelingene.

Se [www.helse-bergen.no/moodnet](http://www.helse-bergen.no/moodnet) for mer informasjon!

### 6 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Sørensen Lin, Plessen Kerstin J, Lundervold Astri J  
The Impact of Inattention and Emotional Problems on Cognitive Control in Primary School Children.  
J Atten Disord 2011 Aug. Epub 2011 aug 23  
PMID: 21862697

Dramsahl Margaretha, Westerhausen René, Haavik Jan, Hugdahl Kenneth, Plessen Kerstin J  
Cognitive control in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.  
Psychiatry Res 2011 Aug;188(3):406-10. Epub 2011 mai 6  
PMID: 21549433

Schoeyen Helle K, Birkenaes Astrid B, Vaaler Arne E, Auestad Bjoern H, Malt Ulrik F, Andreassen Ole A, Morken Gunnar  
Bipolar disorder patients have similar levels of education but lower socio-economic status than the general population.  
J Affect Disord 2011 Mar;129(1-3):68-74. Epub 2010 sep 15  
PMID: 20832866

Oedegaard Ketil Joachim, Riise Trond, Dilsaver Steven C, Lund Anders, Akiskal Hagop S, Fasmer Ole Bernt, Hundal Øivind  
A pharmaco-epidemiological study of migraine and antidepressant medications: complete one year data from the Norwegian population.  
J Affect Disord 2011 Mar;129(1-3):198-204.  
PMID: 20889212

Schoeyen Helle K, Vaaler Arne E, Auestad Bjoern H, Malt Ulrik F, Melle Ingrid, Andreassen Ole A, Morken Gunnar  
Despite clinical differences, bipolar disorder patients from acute wards and outpatient clinics have similar educational and disability levels compared to the general population.  
J Affect Disord 2011 Jul;132(1-2):209-15. Epub 2011 mar 25  
PMID: 21440307

Oedegaard Ketil J, Dilsaver Steven C, Hundal Oivind, Riise Trond, Lund Anders, Akiskal Hagop S, Fasmer Ole B  
Are migraine and bipolar disorders comorbid phenomena?: findings from a pharmacoepidemiological study using the Norwegian Prescription Database.  
J Clin Psychopharmacol 2011 Dec;31(6):734-9.  
PMID: 22020352

### 9 forskningspublikasjoner i 2011

Kinn, Liv Grethe , Holgersen, Helge , Borg, Marit and Fjær, Svanaug  
Being candidates in a transitional vocational course: experiences of self, everyday life and work potentials  
Disability & Society, 26: 4, 433 — 448

Schmid, M., Strand, M., Årdal, G. Lund, A. & Hammar, Å.  
Specific impairment in inhibition and semantic fluency in a follow up study of recurrent Major Depression.  
Archives of Clinical Neuropsychology. doi:10.1093/arclin/acr048isst

Hammar, Å., Isaksen, L., Schmid, M., Årdal, G., & Strand, M.  
MDD patients show intact memory performance when given optimal conditions.  
Applied Neuropsychology, 18: 191-196, doi: 10.1080/09084282.2011.595445

Hammar, Å., Strand, M., Årdal, G., Schmid, M., Lund, A. & Elliott, R.  
Testing the cognitive effort hypothesis of cognitive impairment in major depression  
Nordic Journal of Psychiatry. Feb;65(1):74-80. Epub 2010 Jun 21., doi: 10.3109/08039488.2010.494311

Årdal, G & Hammar, Å



Is impairment in cognitive inhibition in the acute phase of Major Depression irreversible? Results from a 10 year followup study  
Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice, 84, 141-150. doi: 10.1348/1 47608310X502328

Fritze F, Ehrh U, Hortobágyi T, Ballard C, Aarsland D.

Depressive symptoms in Alzheimer's disease and Lewy body dementia: A One-Year Follow-up study.  
Dement Geriatr Cogn Disord. Accepted august 10, 2011.

Veseth, M., Binder, P. E., Borg, M., & Davidson, L.

Toward caring for oneself in a life of intense ups and downs. A reflexive-collaborative exploration of recovery in bipolar...  
Qualitative Health Research. doi: 10.1177/1049732311411487

Sørensen L, Plessen KJ, Nicholas J, Lundervold AJ

Is behavioural dysregulation in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder is aggravated by comorbid anxiety disorder  
Journal of Attention Disorders. Jan;15(1):56-66

Sundfør, Bengt

På skolebenken – I forskerskolen

Tidsskrift for psykisk helsearbeid, vol. 8, 1/2011

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911607 og 911435

## Regulering av følelser hos barn med ADHD – en longitudinell studie

Prosjektansvarlig: **Kerstin von Plessen** (kerstin.plessen@rbup.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

**I denne longitudinelle studien undersøker vi evnen til å regulere følelser hos 30 barn med ADHD i aldersgruppen 8-11 år som får behandling på Poliklinikkene i Helse-Bergen. Barna med ADHD skal sammenlignes med 30 kontrollbarn som vi har rekruttert via skolene i samme opptaksområdet. Ved tidspunkt for etterundersøkelsen vil barna være 10-13 år.**

### Hypotese undersøkelsestidspunkt 1

Ved første undersøkelsestidspunkt vil barn med ADHD vise signifikante forskjeller i hjerneaktiveringen i forhold til kontrollbarn når de løser oppgaver som involverer følelser og som fremkaller nevronal aktivering i både amygdala og prefrontal korteks. Det forventes en redusert aktivering i prefrontal korteks i ADHD gruppen som går parallell med en nedsatt evne til å kontrollere følelser i deres dagligliv.

### Hypotese undersøkelsestidspunkt 2

Etter to år vil barn med ADHD vise en parallell utvikling med kontrollbarn når det gjelder forbedret regulering av følelser, men de vil fremdeles være forsinket i forhold til kontrollbarn når det gjelder evnen til å styre sine følelser både i sin adferd og målt med nevrobiologiske korrelater (prefrontal aktivering hos barn med ADHD sammenlignet med kontrollbarn 2 år etter første undersøkelsestidspunkt).

Barna går gjennom en omfattende klinisk kartlegging som involverer et diagnostisk intervju, samt en dimensjonal kartlegging av ADHD symptomer, angstsymptomer og kartlegging av deres evne til å regulere sine følelser. I tillegg samler vi inn DNA for å gjennomføre genetiske analyser, som vil inkludere case-control assosiasjonsundersøkelser av etablerte kandidatgener relevante for serotoninmetabolisme. Barna blir testet med nevropsykologiske tester, som kartlegger generelt evnenivå samt evnen til konsentrasjon, inhibisjon og regulering av følelser under oppgaver som krever konsentrasjon. Ved hjelp av MR avbildning, undersøker vi hjernemorfologi (volumopptak) og kartlegger hjerneaktivering (fMRI). Mens fMRI opptakene foregår løser barna ren kognitive oppgaver (Flanker task) og oppgaver som i tillegg involverer regulering av følelser (se på angstfulle og lykkelige ansikter på skjermen mens de gjennomfører oppgaver som krever konsentrasjon). I tillegg undersøkes barna med EEG/ERP med de samme oppgavene som i MR scanneren, for å kunne sammenholde informasjonen fra begge undersøkelsesmetodene. Etter to år vil vi gjenta undersøkelsen. Dette vil gi oss muligheten til å kartlegge utviklingen på forskjellige områder (klinisk, nevropsykologisk og med hjelp av hjerneavbildning) med hensyn til regulering av følelser i denne pasientgruppen og videre vil resultatene sammenholdes med en kontrollgruppe.

Prosjektgruppen har i 2011 fortsatt med å rekruttere og undersøke pasienter i henhold til første undersøkelsestidspunkt. Til slutten av 2011 var det undersøkt 30 barn med ADHD, 16 barn med TS og 35 kontrollbarn. Vi regner med å avslutte inklusjon i starten av 2012. Kontrollene er rekruttert via lokale skoler og oppslutning og interesse for prosjektet har vært bra både ved skoler og de respektive BUP.

### 5 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Sørensen Lin, Plessen Kerstin J, Nicholas Jude, Lundervold Astri J  
Is behavioral regulation in children with ADHD aggravated by comorbid anxiety disorder?  
J Atten Disord 2011 Jan;15(1):56-66. Epub 2010 jan 13  
PMID: 20071639

Sørensen Lin, Plessen Kerstin J, Lundervold Astri J  
The Impact of Inattention and Emotional Problems on Cognitive Control in Primary School Children.  
J Atten Disord 2011 Aug. Epub 2011 aug 23  
PMID: 21862697

van Maanen Leendert, Brown Scott D, Eichele Tom, Wagenmakers Eric-Jan, Ho Tiffany, Serences John, Forstmann Birte U  
Neural correlates of trial-to-trial fluctuations in response caution.  
J Neurosci 2011 Nov;31(48):17488-95.  
PMID: 22131410

Allen Elena A, Erhardt Erik B, Wei Yonghua, Eichele Tom, Calhoun Vince D  
Capturing inter-subject variability with group independent component analysis of fMRI data: A simulation study.  
Neuroimage 2011 Oct. Epub 2011 okt 14  
PMID: 22019879

Forstmann Birte U, Wagenmakers Eric-Jan, Eichele Tom, Brown Scott, Serences John T  
Reciprocal relations between cognitive neuroscience and formal cognitive models: opposites attract?  
Trends Cogn Sci 2011 Jun;15(6):272-9. Epub 2011 mai 24  
PMID: 21612972

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911608

## **A transdiagnostic approach to anxiety, depression and CFS/ME: Biological markers, psychological features and treatment effects**

Prosjektansvarlig: **Bjarte Stubhaug** (bjarte.stubhaug@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

---

### **Inklusjon av deltakere har tatt lengre tid enn antatt, og antall pasienter er foreløpig ikke stort nok til dataanalyse og publisering.**

Studien er påbegynt, men inklusjon av deltakere har tatt lengre tid enn antatt, og antall pasienter er foreløpig ikke stort nok til dataanalyse og publisering. Pasienter blir fortløpende inkludert, og behandlingsresultat inklusiv etter-u.s. 3 måneder og 1 år blir gjennomført.

Studien blir gjennomført i henhold til søknad, intervensjon skjer etter protokoll, der pasienter med kronisk utmattelsessyndrom og myalgisk encephalopati utgjør hovedgruppe. Inklusjon er avhengig av henviste pasienter fra fastleger og sykehusavdelinger, og diagnosegrupper generalisert angst og tilbakevendende depresjon synes å bli henvist i større grad til psykiatriske poliklinikker enn til vår praksis og studie. Dette utgjør ikke noe problem utover at det tar lengre tid å få inkludert stort nok antall pasienter i alle diagnosegrupper.

Vi vil vurdere evt samarbeid med psykiatriske poliklinikker for å øke antall pasienter henvist og samarbeide om transdiagnostiske studiegrupper. Data blir samlet inn fortløpende og blir aggregert i en felles database, og vil bli analysert samlet når vi har tilstrekkelig stort nok antall pasienter. Kvaliteten på dataen vil være uavhengig av tidspunkt de er innsamlet på, de vil utgjøre pre- og post-intervensjonsdata, samt data fra etter-undersøkelser (3 mnd. og 1 år). Instrumenter og resultatmål vil være de samme og uavhengig av tid.

Ubrukte midler til prosjektet blir søkt overført 2012. Midler vil gå til dekning av driftsutgifter i prosjekt, og hoveddel til lønn for forsker (lege/psykolog) som kan gjennomføre siste del av studien, med dataanalyse og publiseringsarbeid.

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911437

## **Subjective experiences of recovery in mood disorders: an empirical investigation within the framework of user involved research**

Prosjektansvarlig: **Marius Veseth** (Marius.Veseth@gmail.com), Helse Fonna HF

---

### **Bedringsprosesser ved bipolare lidelser**

**Forskningsprosjektet er en samarbeidsbasert kvalitativ studie om vekst og bedringsprosesser ved bipolare lidelser.**

Prosjektets sentrale mål er å undersøke og drøfte hva som bidrar til bedring og positiv utvikling ved bipolare lidelser. Det søkes å ta høyde for at brukere av de psykiske helsetjenestene har erfaringskunnskap og førstehåndskompetanse som kan gi viktige bidrag til denne forskningen gjennom at en medforskergruppe på tolv personer med levde erfaringer fra det å slite med en stemningslidelse så vel som fra det å bli bedre har tatt del i utvikling av forskningsspørsmål, forberedelser til datainnsamling og i tolkning av funn.

Prosjektet består av to delstudier. I den første ble 13 personer som rapporterer å ha opplevd bedring i forhold til en bipolar lidelse intervjuet omkring sine erfaringer med vekst og utvikling ved denne type helseplager. I den andre ble 12 erfarne terapeuter intervjuet omkring deres opplevelser av å arbeide mot bedring sammen med personer som sliter med slike alvorlige stemningslidelser. Det er i tillegg lagt vekt på å utvikle kunnskap og metode for brukermedvirkning i forskning på psykisk helsefeltet gjennom prosjektarbeidet.

Prosjektet har publisert en artikkel omkring personers egne aktiviteter for å få det bedre. Denne er basert på første delstudie. Funnene indikerer at det å håndtere ambivalens om å gi slipp på maniske tilstander er en sentral utfordring for bedring. Deltakerne i intervjustudien beskrev å møte denne utfordringen gjennom å bli klar over signaler fra en selv og andre på at en nærmet seg en manisk tilstand, samt ved å finne noe meningsfullt å holde seg fast i under intense opp- og nedturer. Bedring beskrives her som å omhandle å finne måter å ta vare på seg selv på.

Det er videre innsendt vitenskapelig artikkel omkring hvordan det oppleves å oppdage at man sliter med en bipolar lidelse. Også dette arbeidet er basert på første delstudie og drøfter førstepersonsperspektivet i det å finne ut at man sliter med alvorlige psykiske helseplager. Videre er det innsendt artikler omkring betydningen av jobb og arbeidsliv i forhold til bedring ved bipolare lidelser, hvordan medforskergruppen har opplevd egen deltakelse i prosjektet, så vel som teoretisk arbeid omkring brukermedvirkning i forskning på psykisk helsefeltet.

Prosjektet forventes å avsluttes i løpet av 2012 hvorpå det vil bli brukt tid på formidling og publisering av funn fra andre delstudie.

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911676

## **Pharmacogenomics of Mood Stabilizer response I Bipolar Disorder**

Prosjektansvarlig: **Kjetil Ødegård** (keti@haukeland.no), Helse Bergen HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

---

**This study is an international, NIMH sponsored, multicenter prospective clinical trial of medication response conducted by the PGBD (Pharmacogenetics of Bipolar Disorder) to identify genes that predict moodstabilizer response by genome-wide association analyses.**

Clinical trial: Pharmacogenomic prospective non-randomized open trial of lithium and valproate. Eudract number: 2010-023740-32. Approved Regional Ethics Committee South-East C:11-04-2011. Approved Statens legemiddelverk (SLV): 18-05-2011. Principle Investigator Norway: Ketil J. Oedegaard, Health-Bergen, Norway. Principle Investigator International: John R. Kelsoe, USCD, USA. Study Period: 2011-2016. Total Number of Patients to be included: 800. Total Patients Enrolled Norway 31.12.2011: 7. Total Patients Enrolled International 31.12.2011: 90

Bipolar Disorder (BD) is a serious common psychiatric disorder with a relapsing and remitting course. Patients experience swings of mood from mania with symptoms of excitation, euphoria, increased activity and risk taking, to depression with sadness, apathy, anergy and anhedonia. It affects 1-3% of the population and consumes a substantial portion of annual mental health care expenditures. Psychosis can occur in either phase and 17% suicide at some point in their lives.

The cornerstone of clinical management is stabilization and prophylaxis using one of several mood stabilization agents whose function is to prevent both mania and depression. Lithium was the first mood stabilizing medication identified, and remains the gold standard of treatment with the strongest data for both efficacy and reduction of suicide. Patients have a wide range in response to these different agents and it is a common clinical experience to try several of them only to find a robust response to one agent. This heterogeneity of response is supported by data arguing that different clinical presentations are associated with response to different agents. Clinically there is a great need for tools to aid the clinician in selection of mood stabilizers. Currently, this is a trial and error approach with each trial requiring 3-6 months and several trials of different medications frequently required. A DNA test that provided a probabilistic predictor of response to different mood stabilizers could shorten the process of medication optimization by years with a corresponding reduction in patient suffering and suicidal risk. Towards that end, this study will be conducted as a 10 site clinical trial in which 800 subjects will be stabilized on lithium over 3 months and then followed for 2 years in order to document relapses. Genotypes at 1M SNPs will be correlated with time to relapse using survival methods.

In 2011 the study was approved by REK and SLV and a total of 90 patients have been enrolled. The startup meeting in Norway was held in Bergen in June 2011 where the international PI and national collaborators participated with study related lectures to initiate local clinicians to identify subjects for study enrollment.

Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt 911507

## **A Whole Genome Association Study of Bipolar Disorder and Co-morbid Migraine: Analyses from the NIMH Bipolar Genome Study (BIGS) and Replication Analyses in a Norwegian Sample of Patients with ADHD**

Prosjektansvarlig: **Ketil Ødegaard** (keti@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

**This project is an ongoing collaboration between the NIMH funded Bipolar Genome Survey (BIGS) in the US and the KG Jebsen center for neuropsychiatric research in Norway, to study the comorbidity between Bipolar Disorder, migraine and ADHD.**

Migraine and Bipolar Disorder (BPAD) are clinically heterogeneous disorders of the brain with a significant, but complex, genetic component. Epidemiological and clinical studies have demonstrated a high degree of co-morbidity between migraine and BPAD. Over the last 3 years we have conducted the first genetic studies examining this well characterized co-morbidity in a genome-wide linkage study using the NIMH Bipolar Genetics Initiative wave 4 data set, and in two whole genome association study using the BIGS dataset.

The purpose has been to study the genetic underpinning of the migraine/BPAD phenotype in genome-wide association studies (GWAS) over 3 years from 2009 to 2011 (BIGS: 4000 patients from three separate dataset: GAIN, TGEN1 and TGEN2) and examine if genetic findings from these samples may be replicated in a Norwegian ADHD/control sample that has been assessed for migraine headaches. So far we have conducted a GWAS on the migraine/BPAD phenotype in the first dataset (GAIN), and positively replicated the best finding from GAIN in the Norwegian ADHD sample (Published in Genes Brain Behaviour in 2010). This year we have presented the data from a second GWAS analyses as a poster at the world conference of psychiatric genetics, where we have been able to demonstrate, with genome-wide significance, an association with the gene Neurobeachin. This is a novel finding, implicating for the first time that this gene may play a role in the pathophysiology of Bipolar Disorder and/ or migraine headaches. In addition, we have published several other papers from the KG Jebsen sample and from the Bipolar-migraine comorbidity studies performed by this research group. The study is ongoing, as all data from the TGEN 2 sample have yet not been analyzed.

### **4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Landaas E T, Johansson S, Halmøy A, Oedegaard K J, Fasmer O B, Haavik J  
Bipolar disorder risk alleles in adult ADHD patients.  
Genes Brain Behav 2011 Jun;10(4):418-23. Epub 2011 feb 18  
PMID: 21276201

Oedegaard Ketil Joachim, Riise Trond, Dilsaver Steven C, Lund Anders, Akiskal Hagop S, Fasmer Ole Bernt, Hundal Øivind  
A pharmaco-epidemiological study of migraine and antidepressant medications: complete one year data from the Norwegian population.  
J Affect Disord 2011 Mar;129(1-3):198-204.  
PMID: 20889212

Fasmer Ole Bernt, Halmøy Anne, Oedegaard Ketil Joachim, Haavik Jan  
Adult attention deficit hyperactivity disorder is associated with migraine headaches.  
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2011 Dec;261(8):595-602. Epub 2011 mar 11  
PMID: 21394551

Oedegaard Ketil J, Dilsaver Steven C, Hundal Oivind, Riise Trond, Lund Anders, Akiskal Hagop S, Fasmer Ole B  
Are migraine and bipolar disorders comorbid phenomena?: findings from a pharmacoepidemiological study using the Norwegian Prescription Database.  
J Clin Psychopharmacol 2011 Dec;31(6):734-9.  
PMID: 22020352

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Oedegaard KJ, Johansson S, Greenwood TA, Fasmer OB, Akiskal HS, BIGS, Haavik J, Kelsoe JR  
A Genome-wide Association Study of Bipolar Disorder and Co-morbid migraine: Reporting association with the gene Neurobeachin  
Abstract book: World Conference for Psychiatric Genetics, Washington, September, 2011.

Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt 911589

## **Oppmerksomhetstrening i behandling av benzodiazepin-avhengige**

Prosjektansvarlig: **Are Blomhoff** (are.blomhoff@betanien.no), Hospitalet Betanien

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

---

**The project aims to explore mindfulness based intervention, with patients addicted to benzodiazepines. Patients in a groupsetting will be offered an 8 week mindfulness based relapse program. Baseline measures are compared with post-completion measures, and participants are interviewed about their experience of the intervention after completion.**

Forskningsprosjektet tar sikte på å undersøke om Mindfulness Based Relaps Prevention (MBRP) er nyttig som intervensjon i behandling av legemiddelavhengighet. Prosjektet er knyttet opp til Hospitalet Betanien, DPS.

I 2012 ble forberedelsene til rekruttering av en gruppe personer med legemiddelavhengighet satt i gang. Det tok noe lengre tid enn planlagt å rekruttere deltakere til kurset. Kurset ble holdt i Betanien VOP sine lokaler. Kursholderne har begge gjennomført MBRP instruktør opplæring.

I august ble det startet opp en gruppe av 8 personer. På et orienteringsmøte i forkant av Mindfulnesskurset gjennomførte forsøkspersonene den planlagte pretesten. Fire personer falt fra av ulike grunner. Fire fullførte og det ble gjort en posttest med samme kartleggingsverktøy som pretesten. Videre ble det gjort kvalitativt intervju på disse fire personene. Intervjuene ble utført av personer som ikke er involvert i prosjektet på annen måte, men som er kjent med kvalitativ intervjuetodikk. Personer uavhengig av prosjektet ble leid inn for å transkribere intervjuene. De ble ferdig i januar 2012. Databearbeiding er i gang men det er for tidlig å si noe om funn fra denne første gruppen. I mars starter rekruttering av deltakere til nytt kurs for våren 2012. Det planlegges også en gruppe høsten 2012. Det siste året (2013) vil gå til databearbeiding og artikkelskriving.



Strategiske midler - rus, dr.grad stipend 911529

## Familieinvolvering i rusbehandling

Prosjektansvarlig: **Kjersti Egenberg** (kjersti.egenberg@ras.rl.no), Rogaland A-senter

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

**Tema for doktorgradsprosjektet er familieorientert rusbehandling, og hvordan innretningen på behandlingen virker inn på opplevde endringsprosesser i de nære relasjonene og i forhold til rusproblematikken.**

Studien vil ta utgangspunkt i pasienter, pårørendes og terapeuters historier om virkningen av behandling, med erfaringer fra henholdsvis separate løp (individuelt rettet arbeid) og integrerte løp (der familierterapi inngår). Historiene, formidlet gjennom individuelle intervjuer og familieintervjuer, vil videre analyseres i lys av institusjonelle forutsetninger i behandlingssfæren og i familiesfæren. Rusbehandlingsinstitusjoner har sin praksis, sine strukturer, og sin måte å oppfatte og begrepsfeste familie på i behandling. Dette gir seg igjen uttrykk i hva behandlingsinstitusjonen tilbyr familien, enkeltvis som primærpasient eller pårørende, eller til familien som fellesskap. Familiemedlemmer på side, kommer til behandling med sine historier, sine behov og sine forestillinger om hvem de skal være for hverandre som familie i møte med behandling. I doktorgradsstudien er målsetningene å se nærmere på hvordan problemene og løsningene på disse problemene konstrueres i behandlingssfæren og i familiesfæren, og hvordan dette gjenspeiler seg i terapeuters, pasient og pårørendes historier om hvilken virkning behandlingen har fått.

Arbeidstittlen er "Konstruksjoner av problemer og løsninger i familieorientert rusbehandling. En studie av pasienters, pårørendes og terapeuters historier".

Prosjektet er inne i en eksplorerende fase i forhold til grunnleggende vitenskapsteoretiske og metodiske tilnærminger. Den konstruktivistiske tilsnittet på prosjektet er klarere definert. Først og fremst gjennom det metodiske grepet med å forholde seg både til pasient, pårørendes og terapeuters historier, innenfor den konkrete familiære og institusjonelle ramme. Familieintervjuet, som datainnsamlingsmetode, er utforsket teoretisk i lys av ulike vitenskapsteoretiske tradisjoner. Den konkrete datainnsamlingen startet høsten 2011.

Å benytte seg av et slikt design møter forskningsmessige utfordringer i forhold til å konkretisere og synliggjøre "social harm" for både den som drikker og for de rundt (Room et.al 2010: 1856) (Room 2000:107) . Gjennom prosjektet er det et mål å få ny kunnskap om dette. Det er også et mål i prosjektet å få ny kunnskap ved å koble data om familieorienterte behandlingsprosesser med begreper om familien som institusjon i det senmoderne samfunn, og kunnskap om hvordan institusjonens logikk i forhold til inkludering av familier i behandling, står i forhold til hvordan familien tenker om å bli inkludert.

Prosjektet kan i så måte både kategoriseres 1. som et behandlingsforskningsprosjekt ved en triangulering av perspektiver på virkninger av familieorientert rusbehandling, 2. som et forebyggingsprosjekt ved å gi kunnskap om skade på 3. part og brukererfaringer med forebygging/tidlig intervensjon, 3. som et familiesosiologisk prosjekt ved å gi kunnskap om familien som institusjon i dagens samfunn og 4. som et identitetsprosjekt ved å gi kunnskap om posisjoner og endring av disse innad i en familie i utvikling og avhjelping av problem.

Strategiske midler - rus, dr.grad stipend 911528

## Barn eksponert for rus i svangerskapet

Prosjektansvarlig: **Irene Elgen** (irene.elgen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

## Helse, utvikling hos barn eksponert for rus i svangerskapet

**Formålet med studien er å undersøke somatisk og psykisk helse hos barn som er eksponert for rusmidler i svangerskapet. Det vil for et utvalg av barna bli tilbudt en radiologisk undersøkelse av hjernen (f-MRI). Formålet er å se på sammenhengen mellom ruseksposisjon, barnets utvikling, miljø og hjerneorganisk dysfunksjon.**

Bakgrunn: Barn eksponert for rus i svangerskapet er i risiko for senere utviklingsforstyrrelser. Omfang og størrelse av dette er lite kjent i Norge.

Alkohol har en kjent teratogen effekt på fosteret. Det er knyttet mer usikkerhet til hvordan øvrige rusmidler påvirker fosteret, frem til nå har abstinens i nyfødtp perioden blitt oppfattet som hovedproblemet. Det er lite kunnskap om hvorvidt det forekommer langtidsfølger av ruseksponering i svangerskapet. Dyreforsøk og enkelte studier kan tyde på at bruk av opiater i svangerskapet påvirker barnets utvikling av hjernen.

I dette prosjektet skal vi undersøke somatisk og psykisk helse hos barn eksponert for rusmidler under svangerskapet. I tillegg kartlegge barnets behov for tiltak i hjem og skole, samt sosial status i form av hvor mange omsorgsbaser det enkelte barn har bodd i. Barn i aldersgruppen 4 – 14 år vil bli inkludert i studien.

For et utvalg av barna vil det bli tilbudt radiologisk undersøkelse av hjernen (f-MRI). Formålet er å se på sammenheng mellom ruseksposisjon, barnets utvikling, miljø og hjerneorganisk dysfunksjon.

Studien er kvantitativ. Sammenhengen mellom ruseksposisjon og utvikling vil bli målt ved hjelp av intervju/spørreskjema, klinisk undersøkelse, nevropsykologiske tester samt radiologisk undersøkelse (f-MRI).

I 2011 ble prosjektet godkjent fra Regional etisk komité for medisinsk forskningsetikk. Ved Barnekliviken, HUS, har mindre enn 200 barn fra 1996 frem til 2009 vært utredet vedr sequele etter eksposisjon av rus i svangerskap. Alle barnevernkontorer samt fosterforeldre i tillegg til biologiske foresatte er kontaktet skriftlig for samtykke. 120 har innvilget og deltatt. Barna er tilbudt en tverrfaglig klinisk medisinsk og nevropsykologisk undersøkelse. I undersøkelsen inngikk også utfylling av et spørreskjema, som kartlegger deres psykiske helse samt deres sosiale situasjon, som for eksempel hvem bor de med. I tillegg vil 30 barn tilbys til cerebral f-MR i 2012.

I 2012 blir innlegg av data samt artikkel skiving hovedfokus. i tillegg vil utvidelse av prosjektet skje med ny en PhD kandidat som vil se på barnas omsorgs situasjon da man nå har dokumentert mange av disse barna ved oppfølgingsstudiet var plassert i fosterhjem. Dette var for de fleste en ufrivillig omsorgsovertakelse.

Artikler utgått fra Barnekliviken, Haukeland Universitetssykehus vedrørende ruseksponering i svangerskapet:

1. Fosterskade ved alkoholbruk i svangerskap. Lægreid LM, Bruarøy S, Reigstad, H. Tidsskrift for norsk legeförening (nr 5/2007) [http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks\\_id=1147680](http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1147680)
2. Legemiddelassistert rehabilitering i svangerskapet: Konsekvenser for barna? Sandtorv L, Reigstad H, Bruarøy S, Elgen I, Lægreid LM. Tidsskrift for norsk legeförening (2009) [http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks\\_id=1800539](http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1800539)
3. Cognitive functioning in children prenatally exposed to alcohol and psychotropic drugs. Dalen K, Bruarøy S, Wentzel-Larsen T, Lægreid LM. Neuropediatrics. (2009) 40(4):162-7.
4. Complexity of foetal alcohol or drug neuroimpairments. Elgen I, Bruarøy S, Lægreid L. Acta Ped (2007) 96:1730-3
5. Lack of recognition and complexity of foetal alcohol neuroimpairments. Elgen I, Bruarøy S, Lægreid L. Acta Ped (2007) 96:(2) 237–241

Strategiske midler - rus 911521

## **Nettverk og stimuleringsmidler**

Prosjektansvarlig: **Espen Enoksen** (eaen@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

---

**I 2009 tildelte Helse Vest RHF Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest (KORFOR) oppgaven med å utforme, ta initiativ til igangsetting og koordinere et femårig rusforskningsprogram. Nettverk og stimuleringsmidlene skal benyttes til initiering og oppfølging av prosjekter i rusforskningsprogrammet.**

I 2011 er midlene blitt benyttet til igangsetting av følgende prosjekter: "Foreldre og barns rusmiddelbruk", "Fysisk aktivitet i startfasen av behandling for rusmiddelavhengighet - Fase 1", "Brukermedvirkning i forskning" og "Avhengighet, annerkjennelse og identitet".

"Foreldre og barns rusmiddelbruk" er en fordypning i internasjonal og nasjonal forskningslitteratur om foreldres innflytelse på ungdoms bruk av rusmidler med særlig fokus på alkoholrelaterte foreldreregler. Arbeidet skjer i regi av Avdeling for rusmedisin ved Haukeland Universitetssykehus.

"Fysisk aktivitet i startfasen av behandling for rusmiddelavhengighet - Fase 1" består av en litteraturstudie med sikte på internasjonal publisering, utarbeiding av prosjektprotokoll og forarbeid til søknad om post.doc stipend til Helse Vest innen fristen 15. september 2012. Høgskulen i Sogn og Fjordane er forskningsansvarlig institusjon.

"Brukermedvirkning i forskning" er et samarbeid mellom Universitetet i Stavanger ved HUSK og KORFOR. Personer med brukererfaring deltar som medforskere i forskningsprosjekt knyttet til KORFOR. De deltar også i prosjektutviklingsfasen for flere av prosjektene i rusforskningsprogrammet.

Prosjektet "Avhengighet, annerkjennelse og identitet" skjer i tilknytning til et overordnet tema for KORFOR som er identitetsendring på veien ut av avhengighet. I første fase er det under utvikling en litteraturstudie med sikte på internasjonal publisering og prosjektprotokoll. Rogaland A-senter er forskningsansvarlig institusjon.

Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt 911524

## Rus og depresjon - epidemiologi

Prosjektansvarlig: **Oddbjørn Hove** (oddbjorn.hove@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

---

**Alkoholrelaterte problemer utgjør en betydelig byrde i verden, og særlig i vestlige land. Dette prosjektet ønsker å se på alkoholkonsum og avholdenhet i forhold til helseutfall som psykiske lidelser, uføretrygd og mortalitet.**

Alkohol relaterte problemer utgjør en betydelig byrde verden over, og særlig i vestlige land. Det er godt kjent at overdrevent alkoholkonsum er assosiert med psykososiale problemer, mentale lidelser og somatisk sykdom. Mekanismene bak disse sammenhengene, særlig langs helse konsumspekteret fra avholdenhet til storkonsum, er i langt mindre grad forstått. Moderat alkoholkonsum har for eksempel blitt knyttet til lavere risiko for blant annet hjerte- og karlidelser, kreft og diabetes, sammenlignet med både høyt og lavt alkoholforbruk. Dette indikerer at alkohol kan være kurvilineært assosiert med viktige helseindikatorer. Man vet også mindre om hvordan moderat alkoholkonsum og avholdenhet henger sammen med psykiske lidelser, uføretrygd og mortalitet – alle sentrale dimensjoner i ett folkehelseperspektiv.

Følgende prosjekt ønsker derfor å undersøke sammenhengen mellom alkoholforbruk og avholdenhet i forhold til viktige helserelaterte mål som lettere psykiske lidelser (angst, depresjon), personlighetsforstyrrelser, uføretrygd og mortalitet. For samtlige av disse utfallene er målsettingen å undersøke hvordan assosiasjonen arter seg, samt mulige underliggende mekanismer eller felles forklaringsmekanismer.

Som design vil befolkningsbaserte undersøkelser både nasjonalt og internasjonalt bli benyttet i dette prosjektet. Både tverrsnitts- og lengdesnitts design vil bli benyttet, og vi vil ha mulighet til å undersøke en rekke kovariat (som for eksempel sosioøkonomisk status, generell fysisk og psykisk helse, fysisk aktivitet og sosialt nettverk), av relevans for problemstillingene.

Resultatene fra dette prosjektet så langt har vist at avholdspersoner eller personer med ett lavt alkoholkonsum har en generelt dårligere mental helse enn personer med ett moderat konsum. Dette gjelder særlig hos de som tidligere har konsumert alkohol. Grunnene til denne sammenhengen er ennå ikke avdekket, men relaterer seg trolig både til psykososiale og kulturelle mekanismer, samt det faktum at avholdsgruppen består av flere undergrupper, deriblant personer som har sluttet å drikke på grunn av dårlig helse eller et tidligere for høyt forbruk. Disse faktorene er derfor viktig å ta høyde for når man skal undersøke og tolke sammenhengen mellom alkoholkonsum og helseutfall.

Prosjektet har foreløpig munnet ut i 4 internasjonale publikasjoner:

Alcohol consumption, problem drinking, abstinence and disability pension award. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). Skogen JC, Knudsen AK, Mykletun A, Nesvåg S, Overland S. *Addiction*. 2012.

Skogen J C, Mykletun A, Ferri C P, Bebbington P, Brugha T, Coid J, Meltzer H, Stewart R Mental and personality disorders and abstinence from alcohol: results from a national household survey. *Psychol Med* 2010 Jul. Epub 2010 jul 21

Skogen Jens Christoffer, Overland Simon, Knudsen Ann Kristin, Mykletun Arnstein Concurrent validity of the CAGE questionnaire. The Nord-Trøndelag Health Study. *Addict Behav* 2010 Nov. Epub 2010 nov 27

Skogen, J C, Harvey, S, Henderson, M., Stordal, E & Mykletun, A Anxiety and depression among abstainers and low-level alcohol consumers. The Nord-Trøndelag Health Study. *Addiction*, 2009, 104, 1519-1529.

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Skogen Jens Christoffer, Overland Simon, Knudsen Ann Kristin, Mykletun Arnstein Concurrent validity of the CAGE questionnaire. The Nord-Trøndelag Health Study. *Addict Behav* 2011 Apr;36(4):302-7. Epub 2010 nov 27  
PMID: 21167648

---

Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt 911526

## Benzodiazepin-avhengighet og kognitiv fungering

Prosjektansvarlig: **Ola Jøsendal** (ola.joesendal@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

### Kognitiv funksjon hos pasienter som bruker benzodiazepiner regelmessig

**Pasienter som bruker benzodiazepiner regelmessig får ofte svekket kognitiv funksjon. Hovedtyngden av denne pasientgruppen er eldre personer. Prosjektet ønsker å gi mer kunnskap om hvordan denne svekkelsen varierer i ulike faser av behandlingsforløpet. Vi ønsker også å vite mer om sammenhengen mellom kognitiv funksjon og effekt av behandlingstiltak.**

Hensikten med prosjektet er å undersøke hvilke effekter langvarig, regelmessig bruk av benzodiazepiner har på kognitive funksjoner, hvilke endringer som oppstår eller vedvarer etter nedtrapping og seponering og hvor lenge slike endringer varer. Resultatene vil kunne ha klinisk betydning både for legens vurdering av indikasjon for slik medikamentell behandling (risikovurdering), informasjon til pasienter før iverksettelse av behandling, og informasjon i forbindelse med nedtrapping og/eller seponering. Dokumentert kunnskap om dette vil kunne bidra til bedre behandlingsrutiner ikke bare i helseregionen, men også nasjonalt og internasjonalt.

**Bakgrunn.** Benzodiazepinavhengighet er et problem som i dag omfatter en stor del av befolkningen. I gjennomsnittlig bruker 6,3 % av befolkningen en definert døgndose benzodiazepin per dag. Dette tilsvarer ca.60.000 pasienter i Helse Vest sitt opptaksområde. Det er grunn til å anta at dette er en relativt stabil gruppe, fordi det er en begrenset rekruttering og avskalling av slike pasienter. Det er ikke dokumentert positiv behandlingseffekt av langtids benzodiazepinbehandling, og det er derfor grunn til å tro at flertallet langtidsbrukere har problemer med å avslutte behandlingen/tablettinntaket pga. abstinenssymptomer. Vi har lite detaljkunnskap om bruksmønster og brukergrupper, men det er mulig å gi et generelt bilde.

**Gjennomføring.** Prosjektet vil rekruttere 150 pasienter over 50 år med minst et års regelmessig bruk av ett eller flere vanedannende legemiddel. Pasientene vil bli forsøkt motivert for nedtrapping og seponering av disse legemidlene, men det er ikke noen forutsetning for å delta i studien at de faktisk klarer å gjennomføre dette. Mange av disse vil også bruke andre legemidler og rusmidler som kan påvirke kognitiv funksjon. Noen av pasientene har aldersspesifikke endringer i hjernefunksjon eller nevrologiske tilstander som kan påvirke den kognitive funksjonen. Pasientene vil bli undersøkt med nevropsykologiske tester og mål for effekt av behandlingsintervensjoner innenfor rusbehandling. Målepunktene vil settes i tilknytning til pasientens behandlingsforløp, f.eks. før og etter nedtrapping av vanedannende legemidler, før og etter behandling med antidepressiva, før og etter behandling av hjerneorganisk sykdom. Målepunktene vil således variere i hyppighet fra hver uke til 4 ganger i året. Målingene vil i størst mulig grad bli gjort i pasientens naturlige miljø, det være seg hjemme, i behandlingstilstand eller omsorgsbolig. Pasientene vil bli fulgt over 3 år.

**Fremdrift.** En forskningsassistent er ansatt, og vil starte medio februar 2012, en beregner oppstart av prosjektet medio mars.

Prosjektets hensikt er uendret. Da det viste seg vanskelig å rekruttere tilstrekkelig antall pasienter i dette prosjektet, ble prosjektet omarbeidet til å omfatte en annen målgruppe og endret gjennomføring. Det vil ikke bli utført fMRI-undersøkelse av pasientene. Gjennomføringen er forøvrig identisk med protokollen for prosjektet "Executive functions in patients with substance use disorders: Effects on the course of treatment" som er organisert under KORFOR, der Egon Hagen er prosjektleder.

- Prosjektledelse: Overlege Svein Skjøtskift, Avdeling for rusmedisin, Haukeland universitetssjukehus.
- Referansegruppe: Seksjonsleder Arild Opheim, Avdeling for rusmedisin, Haukeland universitetssjukehus, Forsker Egon Hagen, KORFOR, Forskningsleder Sverre Nesvåg, KORFOR, Postdoc stipendiat Hilde Gundersen, Institutt for Samfunnsmedisinske Fag, universitetet i Bergen (ISF).
- Styringsgruppe: Forskningsleder Sverre Nesvåg, KORFOR, Avdelingsdirektør Ola Jøsendal, Avd. for rusmedisin

Strategiske midler - rus, dr.grad stipend 911617

## Amfetamin og psykose

Prosjektansvarlig: **Else-Marie Løberg** (else.marie.loeberg@psybp.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

## Amfetaminpsykose og nevrokognisjon

**Amfetamin og metamfetamin gir en høy risiko for psykoseutvikling, men vi vet lite om hvorfor noen utvikler psykose ved slikt misbruk. Kunnskap om dette vil ha betydning for forebygging og oppfølging av amfetamin-relaterte psykoser.**

Amfetamin (inkl. metamfetamin) er det illegale stoffet som gir flest akuttpsykiatriske innleggelse i Norge. Det er av stor klinisk nytteverdi å bedre forstå hvorfor noen utvikler en psykose ved amfetaminbruk, og hvorfor noen med rusindusert psykose utvikler en primærpsykose. Studien er utformet for å se om nevrokognitiv fungering har en sammenheng med utvikling av psykose ved amfetaminmisbruk, og om nevrokognitiv fungering har en sammenheng med hvilke pasienter med rusindusert psykose som utvikler en primærpsykose etter ett år.

Pasienter med rusindusert psykose vil følges opp med en omfattende klinisk utredning ved flere testtidspunkter i ett år. Slik kan vi se på endringer over tid, og i større grad se om nevrokognitiv fungering faktisk kan være en prediktor ift psykoseutvikling. Nevrokognitiv fungering vil bli undersøkt ved hjelp av nevropsykologiske tester og fMRI (Funksjonell Magnetresonanstomografi). Nevrokognitiv fungering hos personer med amfetaminmisbruk og psykosesymptomer vil bli sammenlignet med personer med kun amfetaminmisbruk og schizofreni. Studien innebærer et samarbeid mellom kliniske forskningsmiljøer innen Helse Vest i Bergen og Stavanger, samt integrering av forskningsmiljøer på rus, psykiatri og nevrovitenskap. Studien er dr. gradsprosjekt og inngår i paraplyprosjektet Bergen Psykoseprosjekt 2. Prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk.

Våren 2011 har hovedsakelig vært en planleggingsperiode med fokus på utvikling av kompetanse i forhold til kliniske og nevropsykologiske utredningsinstrumenter, ferdiggjøring av protokoll og samarbeidsrutiner samt informasjon om prosjektet til kliniske miljøer. Høsten 2011 startet den første pasientinkluderingen, og studien er nå i gang. Studien avsluttes etter planen i 2014.

### 8 forskningspublikasjoner i 2011

Helle S

Meir amfetamin, flere psykotiske  
Stavanger Aftenblad, 28.10.11

Løberg E-M, Jørgensen, HA, Nygård M, Berle JØ, Johnsen E, Hugdahl K  
Lower neurocognitive vulnerability in schizophrenia with a history of cannabis abuse  
Akuttpsykiatrisk forskningsseminar, 10. nasjonale konferanse i akuttpsykiatri abstraktbok

Løberg E-M, Jørgensen, HA, Nygård M, Berle JØ, Hugdahl K  
Cannabis use and brain functioning in schizophrenia: An fMRI study.  
Schizophrenia Bulletin, 37, 144-145

Løberg E-M  
Den pragmatiske nytten av hjerneforskning  
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 48, 919-929

Løberg E-M  
Hjerneforskning har klinisk nytteverdi  
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 48, 696-697

Løberg E-M  
Kan kunnskap om hjernen ved psykose ha klinisk nytteverdi?  
BestPractise, 7, 8-11

Løberg E-M  
Nyere nevrobiologisk tenkning: Implikasjoner for psykoterapi ved psykoser  
Dialog, 21, 53-60

Løberg E-M  
Når cannabis gir psykose  
Hubro, 3(18), 56-57

Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt 911530

## Barn, rus og vold

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

---

## Fedre, rus og vold

**Studien skal øke vår kunnskap om hvordan fedre som utøver vold i nære relasjoner og som har et problematisk forhold til rusmiddelbruk opplever seg selv som omsorgspersoner. Særlig ønsker vi å undersøke i hvilken grad de klarer å sette seg inn i barns behov på forskjellige alderstrinn, og hvordan de representerer relasjonen til barna sine mentalt.**

Rusmiddelmisbruk og utøvelse av vold i nære relasjoner har sammenheng med å vokse opp i et ustabil hjemmemiljø. Et sentralt funn er den tydelige sammenhengen mellom foreldrenes egne utrygge tilknytningserfaringer på den ene siden, og deres begrensede evne til følelsesregulering, konflikthåndtering, sensitivitet for og fortolkning av barns signaler på den andre. Usikkerhet rundt nærhet og intimitet, impulsivitet, sjalusi, ukontrollert aggresjon, rusmisbruk og manglende evne til følelsesregulering er vanligere hos mennesker som har en utrygg tilknytningserfaring. Et grunnleggende trekk ved disse atferdsmønstre og mellommenneskelige brister er en nedsatt evne til å sette seg inn i andres emosjonelle og tankemessige opplevelse.

De fleste studier rundt forskjell i opplevelse og fortolkning av eget foreldreskap har fokusert på mødre med sped- og småbarn. Noen få studier har tatt utgangspunkt i å undersøke fedres tanker om eget foreldreskap – da med hovedfokus på hvordan minner av å vokse opp med foreldrene sine preger ens stil som far i voksen alder. Her finner man at menn som har en utrygg tilknytningsstil i liten grad viser innsikt i og refleksjon rundt hvordan de som voksne preges av erfaringer de gjorde som barn - noe som fører til at de benytter seg av få, begrenset sensitive og lite empatiske foreldrestrategier overfor sine barn.

I denne studien skal vi undersøke hvordan menn som tar kontakt ved et psykoterapeutisk lavterskeltilbud for personer som utøver vold i nære relasjoner opplever om sin relasjon til sine barn. I tillegg til å bli intervjuet rundt disse temaer, skal mennene også fylle i en del skjemaer som kartlegger deres alkohol- og rusvaner, opplevd stress i foreldrerollen, bruk av vold eller trusler i relasjoner, og om de har opplevd enkelte eller langvarige traumatiske hendelser i livet.

Hensikten med studien er å få bedre kunnskap om hvordan det å vokse opp i ustabile kår preger menn som voksen i foreldrerollen, og hvilke strategier de benytter for å håndtere følelsesmessige utfordringer i foreldrerollen.

En del av det teoretiske forarbeidet til prosjektet ble i mai 2010 publisert som fagartikkel i Tidsskrift for norsk psykologforening under tittelen "Barn av rusmisbrukere: Drøfting av sentrale risikofaktorer".

Aktiviteten i 2011:

1. Metodeopplæring. De tiltenkte deltakerne i forskergruppen gikk i april 2011 på kurs i scoring av Parent Development Interview i regi av Anna Freud Centre i London. Mohaupt ble i juni 2011 sertifisert i metoden og har siden vedlikeholdt scoringsferdighetene gjennom å delta i scoring av PDI transkripter i pågående forskningsprosjekt ved Anna Freud Centre.
2. Pilotstudie. Det ble gjennomført en pilotstudie ved Alternativ til Vold i Stavanger hvor fire klienter gjennomgikk hele den planlagte forskningsprotokoll bestående av screening alkohol – og rusvaner, traumatiske livserfaringer, opplevd foreldrestress og PDI. Erfaringen fra disse gjennomganger tilsier at datainnsamling i forskningsprosjektet slik det er planlagt er praktisk gjennomførbart.

Strategiske midler - rus, dr.grad 911590

## **Nevrobiologiske/ -psykologiske normaliseringsprosesser etter russtopp**

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

---

### **Nevropsykologiske endringsprosesser etter russtopp**

**I prosjektet skal en studere nevropsykologiske endringsprosesser og effekten på behandlingsresultater ved rusmiddelavhengighet. Formålet er å studere hvordan kognitiv rehabilitering kan påvirke disse endringsprosessene.**

Det er vist at pasienter som har en intakt kognitiv fungering gjennomgående viser bedre oppfølging og større utbytte av behandling for rusmiddelavhengighet. Samtidig vet vi at mange typer behandling for rusmiddelavhengighet er kognitivt krevende. Mange behandlingsregimer forutsetter evne til stresshåndtering, evne til å motiveres av langsiktige mål, evne til langsiktig planlegging, evne til å opprettholde vedvarende oppmerksomhet, og impuls kontroll.

Vår hypotese er at tilpasningen mellom pasientens kognitive status og intellektuelle krav i behandlingsopplegget ikke alltid er godt nok "timet" - og at dette vil kunne komplisere forløp og effekter av de behandlingmessige tiltak som iverksettes.

I en gruppe av rusmisbrukere ønsker vi å undersøke fungering av belønningssystemer, eksekutive funksjoner og stressmestring 1) før avrusing / behandlingoppstart – 2) under ulike faser av behandlingen og 3) i faser ved samfunnsintegrasjon/stabilisering av rusfri livssituasjon etter avsluttet behandling.. Hensikten er å avdekke disse faktorenes rolle som mediator og moderator for langtidsresultater av behandlingen.

Viktig mål vil være å avdekke ny kunnskap om forløpet av endringsprosesser for en sammensatt gruppe med rusmisbrukere samt å se i hvilken grad vi kan påvirke nevropsykologiske normaliseringsprosesser ved bruk av kognitive rehabiliteringsteknikker.

Arbeidet i 2011 har vært knyttet til å innhente de nødvendige tillatelser og etablere den prosjektorganisasjon og den infrastruktur som er nødvendig for å kunne gjennomføre prosjektet. REK godkjenning og intern godkjenning er nå på plass og all infrastruktur er på plass. Pasientrekrutteringen vil starte i februar 2012.

#### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Hagen, Egon  
 Nevropsykologiske endringsprosesser ved rusmiddelmissbruk - Effekten av kognitiv rehabilitering på forløp og behandlingsutfall  
 Poster på Vetre seminaret



Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt 911591

## Rusindusert psykose

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

---

**Formål: Kartlegge rusmiddelmissbruk, behandlingshistorikk og rusrelaterte problemområder hos pasienter som er inkludert i TIPS med diagnosen rusindusert psykose i perioden oktober 2008 – oktober 2010. Kartleggingsinstrument: EuropASI. Resultater publisert i masteroppgave ved UiS.**

Prosjektets formål har vært å utforske rusmiddelmissbruk, behandlingshistorikk og rusrelaterte problemområder hos pasienter som er inkludert i TIPS (tidlig oppdagelse og behandling av psykoser) prosjektet i Stavanger med diagnosen rusindusert psykose i perioden oktober 2008 – oktober 2010. Økt kunnskap om rusmiddelmissbruk og behandlingshistorikk hos denne pasientgruppen er viktig fordi man antar at om lag 25 % kan utvikle schizofrenispekter psykose. Det har således stor klinisk betydning å kartlegge overgangen mellom disse formene for psykoser. Et formål har også vært å undersøke hvordan pasientene med rusindusert psykose selv vurderer sine rusrelaterte problemer og hjelpebehov, og hva slags type hjelp disse pasientene ønsker når de er i kontakt med behandlingsapparatet.

I forbindelse med prosjektet er det juni 2011 blitt fullført en masterstudie ved Universitetet i Stavanger med tittelen Rusmisbruk, behandling og brukerperspektiv - en deskriptiv studie av pasienter med rusutløst psykose. Et internasjonalt anerkjent standardisert kartleggingsverktøy (EuropASI) har blitt benyttet ved intervju av pasientene. Studien viste at pasientene med rusindusert psykose var unge menn med en sammensatt problematikk. De hadde alle hatt et høyfrekvent cannabis- og/eller amfetaminmissbruk. Hele 75 % av disse hadde høyfrekvent cannabismissbruk og 33 % hadde høyfrekvent amfetaminmissbruk. Det mest oppsiktsvekkende når det gjaldt rusmiddelmissbruket var fraværet av høyfrekvent opioidmissbruk. Pasientene hadde i liten grad vært i behandling før den rusinduserte psykosen - i forhold til deres antall år med høyfrekvent bruk av illegale rusmidler, og vurderte i relativt liten grad behov for hjelp på de fleste rusrelaterte områdene.

Resultatene ble lagt fram under formidlingsseminar i regi Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest (KORFOR) desember 2011.

### 1 forskningspublikasjon i 2011

Berge, Tore

Rusmisbruk, behandling og brukerperspektiv - en deskriptiv studie av pasienter med rusutløst psykose.

Masteroppgave, UiS

Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt 911592

## Alkoholproblemer i allmennpraksis

Prosjektansvarlig: **Sverre Nesvåg** (sverre.martin.nesvaag@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

**Prosjektet skal beskrive fastlegers erfaringer med identifikasjon av alkoholproblemer, dernest avdekke om elektronisk pasientjournal inneholder opplysninger som kan systematiseres slik at helseskader av alkoholbruk kan fanges opp tidligere. Til slutt planlegges utprøving av intervensjonstiltak som bygger på funnene fra de to første delprosjektene**

Prosjektet er delt i tre delprosjekt. I 2011 er det arbeidet med en artikkel fra delprosjekt 1 som nå er akseptert for publisering. Videre er det arbeidet med datainnsamling i delprosjekt 2.

**Delprosjekt 1:** Hva er fastlegers erfaringer med å ta initiativ til å diskutere alkoholforbruk, uten at pasienten selv har brakt dette på bane?

Vi har rekruttert fastleger fra Stavangerregionen til to fokusgrupper, med totalt 14 deltakere.

Fokusgruppene ble bredt sammensatt ut i fra alder og kjønn, med hovedvekt av mer erfarne leger i den ene gruppen, og hovedvekt av yngre leger i den andre gruppen. Intervjuene ble gjennomført april 2010. Målet med fokusgruppene var å utvikle kunnskap om fastlegers erfaringer med å diskutere alkohol med pasienten på eget initiativ, og vi ønsket å finne fram til fortellinger om håndteringsstrategier og konkrete hendelser.

Materialet gir ny kunnskap om strategier som norske allmennleger benytter for å avdekke og følge opp alkoholproblemer, før pasienten selv ber om hjelp. Legene bruker mange ulike metoder for alkoholintervensjon og det gjøres i mange ulike kliniske situasjoner. Felles for strategiene som brukes er at de er enkle og tilpasset den aktuelle situasjonen. Vitenskapelig artikkel basert på materialet ble fullført ved årsskiftet 2010/11.

**Delprosjekt 2:** Kan longitudinelle data fra elektronisk pasientjournal brukes for å gi allmennlegen indikasjon på skadelig forbruk av alkohol uten at pasienten selv tar opp alkohol som problem? Hvilke diagnoser, helseproblemer og medisinske tiltak kan indikere et alkoholproblem?

Norske fastleger har brukt elektronisk pasientjournal i mange år, og bruken er godt integrert i det kliniske arbeidet. Disse journalene inneholder store mengder longitudinelle data. Formålet med delprosjekt 2 er å undersøke i hvilken grad pasientjournalene inneholder opplysninger som kan systematiseres på en slik måte at fastlegen tidligere kan fange opp tegn på alkoholproblemer og tilby tilpasset hjelp og oppfølging. I 2010 har det vært arbeidet mest med å planlegge datainnhenting fra legejournaler i allmennpraksis, herunder utvikling av egnede parametere og rekruttering av legekontorer for utprøving av programvare. Dette vil det arbeides videre med i 2011, og det planlegges at data kan innsamles i løpet av våren.

**Delprosjekt 3:** Kan en intervensjonsstrategi med utgangspunkt i longitudinelle data fra elektronisk pasientjournal hjelpe fastlegen til å ta initiativ til å diskutere alkoholforbruk der dette er relevant? Kan strategien utformes slik at det passer med arbeidsflyten i vanlig praksis og oppleves som nyttig av legen?

Tidligere forskning har vist at legene ser det som en naturlig del av deres oppdrag å identifisere og intervensjon ved alkoholproblemer, og at allmennleger etterspør gode intervensjoner tilpasset allmennpraksis. Formålet med delprosjekt 3 er å prøve ut om systematisering av allerede registrerte opplysninger kan øke legens sensitivitet for alkoholproblemer, og om dette kan brukes som utgangspunkt for enkle, tilpassede intervensjonsstrategier. Utprøvingen vil skje sammen med 5-6 allmennleger, og det planlegges gjennomført som et aksjonsforskningsprosjekt, etter at delprosjekt 1 og 2 er fullført.

### 3 forskningspublikasjoner i 2011

Lid, Torgeir Gilje

Talking about alkohol, Poster på Nordisk kongress for allmennmedisin i Tromsø

Lid, Torgeir Gilje

Sustainable strategies for identification of alcohol problems in general practice

Poster på Nordisk kongress for allmennmedisin i Tromsø

Lid, Torgeir Gilje

Alcohol problems in general practice - follow-up after alcohol related hospital admissions

Poster på HPH konferansen i Finland

Strategiske midler - rus, dr.grad stipend 911525

## Tidlig hjelp til sped- og småbarn i risiko

Prosjektansvarlig: **Ole C. H. Reusch** (ole.christian.reusch@helse-forde.no), Helse Førde HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

---

### Når omsorgen svikter: Barn i risiko for utvikling av vansker

Rapporten tar utgangspunkt i arbeidet med artikkel 1 («Prevalence of child maltreatment in the Nordic countries. A review») i det planlagte PhD-prosjektet.

**Bakgrunn.** En barndom preget av omsorgssvikt og/eller mishandling gir en betydelig øket risiko for utvikling psykiske vansker. Forekomsten av ulike former for mangelfull omsorg varierer fra land til land, og er påvirket av et samfunns kulturelle verdier, historie og økonomiske forhold. Sammenlignet med England og USA, hvor de mest omfattende forekomststudiene har blitt utført, er de nordiske landene karakterisert av mindre fattigdom, lavere inntektsforskjeller, mindre vold, et generelt høyere utdanningsnivå og et omfattende velferdssystem. I tråd med det man kan forvente ut fra kontekstuelle forhold, blir langt færre barn mishandlet til døde i de nordiske landene sammenlignet med for eksempel USA og England. Imidlertid vet man mindre om forekomsten av omsorgssvikt og mishandling med mindre fatale følger i Norden sammenlignet med det som er funnet i andre vestlige land. Tilsvarende vet man lite om forekomsten av enkelte former for vold og overgrep i familien har blitt redusert de siste tiårene, slik enkelte forskere har funnet er tilfelle for USA og England.

Denne studien har som formål å undersøke forekomst av omsorgssvikt og mishandling i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige, gjennom en analyse av nordiske studier publisert de siste 20 årene. Følgende hovedspørsmål søkes besvart:

1. Hva er forekomsten av fysiske og seksuelle overgrep, vanskjøtsel og emosjonell mishandling i de nordiske landene?
2. Er det noen kjønnsforskjeller i forekomst?
3. Har det vært noen endringer forekomsten av mishandling og forsømmelse av barn i familien i løpet av de siste 20 årene?

**Metode.** Forekomststudien tar utgangspunkt i systematisk litteratursøk etter relevante nordiske studier i forskningsdatabasene PsycInfo, ISI Web of Science og Embase. Resultatene er drøftet i lys av ulikheter i metodebruk, definisjoner og kontekstuelle forhold.

**Hovedresultater så langt.** Jeg jobber nå med sisteutkastet til denne artikkelen, som har medforfatterne Magne Mæhle, Øyvind Kvello og Kyrre Breivik.

Resultatene fra tolv vitenskapelige artikler og ti rapporter er inkludert i studien. Våre funn indikerer at det å være vitne til vold i familien kan være mer vanlig enn det å være utsatt for seksuell mishandling eller grov fysisk vold fra en av omsorgsgiverne. Sett på bakgrunn av de alvorlige konsekvensene slike vitneerfaringer kan ha, er det derfor viktig at denne formen for omsorgssvikt blir inkludert i forekomststudier.

Vår studie har videre avdekket en mangel på kunnskap om forekomst av forsømmelse og emosjonell mishandling av barn i Norden.

**Planer for 2012.** Jeg har i utgangspunktet følgende planer for 2012:

- Ferdigstillelse av artikkel 1
- Jeg planlegger å søke doktorgradsstipend for perioden 2013-2015 fra følgende instanser: Norges Forskningsråd, Extrastiftelsen, Helse Vest og Norske Kvinners Sanitetsforening
- Hoveddelen av året planlegges brukt til planlegging av arbeid 2 og 3 i PhD-prosjektet, og til datainnsamling og analysearbeid i forbindelse med arbeid 2.

Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt 911527

## **ADHD blant rusmiddelavhengige**

Prosjektansvarlig: **Arvid Skutle** (arvid.skutle@bergensklinikkene.no), Stiftelsen Bergensklinikkene

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

---

### **Høy forekomst og betydelig underdiagnostisering av AD/HD blant rusmiddelavhengige, med konsekvenser i form av lengre "ruskarriere", betydelige skoleproblemer og mer kriminalitet.**

Intensjonen med prosjektet er 1) å kartlegge forekomst av AD/HD blant rusmiddelavhengige pasienter, samt 2) å validere screeninginstrumentet ASRS v 1.1 opp mot full utredning for AD/HD.

Funn basert på resultater fra screening viser at mellom en tredel og en halvdel av pasientene har indikasjoner på AD/HD, avhengig av hva som er deres primære rusmiddel. Høyst forekomst finner vi hos unge rusmiddelmissbrukere av begge kjønn, som rapporterer sentralstimulerende illegale rusmidler som primære, og lavest skåre hos eldre alkoholavhengige pasienter. Funnene viser også at ASRS v1.1 har relativt høy sensitivitet, som tilsier at flertallet av våre AD/HD pasienter fanges opp med screening, mens testen er noe dårligere på å identifisere de som ikke har AD/HD (jfr. dårligere spesifisitet).

Resultatene bekrefter også betydelig underdiagnostisering av AD/HD blant rusmiddelavhengige, da kun 6 % av de som fikk diagnosen hadde fått den som barn. Sammenligning av rusmiddelavhengige med og uten AD/HD viste lengre "ruskarriere", alvorligere problemer i skolen og mer kriminalitet hos de med AD/HD enn de som ikke fikk diagnosen. Så langt tyder mye på at resultatene fra forskningsprosjektet vil fremtvinge større fokus på komorbiditet, og med det tydeliggjøre behovet for utredning i rusbehandling. Et valid screeninginstrument vil gjøre det mulig å fange opp AD/HD på et tidligere tidspunkt i en travel helsetjenestehverdag. Mye lidelser vil være spart om man kan forhindre eller forkorte et rusmiddelproblem ved gode identifiserings- og behandlingsmetoder.

Prosjektet inngår i et internasjonalt forskningssamarbeid der bl.a. 8 europeiske land deltar. Publisering av internasjonale artikler fra den internasjonale databasen, med senter ved Trimbos Instituut, Nederland, gjennomføres i 2012.

### **3 forskningspublikasjoner i 2011**

Simonsen et al. (studentoppgave)

Hva skiller en gruppe med AD/HD fra en gruppe uten AD/HD i en ruspopulasjon? Utdanning, rusbruk og kriminell atferd godkjent oppgave profesjonsstudiet, Psykologisk Fakultet UiB

Bu, E.T.H., Skutle, A., Dahl, T., Løvaas, E. & van de Glind, G.

Validering av AD/HD screeninginstrumentet ASRS v 1.1 i forhold til pasienter i behandling for rusmiddelavhengighet sendt til publisering i TNPF

Skutle, A., Bu, E.T., Dahl, T., Løvaas, E. Schillinger, A., Møller, M. & van de Glind, G.

Forekomst av AD/HD blant pasienter i behandling for rusmiddelavhengighet  
Tidsskrift for Norsk Psykologforening

Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt 911523

## Brukermedvirkning i tjenesteutvikling

Prosjektansvarlig: Finn Trædal (finn.tradal@helse-forde.no), Helse Førde HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

## Personal- og brukermedvirkning i tjenesteutvikling

**Hovedintensjonen med denne forskningen er å utvikle en metode for brukermedvirkning. Metoden skal tilrettelegge for at pasienter og personell får en reell påvirkning på forbedring av offentlige tjenester. Idealet med denne metoden er at den også opprettholder den endring/forbedring som partene har samarbeidet om å få til.**

Forskningen finner sted på en psykiatrisk klinikk i Norge. Forskningsfokuset ligger primært på brukermedvirkning, men tanken er at personal og pasienter i partnerskap skal medvirke i tjenesteutvikling. Pasienter, personal og prosjektleder har gjennom dialog og samarbeid blitt enige om et felles mål for forskningen: Å forbedre behandlingstilbudet ved denne enheten. Vi er også enige om at kommunikasjon, samhandling og samarbeid er viktige områder med forbedringspotensial, både mellom pasienter og personal, internt i personalgruppa og oppover i hierarkiet. Med dette som felles fundament for arbeidet videre har prosjektleders rolle gått mer og mer over til å være en oversetter framfor en brobygger mellom partene.

I 2011 har vi bygget på arbeidet som ble gjort i planleggingsdelen (se rapport for 2010, her også om metoden), og dermed gjennomført kursing ut fra prioriterte kompetansehevingsbehov i Felles arbeidsgrupperapport for pasienter og personal. Personal har fått kurs om rusmidler og Motiverende Intervju, og pasientene har fått kurs i selvmotivering. Sammen deltok de på et kurs om kommunikasjon.

I tillegg til den planlagte forskningen er det kommet flere initiativ fra enhetens daværende overlege som både fremmer pasientmedvirkning og åpner for mer definisjonsmakt til både personal og pasienter. I denne sammenheng ble det startet en møysommelig medvirkningsprosess hvor ledelse, pasienter og personal utviklet forslag til rammer for et nytt tilbud. Disse prosjektene er ikke avsluttet, de vil dermed ikke bli omtalt videre før det foreligger en avgjørelse om eventuell oppstart. I løpet av 2011 har vi også gjennomført en pilotstudie for å teste ut flerstegsfokusgruppeintervju som forskningsmetode. Gruppene ble ledet av medforsker i personalgruppen, og til å begynne med var det med en personal som observerte i gruppene og reflekterte med møteleder. Denne rollen tok prosjektleder over da personalet ikke hadde kapasitet til å følge gruppen hele perioden. Flerstegsmetoden er utviklet med tanke på medvirkning i kunnskapsutvikling, gruppedeltakerne reflekterer rundt ett og samme tema i flere møter etter hverandre. I tillegg forventes det at deltakerne har en aktiv rolle i analyseprosessen rundt referatene fra møtene. Vår erfaring med metoden var at den var veldig krevende både i gjennomføring og når det gjaldt tidsbruk på analysen. Med parallelle prosjekter på gang var det vanskelig for møteleder og prosjektleder å få til en god analyse med medforskerne. Det vurderes fremdeles om metoden er hensiktsmessig for forskningsprosjektet. Den mest fremtredende problematikken med metoden er at den utfordrer den fleksibiliteten det må være rom for i aksjonsforskning. På den ene siden vil det bli mindre tid å følge opp nye tjenesteutviklingsinitiativ fra medforskerne selv, når mye av tiden går med til analyse. På den andre side vil initiativene som bygger på en slik analyseprosess kunne bli mer robuste og gjennomtenkte.

Neste steg i forskningen blir å tilby medforskningskurs til pasientene og personal. Temaene for kurset blir individuelle intervju, observasjon, argumentasjon- og presentasjonsteknikk. Dermed vil medforskerne kunne intervju, lede flerstegsfokus- og arbeidsgrupper, samt presentere funn i dialogseminar. En ekstern evaluator vil evaluere forskningsprosessen i fokusgrupper, hans analyse blir tatt med i evalueringen om utvikling av en brukermedvirkningsmetode.

### 1 forskningspublikasjon i 2011

Larsen T, Sagvaag H

Brukermedvirkning : mer enn fordeling av makt i tjenesteutvikling  
Samarbeidsforskning i praksis.s. 52-67. - Oslo : Universitetsforl., 2011.

Strategiske midler - rus, infrastruktur 911514

## Kvalitetsregister for rusbehandling

Prosjektansvarlig: **Amund Aakerholt** (amund.aakerholt@helse-stavanger.no), Helse Stavanger HF  
 Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.  
 Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

---

### Helse Vest har gitt KORFOR i oppdrag å utvikle og prøve ut et kvalitetsregister for rusbehandling. Arbeidet i 2011 har dreid seg om å prøve ut en prototyp (utkast til register) i ulike ruspoliklinikker i Helse Vest

Arbeidsgruppen for registeret består av undertegnede; Arild Opheim, Helse - Bergen; Barclay Stevenson, IRIS. Erik Iversen Bergensklinikkene har bistått med tanke på koordinering med etablerte registreringssystemer for rusbehandling. Videre har vi hatt tett samarbeid med KKF, forsknings- og kvalitetsregistre i Helse Vest og diskutert prøveversjonen med Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering i Tromsø,

Referansegruppen består av Ingrid Rasmussen Strømsvold, Helse Stavanger; Linda Os, Helse Førde; Mirjam Hartveit, Helse Fonna; Arild Oppheim, Helse Bergen; Erik Iversen, Bergensklinikkene; Ane Johannessen, Fagsenter for medisinske kvalitetsregistre og Sverre Nesvåg, Barclay Stevenson og Amund Aakerholt fra Korfor.

Arbeidet inneværende år har i hovedsak dreid seg om opplæring i og utprøving av første utkast til registeret, kalt prototyp versjon 2011. Barclay Stevenson og undertegnede har i hovedsak forestått opplæring og oppfølging på hvert enkelt utprøvssted. I alt har 38 behandlere fått opplæring i bruk av prototypen.

Målsettingen med kvalitetsregisteret er å identifisere innhold i, - og forhold og hendelser rundt behandlingsforløp som bidrar til mestrings- eller skadelig bruk eller avhengighet av rusmidler. Prototypen er utformet rundt følgende hovedvariabler:

- Demografiske opplysninger
- Sosiale forhold, dvs. særskilte negative eller positive forhold knyttet til oppvekst og nåværende sosiale situasjon som kan ha betydning for avhengighetsproblemer slik bruker ser det.
- Behandlingsinnsatser, både i aktuell enhet og mellom samarbeidende instanser
- Viktige positive og negative hendelser av betydning for misbruksforløpet, både forut for og under behandling, sett fra brukers ståsted
- Motivasjon for endring med vekt på brukers aktivitet
- Mestring av somatiske helseforhold
- Mestring av psykisk helse
- Rushistorie og mestrings- og avhengighetsproblemer

Gjennom utprøvingen ønsker vi tilbakemelding på om prototypen er forståelig, anvendbar og dekkende. Prototypen er omfattende og gjennom utprøvingen ønsker vi også tilbakemeldinger på hvordan den kan "slankes". Forutsatt godkjenning fra datatilsynet vil vi kunne lagre avidentifiserte data fra utprøvingen i en begrenset periode på kvalitetsserver. Dette krever samtykke fra pasientene som deltar.

Utprøvingen har foregått og foregår i Psykiatrisk Ungdomsteam i Sandnes og ved Kronstad DPS, Askøy behandlingssenter, og Rusteamet ved Nordfjord psykiatrisenter; Nordfjordeid. Blant private avtaleinstitusjoner foregår utprøving ved Bergensklinikkene og Rogaland A-senter. Denne utprøvingen avsluttes innen påske 2012. Med bakgrunn i utprøvingen og tilbakemeldinger fra aktuelle behandlere vil vi så utarbeide en ny versjon av registeret og starte trinnvis implementering og justering av denne i løpet av 2012 og 2013. I 2012 starter vi også arbeidet med å søke om konsesjon for kvalitetsregister for rusbehandling.

Strategiske midler, samhandlingsforskning, korttidsprosjekt 911668

## **Community outreach teams as a means of improving inter-sectorial collaboration around service users with substance abuse and mental disorders**

Prosjektansvarlig: **Eva Biringer** (eva.biringer@helse-fonna.no), Helse Fonna HF  
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

---

### **Evaluering av ein modell for integrert tilnærming til brukarar med komorbid rus- og psykiatrisk lidning.**

I norsk og internasjonal samanheng er det vist at brukarar med dobbeltdiagnose rusavhengighet – psykiske lidningar fell 'mellom alle stolar', då tenestetilbodet i liten grad er retta mot deira behov og mange i denne brukargruppa ikkje er i stand til å nyttiggjere seg eksisterande behandlingstilbod i helse- og sosialtenesta. Likevel vil desse brukarane sannsynleg ha potensiale for funksjonsbetring og betring av livskvalitet, gitt at dei får tilbod om oppfølging dei ønskjer og kan nyttiggjere seg av.

Studien vurderer nytten av ein lokalt modifisert modell av såkalla Assertive Community Treatment (ACT-) team (her: 'Samhandlingsteam'), for å oppnå betra koordinering mellom nivå i helsetenesta og sosialtenesta kring den enkelte brukar. Implementeringa av samhandlingsteamet er i tråd med samhandlingsreformen og det er difor naturleg å evaluere desse teama sin evne til å oppnå betra intersektoriell samhandling.

**Metode.** Brukarane av teamet (N=40) har dobbeltproblematikk i form av alvorleg psykisk lidning og rusmisbruk. Ti av brukarane gjennomgår eit semistrukturert forskingsintervju med fokus på opplevd koordinering av tiltak frå NAV, primær- og spesialisthelseteneste.

Studien verkar hypotese-genererande for framtidige større kvantitative effektivitetsstudier og den bidrar til "Recovery"-forskninga internasjonalt. Kommunen har eigarskap til prosjektet gjennom samarbeid med den tverrsektorielle styringsgruppa for samhandlingsteamet. Studien er knytt opp mot Yale University, CT, USA

**Hovudmål.** Hovudmålet er å undersøke korleis eit samhandlingsteam ved eit norsk Distriktpsikiatrisk senter (DPS) påverkar intersektoriell samhandling. Delmål er å undersøke:

1. på kva måte behova til tenestebukarar med lågt funksjonsnivå (grunna alvorleg psykiatrisk sjukdom og/eller rusmisbruk) vert møtt av samhandlingsteamet
2. på kva måte teamet samhandlar med andre tenestetilbod
3. kva ved teamet sin arbeidsmåte det er som hjelper og kva hindrar den individuelle brukaren i å ta ut sitt funksjonspotensiale

Studien starta i juli 2011 og er planlagt ferdigstilt i 2013. Psykolog Øivind Johnsen ved Stord Distriktpsikiatrisk Senter er primæransvarleg for studien. Prosjektet er forankra i "Nettverk for forskning på behandlingliner og samhandling" i Helse Fonna HF, som er leia av Eva Biringer.

Strategiske midler, samhandlingsforskning, prosjekt 911669

## **Validering av måleverktøy til evaluering av koordinering og samhandling innan helsetenestene**

Prosjektansvarlig: **Eva Biringer** (eva.biringer@helse-fonna.no), Helse Fonna HF  
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

---

### **Validering av spørreskjema - organisering av helsetjenestene**

**Studien gjelder validering av nye internasjonale måleverktøy, utviklet for å vurdere koordinering i og mellom ulike helsetjenester. Verktøyene vil bli nyttige for evaluering av og forskning på eksisterende helsetjenestetilbud og endringer av disse som følge av mellom annet "Samhandlingsreformen"**

Norske forskere trenger tilgang til gode og reliable måleverktøy når endringer i organiseringen av helsetjenestene skal evalueres. Ved hjelp av slike instrumenter vil vi bli i stand til å vurdere koordinering og samhandling i helsetjenesten på en slik måte at vi kan sammenligne mellom enheter og over tid. Studien gjelder oversetting og validering av norsk versjon av internasjonale måleverktøy. Studien vil også ha verdi som kartlegging av grad av opplevd organisering hos tilsatte i norsk helsetjeneste, og der er mulighet for å gå inn og deskriptivt vise dataene på sub-gruppenivå, eksempelvis ut fra yrkesgruppe eller type avdeling. For å vurdere sammenhenger mellom ulike relevante faktorer og opplevd grad av organisering, kan det gjøres inferensielle analyser basert på subgrupper som uavhengig variabel og opplevd grad av organisering målt ved instrumentet som avhengig variabel. Slik kan en påvise faggrupper eller områder der det er behov for forbedring av koordinering av helsetjenesten.

Validering av instrumentene er nødvendig for å kartlegge egenskapene til disse måleinstrumentene, slik at de blir nyttige i evalueringa av framtidige endringer i organiseringa av norsk helsetjeneste. Det er svært viktig at norske forskere har tilgang til gode validerte verktøy til å vurdere endringer i prosess- og utkommemål som følge av ulike intervensjoner som f.eks. endringer i sammenheng med "Samhandlingsreformen". Instrumentene er i bruk internasjonalt, og vil gjøre oss i stand til å sammenlikne norske tjenester med andre lands tjenester.

Studien fungerer som basis for nye studier ved at nyutviklede internasjonale måleverktøy blir oversette til norsk og validerte under norske forhold, både i kommune- og spesialisthelsetjenesten.

Denne studien gjelder validering av to spørreskjema:

1. Care Process Self-Evaluation Tool (CPSET): Instrumentet måler helsearbeideres oppfatning av organisering av behandlings- og pleieprosesser. Verktøyet har 29 items fordelt på 5 dimensjoner som måler hvordan helsetjenestene er organisert i forhold til kontekst, prosess og oppfølging. En validering skal utføres for å se hvordan den norske instrumentversjonen oppfører seg (mht. faktorstruktur, interne konsistenser, intern og ekstern validitet m.m.).
2. Relational Coordination: Instrumentet måler kvaliteten på kommunikasjon og relasjoner innen et tverrfaglige klinisk team. Instrumentet kan nyttes på tvers av nivå i helsetjenesten.

CPSET er re-oversatt til norsk av et translasjonsbyrå, evaluert og testet i kliniske miljø og tilpasset norske forhold på basis av piloten. Deretter er det utført «tilbake-oversettelse» til originalspråk som er godkjent i forhold til original flamsk versjon. Eksisterende norsk versjon av Relational Coordination vurderes som tilfredsstillende, og benyttes med minimale justeringer.

Verktøyene er supplert med 4 tilleggsspørsmål for vurdering av kriterievaliditet og er samlet i en survey som skal sendes ut elektronisk. Første utkast er utarbeidet. Utforming og design for elektronisk utsendelse pågår. Prosjektbeskrivelsen er justert og studien er meldt NSD. Møter med klinikkdirektører for distribusjon til respondenter på Haukeland Universitetssykehus, Stavanger Universitetssykehus og Haugesund sjukehus er planlagt.

---



Strategiske midler, samhandlingsforskning, prosjekt 911673

## **SLAGBEHANDLINGSKJEDEN – BERGEN. Et samarbeidsprosjekt mellom 1. og 2. linjetjenesten**

Prosjektansvarlig: **Håkon Hofstad** (hhof@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

**Hjerneslag er den hyppigste årsak til varig funksjonshemming hos eldre i Norge og antallet forventes å øke i fremtiden. Best mulig rehabilitering etter et hjerneslag er derfor avgjørende. I dette prosjektet blir slagpasienter randomisert til et av tre ulike forløp innenfor konseptet tidlig støttet utskrivning (ESD = Early Supported Discharge) i en randomisert kontrollert studie.**

To av studiearmene benytter tidlig utskrivning, men med to ulike former for oppfølging i den første fasen etterpå: enten intensivert dagbehandling i institusjon eller tilsvarende tett behandlingsoppfølging i hjemmet. I tillegg blir pasientene i begge disse to studiearmene tett fulgt av et ambulanskoordinerende team den første tiden etter utskrivning, og de tilbys en strukturert poliklinisk oppfølging tre og seks måneder etter inklusjon. Den tredje studiearmen får behandling etter dagens prinsipper og rutiner. Pasientene i alle tre armer blir systematisk evaluert underveis med en rekke måleinstrumenter samt objektive tester ved fysioterapeut og ergoterapeut.

Vi vil sammenligne sluttresultatet av rehabiliteringen for de tre ulike studiearmene og undersøke hvilken behandling som gir best resultat. Vi vil også kunne definere hvilke subgrupper av slagpasienter som har mest nytte av dette konseptet. Prognostiske faktorer vil kunne defineres med basis i kliniske og demografiske variabler i akuttfasen. Ved hjelp av de gjentatte objektive testene underveis i forløpet vil restitusjonen av tapt funksjon bli særlig nøye kartlagt. I tillegg vil det bli gjort økonomiske analyser for de tre ulike armene, og etableringsprosessen av studiens behandlingsmodell blir belyst ved en organisasjonsstudie i samarbeid med Uni Rokkansenteret.

I alt 347 pasienter ble inkludert i perioden 08.12.08 – 21.12.11. Oppfølging og testing ved fremmøte på sykehuset skjer 3, 6 og 12 måneder etter inklusjon, slik at dette vil avsluttes ut 2012. Hovedfokus ved 12-månedersevalueringen er en kognitiv kartlegging med psykolog PhD Eike Wehling som hovedansvarlig, samt ulike spørreskjemaer. I tillegg gjennomføres en enklere oppfølging ved 24 måneder, da pasient/pårørende blir kontaktet telefonisk som basis for skåring av ADL-funksjon i tillegg til at pasienten fyller ut noen skåringsskjemaer.

Hovedintensjonen med studien er dels å bekrefte at tidlig utskrivning og rehabilitering med basis i eget hjem er minst like fordelaktig for pasienten som institusjonsbehandling, og dels å sammenligne effekten av de to ulike måtene å gi den rehabiliterende behandlingen på i kommunen. De første resultatene vil komme i løpet av 2012, siden de nødvendige oppfølgningene etter 6 og 12 måneder da blir avsluttet.

I tillegg utgjør studien et utviklingsprosjekt for en bedre slagbehandlingsskjede fra debut av hjerneslag til ferdig rehabilitering i hjemmet, i tett samarbeid med Bergen kommune. Den behandlingsskjeden som nå er etablert i løpet av studiens tre år vil fra og med 2012 bli videreført i Bergen kommune og også utvidet til flere pasientgrupper.

Hovedstudien, hvor overlege Håkon Hofstad er stipendiat, har underveis også gitt opphav til flere delstudier hvor fysioterapeut Bente Gjelsvik, ergoterapeut Tina Taule og logoped Hedda Døli er stipendiater i PhD-prosjekter med problemstillinger innenfor sine fagfelt.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Gjelsvik Bente, Breivik Kyrre, Verheyden Geert, Smedal Tori, Hofstad Håkon, Strand Liv Inger

The Trunk Impairment Scale-modified to ordinal scales in the Norwegian version.

Disabil Rehabil 2011 Dec. Epub 2011 des 23

PMID: 22191850

Strategiske midler, samhandlingsforskning, prosjekt 911675

## **Samhandling mellom kommunale tenester og spesialisthelseteneste i habilitering av barn**

Prosjektansvarlig: **Rolf Horne** (rolf.horne@gmail.com), Helse Førde HF

Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering.

**Over 100 000 barn og unge i Noreg har behov for habiliteringstenester. Det stadig aukane fokus på medverknad og integrasjon i samfunnet set krav til tenestene. Samarbeid mellom fagfolk og med foreldre, er sentralt i habiliteringsarbeidet. Det undersøkast korleis praksis for samarbeid utformast i lys av organisatoriske og sosiale vilkår.**

Prosjekt har til hensikt å undersøke arbeidsprosessar innan habiliteringsarbeid for funksjonshemma barn med mål om å få fram ny kunnskap om fagfolk sitt samarbeid med foreldre. Både foreldre og fagfolk har sine vilkår og perspektiv når dei møtast. Det undersøkast korleis komplekse situasjonar handterast over sektorgrensene, og mellom fagfolk og foreldre til funksjonshemma barn. Undersøking av kommunikasjonen og møte mellom fagfolk og foreldre vil kunne gje innsikt og kunnskap om vilkåra for å yte tenester (fagfolk) og for å ta i mot tenester (foreldre). Studien vil kritisk undersøke møte og samarbeidet mellom fagfolk og foreldre i lys av organisatoriske og sosiale vilkår og korleis habiliteringsarbeid konkret utformast.

I Norge er det ikkje eksakt oversikt over talet funksjonshemma. Helsemyndigheitene reknar med at rundt 10 % av alle barn og ungdommar har behov for habiliteringstenester på eit eller anna tidspunkt. Det tilsvarar over 100000 personar med samansette og ulike behov. Mange har eit livslangt behov for bistand. Ein finn at det heller ikkje føreligg eksakt informasjon om kor mange ressursar og fagfolk som er involvert i habiliteringstenestene. Derimot er det dokumentert at tenestene ikkje er likeverdige og at dei er geografisk forskjellige. Historiske dokumentasjon viser at funksjonshemming diskuterast hovudsakleg frå to perspektiv, det dominerande avviksorienterte medisinske perspektivet og eit samfunnsmessige egalitært perspektiv. Perspektiva har betydning for korleis velferdstenestene innan habiliteringsarbeidet legitimerast. Metodisk arbeidast det etter anerkjente prinsipp for casestudie. Prosjektet sin teoretiske ramme brukast for å belyse og knyte aktørane sine perspektiv og hendingar i habiliteringsarbeidet til omgrep som kan diskuterast vitskapeleg.

Progresjonen i studien kan oppsummerast slik: Prosjektet er søkt og godkjent REK. Eit utval av historisk materiale om utviklinga av forholda for funksjonshemma i samfunnet er samla, inkludert relevante statlege førande og legitimerande dokument for verksemda. Det arbeidast med å relatere materialet til prosjektet. Det er gjennomført intervju av foreldre og fagfolk og det er samla informasjon om organisatoriske forhold i kommune og sjukehus knytt til case. Det arbeidast med å systematisere det empiriske materiale. Prosjektet er presentert ved to anledningar. Den eine ved eit seminar arrangert av kompetansesenteret for habilitering og rehabilitering i Helse Vest (mai 2011) og ved eit forskingsseminar (november 2011) arrangert for forskargruppa Praxeologi, ved professor og hovudrettleiar Karin Anna Petersen, Universitetet i Bergen, Institutt for samfunnsmedisinske fag.

Progresjonen i utdanningsdelen av PhD-løpet kan oppsummerast slik: Det samla aktivitet i 2011 kva gjeld aktivitet obligatorisk og valfri PhD-kurs er 26 studiepoeng av 30.

Strategiske midler, samhandlingsforskning, prosjekt 911674

## **Tverrfaglig alkoholintervensjon i primærhelsetjenesten - et potensial for samhandling?**

Prosjektansvarlig: **Kristian Oppedal** (Kiop@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing for rusfeltet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning (KORFOR).

---

### **Alkoholforbruket i Norge er stadig økende. Pasienter med risikofylt alkoholforbruk er overrepresentert i sykehus sammenlignet med i befolkningen generelt.**

Internasjonalt benytter flere sykehus innleggelsen som en anledning til å kartlegge pasienters alkoholforbruk og tilbyr korte alkoholintervensjoner bestående av en motiverende samtale til pasienter med risikofylt forbruk. Målet ved slike intervensjoner er å motivere pasienten til å endre sitt alkoholforbruk til et med lavere risiko for å utvikle alkoholrelaterte skader og sykdommer. Effekten av korte alkoholintervensjoner i sykehus oppgjøres oftest i endret alkoholforbruk og drikkemønster.

I en nylig publisert kunnskapsoppsummering var effekten av korte alkohol intervensjoner i sykehus fremdeles innkonklusiv, selv om enkelt studier hadde effekt. Litteraturen tyder på at alkohol intervensjoner med høyere intensitet og tettere oppfølging gir bedre resultater enn de korteste intervensjonene.

Dette prosjektet består av to delstudier. Hovedprosjektet er en randomisert klinisk studie, og skal undersøke effekten av en allerede etablerte rutinen med korte alkoholintervensjoner i Stavanger Universitetssjukehus, og potensiale for ytterligere effekt ved å intensivere intervensjonen med en sykehusadministrert oppfølgingsintervensjon på pasientens fastlegens kontor to uker etter innleggelsen.

Del to (delprosjektet) er en kvalitativ studie hvor vi skal beskrive fastlegers erfaringer med pasienter som tidligere har gjennomført korte alkoholintervensjoner ved Stavanger Universitetssjukehus, herunder erfaringer fra samhandlingen med sykehuset.

Hovedprosjektet er i rekrutteringsfasen, del to er gjennomført og manuskriptet er sendt til peereview. Vi forventer første publikasjon i løpet av våren 2012.

Strategiske midler, samhandlingsforskning, prosjekt 911672

## **Continuity of care as affected by the process of moving patients from the hospital to the municipal health care service: Describing the experiences of the oldest old patients, their relatives and nurses, using mixed methods**

Prosjektansvarlig: **Else C. Rustad** (else.rustad@hsh.no), Helse Fonna HF  
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

---

### **Health care transition – the experiences of the oldest old patients`**

**Helsetjenestetilbudet til eldre pasienter omfatter flere helsetjenesteytere, som med ulike finansieringssystemer, ulikt kompetansebelegg og til dels mangelfull samhandling sammen skal gi et helhetlig pleie- og behandlingstilbud til den eldre pasientgruppen.**

Utilstrekkelig samhandling mellom helsetjenestenivåene kan medføre pasientskader, feilmedisinering og økt forekomst av reinnleggelse i sykehus. I Norden og herunder Norge, er det et økende forskningsmessig fokus på samhandlende helsetjenester. Studiene har i hovedsak et organisatorisk og administrativt perspektiv knyttet til overføring av pasienter mellom de ulike helsetjenestenivåene. Få norske studier er utført for å kartlegge pasientens erfaringer og behov for samhandlende pleie og omsorgstjenester. Eldreomsorgsforskning omfatter også en breddemessig tilnærming til ulike aldersgrupper. Et mindretall av de studier som er utført inkluderer de eldste eldre, gitt den kognitive funksjonsreduksjon som for den aldersgruppen kan vanskeliggjøre informantrekruttering og datainnsamling. Vi har på denne bakgrunn lite kunnskap om hvordan de eldre, som har størst behov for pleie- og omsorgstjenester, erfarer pasientrollen.

Hensikten med den foreliggende studie er å få økt kunnskap om hvordan eldre pasienter, over 80 år, deres pårørende og sykepleiere ved spesialisthelsetjeneste og kommunal omsorgstjeneste opplever overføringen fra pleie og behandling på sykehus til kommunale omsorgstjenester i hjemmet eller ved døgnbasert kommunal institusjon.

Det foreliggende prosjekt er forankret i Helsetorgmodellen. Helsetorgmodellen er et samarbeidsprosjekt mellom Helse Fonna, Høgskolen Stord/Haugesund og omliggende kommuner, hvor formålet er å utvikle bedre pasientforløp og helsetjenester til store pasientgrupper hvor helsetjenesten har særlige samhandlingsutfordringer.

Studien gjennomføres ved bruk av "mixed methods". Studiens del A omfatter en kvalitativ tilnærming til pasienter og pårørendes erfaringer. Del B innebærer både kvalitative fokusgruppeintervjuer og en kvantitativ spørreskjemaundersøkelse med sykepleiere fra både spesialist- og kommunal omsorgstjeneste. Prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, februar 2011.

Høsten 2011 ble studiens del A påbegynt, som omfatter intervju med de skisserte pasienter og pårørende etter utskrivelse fra sykehus. Datainnsamlingen omfatter per i dag omlag halvparten av det stipulerte antall informanter som studien vil omfatte. Datainnsamlingen videreføres våren 2012 og vil ferdigstilles i denne perioden, parallelt med oppstart av delstudie B. Samlet sett forventes studien avsluttet i 2014.

Strategiske midler, samhandlingsforskning, prosjekt 911671

## **Samhandling om psykiatriske pasienter på tvers av tjenestenivå - en prospektiv kohortstudie av 6000 pasienter innlagt i akuttpsykiatrien i Helse Bergen**

Prosjektansvarlig: **Ketil J. Ødegaard** (keti@haukeland.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Samhandling - pasientforløp og behandlingsskjeder.

**Uløste samhandlingsproblemer representerer et stort problem for brukere av psykisk helsevern og medfører dårlig utnyttelse av helsevesenet. Formålet med studien er å skaffe mer kunnskap om det kliniske forløpet ved psykiske lidelser og forbruk av helsetjenester hos pasienter tilhørende i de 22 kommunene innenfor Helse Bergen sitt opptaksområde.**

Undersøkelsen har særlig fokus på undergrupper med høyt forbruk, mange kontakter på tvers av ulike omsorgsnivå/instanser og ugunstige behandlingssmessige utfall, som villet egenskade, uønskede gjeninnleggelser og høy dødelighet. Studien er ledd i SIPEA-studien ("Suicidality in psychiatric emergency admissions") som startet i 2005, som et samarbeid mellom Forskningsavdelingen i Psykiatrisk divisjon og Nasjonalt senter for selvmordsforskning og – forebygging ved Universitetet i Oslo. De første resultatene fra studien viste at rundt halvparten av innleggelsene ved den akuttpsykiatriske avdelingen (PAM) i Helse Bergen var begrunnet i selvmordsrisiko og at andelen økte med antall gjeninnleggelser. I oppfølgende delstudier undersøker vi bl.a. hvilken behandling pasientene får etter utskrivning og i hvilken grad villet egenskade fører til somatisk sykehusinnleggelse. En delstudie som har fokus på alle innlagte med schizofreni-lidelser, har bl.a. vist at behandling med ett antipsykotisk legemiddel reduserte risikoen for gjeninnleggelse med 75 %. Behandling ved Distriktpsikiatrisk senter var også gunstig for å forebygge gjeninnleggelse i denne undergruppen. Videre studier av denne undergruppen av pasientene vil se på fastlegens rolle og betydningen av andre kommunale oppfølgingstiltak. En av de gjennomførte delstudiene viste at per i dag spiller legevakten en viktig rolle i forhold personer med psykiske lidelser, da ca. halvparten av innleggelsene til PAM skjedde via legevakten. Vi vet ikke i hvilken grad de som oppsøkte legevakten hadde vært hos sin fastlege eller spesialist i forkant av at de oppsøkte legevakten, men det var svært små kliniske forskjeller på pasienter som ble innlagt via legevakten vs. de som ble innlagt fra spesialistpoliklinikk eller fastlege.

De nevnte funnene viser behovet for forskning som fokuserer på behandlingsskjeder og samhandling i forhold til pasienter med psykiske lidelser. Av den grunn har Forskningsavdelingen i Psykiatrisk divisjon søkt samarbeid med bl.a. kommunene i Helse Bergen sitt opptaksområde og Nasjonalt kompetansesenter for legevakt medisin ved Universitetet i Bergen. Resultater fra pågående og planlagte delstudier vil kunne bidra med viktig kunnskapsgrunnlag i forhold til organisering og evaluering av nye strukturer i forbindelse med iverksetting av Samhandlingsreformen. Som ledd i kunnskapsutvekslingen arrangerte vi i november 2011 temadagen "Samhandlingsforskning omkring psykiatriske pasienter" for ca. 80 deltagere fra spesialisthelsetjenesten og de fleste kommunene innenfor Helse Bergen sitt opptaksområde.

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Kroken R A, Mellesdal L S, Wentzel-Larsen T, Jørgensen H A, Johnsen E  
Time-dependent effect analysis of antipsychotic treatment in a naturalistic cohort study of patients with schizophrenia. Eur Psychiatry 2011 Jun. Epub 2011 jun 15  
PMID: 21683554

### **4 forskningspublikasjoner i 2011**

Johansen Ingrid H, Mellesdal Liv, Jørgensen Hugo A, Hunskaar Steinar  
Admissions to a Norwegian emergency psychiatric ward: patient characteristics and referring agents. A prospective study. Nord J Psychiatry Epub 2011 aug 10

Mellesdal L, Mehlum L, Kroken R, Lutro O, Wentzel-Larsen T, Ødegaard K, Jørgensen HA.  
Predictors of severe deliberate self-harm in patients discharged from psychiatric hospital. A prospective cohort study Muntlig presentasjon. Abstract book, XXVI IASP World Congress on suicide and suicide prevention, Beijing, China. Sep 13.-17. 2011

Mellesdal L, Mehlum L, Kroken R, Wentzel-Larsen T, Lutro O, Ødegaard K, Jørgensen HA  
Risikofaktorer for selvmordsatferd: En prospektiv undersøkelse av 2850 pasienter innlagt i akuttpsykiatrisk avdeling Muntlig presentasjon ved 10. nasjonale konferanse i akuttpsykiatri, 17.-18. februar 2011

Mellesdal L, Mehlum L, Lutro O, Kroken R, Wentzel-Larsen T, Ødegaard K, Jørgensen HA  
Villet egenskade som medfører somatisk sykehusinnleggelse i forløpet etter psykiatrisk innleggelse Muntlig presentasjon ved 7. nasjonale konferanse om selvmordsforskning og forebygging, Oslo 4.-5. april 2011

Strategiske midler - prioritering 911520

## Prioritering på tvers av kliniske fagområder

Prosjektansvarlig: **Ole Fridtjof Norheim** (Ole.Norheim@isf.uib.no), Helse Bergen HF

**Forskning om prioritering kan med fordel være forankret regionalt og lokalt i nært samarbeid med ledelse og kliniske miljøer på sykehusnivå. Dette prosjektet, som faller inn under feltet helsetjenesteforskning, vil bidra til større kunnskap om bruk av styringsdata, medisinsk metodevurdering og kunnskapsbasert praksis. Prosjektet kan også bidra til at helseforetakene bedre kan tilby befolkningen gode og effektive helsetjenester som blir rettferdig fordelt.**

Målet for den strategiske satsningen Prioritering på tvers: rammeverk, metodeutvikling og analyser av styringsdata, er tredelt:

- I) å utvikle metoder for å sammenlikne og evaluere prioritering på tvers av kliniske fagområder
- II) å analysere variasjoner i prioriteringspraksis mellom ulike enheter og på tvers av fagområder
- III) å bygge et sterkt fagmiljø for forskning om prioritering

**Delmål I: Metoder for sammenlikning på tvers.** Tre leger er rekruttert for bruk av såkornmidler til utforming av artikkel 1 og senere søknader om PhD stipend på følgende prosjekter:

- Frode Lindemark: Metodeutvikling for sammenlikning av effekt og alvorlighetsgrad på tvers av fagområder - QALY metoden. Planlegger: Prioritering i norsk intensivmedisin: Alvorlighetsgrad, alder, kostnader og forventet nytte hos et utvalg pasienter fra Norsk intensivregister.
- Hilde Engjom: Complications in Emergency obstetric care in Norway. Analysis according to level of care provision.
- Annabel Ohldieck: Ressursbruk, nytte og prioriteringsbeslutninger i livets slutfase.
- Hanne Stenberg: Helseøkonomisk evaluering av intervensjoner for rusmisbrukere versus kreftpasienter: hvilken betydning har vektlegging av sykdommens alvorlighetsgrad (master i helseøkonomi)

**Delmål II:** Analyse av variasjoner i prioriteringspraksis. Data fra NPR er mottatt. Prosjektmedarbeider, 6 mnd. postdoktor 100 % er under tilsetning.

**Delmål III: Bygge et sterkt fagmiljø for prioriteringsforskning.** I samarbeid med fagmiljøer i Helse Bergen og Klinisk Etisk komite er følgende artikkel under ferdigstilling: Ingrid Miljeteig, Steinar Skrede, Jørund Langørgen, Rune Haaverstad, Ola Jøsendal, Håkon Sjursen, Ole Frithjof Norheim. "Behandlingsbegrensning ved infeksjøs endokarditt hos rusmiddelavhengige med behov for ventilkirurgi". Kurs for helsepersonell og forskere om prioritering, pasientrettigheter, medisinsk metodevurdering og helseøkonomi blir arrangert Sola Strandhotel, april 2012. Vi vil aktivt rekruttere personer fra alle helseforetakene i regionen. Det har tatt noe tid å rekruttere personer til de planlagte forskningsprosjektene, men følgende personer er nå rekruttert:

1. Kjell Arne Johansson (50 % post doc)
2. Ingrid Miljeteig (50 % post doc)
3. Frode Lindemark (100 % Phd)
4. Annabel Ohldieck (50 % PhD)
5. Hilde Engjom (20 % PhD)
6. Hanne Stenberg (master student økonomi)
7. Prosjektmedarbeider for Torhild Heggstad, 6 mnd. 100 % - under tilsetning
8. Ole Frithjof Norheim (20 % forskningsleder)
9. Torhild Heggstad (ca 30 % post doc)

De fleste startet opp høsten 2011 eller januar/februar 2012.

Formidling i media og deltagelse i helsepolitiske fora: Deltagelse på Nasjonal konferanse, Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering, november 2011. Norheim sitter i rådet for Nasjonalt Kunnskapscenter

### 1 forskningspublikasjon i 2011

Norheim OF, Gjelsvik B, Klemsdal TO, Madsen S, Narvesen S, Negård A, et al.  
Norway's new principles for primary prevention of cardiovascular disease: age differentiated risk thresholds.  
BMJ. 2011;342:d3626 doi: 10.1136/bmj.d3626.

Strategiske midler - hjerne-kar-slag 911512

## Forskningsprogram Hjerneslag

Prosjektansvarlig: **Lars Thomassen** (lars.thomassen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

**Forskningsmidlene benyttes som "såkornmidler" for å muliggjøre og videreføre en rekke prosjekter om hjerneslag innenfor Bergen NORSTROKE Study. Forskningsprosjektet vil derfor generere en rekke publikasjoner med forskjellige siktemål.**

### **Hjernefunksjon, tenkning og språk hos pasienter med små hjerneinfarkt belyst med MR.**

Prosjektleder Professor Lars Thomassen. PhD-stipendiat Judit Haász.

Ved et hjerneinfarkt kan selv en liten blodpropp medføre betydelige forstyrrelser i tenkning og språkfunksjon. I dette prosjektet vil man teste ut avansert MR-avbildning av hjernen i et tett samarbeid mellom eksperter fra flere fagområder som nevrologi, nevreradiologi, fysikk, nevropsykologi, biologisk psykologi og nevroinformatikk. PhD-prosjektet startet høsten 2010 innenfor Forskningsprosjekt hjerneslag, men ble i 2010 overført til ekstern finansiering (Nasjonalforeningen).

### **Intrakranial aterosklerose.**

Prosjektleder Professor Lars Thomassen. PhD-stipendiat Nicola Logallo.

Innsnevring i hjernens blodårer (intrakranielle stenoser) skal være årsaken til 8-10 % av alle hjerneinfarkt, men kunnskapen om slike innsnevninger blant slagpasienter generelt er mangelfull. Målsettingen for prosjektet er å kartlegge innsnevninger i hjernens blodårer hos pasienter med hjerneinfarkt og å undersøke om slike innsnevninger gir forstyrrelser i blodgjennomstrømningen i hjernen. PhD-prosjektet startet innenfor Forskningsprosjekt hjerneslag, men ble i 2010 overført til ekstern finansiering (Helse & Rehabilitering).

### **Tidlig hjerneinfarkt og familiær aterosklerose.**

Prosjektleder overlege Ulrike Waje-Andreassen. PhD-stipendiat Annette Fromm.

Bergen Young Stroke Study (Dr.Næss & Dr. Waje-Andreassen) har vist at hjerneslag hos unge kan ha dramatiske følger. De terapeutiske mulighetene ved akutt hjerneinfarkt er begrenset og målet må være å hindre utviklingen av aterosklerose og å behandle etablert aterosklerose i tidlig fase. Prosjektet er et 3-generasjons (pasient-barn-foreldre) prosjekt med unge slagpasienter inkluderes og fulgt opp i 20 år. Målsettingen for prosjektet er å kartlegge 1) inflammasjon ved aterosklerose, samt nevrologiske og sosiale konsekvenser av hjerneinfarkt i ung alder og 2) risikofaktorer, aterosklerosebelastning og kliniske manifestasjoner i familier med hjerneinfarkt i ung alder. PhD-prosjektet startet høsten 2010 innenfor Forskningsprosjekt hjerneslag, men PhD-stipendiat Fromm ble i 2011 overført til ekstern finansiering (UiB), to nye stipendiater er sikret finansiering over prosjektmidler i 2012.

### **Duplex ultralyd ved intrakranielle aneurysmer og subaraknoidalblødning.**

Prosjektleder Christian Helland. PhD-kandidat Marianne Lundervik.

Subaraknoidalblødning (SAB) er en meget alvorlig form for slag: 1/3 dør akutt mens 2/3 overlever blødningen og når sykehus for behandling. Årsaken er i 90 % av tilfellene ruptur av et aneurysme på en av hjernens arterier. Årlig opptrer 450-500 tilfeller i Norge, mens aneurysmer finnes hos 1 % av befolkningen. Det er derfor nødvendig å finne faktorer som kan predikere blødningsfare og gi indikasjon for operativ behandling før aneurysmet rupturerer. Halvparten av pasienter med SAB på sykehus utvikler spasme av hjernens blodkar, som igjen leder til hjerneinfarkt hos vel 10 %. Målsettingen for prosjektet er å vurdere 1) intima media tykkelse (IMT) i halsarteriene (carotis) som mulig risikomarkør for aneurysmeruptur hos pasienter med aneurysme og 2) cerebral vasoreaktivitet som mulig markør for utvikling av karspasme hos pasienter med SAH.

PhD-prosjektet startet høsten 2010 innenfor Forskningsprosjekt hjerneslag, og overføres i 2012 til ekstern finansiering (UiB).

### **Norwegian Stroke Research Registry - NORSTROKE**

Prosjektleder overlege Halvor Næss.

Prosjektet er et samarbeid med Oslo Universitetssykehus som en del av Norwegian Cerebrovascular Research Infrastructure (NCRI) v/Prof. D.Russell, nevrologisk avdeling, OUS. Prosjektet utvikles som et nasjonalt web-basert slagforskningsregister. Prosjektet er nasjonalt nær operabilitet ultimo 2011.

## **The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial (NOR-TEST) og The Norwegian Sonothrombolysis In Acute Stroke Study (NOR-SASS)**

Utviklet i 2011 som nasjonale multisenterstudier innenfor akutt hjerneinfarkt, med utprøving av et alternativt trombolytisk medikament (NOR-TEST) og med ultralyd/kontrast-forsterket trombolyse (NOR-SASS). Prosjektene starter primo 2012 med PhD-stipendiater lønnet av Forskningsprosjektet.

### **11 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Jusufovic Mirza, Thomassen Lars, Storstein Anette, Rotevatn Svein, Lehmann Sverre, Waje-Andreassen Ulrike  
[a woman with recurrence of venous and arterial thrombosis].  
Tidsskr Nor Laegeforen 2011 Jul;131(13-14):1303-6.  
PMID: 21725392

Naess Halvor, Idicula Titto, Brogger Jan, Waje-Andreassen Ulrike, Thomassen Lars  
High proportion of lacunar strokes at night: the Bergen stroke study.  
J Stroke Cerebrovasc Dis 2011 Sep-Oct;20(5):424-8. Epub 2010 aug 8  
PMID: 20692855

Fromm Annette, Waje-Andreassen Ulrike, Thomassen Lars, Naess Halvor  
Comparison between Ischemic Stroke Patients <50 Years and =50 Years Admitted to a Single Centre: The Bergen Stroke Study.  
Stroke Res Treat 2011;2011():183256. Epub 2011 jan 20  
PMID: 21318148

Naess Halvor, Fromm Annette, Iversen Ole Erik, Thomassen Lars, Waje-Andreassen Ulrike  
Decline of arterial cerebral infarction among young women: the Bergen Stroke Study.  
Vasc Health Risk Manag 2011;7():81-4. Epub 2011 feb 15  
PMID: 21415921

Næss Halvor, Waje-Andreassen Ulrike, Brøgger Jan, Thomassen Lars  
[Patients with acute cerebral infarction admitted to stroke unit].  
Tidsskr Nor Laegeforen 2011 May;131(8):814-8.  
PMID: 21556084

Thomassen Lars, Waje-Andreassen Ulrike, Næss Halvor, Brøgger Jan  
[Treatment of cerebrovascular disease in a comprehensive stroke unit].  
Tidsskr Nor Laegeforen 2011 May;131(8):819-23.  
PMID: 21556085

Thomassen L, Waje-Andreassen U, Broegger J, Naess H  
Acute stroke centre - the changing focus of stroke unit care. The Bergen NORSTROKE Study.  
Acta Neurol Scand 2011 Aug. Epub 2011 aug 9  
PMID: 21824116

Naess Halvor, Romi Fredrik  
Comparing patients with spinal cord infarction and cerebral infarction: clinical characteristics, and short-term outcome.  
Vasc Health Risk Manag 2011;7():497-502. Epub 2011 aug 4  
PMID: 21915166

Logallo Nicola, Naess Halvor, Idicula Titto T, Brogger Jan, Waje-Andreassen Ulrike, Thomassen Lars  
Serum uri acid: neuroprotection in thrombolysis. The Bergen NORSTROKE study.  
BMC Neurol 2011;11():114. Epub 2011 sep 25  
PMID: 21943291

Romi Fredrik, Naess Halvor  
Characteristics of spinal cord stroke in clinical neurology.  
Eur Neurol 2011;66(5):305-9. Epub 2011 nov 10  
PMID: 22075728

Gramstad Arne, Aarsland Dag, Naess Halvor  
Cognitive profile of elderly patients with mild stroke.  
Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2011 Jan;1(1):409-17. Epub 2011 nov 18  
PMID: 22187548



Strategiske midler - nevroforskning 911511

## Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser i relasjon til eldre

Prosjektansvarlig: **Jan Petter Larsen** (jpl@sus.no), Helse Stavanger HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

**"Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser i relasjon til eldre" har som målsetting å finne ny kunnskap om Parkinsons sykdom. Det inngår 4 delprosjekter i satsingen. ParkVest er et stort anlagt klinisk forskningsprosjekt på Vestlandet. I tillegg omfatter satsingen studier for å forstå basale prinsipper ved sykdommen og utvikling av biomarkører for sykdommens progresjon.**

Denne strategiske satsingen omfatter 4 forskningsprosjekter som har et felles mål om å finne ny kunnskap til beste for pasienter med Parkinsons sykdom (PS).

I ParkVest-studien samarbeider i alt 30 nevrologer og sykepleiere på Vestlandet og i Aust-Agder i et prosjekt som følger opp 200 nydiagnostiserte pasienter med PS og 200 kontroller. Undersøkelsen skal vare i 10 år. I løpet av 2011 har alle pasientene og kontrollene gjennomført 5-årsundersøkelsene. Hovedhensikten med studien er å undersøke i detalj den longitudinelle utvikling av PS og relatere denne utviklingen til en rekke biologiske risikofaktorer. I 2011 er det publisert 6 vitenskapelige artikler relatert til studien. Det er avholdt to prosjektmøter med opplæringsfunksjoner for studiegruppen i 2011 og det er opprettet en hjemmeside for prosjektet (<http://parkwest.no/>). I "Parkinson prosjektet i Stavanger" er 245 pasienter med PS fulgt prospektivt fra 1993. Gjenlevende pasienter har siden 2001 deltatt i et hjernedonasjonsprogram og oppfølging av dette prosjektet inngår som en del satsingen. Data fra prosjektet er brukt i 1 publikasjon i 2010.

Prosjektet "Studier av proteiner og andre biomarkører i spinalvæske og hjernevev" kartlegger spinalvæskeproteiner og andre substanser som har potensial til å kunne brukes som markører for progresjon av motoriske og ikke-motoriske ved PS. I 2011 er det gjennomført videre kvantifisering av en rekke proteiner og inflammasjonsrelaterte substanser og flere artikler er under bearbeiding.

I prosjektet "Parkinson-relaterte proteiners funksjon i normale celler fra planter og sebrafisk og i humane nevronele cellekulturer" har vi i 2011 arbeidet videre med en plantemodell for studier av patogenesen ved PS. I tillegg har vi gjennomført kartlegging av de ulike proteiner i hjernen til sebrafisk. Dette prosjektet videreføres inn mot studier i cellekulturer og gjennom studier i plantemodellen med alle kjente mutasjoner som kan gi PS. Videre har vi i 2011 utvidet dette prosjektet til å studere genetiske varianter knyttet til dopaminerg celledød i c. elegans som en modell for PS.

Den strategiske satsingen har i 2011 oppnådd de mål som var satt og vi har utviklet forskningsmiljøet i Stavanger til å være i posisjon for ytterligere progresjon i 2012 med mange nye tilnærminger for å forstå PS på en bedre måte. Samtidig har det etablerte forskningssamarbeid som er bygget opp på Vestlandet, vist seg å være svært fruktbart. Flere personer i Bergen er nå i gang med doktorgradsarbeid basert på satsingen.

### 13 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Dalaker Turi O, Zivadinov Robert, Ramasamy Deepa Preeti, Beyer Mona K, Alves Guido, Bronnick Kolbjorn S, Tysnes Ole-Bjorn, Aarsland Dag, Larsen Jan P  
Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease.  
Mov Disord 2011 Feb;26(2):297-301. Epub 2010 des 13  
PMID: 21412836

Westerlund Nina, Zdrojewska Justyna, Padzik Artur, Komulainen Emilia, Björkblom Benny, Rannikko Emmy, Tararuk Tanya, Garcia-Frigola Cristina, Sandholm Jouko, Nguyen Laurent, Kallunki Tuula, Courtney Michael J, Coffey Eleanor T  
Phosphorylation of SCG10/stathmin-2 determines multipolar stage exit and neuronal migration rate.  
Nat Neurosci 2011 Mar;14(3):305-13. Epub 2011 feb 6  
PMID: 21297631

Xu Xiang Ming, Møller Simon Geir  
Iron-sulfur clusters: biogenesis, molecular mechanisms, and their functional significance.  
Antioxid Redox Signal 2011 Jul;15(1):271-307. Epub 2011 feb 3  
PMID: 20812788

Xu Xiang Ming, Møller Simon Geir

The value of Arabidopsis research in understanding human disease states.  
Curr Opin Biotechnol 2011 Apr;22(2):300-7. Epub 2010 des 6  
PMID: 21144728

Vaccarino Anthony L, Sills Terrence, Anderson Karen E, Bachoud-Lévi Anne-Catherine, Borowsky Beth, Craufurd David, Duff Kevin, Giuliano Joseph, Groves Mark, Guttman Mark, Kupchak Peter, Ho Aileen K, Paulsen Jane S, Pedersen Kenn Freddy, van Duijn Erik, van Kammen Daniel P, Evans Ken  
Assessment of Depression, Anxiety and Apathy in Prodromal and Early Huntington Disease.  
PLoS Curr 2011;3():RRN1242. Epub 2011 jun 17  
PMID: 21731882

Bronnick Kolbjorn, Emre Murat, Tekin Sibel, Haugen Siri B, Aarsland Dag  
Cognitive correlates of visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease.  
Mov Disord 2011 Apr;26(5):824-9. Epub 2011 mar 21  
PMID: 21437985

Aarsland Dag, Brønnick Kolbjørn, Fladby Tormod  
Mild cognitive impairment in Parkinson's disease.  
Curr Neurol Neurosci Rep 2011 Aug;11(4):371-8.  
PMID: 21487730

Pappatà Sabina, Santangelo G, Aarsland D, Vicidomini C, Longo K, Bronnick K, Amboni M, Erro R, Vitale C, Caprio M G, Pellecchia M T, Brunetti A, De Michele G, Salvatore M, Barone P  
Mild cognitive impairment in drug-naive patients with PD is associated with cerebral hypometabolism.  
Neurology 2011 Oct;77(14):1357-62. Epub 2011 sep 21  
PMID: 21940621

Mulugeta Ezra, Londos Elisabet, Ballard Clive, Alves Guido, Zetterberg Henrik, Blennow Kaj, Skogseth Ragnhild, Minthon Lennart, Aarsland Dag  
CSF amyloid  $\beta$ 38 as a novel diagnostic marker for dementia with Lewy bodies.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011 Feb;82(2):160-4. Epub 2010 nov 3  
PMID: 21047883

Müller Bernd, Larsen Jan Petter, Wentzel-Larsen Tore, Skeie Geir Olve, Tysnes Ole-Bjørn, PubMed.ItemsChoiceType2[]  
Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild.  
Mov Disord 2011 Jan;26(1):65-72. Epub 2010 okt 5  
PMID: 20925070

Brønnick Kolbjørn, Alves Guido, Aarsland Dag, Tysnes Ole-Bjørn, Larsen Jan Petter  
Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited.  
Neuropsychology 2011 Jan;25(1):114-24.  
PMID: 20954781

Vossius Corinna, Larsen Jan P, Janvin Carmen, Aarsland Dag  
The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease.  
Mov Disord 2011 Jul;26(8):1541-4. Epub 2011 apr 29  
PMID: 21538519

Gjerstad M D, Tysnes O B, Larsen J P  
Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease.  
Neurology 2011 Nov;77(22):1941-6. Epub 2011 nov 9  
PMID: 22076542

### 1 forskningspublikasjon i 2011

Pedersen KF, Larsen JP  
Parkinson's Disease; What Can We Learn from Long-term Cohort Studies?  
ACNR 2011 July/August;11(3):9-12

**Del 4:**

**Forskningsprosjekter 2011**

**Sluttrapper**

**Sluttrapport:** Forskerutdanning - dr.grad 911376

## Sykdomsforløp og prognose ved multipel sklerose

Prosjektansvarlig: **Solveig Bergliot Glad** (sgla@helse-bergen.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for Multipel sklerose.

### Sammendrag av oppnådde resultater

Hovedresultatene viste at benign multipel sklerose (MS) over tid kan utvikle seg til et mindre godartet forløp. Faktorer som kjønn (kvinne), ung alder og et attackvis forløp ved sykdomsdebut, samt få årlige angrep var prognostiske faktorer for et mer godartet forløp. Imidlertid kunne disse faktorene bare forklare en mindre prosentdel av hvorfor disse pasientene hadde benign MS. Studien viste også at lengre tid til uførepensjon var assosiert med et attackvis forløp, lett fysisk arbeid og høyere utdanning for hele MS populasjonen. Hele 65 % av pasientene med benign MS var fortsatt i arbeid etter over 20 års sykdom, mens flestparten av pasientene med ikke-godartet MS hadde falt ut av arbeidslivet. Omtrent en tredjedel av pasientene med benign MS var ikke i arbeid, og den sterkeste faktoren for dette var lette depressive symptomer. Flere ulike definisjoner på benign MS ble brukt på den samme pasientpopulasjonen i denne studien. Den definisjonen som gav lavest funksjonssvikt og færrest symptomer på MS over tid, hadde flest pasienter i arbeid som var minst plaget med symptomer på depresjon, kognitiv svikt, utmattelse og smerte.

Studien viser hvordan sykdomsforløpet kan variere ved MS, og at ca. 27 % av pasientene kan oppleve en godartet form av sykdommen.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Studien har i stor grad inkludert pasienter som ikke har mottatt – eller har startet sent med sykdomsmodifiserende medisiner. Sykdomsforløpet for MS pasienter som får sykdommen i dag antas å være bedre ettersom behandlingsmulighetene blir stadig bedre.

Studien belyser det økende behovet for gode prognostiske biologiske markører som kan predikere sykdomsforløpet ved multipel sklerose (MS) hos den enkelte pasient for å kunne skreddersy MS behandlingen bedre enn det som er mulig per i dag.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	1	-	-
2010	1	1	-
2009	1	1	-
2008	-	1	-
<b>Sum</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8885>

#### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Glad Solveig B, Nyland Harald, Aarseth Jan Harald, Riise Trond, Myhr Kjell-Morten  
How long can you keep working with benign multiple sclerosis?  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011 Jan;82(1):78-82. Epub 2010 aug 27  
PMID: 20802029 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

**Sluttrapport:** Forskerutdanning - dr.grad 911318

## **Emphysema and airway wall thickness assessed by quantitative computed tomography - relation to respiratory symptoms and lung function**

Prosjektansvarlig: **Thomas Grydeland** (thomas.grydeland@med.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

Doktorgradsavhandlingen viser at KOLS-pasienter har vesentlig mer emfysem og tykkere luftveisvegger enn de uten KOLS, og menn har mer emfysem og tykkere luftveisvegger enn kvinner. Både emfysemgrad og veggtykkelse økte med økende sigarettforbruk, uavhengig av om man hadde KOLS, og emfysemgraden økte dessuten med økende alder. Studien viste også at luftveissymptomer, og spesielt tungpustethet, hadde en sterk sammenheng med graden av emfysem og veggtykkelse. Disse sammenhengene ble funnet både hos deltakere med og uten KOLS.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

Studien var da den ble gjennomført den største av sitt slag i verden, og har tilført viktig ny kunnskap om kvantitative CT mål på emfysem og luftveier. Verktøyet er foreløpig mest egnet til videre forskning, men kan på sikt være med på å utvikle bedre behandling, overlevelse og prognostisk presisjon for KOLS-pasienter.

### **Forskningsproduksjon**

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2011

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	2	-	1
2009	2	-	-
2008	-	1	-
2007	-	-	-
<b>Sum</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

### **Årsrapport for forskningsproduksjon 2011**

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8879>

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Rutten Erica P A, Grydeland Thomas B, Pillai Sreekumar G, Wagers Scott, Dirksen Asger, Coxson Harvey O, Gulsvik Amund, Wouters Emiel F M, Bakke Per S

Quantitative CT: Associations between Emphysema, Airway Wall Thickness and Body Composition in COPD.

Pulm Med 2011;2011():419328. Epub 2011 jan 16

PMID: 21647214

Grydeland Thomas B, Thorsen Einar, Dirksen Asger, Jensen Robert, Coxson Harvey O, Pillai Sreekumar G, Sharma Sanjay, Eide Geir Egil, Gulsvik Amund, Bakke Per S

Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO.

Respir Med 2011 Mar;105(3):343-51. Epub 2010 nov 11

PMID: 21074394 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Thomas Grydeland

Emphysema and airway wall thickness assessed by quantitative computed tomography - relation to respiratory symptoms and lung fu

Disputert: November 2011

Hovedveileder: Per Bakke

**Sluttrapport:** Forskerutdanning - dr.grad 911377

## **Diabetes og psykososial helse**

Prosjektansvarlig: **Anne Haugstvedt** (anne.haugstvedt@hib.no), Høgskolen i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

---

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

Background: Childhood-onset type 1 diabetes imposes a heavy burden of care on parents.

Aim: The main aim of this study was to analyse associations between the psychological and contextual characteristics of parents, diabetes-related parenting behaviour and the characteristics of children with type 1 diabetes.

Methods: Mothers (n = 103) and fathers (n = 97) of 115 children with type 1 diabetes (1–15 years old) participated in this population-based study. In addition to demographic and disease-specific data, the parents completed instruments measuring fear of hypoglycaemia, perceived diabetes-related family burden, emotional distress, perceived social support, relationship satisfaction and life orientation. Results: The children in this study had mean HbA1c of 8.1%, and 29% (n=33) had mean HbA1c  $\leq$ 7.5% as recommended. The parents' fear of hypoglycaemia was associated with poor glycaemic control among the children. The mothers reported more fear and higher perceived burden related to the medical treatment than the fathers. The mothers' fear and perceived diabetes-related burden was significantly associated with emotional distress. A higher level of education among the mothers and strong perceived social limitation because of the child's diabetes were associated with improved glycaemic outcomes among the children.

Conclusions: Achieving satisfactory treatment outcomes among children with type 1 diabetes has certain costs, especially for the mothers.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

Since more than 25% of the parents in this study reported often or almost always worrying about severe episodes of hypoglycaemia, health care providers need to address the parents' fear of hypoglycaemia in consultations.

Health care providers should be aware of the identified association between the parents' fear of hypoglycaemia and the children's glycaemic control. The association indicates that the parents' fear may have negative long-term health implications for the child.

Special attention is required to increase the parents' security at night and reduce their distress related to night-time hypoglycemia and night-time blood glucose measurements.

The higher levels of fear, the greater perceived burden related to medical treatment and the greater emotional distress among the mothers than among the fathers indicate a need for challenging some groups of fathers to become more involved in managing their child's diabetes to reduce the burden on the mothers.

Help is needed to build and educate networks around the families of children with type 1 diabetes to manage the perceived strong social limitation experienced by 20% of the mothers and 17% of the fathers.

The increasing HbA1c by age also in the years between 7 and 12 may indicate a need for better support and guidance in the process in which the parents gradually transfer responsibility for treating diabetes to the child.

## Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	1	2	-
2010	2	7	-
2009	-	-	-
2008	-	3	-
<b>Sum</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8947>

#### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Haugstvedt Anne, Wentzel-Larsen Tore, Rokne Berit, Graue Marit

Psychosocial family factors and glycemic control among children aged 1-15 years with type 1 diabetes: a population-based survey.

BMC Pediatr 2011 Dec;11(1):118. Epub 2011 des 20

PMID: 22185481 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

#### 2 forskningspublikasjoner i 2011

Gonder-Frederick L, Vajda K, Shepard J, Amiri FS, Vafa MR, Haugstvedt A, Graue M.

Parental fear of hypoglycaemia in mothers of children with type 1 diabetes mellitus: a cultural comparison.

Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Lisbon, Portugal, 2011.

Haugstvedt A, Rokne B, Wentzel-Larsen T, Graue M.

"It costs to be among the best".

16th Annual FEND (Federation of European Nurses in Diabetes) Conference. Lisbon, Portugal, 9-10 sept. 2011.

Sluttrapport: Forskerutdanning - dr.grad 911323

## Flermodal behandling av spiserørskreft ved Haukeland universitetssjukehus 1996-2005

Prosjektansvarlig: **Meysan Hurmuzlu** (meysan.hurmuzlu@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

### Sammendrag av oppnådde resultater

Fra 1996 startet man i Haukeland Universitetssykehus å administrere høy-dose CRT (Chemoradiotherapy) til pasienter med spiserørskreft enten uten operasjon eller etterfulgt av operasjon (spiserørsreseksjon) i kurativ hensikt. I vårt prosjekt analyserte vi resultatene av denne høy-dose CRT som ikke er brukt i andre sykehus i Norge.

Høy-dose preoperativ eller definitiv CRT viste ikke en signifikant overlevelsesgevinst fremfor kirurgi alene eller over det som er rapportert i tidligere studier brukte standard doser av preoperativ eller definitiv CRT. En positiv korrelasjon ble observert mellom høy-dose CRT og lokal tumorkontroll. Videre den høy-dose preoperative CRT med konvensjonell fraksjonering av radioterapi så ikke ut til å øke postoperative lungekomplikasjoner. Imidlertid resulterte høy-dose CRT i denne studien i betydelig toksisitet og reduksjon i livskvalitet etter behandlingen.

Pasienter som fikk høy-dose CRT hadde betydelig verre global livskvalitet sammenlignet med pasienter som hadde bare operasjon, ett år eller lengre etter avsluttet behandling. Spesielt var forskjellen markant på fysisk fungering, emosjonell fungering, sosial fungering, smerter og utmattelse. Mens livskvaliteten i pasienter som var bare opererte var ikke forskjellig enn den i vanlig norsk befolkning. Vi anbefaler ikke høy-dose CRT utenfor kliniske studier.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Behandlingen av spiserørskreft pasienter med høy-dose kjemoradioterapi kostet pasientene lengre behandlingstid på sykehuset, mer bivirkninger og toksisitet og det kostet sykehuset høyere behandlingstkostnader, mer lege/sykepleier ressurser og kostnader for behandling av bivirkningene. Dette prosjektet viser at pasientene bør behandles med lavere/ standard doser kjemoradioterapi. Dermed sparer pasientene og sykehuset unødige plager og kostnader.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2011

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	1	-	1
2010	3	-	-
2009	-	-	-
2008	-	-	-
2007	-	-	-
<b>Sum</b>	<b>4</b>		<b>1</b>

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8881>

#### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Hurmuzlu M, Aarstad H J, Aarstad A K H, Hjermsstad M J, Viste A

Health-related quality of life in long-term survivors after high-dose chemoradiotherapy followed by surgery in esophageal cancer.

Dis Esophagus 2011 Jan;24(1):39-47. Epub 2010 sep 2

PMID: 20819100 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

#### 1 doktorgrad er avlagt i 2011

Meysan Hurmuzlu

Multimodal treatment of esophageal cancer

Disputert: Mai 2011

Hovedveileder: Asgaut Viste



**Sluttrapport:** Forskerutdanning - dr.grad 911319

## Optimering av strålebehandling med tarm som risikoorgan

Prosjektansvarlig: **Liv Bolstad Hysing** (liv.bolstad.hysing@gmail.com), Helse Bergen HF

### Sammendrag av oppnådde resultater

Frå prosjektbeskrivelsen: "Dette doktorgradsprosjektet har som mål å utvikle metodar for å kunne ta omsyn til tarmen si rørslle slik at det fulle potensialet for romleg dosetilpassning som ligg i IMRT-teknikken kan utløyasast i form av betre tumorkontroll og/eller reduserte bivirkningar knytt til tarm." Frå avhandlinga: "In summary, this PhD-project contributes to improving pelvic RT by adresssing: 1) the use of conventional IMRT compared to CRT to spare the bowel, 2) the influence of organ motion on delivered dose and 3) methods to account for bowel motion in planning and evaluation of pelvic RT. The latter includes methods for calculating bowel PRVs, use of repeat imaging data for individualization of bowel PRV margins as well as an alternative method for representing patient-specific bowel motion."

Desse resultatata er publiserte i fire vitenskaplege artiklar i anerkjente internasjonale tidskrift. Kandidaten har også fått internasjonal anerkjenning for arbeidet gjennom ESTRO-Accuracy Physics Award 2011.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT) vart i 2005 implementert for pasientar med lokalavansert prostatakraft ved Kreftavdelinga, Haukeland Universitetssjukehus, knytt til dette prosjektet. Teknikken har seinare vorte vidareutvikla frå å gje ein sekvensiell boost til prostata og til å gje ein hypofraksjonert integrert boost. Vi har også endra praksisen for korleis vi utfører optimaliseringa av denne behandlinga. Prosjektet bidrog også med nye metodar for korleis ein kan ta omsyn til tarmbevegelse gjennom såkalla adaptiv strålebehandling (ART). Klinisk bruk av ART krev ei fundamental omstilling av dagens logistikk for behandlingsplanlegging, med at ein går over frå eit til fleire CT-scan som input til behandlingsplanlegginga. Utan metodar for automatisk segmentering, er dette svært ressurskrevjande. Dette er eit område det vert forska mykje på, og implementering av ART vil difor verte aktuelt dei komande åra.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2011

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	2	1	1
2010	1	-	-
2009	-	2	-
2008	2	2	-
2007	-	3	-
<b>Sum</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>1</b>

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8880>

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Thörnqvist Sara, Bentzen Lise, Petersen Jørgen B B, Hysing Liv B, Muren Ludvig P  
Plan robustness of simultaneous integrated boost radiotherapy of prostate and lymph nodes for different image-guidance and delivery techniques.  
Acta Oncol 2011 Aug;50(6):926-34.  
PMID: 21767193

Hysing Liv Bolstad, Söhn Matthias, Muren Ludvig P, Alber Markus  
A coverage probability based method to estimate patient-specific small bowel planning volumes for use in radiotherapy.  
Radiother Oncol 2011 Sep;100(3):407-11. Epub 2011 sep 15  
PMID: 21924783 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

**1 forskningspublikasjon i 2011**

Hysing LB, Söhn M, Muren LP, Alber M

A coverage probability based method to estimate patient-specific small bowel planning volumes for use in radiotherapy  
European society for therapeutic radiology and oncology, ESTRO conference, May 2011

**1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Liv Bolstad Hysing

Exploring and exploiting the potential of IMRT to spare the bowel

Disputert: Oktober 2011

Hovedveileder: Ludvig Muren

**Sluttrapport:** Forskerutdanning - dr.grad 911175

## Kronisk nyresvikt - patogenese og behandlingsopsjoner

Prosjektansvarlig: **Sabine Leh** (sabine.leh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for nefropatologi.

### Sammendrag av oppnådde resultater

Progredierende nyresykdom viser en "common final pathway" av vevsforandringer, karakterisert av fokal og segmental glomerulosklerose, tubulusatrofi og interstitiell fibrose. Målet for prosjektet var å kartlegge hvordan og i hvilken rekkefølge vevsforandringene ved progredierende nyresykdom oppstår og å teste nye behandlingsopsjoner.

I spontan hypertensive rotter kunne vi påvise at forhøyet blodtrykk fører til veggfortykkelse av de små arterielle kar i nyren. Nephroner, forsynt med en arteriole med fortykket vegg, utvikler kollaps av de glomerulære kapillærnettene og tubulusatrofi. Vi tolket disse funn slik, at forminket blodfløde ifølge arterioleveggfortykkelse fører til redusert filtrasjon i kapillærnettene og til redusert urinfløde i tubulussystemet. Tubulusatrofi er således en følge av redusert aktivitet.

I andre delen av prosjektet testet vi to nye stoffer som kunne påvirke kronisk nyresykdom på en gunstig måte. *Tetradecylthioacetic acid* (TTA) er en modifisert fettsyre som reduserte blodtrykket i en rottemodell av hypertensjon, den "two clip one kidney" hypertensjonsmodellen. Reduksjon av blodtrykket forhindret utvikling av vevsforandringene typisk for kronisk nyresvikt. *Pirfenidon* er et antifibrotisk virkende medikament som hadde en gunstig effekt på vevsforandringene i en rottemodell av kronisk glomerulonefritt. Denne effekten kunne sammenlignes med effekten av det vanligvis brukte medikamentet candesartan.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Undersøkelsene i prosjektet har påvist at både TTA og pirfenidon har en gunstig effekt på de skadelige vevsforandringene ved kronisk nyresykdom i rotter. Begge medikamenter kan således potensielt brukes for behandling av kronisk nyresykdom i mennesker. Pirfenidone testes i flere kliniske studier av pasienter med kronisk nyresvikt.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2005 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	3	1	-
2010	-	2	-
2009	-	1	-
2008	2	-	-
2007	1	-	-
2006	1	-	-
2005	1	1	-
<b>Sum</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8944>

### 3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Bredrup Cecilie, Saunier Sophie, Oud Machteld M, Fiskerstrand Torunn, Hoischen Alexander, Brackman Damien, Leh Sabine M, Midtbø Marit, Filhol Emilie, Bole-Feysot Christine, Nitschké Patrick, Gilissen Christian, Haugen Olav H, Sanders Jan-Stephan F, Stolte-Dijkstra Irene, Mans Dorus A, Steenbergen Eric J, Hamel Ben C J, Maignon Marie, Pfundt Rolph, Jeanpierre Cécile, Boman Helge, Rødahl Eyvind, Veltman Joris A, Knappskog Per M, Knoers Nine V A M, Roepman Ronald, Arts Heleen H

Ciliopathies with skeletal anomalies and renal insufficiency due to mutations in the IFT-A gene WDR19.  
Am J Hum Genet 2011 Nov;89(5):634-43. Epub 2011 okt 20  
PMID: 22019273

Christiansen R E, Fiskerstrand T, Leh S, Haukanes B I, Singh A K, Ferverza F C, Svarstad E  
A mother and daughter with unexplained renal failure.  
Nephron Clin Pract 2011;119(1):c1-9, discussion c7-8. Epub 2011 mai 27  
PMID: 21625178

Leh Sabine, Hultström Michael, Rosenberger Christian, Iversen Bjarne M  
Afferent arteriopathy and glomerular collapse but not segmental sclerosis induce tubular atrophy in old spontaneously hypertensive rats.  
Virchows Arch 2011 Jul;459(1):99-108. Epub 2011 jun 10  
PMID: 21660521 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Sabine Leh  
Renal disease progression - pathogenetic aspects and treatment options.  
Doktorgradsavhandling, publiseres februar 2012

**Sluttrapport:** Forskerutdanning - dr.grad 911370

## **Tumor oxygenation. An integrated anatomic, physiologic, genomic and proteomic approach**

Prosjektansvarlig: **Ingrid Moen** (ingrid.moen@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

Our overall aim was to study the effect of enhanced oxygenation on tumor growth, progression and response to therapy.

#### **Aims:**

Investigate the effect of HBO on tumor growth and progression in two different mammary tumor models: HBO significantly inhibited mammary tumor growth in both the DMBA tumors and the 4T1 tumors. Intermittent/Repeated HBO had a significant anti-angiogenic effect in both tumor models. However, while HBO had a pro-apoptotic and anti-proliferative effect on the DMBA-tumors, no such effect was apparent in the 4T1 tumors.

Study gene expression +/- HBO: Microarray showed that HBO induced MET and a shift towards a non-tumorigenic metabolism in the DMBA-induced mammary tumors, leading to more differentiated and less aggressive tumor phenotype.

Develop a mammary tumor model, to study both aim 1 and 2, in addition to elucidate tumor-stroma interactions: A new mammary tumor model was established, with dsRed 4T1 cells in eGFP mice. This tumor model enabled us to separate tumor and stromal cells, and demonstrated that the two compartments are characterized by distinct gene expressions.

Elucidate the effect of HBO on the uptake of 5FU and study possible oxygen-related changes might have influenced the response, such as Pif, collagen, fluid distribution and ROS: HBO increased the uptake of 5FU in the DMBA tumors per se, independently of changes in Pif, ROS, collagen or fluid distribution.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

The evaluation of tumor oxygenation will be of importance for future cancer interventions, as oxygenation of the tumor tissue might influence the effect of conventional therapy such as radiation and chemotherapy.

### **Forskningsproduksjon**

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	-	3	1
2010	-	-	-
2009	2	3	-
2008	-	-	-
<b>Sum</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>1</b>

### **Årsrapport for forskningsproduksjon 2011**

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8884>

### **3 forskningspublikasjoner i 2011**

Ingrid Moen, Charlotte Jevne, Jian Wang, Karl Henning Kalland, Martha Chekenya, Lars A Akslen, Linda Sleire, Per Øyvind Enger, Rolf K Reed, Anne M Øyan and Linda EB Stuhr.

Gene expression in tumor cells and stroma in dsRed 4T1 tumors in eGFP-expressing mice with and without enhanced oxygenation

Inngår som en del av doktorgradsarbeidet. Akseptert i BMC Cancer 5.januar 2012.

Ingrid Moen, Charlotte Jevne, Jian Wang, Karl Henning Kalland, Martha Chekenya, Lars A Akslen, Linda Sleire, Per Øyvind Enger, Rolf K Reed, Anne M Øyan and Linda EB Stuhr.  
A tumor-stroma interaction study in red mammary tumors in green mice with and without enhanced oxygenation.  
ACCR, Orlando, USA, 2011.

Charlotte Jevne, Ingrid Moen, Gerd Salvesen, Rolf Kåre Reed, Linda Elin Birkhaug Stuhr  
A reduction in the interstitial fluid pressure per se, does not enhance the uptake of the small molecule weight compound 5-fluor  
Drugs and Therapy Studies Vol 1, No 1 (2011)

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Ingrid Moen

Tumor oxygenation - influence on mammary tumor growth, progression and response to chemotherapy

Disputert: April 2011

Hovedveileder: Linda Stuhr

**Sluttrapport:** Forskerutdanning - dr.grad 911268

## Prevention of over- and undertreatment of endometrial hyperplasia

Prosjektansvarlig: **Anita Steinbakk** (anita.steinbakk@sus.no), Helse Stavanger HF

### Sammendrag av oppnådde resultater

Vi ønsket å finne objektive, reproduserbare og pålitelige prognostiske biomarkører i vevsprøver fra kvinner med endometriecancer(EC)/livmorkreft og forstadier til denne krefttypen. Vi analyserte 273 tilfeller av livmorkreft og 307 tilfeller med endometriehyperplasi(EH)/forstadier til kreft. Ved hjelp av immunhistokjemisk analyse av vevsprøvene fant vi at en kombinasjon av lav ekspresjon av proteinene p21, høy ekspresjon av p53 og høy ekspresjon av survivin identifiserte en subgruppe av tidlig krefttilfeller med spesielt ugunstig prognose. Vi fant også at påvist høy microsatellitt instabilitet indikerte dårlig prognose for tidlig stadium EC, og denne faktoren hadde en tilleggsprognostisk verdi til biomarkørene p21 og survivin. For EH kunne vi bekrefte i et stort materiale at EIN klassifikasjonssystemet og D-score analyse har en langt høyere prognostisk verdi enn det tradisjonelle WHO2003 klassifikasjonssystemet. Vi fant at bortfall av protein PTEN og COX-2 ga en spesielt dårlig prognose dersom D-score analyse <1. Samlet sett har vi funnet lovende prognostiske biomarkører for både EH og tidlig stadium EC. Resultatene skal testes i større materiale. Dersom funn bekreftes i påfølgende studier er immunhistokjemisk analyse av vevsprøver en allerede implementert metode i klinikken og kostnadseffektiv analyse å innføre i rutine. Målet er å oppdage høyrisikopasienter på et tidlig stadium, som kan tilbys tilleggsbehandling og unngå overbehandling av lavrisikopasienter.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Denne studien er den første som tester for disse biomarkørene på et såpass stort materiale av tidlig stadium livmorkreft og endometriehyperplasi. Før resultatene eventuelt kan tas i bruk må de testes i større materiale. Dersom funn bekreftes i påfølgende studier og fortrinnsvis multisenter studier er immunhistokjemisk analyse av vevsprøver en allerede implementert metode i klinikken og kostnadseffektiv analyse å innføre i rutine. Målet er å oppdage høyrisikopasienter på et tidlig stadium, som kan tilbys tilleggsbehandling og unngå overbehandling av lavrisikopasienter.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2006 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	3	-	1
2010	1	-	-
2009	-	-	-
2007	-	-	-
2006	-	-	-
<b>Sum</b>	<b>4</b>		<b>1</b>

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8876>

### 3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Steinbakk Anita, Gudlaugsson Einar, Aasprong Ole Gunnar, Skaland Ivar, Malpica Anais, Feng Weiwei, Janssen Emiel A M, Baak Jan P

Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression.

Am J Obstet Gynecol 2011 Apr;204(4):357.e1-12. Epub 2011 feb 16

PMID: 21324435 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Steinbakk Anita, Malpica Anais, Slewa Aida, Gudlaugsson Einar, Janssen Emiel A M, Arends Mark, Kruse Arnold Jan, Yinhua Yu, Feng Weiwei, Baak Jan P

High frequency microsatellite instability has a prognostic value in endometrial endometrioid adenocarcinoma, but only in FIGO stage 1 cases.

Cell Oncol (Dordr) 2011 Oct;34(5):457-65. Epub 2011 mai 6

PMID: 21547578 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

Steinbakk Anita, Malpica Anais, Slewa Aida, Skaland Ivar, Gudlaugsson Einar, Janssen Emiel A M, Løvslett Kjell, Fiare Bent, Kruse Arnold Jan, Feng Weiwei, Yinhua Yu, Baak Jan P  
Biomarkers and microsatellite instability analysis of curetings can predict the behavior of FIGO stage I endometrial endometrioid adenocarcinoma.  
Mod Pathol 2011 Sep;24(9):1262-71. Epub 2011 mai 6  
PMID: 21552210 – Inngår I doktorgradsavhandlingen

**1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Anita Steinbakk  
Prognostic biomarkers in endometrioid endometrial neoplasia  
Disputert: Mai 2011  
Hovedveileder: Jan P.A.Baak



**Sluttrapport:** Forskerutdanning - dr.grad 911161

## Characterization of paraneoplastic antibodies

Prosjektansvarlig: **Cecilie Totland** (Cecilie.Totland@student.uib.no), Helse Bergen HF

### Sammendrag av oppnådde resultater

Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer (PNS) oppstår som en komplikasjon til kreft hos ca. 1 % av alle kreftpasienter; som oftest hos pasienter med småcellet lungekreft, ovarie- eller brystkreft. Kreftcellene produserer proteiner som normalt bare er uttrykt i nerveceller i hjernen. I et forsøk på å bekjempe kreftsvulsten danner kroppen antistoff mot disse proteinene. Antistoffene kryssreagerer med nerveceller i hjernen og nervecellene dør. Dette fører til PNS.

Paraneoplastiske antistoffer er viktige markører for å oppdage kreft på et tidlig tidspunkt. Anti-Yo er et av disse antistoffene og er assosiert med ovarie- og brystkreft. Både funksjonen til antistoffene og hvorfor noen pasienter utvikler slike antistoffer, mens andre ikke gjør det, er ukjent.

Vi har sett på hvorfor noen pasienter produserer anti-Yo, og om det er funksjonelle forskjeller ved antistoffene som kan forklare ulike former for PNS.

Det ble ikke funnet mutasjoner eller endringer i proteinuttrykk hos pasientene med ovariekreft som kan forklare hvorfor noen danner anti-Yo og utvikler paraneoplasia, mens andre ikke gjør det. Dette tyder på at immunreguleringen er endret hos pasienter med PNS. Videre har vi funnet at antistoffenes aviditet kan forutsi om pasienten har hatt kreft i lengre tid eller om kreftsvulsten nylig har oppstått. Det ble også identifisert en gruppe pasienter med anti-Yo som i tillegg har antistoff mot proteinet CCDC104 som trolig er involvert i celledeling.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Deteksjon av paraneoplastiske antistoff er viktig for å kunne oppdage kreft på et tidlig tidspunkt. En kan dermed gi målrettet behandling mens kreftsvulsten fremdeles er liten, noe som bedrer prognosene. Arbeidet har gitt økt forståelse av Yo antistoffers funksjon ved paraneoplastisk nevrologisk sykdom.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2005 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	1	-	1
2009	1	-	-
2008	-	-	-
2007	1	-	-
2006	-	1	-
2005	-	-	-
<b>Sum</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8875>

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Totland Cecilie, Aarskog Nina K, Eichler Tilo W, Haugen Mette, Nøstbakken Jane K, Monstad Sissel E, Salvesen Helga B, Mørk Sverre, Haukanes Bjørn I, Vedeler Christian A  
CDR2 antigen and Yo antibodies.

Cancer Immunol Immunother 2011 Feb;60(2):283-9. Epub 2010 nov 16

PMID: 21080165 – Inngår i doktorgradsavhandlingen

**1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Cecilie Totland

Onconeural antibodies with special reference to anti-Yo

Disputert: Desember 2011

Hovedveileder: Christian Vedeler

**Sluttrapport:** Forskerutdanning - dr.grad 911316

## Urininkontinens under svangerskap og etter fødsel

Prosjektansvarlig: **Stian Langeland Wesnes** (stian.langeland@isf.uib.no), Universitetet i Bergen

### Sammendrag av oppnådde resultater

Urininkontinens er vanlig i svangerskap og etter fødsel. Over 43 000 gravide kvinner fra Den norske mor og barn-undersøkelsen inngikk i studien, og 46 % av disse ble inkontinent for første gang i løpet av svangerskapet. Økende alder, økende BMI og økende antall fødsler var risikofaktorer for urininkontinens både før- og under svangerskapet.

I en delstudie av 12 000 førstegangsfødende kvinner som var kontinente før svangerskapet, hadde kvinner som var inkontinent og kontinent under svangerskapet lik risiko for inkontinens etter keisersnitt sammenlignet med vanlig vaginal fødsel. Det er derfor ikke grunnlag for å anbefale keisersnitt til kvinner med inkontinens under svangerskapet for å unngå senere urininkontinens.

Vektøkning under svangerskapet påvirket i liten grad risikoen for urininkontinens under svangerskapet og etter fødsel. Å gå ned i vekt etter fødselen ser imidlertid ut til å være viktig både for å unngå inkontinens og for å gjenvinne kontinens seks måneder etter fødselen. I dag er bekkenbunnstrening kvinners eneste behandling mot inkontinens i denne situasjonen. Klarer kvinnene i tillegg å gjenvinne vekten fra før graviditeten i løpet av de første seks måneder etter fødselen, kan dette trolig ha stor betydning.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Det er derfor ikke grunnlag for å anbefale keisersnitt til kvinner med inkontinens under svangerskapet for å unngå senere urininkontinens.

I dag er bekkenbunnstrening kvinners eneste behandling mot inkontinens postpartum. Klarer kvinnene i tillegg å gjenvinne vekten fra før graviditeten i løpet av de første seks måneder etter fødselen, kan dette trolig ha både forebyggende effekt og bedre kvinnens urininkontinens.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	-	-	1
2010	1	-	-
2009	1	1	-
2008	-	-	-
2007	1	5	-
<b>Sum</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>1</b>

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8878>

### 1 doktorgrad er avlagt i 2011

Stian Langeland Wesnes

Urinary incontinence during pregnancy and postpartum. Incidence, prevalence and risk factors.

Disputert: Oktober 2011

Hovedveileder: Steinar Hunskaar

Sluttrapport: Forskerutdanning - postdoc 911326

## The Mechanisms Behind Lymphedema As Studied In Genetically Engineered Mice As Basis For Translation Into Therapy

Prosjektansvarlig: **Tine Veronica Karlsen** (tine.karlsen@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

### Sammendrag av oppnådde resultater

I dette prosjektet har vi utviklet en ny ikke-invasiv metode for å kvantitere lymfeflow hos mus og rotter. Ved å injisere en fluoriserende markør som er begrenset til opptak i lymfesystemet, måler vi utvasking av markøren over tid og basert på dette får vi et mål på lymfetransport. Gjennom omfattende validering har vi vist at metoden reflekterer lymfeflow både i normalsituasjon og ved eksperimentelle intervensjoner.

Vi har benyttet to musemodeller for primært lymfødem, Chy og K14-VEGFR3-Ig, som begge har en defekt i VEGF-C/ VEGFR-3 signaleringssystemet som resulterer i et redusert antall lymfeårer i huden og påfølgende ødem i ekstremitetene. Ved bruk av vår nye metode har vi vist at lymfeflow er betydelig redusert i begge musemodellene. I tillegg har vi foretatt en grundig kartlegging av de fysiologiske konsekvensene av K14 genotypen med hensyn til parametere som er med på å regulere væskebalanse. I tillegg har vi funnet at disse musene har en reduksjon i både antall immunceller og tilhørende cytokiner. Også kreftsvulster har et nettverk av lymfeårer, men årenes funksjonalitet og betydning av disse for utvikling av svulsten er uklar. For å undersøke dette har vi implantert ulike kreftcellelinjer i Chy-mus, som i tillegg til å ha et mangelfullt utviklet perifert lymfesystem, har en redusert evne til nydannelse av lymfeårer. I tillegg til en økt svulstvekst i musene med defekte lymfeårer, viser våre data at den immunologiske responsen i svulstene er endret.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Arbeidet har vært med på å belyse mekanismer som underligger lymfødem hos mus og kan i et langsiktig perspektiv være med på å øke forståelsen av denne lidelsen.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	-	1	-
2010	1	2	-
2009	1	1	-
2008	-	3	-
2007	1	-	-
<b>Sum</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9184>

### 1 forskningspublikasjon i 2011

Karlsen TV, McCormack E, Mujic M, Tenstad O and Wiig H

Minimally invasive quantification of lymph flow in mice and rats by imaging depot clearance of near-infrared albumin  
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012 Jan;302(2):H391-401. Epub 2011 Nov 18

**Sluttrapport:** Forskerutdanning - postdoc 911274

## Intuition and mental health

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Norman** (elisabeth.norman@psysp.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri.

### Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektets hovedmål var å oppnå større innsikt i hvordan intuitive følelser styrer atferd og bedømmelser innenfor normal og patologisk atferd. To delmål var å (a) kartlegge intuitive følelsers rolle i beslutninger påvirket av ubevisst kunnskap, og (b) utlede klinisk relevante implikasjoner av denne kartleggingen.

Prosjektet har generert nye målemetoder for å kartlegge forholdet mellom intuitive følelser og ubevisst kognisjon. Disse har blitt utviklet innenfor eksperimentelle studier av implisitt læring, ubevisst beslutningstaking, og implisitt hukommelse. Man har også kartlagt hvordan "eye-tracking" og "mouselab" kan brukes for å måle intuitive følelser. Denne delen av prosjektet har generert 9 vitenskapelige publikasjoner.

Man har også arbeidet med å utlede klinisk relevante implikasjoner av kartleggingen. Disse inkluderer en teoretisk gjennomgang av fenomenene "klinisk intuisjon", samt "det ubevisste" innenfor moderne psykologisk forskning. To empiriske studier har undersøkt henholdsvis implisitt læring av kroppsspråk, og effekter av stemningsleie på implisitt læring, ved hjelp av nye målemetoder utviklet i prosjektet. Denne delen av prosjektet har så langt generert 4 vitenskapelige publikasjoner.

Prosjektet er gjennomført etter planen. Det teoretiske fokus i studiene som inngikk i delmål (b) ble imidlertid reformulert noe i lys av resultatene som fremkom i de empiriske studiene innenfor delmål (a).

### Konsekvenser for helsetjenesten

Prosjektet har både teoretiske og metodologiske implikasjoner av betydning for helsetjenesten. Prosjektet har bidratt med ny teoretisk kunnskap når det gjelder forståelsen hva som kjennetegner intuitive følelser, og hvilken rolle intuitive følelser spiller innenfor ulike former for bedømmelser i normal og patologisk kognisjon. Dette har teoretiske implikasjoner for forståelsen av ulike mentale lidelser. Enkelte av delstudiene har i tillegg spesifikke implikasjoner når det gjelder å forstå intuitive følelsers rolle i mentale lidelser: Den empiriske studien av forholdet mellom stemningsleie og implisitt læring har implikasjoner for forståelsen av kognitive utslag av depresjon, og studien av implisitt læring av kroppsspråk har implikasjoner for forståelsen av tilstander som involverer vansker med "sosial intuisjon". Videre har man utviklet en serie metodiske verktøy for å kartlegge intuitive følelsers rolle i ulike former for bedømmingssituasjoner (f.eks. implisitt læring, ubevisst beslutningstaking, og ubevisst hukommelse). Disse metodiske verktøyene vil i neste omgang kunne brukes for å teste mer spesifikke hypoteser knyttet til hvilken rolle intuitive følelser spiller innenfor normal og patologisk kognisjon. De teoretiske studiene av klinisk intuisjon har implikasjoner for hvordan kliniske psykologer og andre helsearbeidere skal forstå og bruke sin kliniske intuisjon.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2006 til 2011:

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	1	5	-
2010	1	2	-
2009	1	4	-
2008	-	1	-
2007	-	-	-
2006	-	-	-
<b>Sum</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	

**Årsrapport for forskningsproduksjon 2011**

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8958>

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Norman Elisabeth, Price Mark C, Jones Emma  
Measuring strategic control in artificial grammar learning.  
Conscious Cogn 2011 Dec;20(4):1920-9. Epub 2011 aug 6  
PMID: 21824790

**5 forskningspublikasjoner i 2011**

Norman E, Price MC, & Jones  
Ubevisst beslutningstaking.  
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 49, 98-100.

Nielsen GH, & Norman E  
Klinisk intuisjon og taus kunnskap: Nødvendige ingredienser i evidensbasert praksis?  
Matrix, 2, 147-163.

Norman E, & Price MC  
Social intuition as a form of implicit learning: Sequences of body movements are learned less explicitly than letter sequences.  
Advances in Cognitive Psychology (in press)

Norman E, Jones E, & Price MC  
Å skille mellom bevisste og ubevisste beslutninger.  
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 48, 808-809.

Norman E, Price MC, Jones E, & Dienes Z  
Strategic control in AGL is not attributable to simple letter frequencies alone.  
Consciousness and Cognition, 20, 1933-1934, doi:10.1016/j.concog.2011.09.011.

**Sluttrapport:** Forskerutdanning - postdoc 911271

## **Mechanistic studies of SCHAD deficiency - a novel link between fatty acid oxidation and insulin secretion**

Prosjektansvarlig: **Tone Sandal** (tone.sandal@gades.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

Vi har etablert en cellulær modell for sykdommen medfødt hyperinsulinisme forårsaket av mangel på enzymet SCHAD. Vi er også i ferd med å lage en vevsspesifikk musemodell for sykdommen. Disse modellene vil danne basis for videre forskning på medfødt hyperinsulinisme i Bergen, i et nært samarbeid med Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

Miljøet ved Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus har utvidet sin kompetanse på sykdommen medfødt hyperinsulinisme, og blir brukt som uformelt kompetansesenter for denne sykdommen på landsbasis.

### **Forskningsproduksjon**

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2006 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	1	1	-
2010	1	-	-
2009	1	-	-
2008	1	4	-
2007	-	2	-
2006	-	-	-
<b>Sum</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	

### **Årsrapport for forskningsproduksjon 2011**

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8957>

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Molven Anders, Njølstad Pål R  
Role of molecular genetics in transforming diagnosis of diabetes mellitus.  
Expert Rev Mol Diagn 2011 Apr;11(3):313-20.  
PMID: 21463240

#### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Molven A, Helgeland G, Sandal T, Njølstad PR  
The molecular genetics and pathophysiology of congenital hyperinsulinism caused by SCHAD deficiency.  
in Monogenic Hyperinsulinemic Hypoglycemia Disorders (Eds. Stanley CA), Karger 2011

**Sluttrapport:** Forskerutdanning - postdoc 911382

## Separate gene and protein expression profiling of the malignant and stromal cell compartment in tumors

Prosjektansvarlig: **Jian Wang** (jian.wang@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

### Sammendrag av oppnådde resultater

We have established a method for the isolation of stromal cells from brain tumors in mice. We have done the analysis of these identifying differentially expressed genes between stromal cells from the brain tumor vs. stromal cells from normal brain. This is validated by quantitative PCR. In addition, we have made the functional characterization of stromal cells from brain tumors. 20.03.2010-22.03.2012 I worked at Professor Irving Weissman's group at Stanford University upon the abroad research support from Helse Vest. In this contest, we have established the further collaboration with Dr. Weissman.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Preclinical validation of therapeutic targets on the stromal cells in brain tumors can open clinical trial in patients with brain tumors.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	4	1	-
2010	3	-	-
2009	5	2	-
2008	4	1	1
<b>Sum</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>1</b>

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=8993>

#### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Yan Tao, Skaftnesmo Kai O, Leiss Lina, Sleire Linda, Wang Jian, Li Xingang, Enger Per O  
Neuronal markers are expressed in human gliomas and NSE knockdown sensitizes glioblastoma cells to radiotherapy and temozolomide. *BMC Cancer* 2011 Dec;11(1):524. Epub 2011 des 20  
PMID: 22185371

Wang Jian, Svendsen Agnete, Kmiecik Justyna, Immervoll Heike, Skaftnesmo Kai Ove, Planagumà Jesús, Reed Rolf Kåre, Bjerkvig Rolf, Miletic Hrvoje, Enger Per Øyvind, Rygh Cecilie Brekke, Chekenya Martha  
Targeting the NG2/CSPG4 proteoglycan retards tumour growth and angiogenesis in preclinical models of GBM and melanoma. *PLoS One* 2011;6(7):e23062. Epub 2011 jul 29  
PMID: 21829586

Keunen Olivier, Johansson Mikael, Oudin Anaïs, Sanzey Morgane, Rahim Siti A Abdul, Fack Fred, Thorsen Frits, Taxt Torfinn, Bartos Michal, Jirik Radovan, Miletic Hrvoje, Wang Jian, Stieber Daniel, Stuhr Linda, Moen Ingrid, Rygh Cecilie Brekke, Bjerkvig Rolf, Niclou Simone P  
Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 Mar;108(9):3749-54. Epub 2011 feb 14  
PMID: 21321221

Wang J, Daphu I, Pedersen P-H, Miletic H, Hovland R, Mørk S, Bjerkvig R, Tiron C, McCormack E, Micklem D, Lorens J B, Immervoll H, Thorsen F  
A novel brain metastases model developed in immunodeficient rats closely mimics the growth of metastatic brain tumours in patients. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011 Feb;37(2):189-205.  
PMID: 20819169

#### 1 forskningspublikasjon i 2011

Jian Wang, Ercan Mutlu, Leiss Lina, Per Øyvind Enger.  
Tumor-associated glial cells promote growth of GBM xenografts in eGFP NOD/Scid mice  
2011 SNO meeting



**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911386

## Søvn, skiftarbeid og helse hos sykepleiere

Prosjektansvarlig: **Bjørn Bjorvatn** (bjorn.bjorvatn@isf.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for søvn sykdommer.

### Sammendrag av oppnådde resultater

Målet var å etablere en kohort av sykepleiere som skulle følges over 10 år med 6 spørreundersøkelser og undersøke om endret helse er knyttet til arbeidstidsordning. En kohort med 3000 sykepleiere er etablert og 3 undersøkelser gjennomført. Fire delprosjekter var planlagt:

I: Søvnforstyrrelser knyttet til skiftarbeid - skiftarbeidslidelse. Nattevakter, høy alder, høyt antall nattevakter siste år og mindre enn 11 timer fri mellom skift økte sjansen for skiftarbeidslidelse. Å være fleksibel i forhold til sovevaner og å være kvinne var forbundet med det motsatte. Flere nattevakter i året ga økt tendens til depresjon. Skiftarbeidslidelse hadde mer å si for helse relaterte livskvalitet enn arbeidstidsordningen alene. Personlighetsmål hang også sammen med å tåle skiftarbeid. Særlig var egenskapen hardiness viktig, men også fleksibilitet.

II: Metabolske og immunologiske forstyrrelser og skiftarbeid. Økt antall nattevakter var knyttet til økt kroppsmasseindeks. For å se på sammenhengen mellom klokkegener og toleranse for skiftarbeid er det samlet inn 716 spyttprøver som er under analyse.

III: Menstruasjonsforstyrrelser, skiftarbeid og psykososiale arbeidsbelastninger. En menstruasjonsdagbok er utviklet og 100 utfylte dagbøker er til analyse.

IV: Psykososiale arbeidsbelastninger og helse. Doktorgradsarbeid pågår for å se på disse sammenhengene. En studie som sammenlignet norske og hollandske sykepleiere vist at en aktiv mestringstil var positivt for helsen. Flere publikasjoner kommer.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Så langt har studiene våre pekt på betydningen av personlige egenskaper for å tåle skiftarbeid. Dette kan ha betydning for sykepleiere som ønsker å få en vurdering av hvorledes de kan tenkes å takle nattarbeid. Det må imidlertid presiseres at funnene gjelder på gruppenivå og vil derfor bare være en pekepinn med tanke på den enkeltes evne til å takle skift/nattarbeid.

Det å ha skiftarbeid sammenlignet med dagarbeid viser seg å gi økte søvnvansker. Dette gjelder spesielt nattarbeid, men også for de som har toskiftsordning på dagtid. Hvorledes skiftarbeidet er lagt opp med hensyn til antall netter per år og tiden mellom skiftene er viktig for å unngå skiftarbeidslidelse.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	1	7	-
2010	7	8	-
2009	10	3	-
2008	3	1	-
<b>Sum</b>	<b>21</b>	<b>19</b>	

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9197>

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Natvik Sylvia, Bjorvatn Bjørn, Moen Bente Elisabeth, Magerøy Nils, Sivertsen Børge, Pallesen Ståle

Personality factors related to shift work tolerance in two- and three-shift workers.

Appl Ergon 2011 Jul;42(5):719-24. Epub 2010 des 18

PMID: 21172694

### 7 forskningspublikasjoner i 2011

Schreuder JA, Roelen CA, Groothoff JW, van der Klink JJ, Magerøy N, Pallesen S, Bjorvatn B, Moen BE.  
Coping styles relate to the health and work environment of Norwegian and Dutch hospital nurses: a comparative study.  
Nursing Outlook, Nurs Outlook 2012 Jan;60(1):37-43.

Øyane NMF, Pallesen S, Bjorvatn B.

How does night work affect depression, anxiety, fatigue, sleepiness, and sleep in a population of nurses in Norway?  
The 14th Nordic Sleep Conference, Iceland, 2011. Poster presentasjon

Saksvik IB, Bjorvatn B, Hetland H, Sandal GM, Moen B, Magerøy N, Harvey AG, Pallesen S.

A longitudinal study of personality factors predicting fatigue, sleepiness, anxiety and depression among rotating shift working  
20th International Symposium on Shiftwork and Working Time, Stockholm 2011. Muntlig presentasjon og abstrakt.

Flo E, Pallesen S, Magerøy N, Moen BE, Grønli J, Nordhus IH, Bjorvatn B.

Shift work disorder - operationalization, prevalence and related health outcome in nurses.

20th International Symposium on Shift work and Working Time, Stockholm 2011. Muntlig presentasjon og abstrakt.

Buchvold H, Pallesen S, Magerøy N, Bjorvatn B.

Night work among nurses: Effects on BMI, smoking, alcohol, caffeine and exercise.

20th International Symposium on Shift work and Working Time, Stockholm 2011. Poster presentasjon

Flo E, Magerøy N, Moen BE, Pallesen S, Bjorvatn B.

Nattarbeid gir helseproblemer.

Sykepleien 2011; 13: 70-72.

Saksvik IB, Bjorvatn B, Hetland H, Sandal GM, Moen B, Magerøy N, Harvey A, Costa G, Pallesen S.

Personality factors predicting longitudinal changes in shift work tolerance among rotating shift working nurses.

Work and Stress in press 2012

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911400

## **New strategies in the treatment of human acute myelogenous leukemia; clinical and experimental studies**

Prosjektansvarlig: **Øystein Bruserud** (oystein.bruserud@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

De fleste pasientene som får akutt myelogen leukemi (AML) er over 65 år. Den mest intensive behandlingen som samtidig gir best muligheter for helbredelse kan bare gis til pasienter under 60-65 år. Det betyr at disse pasientene enten får en mer skånsom cellegift-behandling, eller at de bare kan få stabiliserende terapi. Det er få studier som har prøvd ut sykdomsstabiliserende terapi hos disse pasientene.

I prosjektet har vi prøvd en enkel behandling rettet mot leukemisykdommen. Denne behandlingen må starte på sykehus men senere kan pasientene ta behandlingen på hjemstedet og bare møte til kontroller. Behandlingen består av (i) vitamin-A syre, (ii) valproat som er en mye brukt epilepsimedisin og som også hemmer leukemiceller, og (iii) lave doser av cellegiften cytarabin. Det er nå inkludert nærmere 40 pasienter i studien.

Man har karakterisert både biologiske og kliniske effekter av denne behandlingen. De foreløpige resultatene viser at (i) for det store flertallet av pasienter er behandlingen trygg og uten bivirkninger; (ii) omlag 30-40 % av pasientene har nytte av behandlingen; (iii) et mindretall får full kontroll med sykdommen; og (iv) effekten av behandlingen kan vare i opptil 18 måneder før sykdommen igjen progredierer.

Konklusjonen er at dette er en trygg og enkelt behandling som kan gjennomføres i hjemmet.

Prosjektet er grunnlag for cand. med. Hanne Fredlys doktorgrad som blir innlevert i juni 2012. Ytterligere 4 publikasjoner vil da være innsendt.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

Konsekvensen av prosjektet er at vi som første sykehus i landet etablerer behandlingen fra denne protokollen som et rutinemessig behandlingstilbud for pasienter med akutt myelogen leukemi som ikke er i stand til å tåle konvensjonell intensiv cellegiftbehandling. Vi vil også bruke behandlingen til pasienter med tilbakefall der annen mer intensiv behandling ikke er mulig. Dette vil fungere som et poliklinisk tilbud.

### **Forskningsproduksjon**

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	1	-	-
2010	6	-	-
2009	12	1	3
2008	8	-	2
<b>Sum</b>	<b>27</b>	<b>1</b>	<b>5</b>

### **Årsrapport for forskningsproduksjon 2011**

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9078>

### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011**

Fredly Hanne, Ersvær Elisabeth, Gjertsen Bjørn-Tore, Bruserud Oystein  
Immunogenic apoptosis in human acute myeloid leukemia (AML): primary human AML cells expose calreticulin and release heat shock protein (HSP) 70 and HSP90 during apoptosis.  
Oncol Rep 2011 Jun;25(6):1549-56. Epub 2011 mar 22  
PMID: 21431284

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911388

## In vivo optical imaging of cancer

Prosjektansvarlig: **Emmet Mc Cormack** (emmet.mc.cormack@med.uib.no), Helse Bergen HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

### Sammendrag av oppnådde resultater

Project no. 911388 outlined 3 major aims to be addressed; Development of novel optical reporter systems, implementation of these reporters and probes in optical imaging of cancer and in translational therapeutic imaging. Results are very encouraging with publications resulting in prestigious journals. Gjerdrum et al. (2010) employed the use of novel imaging the impact of shRNA knockdown in vivo, while novel time-domain technique was described to image fluorescent reporters in vivo (Rosland et al. 2009, Torsvik et al. 2009). Combination of novel imaging strategy and near-infrared labelled mAbs and dextrans permitted visualization of drug uptake (McCormack et al. 2009), while Wang et al. (2010), Karlsen et al. (2012) and 2 further manuscripts (McCormack et al. Submitted 2011/2) detail novel imaging strategies and reporters for in vivo imaging of patient xenografts. Translational application of cancer models and imaging are detailed in Erikstein et al. (2010), McCormack et al. (2010), and in particular Gausdal et al. (2008) and McCormack et al. (2011) demonstrated combinational therapies for acute leukaemia through an array of animal models and imaging, providing the preclinical basis for further translational development. McCormack and group members have also won prizes at the research school of clinical medicine in 2007-09 (3rd, 1st and 2nd) and scholarships to the world molecular imaging conference (2008 and 2010). McCormack also won the prestigious BFS in 2009.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Throughout this project we have focussed on the development of preclinical imaging methods in cancer and development of therapeutics. Thus, the translational nature of the project will have important implications on future therapies for clinical development. Gausdal et al. (Blood 2008), Gjerdrum et al. (PNAS 2010) and McCormack et al (Leukemia 2011) all outline the preclinical development of novel therapeutic strategies, otherwise impossible without the developments generated by this project. In particular the work described in Gjerdrum et al., a paper relying heavily upon optical imaging strategies developed in this project, has resulted recent funding for the clinical development of an Axl kinase inhibitor by the Bergen Company BerGenBio. Furthermore, McCormack et al. describes a novel combinational therapy (Valproic acid and Nutlin-3a) evaluated through preclinical imaging of novel mouse xenografts with wt p53. The results from this paper have direct clinical implications and may result in future clinical trialling of these drugs in elderly AML.

Development of a number of further preclinical imaging strategies continues as an evolution to this project and further publications involving a novel reporter gene (McCormack et al. Submitted 2011) and imaging of patient derived xenografts (McCormack et al. Submitted 2012) are anticipated early 2012. In conclusion, results derived from this project are anticipated to speed translation of new therapeutics to the clinic.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	3	1	-
2009	3	6	-
2008	3	6	-
<b>Sum</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9007>

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Wang J, Daphu I, Pedersen P-H, Miletic H, Hovland R, Mørk S, Bjerkvig R, Tiron C, McCormack E, Micklem D, Lorens J B, Immervoll H, Thorsen F

A novel brain metastases model developed in immunodeficient rats closely mimics the growth of metastatic brain tumours in patients.

Neuropathol Appl Neurobiol 2011 Feb;37(2):189-205.

PMID: 20819169

Ke Xi-Song, Li Wen-Cheng, Hovland Randi, Qu Yi, Liu Run-hui, McCormack Emmet, Thorsen Frits, Olsen Jan Roger, Molven Anders, Kogan-Sakin Ira, Rotter Varda, Akslen Lars A, Oyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning  
Reprogramming of cell junction modules during stepwise epithelial to mesenchymal transition and accumulation of malignant features in vitro in a prostate cell model.

Exp Cell Res 2011 Jan;317(2):234-47. Epub 2010 okt 20

PMID: 20969863

McCormack E, Haaland I, Venås G, Forthun R B, Huseby S, Gausdal G, Knappskog S, Micklem D R, Lorens J B, Bruserud O, Gjertsen B T

Synergistic induction of p53 mediated apoptosis by valproic acid and nutlin-3 in acute myeloid leukemia.

Leukemia 2011 Nov. Epub 2011 nov 8

PMID: 22064349

**1 forskningspublikasjon i 2011**

Karlsen Tine V, McCormack Emmet, Mujic Maja, Tenstad Olav, Wiig Helge

Minimally invasive quantification of lymph flow in mice and rats by imaging depot clearance of near-infrared albumin.

Am J Physiol Heart Circ Physiol 2012 Jan;302(2):H391-401. Epub 2011 nov 18 PMID: 22101523

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911603

## **Stamcellebehandling ved akutte hjerteinfarkt (boost2)**

Prosjektansvarlig: **Kenneth Dickstein** (dike@sus.no), Helse Stavanger HF

---

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

Dette lege-initierte internasjonale multisenter-prosjektet ble opprinnelig finansiert for Norges del fra Regionale forskningsmidler i Helse Vest, tildeling nr. 911302 fra 2006. Endringer i lovverket førte til en omlegging av studieprosedyrene med flytting av prosessering av beinmarg-celler til Oslo, med betydelig fordyrende effekt. Som konsekvens av de påførte forsinkelsene ble det tildelte beløpet redusert fra omsøkt budsjett og dermed ikke tilstrekkelig til å ferdigstille prosjektet etter planen. Derfor søkte man i 2009 den foreliggende ekstra tildelingen for å ferdigstille prosjektet etter planen, som delfinansiering sammen med et ekstraordinært 50 % tilskudd fra den internasjonale koordinatoren Universitetet i Hannover. Studien kunne dermed avslutte rekrutteringen for Norges del ved utgangen av 2011, med planlagt antall deltakere. Siste inkluderte pasient vil få fullført sin oppfølging i begynnelsen av 2013. Prosjektet pågår fortsatt internasjonalt, og det foreligger derfor ikke noen resultater enda. Universitetet i Hannover er ansvarlig for databehandling og -analyse. Resultatene vil tidligst foreligge mot slutten av 2013.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

Siden det ikke enda foreligger resultater fra prosjektet, er det pr dato ikke mulig å vurdere potensialet for påvirkning av helsetjenesten.

Rapporten er også publisert på forskningsportalen, se

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9083>

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911395

## **Stress signaling pathways. Relevance for AML cell apoptosis and metabolic disorders**

Prosjektansvarlig: **Stein Ove Døskeland** (stein.doskeland@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

---

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

Vi har funnet helt nye marine mikrobielle substanser med anti-leukemisk aktivitet.

Vi produserer (i eget laboratorium) pegylerte ("stealth") nanopartikler coatet med ligand for folatreceptor (som er oppregulert i flere cancertyper, inkludert visse maligne leukemiformer) og vist at disse kan overføre daunorubicin til cancerceller i kultur.

Forsøk er i gang med å innkapsle marine anti-leukemiske substanser i slike nanopartikler (de marine anti-leukemiske substanser med best virkning in vitro er tungt løselige og derfor lite egnet til bolusinjeksjon in vivo).

Vi har funnet at antracyklin-indusert caspase-mediert kløving av HSP90 cochaperonet p23 øker antracyklin-indusert leukemicelledød, mens cAMP induserer død kun via en ny CREB-og cyklin-kinase 7,9-avhengig transkripsjons-stimulering av dødsproteinet Bim.

Studier av mus som mangler cAMP receptoren Epac1 (Epac1<sup>-/-</sup>) ble initiert basert på in vitro datafor å finne betydningen av Epac1 for utvikling av fedme in vivo, i relasjon til en sykehus-satsing ledet av G. Mellgren. Vi finner at Epac1<sup>-/-</sup> dyrene har signifikant mindre subcutant fett både med og uten fettforing.

Et subprosjekt ikke nevnt i opprinnelige søknad viser økt kapillær permeabilitet i Epac1<sup>-/-</sup> dyr. Vi vil i vårt nye flerårige prosjekt hemme Epac1 for å øke penetrasjonen av konvensjonelle og makromolekylære / nanopartikkel-bundete anti-cancer drugs.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

Vårt grunnlagsarbeid for å finne nye anti-leukemiske substanser, nye administrerings-vehikler, og å utrede virkningen av eksisterende anti-leukemiske substanser skjer i nær kontakt med de kliniske miljøer. Hovedfunn testes også på pasient AML blaster.

De kanskje mest umiddelbare muligheter for å bidra i kliniske utprøvinger kan være relatert til liposom-type nanopartikler. Noen av "våre" substanser egner seg til slik innkapsling. Vi vil også via utvikling av Epac1 modulatorer, bedre biotilgjengeligheten av nanopartikler ved å øke kapillærpermeabiliteten i beinmarg og i tumor-interstitiet.

### **Forskningsproduksjon**

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	6	-	2
2010	6	-	-
2009	3	2	1
2008	7	2	-
<b>Sum</b>	<b>22</b>	<b>4</b>	<b>3</b>

### **Årsrapport for forskningsproduksjon 2011**

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9198>

**6 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Jensen Baard Olav, Kleppe Rune, Kopperud Reidun, Nygaard Gyrid, Døskeland Stein Ove, Holmsen Holm, Selheim Frode  
 Dipyridamole synergizes with nitric oxide to prolong inhibition of thrombin-induced platelet shape change.  
 Platelets 2011;22(1):7-18. Epub 2010 okt 19  
 PMID: 20958117

Oftedal Linn, Skjærven Kaja H, Coyne Rosie T, Edvardsen Bente, Rohrlack Thomas, Skulberg Olav M, Døskeland Stein Ove, Herfindal Lars  
 The apoptosis-inducing activity towards leukemia and lymphoma cells in a cyanobacterial culture collection is not associated with mouse bioassay toxicity.  
 J Ind Microbiol Biotechnol 2011 Apr;38(4):489-501. Epub 2010 aug 6  
 PMID: 20689978

Herfindal Lars, Myhren Lene, Kleppe Rune, Krakstad Camilla, Selheim Frode, Jokela Jouni, Sivonen Kaarina, Døskeland Stein O  
 Nostocyclopeptide-M1: a potent, nontoxic inhibitor of the hepatocyte drug transporters OATP1B3 and OATP1B1.  
 Mol Pharm 2011 Apr;8(2):360-7. Epub 2011 jan 24  
 PMID: 21214185

Kleppe Rune, Krakstad Camilla, Selheim Frode, Kopperud Reidun, Døskeland Stein Ove  
 The cAMP-dependent protein kinase pathway as therapeutic target: possibilities and pitfalls.  
 Curr Top Med Chem 2011;11(11):1393-405.  
 PMID: 21513494

Kleppe Rune, Martinez Aurora, Døskeland Stein Ove, Haavik Jan  
 The 14-3-3 proteins in regulation of cellular metabolism.  
 Semin Cell Dev Biol 2011 Sep;22(7):713-9. Epub 2011 aug 22  
 PMID: 21888985

Huseby S, Gausdal G, Keen T J, Kjærland E, Krakstad C, Myhren L, Brønstad K, Kunick C, Schwede F, Genieser H-G, Kleppe R, Døskeland S O  
 Cyclic AMP induces IPC leukemia cell apoptosis via CRE-and CDK-dependent Bim transcription.  
 Cell Death Dis 2011;2():e237. Epub 2011 des 8  
 PMID: 22158476

**2 doktorgrader er avlagt i 2011**

Linn S. W. Oftedal  
 Bioprospecting for Novel Cell Death inducers with Anti-Leukemic potential in culturable aquatic Cyanobacteria and Diatoms.  
 Disputert: Februar 2011  
 Hovedveileder: Stein Ove Døskeland

Jill Anette Opsahl  
 The cellular distress proteome. A quantitative proteomic study of oxidatively stressed cells  
 Disputert: Mai 2011  
 Hovedveileder: Døskeland Stein Ove (50%)



**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911497

## Tumor suppressor proteins p53 and NPM1/nucleophosmin in targeted therapy of hematological malignancies

Prosjektansvarlig: **Bjørn Tore Gjertsen** (bjorn.gjertsen@med.uib.no), Helse Bergen HF

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon.

### Sammendrag av oppnådde resultater

Hovedmål var å analysere et nøkkelprotein i kreftceller, p53, med tanke på følsomhet for cellegifter ved akutt myelogen leukemi. Dette målet er oppnådd gjennom en av våre siste publikasjoner (Anensen et al. Oncogenen 2011). Arbeidet viser at spesielle former for p53 (beta/gamma) korrelerer med terapieffekt og lang overlevelse.

I delmål 1) har vi karakterisert de ulike proteinformene av p53 i akutt myelogen leukemi.

Delmål 2, med målrettet terapi mot p53, er nylig publisert i tidsskriftet Leukemia (McCormack et al. 2011). Arbeid med et NPM1 målrettet arbeid pågår og vil inngå i PhD-avhandling til Bjarte Erikstein (UiB) i 2012.

Delmål 3: Vekstfaktor- og cytokiner aktiverer et nettverk av signalveier som regulerer tumoraggressivitet og kjemoresistens, og er nå analysert i 100 AML pasienter, og PhD-student Jørn Skavland (UiB) vil bruke dette arbeidet i sin avhandling som innleveres sommeren 2012.

Delmål 4 på lymfom er prioritert ned da søknadens budsjett ble redusert til 75 %. I prosjektperioden er et samarbeid oppstartet med professor Line Bjørge, Kvinneklinikken, på ovariecancer. To av de siste publikasjonene viser vårt samarbeid med PhD Stian Knappskog og professor Per Eystein Lønning. Metoderepertoaret og oppdagelsene i dette prosjektet vil bli utforsket i andre kreftformer i fremtidige prosjekt.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Prosjektet gjør det enklere for oss å tilby langtkommet kreftpasienter utprøvende behandling. En rekke nye medikamenter er i ferd med å bli innfaset i kreftbehandling. Det er spesielt biologiske preparater, som eksempelvis antistoffer, og signaleringshemmere. I hvilken grad de har effekt hos pasienten tar ofte flere måneder å påvise. Nye metoder vil i løpet av timer og dager vise om kreftcellene påvirkes av slik ny behandling. Prosjektet har gjort det mulig å etablere nye farmakodynamiske analyser: Signaleringsanalyse i normale og kreft-blodceller. Dette gjør at vi kan tilby denne analysen i ulike kliniske forsøksprotokoller. Disse kliniske studiene som vi vil delta i fremover vil vise om vi har etablert klinisk diagnostikk som våre pasienter har nytte av.

Metoden kan trolig hjelpe oss å plukke ut hvilke pasienter som skal motta hvilken behandling. Dette prosjektet hjelper oss å utforme studier som kan hjelpe oss å målrette behandlingen.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	7	1	-
2010	10	-	-
2009	11	-	-
<b>Sum</b>	<b>28</b>	<b>1</b>	

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9019>

**7 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Jørgensen Katarina M, Hjelle Sigrun M, Øye Ola K, Puntervoll Pål, Reikvam Håkon, Skavland Jørn, Anderssen Endre, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore  
 Untangling the intracellular signalling network in cancer--a strategy for data integration in acute myeloid leukaemia.  
 J Proteomics 2011 Mar;74(3):269-81. Epub 2010 nov 12  
 PMID: 21075225

Gjertsen Bjørn Tore  
 Stratification of pediatric acute myeloid leukemia through cancer cell gene-expression profiling.  
 Expert Rev Anticancer Ther 2011 Mar;11(3):355-7.  
 PMID: 21417851

Fredly Hanne, Ersvær Elisabeth, Gjertsen Bjørn-Tore, Bruserud Oystein  
 Immunogenic apoptosis in human acute myeloid leukemia (AML): primary human AML cells expose calreticulin and release heat shock protein (HSP) 70 and HSP90 during apoptosis.  
 Oncol Rep 2011 Jun;25(6):1549-56. Epub 2011 mar 22  
 PMID: 21431284

Anensen N, Hjelle S M, Van Belle W, Haaland I, Silden E, Bourdon J-C, Hovland R, Taskén K, Knappskog S, Lønning P E, Bruserud O, Gjertsen B T  
 Correlation analysis of p53 protein isoforms with NPM1/FLT3 mutations and therapy response in acute myeloid leukemia.  
 Oncogene 2011 Aug. Epub 2011 aug 22  
 PMID: 21860418

McCormack E, Haaland I, Venås G, Forthun R B, Huseby S, Gausdal G, Knappskog S, Micklem D R, Lorens J B, Bruserud O, Gjertsen B T  
 Synergistic induction of p53 mediated apoptosis by valproic acid and nutlin-3 in acute myeloid leukemia.  
 Leukemia 2011 Nov. Epub 2011 nov 8  
 PMID: 22064349

Gjertsen Bjørn Tore  
 [In Process Citation].  
 Tidsskr Nor Laegeforen 2011 Nov;131(23):2365.  
 PMID: 22139121

Reikvam Håkon, Hatfield Kimberley J, Ersvær Elisabeth, Hovland Randi, Skavland Jørn, Gjertsen Bjørn T, Petersen Kjell, Bruserud Oystein  
 Expression profile of heat shock proteins in acute myeloid leukaemia patients reveals a distinct signature strongly associated with FLT3 mutation status - consequences and potentials for pharmacological intervention.  
 Br J Haematol 2011 Dec. Epub 2011 des 13  
 PMID: 22150087

**1 forskningspublikasjon i 2011**

Skavland J, Jørgensen KM, Hadziavdic K, Hovland R, Jonassen I, Bruserud O, Gjertsen BT  
 Specific cellular signal-transduction responses to in vivo combination therapy with ATRA, valproic acid and theophylline in acute myeloid leukemia.  
 Blood Cancer Journal (2011) 1, e4; doi:10.1038/bcj.2011.2

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911343

## The Hordaland Women's Cohort Study

Prosjektansvarlig: **Steinar Hunskår** (steinar.hunskar@isf.uib.no), Universitetet i Bergen

### Sammendrag av oppnådde resultater

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. Ei av fem kvinner som møtte vart trekt ut til å få tilbod om å vere med i Prosjekt om vanlege kvinneplager. Av dei nesten 2300 kvinnene som vart spurte om å delta i ei oppfølgjingsstudie i opptil 15 år, svara 96 % ja, eit nærmast unikt resultat. Meir enn 2000 kvinner frå heile Hordaland har dermed fått nye spørjeskjema om lag annankvart år sidan.

Studien held fram, men har ikkje støtte frå Helse Vest i 2011. Det er i gang ei ny datainnsamling 2011/2012. Det er publisert 4 vitenskaplege artiklar frå prosjektet så langt. Prosjektet held fram i tråd med protokollen.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Studien er ein epidemiologisk studie og er først og fremst til hjelp for helsearbeidarar ved at det er kartlagt frekvensar og samanhengar når det gjeld urinvegssymptom, overgangsalder og medikamentbruk for middelaldrande kvinner i Hordaland.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	2	-	-
2010	1	1	-
2009	-	-	-
2008	2	-	-
2007	-	-	-
<b>Sum</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9190>

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Gjelsvik Bjørn, Rosvold Elin O, Straand Jørund, Dalen Ingvild, Hunskaar Steinar  
Symptom prevalence during menopause and factors associated with symptoms and menopausal age. Results from the Norwegian Hordaland Women's Cohort study.  
Maturitas 2011 Dec;70(4):383-90. Epub 2011 okt 26  
PMID: 22033103

Jahanlu David, Hunskaar Steinar  
Type and severity of new-onset urinary incontinence in middle-aged women: the Hordaland Women's Cohort.  
Neurorol Urodyn 2011 Jan;30(1):87-92. Epub 2010 sep 21  
PMID: 20860018

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911498

## Translational research in autoimmune Addison's disease

Prosjektansvarlig: **Eystein S. Husebye** (eyhu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

### Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektets mål var å studere genetiske, immunologiske og kliniske aspekter ved autoimmun binyrebarksvikt (Addison's sykdom, AAD). Svært mange av delmålene i prosjektet er nådd. Vi har publisert verdens hittil største register og biobank med pasienter med ADD. Det gjorde oss i stand til å identifisere både disponerende og beskyttende klasse I og klasse II HLA typer, og vise sykdomsassosiasjon til en rekke nye gener blant annet NALP1 og CLEC16A. Deep sequencing av autoimmunitetsgenet PTPN22 viste at AAD-pasienter hadde sjeldne varianter.

Vi har de første som viste at pasienter med AAD har autoimmune T celler av CD4 type mot autoantigenet 21-hydroxylase, og betydningen av autoantistoffer som et forsterkende element i utviklingen av AAD. Variasjoner i gener involvert i metabolisme og transport av glukokortikoider ble påvist i den til nå største studien av osteoporose ved AAD. Studien viser økt beintap ved AAD og at individuelt tilpasset steroidbehandling er viktig i klinisk praksis.

Vi har utviklet og validert av et helt nytt livskvalitetsskjema for AAD som nå er oversatt til en rekke Europeiske språk og i klinisk bruk. Vi har etablert kortisolpumpebehandling, og mottar henvisninger nasjonalt og internasjonalt. Steroidmålinger med LCMSMS-teknikk er etablert og metoden brukt til å studere effekten av lakris og grapefruktjuice på omsetningen av kortisol. Europeiske kliniske retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av AAD er under publisering.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Prosjektet har vist at pasienter med autoimmun Addison's sykdom har autoreaktive T celler mot 21-hydroxylase, autoantigenet ved denne sykdommen. Høyrenset protein åpner for å etablere av nye diagnostiske metoder, blant annet måling av T celle-reaktivitet etter kvanteferonprinsippet.

Gjennom prosjektet er kontinuerlig infusjonsbehandling med hydrokortison etablert som behandlingsmetode ved binyrebarksvikt. Metoden muliggjør en mer fysiologisk steroidbehandling, der den diurnale variasjonen i serum-kortisol kan gjenskapes. Behandlingen er nå etablert i klinikken og vi behandler pasienter fra hele landet, også internasjonale pasienter

Det Addison-spesifikke livskvalitetsskjemaet (AddiQoL) utviklet i prosjektet er nå i klinisk bruk og vil bli gjenstand for videre validering. Dette arbeidet pågår ikke bare i Norge, men også i en rekke Europeiske land.

Gjennom prosjektet og i samarbeid med Hormonlaboratoriet er steroidanalyser med LCMSMS teknikk etablert, ikke bare i serum, men også i urin og spytt. Disse metodene brukes nå i klinisk praksis og vil bli viktig i det videre arbeidet med å tilrettelegge individualisert substitusjonsbehandling med kortisol gjennom farmakogenetiske og farmakokinetiske studier.

Resultatene og kompetanseoppbyggingen som er resultat av dette prosjektet har ført til at Helse Bergen gir et behandlingstilbud til binyrebarksviktpasientene som er i verdensklasse.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	10	-	-
2010	10	-	2
2009	16	-	1
<b>Sum</b>	<b>36</b>		<b>3</b>

## Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9020>

### 10 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Bratland Eirik, Husebye Eystein S

Cellular immunity and immunopathology in autoimmune Addison's disease.

Mol Cell Endocrinol 2011 Apr;336(1-2):180-90. Epub 2010 des 15

PMID: 21167251

Smith C J A, Oscarson M, Rönblom L, Alimohammadi M, Perheentupa J, Husebye E S, Gustafsson J, Nordmark G, Meloni A, Crock P A, Kämpe O, Bensing S

TSGA10 - A target for autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and systemic lupus erythematosus.

Scand J Immunol 2011 Feb;73(2):147-53.

PMID: 21198756

Oftedal B E V, Kämpe O, Meager A, Ahlgren K M, Lobell A, Husebye E S, Wolff A S B

Measuring autoantibodies against IL-17F and IL-22 in autoimmune polyendocrine syndrome type I by radioligand binding assay using fusion proteins.

Scand J Immunol 2011 Sep;74(3):327-33.

PMID: 21535082

Lima Kari, Abrahamsen Tore G, Wolff Anette Bøe, Husebye Eystein, Alimohammadi Mohammad, Kämpe Olle, Følling Ivar

Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome.

Eur J Endocrinol 2011 Aug;165(2):345-52. Epub 2011 mai 23

PMID: 21606191

Nermoen Ingrid, Rørvik Jarle, Holmedal Stein H, Hykkerud Dan L, Fougner Kristian J, Svartberg Johan, Husebye Eystein S, Løvås Kristian

High frequency of adrenal myelolipomas and testicular adrenal rest tumours in adult Norwegian patients with classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency.

Clin Endocrinol (Oxf) 2011 Dec;75(6):753-9.

PMID: 21689130

Skinningsrud Beate, Lie Benedicte A, Lavant Ewa, Carlson Joyce A, Erlich Henry, Akselsen Hanne E, Gervin Kristina, Wolff Anette B, Erichsen Martina M, Løvås Kristian, Husebye Eystein S, Undlien Dag E

Multiple loci in the HLA complex are associated with Addison's disease.

J Clin Endocrinol Metab 2011 Oct;96(10):E1703-8. Epub 2011 aug 3

PMID: 21816777

Brønstad Ingeborg, Wolff Anette S B, Løvås Kristian, Knappskog Per M, Husebye Eystein S

Genome-wide copy number variation (CNV) in patients with autoimmune Addison's disease.

BMC Med Genet 2011;12():111. Epub 2011 aug 18

PMID: 21851588

Methlie Paal, Husebye Eystein E S, Hustad Steinar, Lien Ernst A, Løvås Kristian

Grapefruit juice and licorice increase cortisol availability in patients with Addison's disease.

Eur J Endocrinol 2011 Nov;165(5):761-9. Epub 2011 sep 6

PMID: 21896619

Oksnes Marianne, Bensing Sophie, Hulting Anna-Lena, Kämpe Olle, Hackemann Annika, Meyer Gesine, Badenhoop Klaus, Betterle Corrado, Parolo Anna, Giordano Roberta, Falorni Alberto, Papierska Lucyna, Jeske Wojciech, Kasperlik-Zaluska Anna A, Chatterjee V Krishna K, Husebye Eystein S, Løvås Kristian

Quality of Life in European Patients with Addison's Disease: Validity of the Disease-Specific Questionnaire AddiQoL.

J Clin Endocrinol Metab 2011 Nov. Epub 2011 nov 16

PMID: 22090270

Hapnes Liv, Willcox Nick, Oftedal Bergithe E V, Owe Jone F, Gilhus Nils Erik, Meager Anthony, Husebye Eystein S, Wolff Anette S Bøe

Radioligand-Binding Assay Reveals Distinct Autoantibody Preferences for Type I Interferons in APS I and Myasthenia Gravis Subgroups.

J Clin Immunol 2011 Nov. Epub 2011 nov 30

PMID: 22127461

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911357

## **Translational studies in chronic inflammatory disorders - progression, immunobiology and pathophysiology**

Prosjektansvarlig: **Roland Jonsson** (roland.jonsson@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

The aim of this project has been to broaden diagnostic and therapeutic strategies in rheumatic disease. The project has progressed well with contributions from 9 PhD trainees and 3 postdoc/researchers; 5 dr. theses have been finalized and the remaining 4 are well underway. With regard to obtained results the following can be reported:

- A number of important SNPs on candidate genes have been obtained on the 600 Nordic SS cohort; the following genes have shown significance compared to a control group: LTA, BLK, CD40, CHRM3, IL-4, IL-17, CD40L, Hsp90, TRIM21(Ro52), IRF8, PTPN22, VEGF-A, BLIP, IL-10, IL15RA, BAFF, CCR7, TROVE2(Ro60)
- Our Nordic SS cohort is part of international network of >2000 SS patients and the first GWA study in SS will shortly be published
- The distribution of myeloid (mDC) and plasmacytoid (pDC) dendritic cells in murine SS has been sequentially analyzed and determined
- Alterations in peripheral blood DC populations (incl. functional and phenotypic differences) have been discovered in primary SS patients
- Studies of long-lived plasmacells/memory B cells and their contribution to autoantibody production in SS have been conducted both in experimental SS (NOD.B10.H2b) and humans (salivary glands, peripheral blood)
- Studies of generation and role of ectopic lymphoid tissues in SS have continued with studies of serological features, cytokine profiles, grading systems and indicator for lymphoma development.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

The diagnostic use of body fluids (primarily saliva) in Sjögren's syndrome have been implemented and results are underway. Also the importance of germinal center reactions as a biomarker in glandular tissues, for lymphoma development has been proposed.

### **Forskningsproduksjon**

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	15	7	1
2010	6	7	2
2009	10	-	-
2008	13	1	3
2007	14	9	2
<b>Sum</b>	<b>58</b>	<b>24</b>	<b>8</b>

### **Årsrapport for forskningsproduksjon 2011**

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9072>

### **15 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Jonsson Roland, Ljunggren Hans-Gustaf  
 2011 Nobel Prize in Physiology or Medicine to three immunologists.  
 Scand J Immunol 2011 Dec;74(6):521.  
 PMID: 22081980

Haldorsen Karstein, Bjelland Ingvar, Bolstad Anne Isine, Jonsson Roland, Brun Johan Gorgas  
 A five-year prospective study of fatigue in primary Sjögren's syndrome.  
 Arthritis Res Ther 2011 Oct;13(5):R167. Epub 2011 okt 13  
 PMID: 21996338

Reksten Tove Ragna, Brokstad Karl A, Jonsson Roland, Brun Johan G, Jonsson Malin V  
 Implications of long-term medication of oral steroids and antimalarial drugs in primary Sjögren's syndrome.  
 Int Immunopharmacol 2011 Dec;11(12):2125-9. Epub 2011 sep 29  
 PMID: 21964047

Nginamau Elisabeth Sivy, Maehle Bjørn Ove, Jonsson Roland  
 An experimental protocol for the fractionation and 2DE separation of HeLa and A-253 cell lysates suitable for the identification of the individual antigenic proteome in Sjögren's syndrome.  
 Autoimmunity 2011 Dec;44(8):652-63. Epub 2011 aug 30  
 PMID: 21875379

Anaya Juan-Manuel, Kim-Howard Xana, Prahalad Sampath, Cherñavsky Alejandra, Cañas Carlos, Rojas-Villarraga Adriana, Bohnsack John, Jonsson Roland, Bolstad Anne Isine, Brun Johan G, Cobb Beth, Moser Kathy L, James Judith A, Harley John B, Nath Swapan K  
 Evaluation of genetic association between an ITGAM non-synonymous SNP (rs1143679) and multiple autoimmune diseases.  
 Autoimmun Rev 2011 Aug. Epub 2011 aug 5  
 PMID: 21840425

Jonsson Roland, Vogelsang Petra, Volchenkov Roman, Espinosa Alexander, Wahren-Herlenius Marie, Appel Silke  
 The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis.  
 Immunol Lett 2011 Dec;141(1):1-9. Epub 2011 jul 12  
 PMID: 21777618

Theander Elke, Vasaitis Lilian, Baecklund Eva, Nordmark Gunnel, Warfvinge Gunnar, Liedholm Rolf, Brokstad Karl, Jonsson Roland, Jonsson Malin V  
 Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome.  
 Ann Rheum Dis 2011 Aug;70(8):1363-8.  
 PMID: 21715359

Delaleu Nicolas, Nguyen Cuong Q, Peck Ammon B, Jonsson Roland  
 Sjögren's syndrome: studying the disease in mice.  
 Arthritis Res Ther 2011;13(3):217. Epub 2011 jun 13  
 PMID: 21672284

Appel Silke, Le Hellard Stephanie, Bruland Ove, Brun Johan G, Omdal Roald, Kristjansdottir Gudlaug, Theander Elke, Nordmark Gunnel, Kvarnström Marika, Eriksson Per, Rönnblom Lars, Wahren-Herlenius Marie, Jonsson Roland  
 Potential association of muscarinic receptor 3 gene variants with primary Sjögren's syndrome.  
 Ann Rheum Dis 2011 Jul;70(7):1327-9. Epub 2011 mar 30  
 PMID: 21450750

Szysko Ewa A, Skarstein Kathrine, Jonsson Roland, Brokstad Karl A  
 Distinct phenotypes of plasma cells in spleen and bone marrow of autoimmune NOD.B10.H2b mice.  
 Autoimmunity 2011 Aug;44(5):415-26. Epub 2011 feb 21  
 PMID: 21332424

Szysko Ewa A, Brokstad Karl A, Oijordsbakken Gunnvor, Jonsson Malin V, Jonsson Roland, Skarstein Kathrine  
 Salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients express factors vital for plasma cell survival.  
 Arthritis Res Ther 2011;13(1):R2. Epub 2011 jan 7  
 PMID: 21214903

Gøransson L G, Haldorsen K, Brun J G, Harboe E, Jonsson M V, Skarstein K, Time K, Omdal R  
 The point prevalence of clinically relevant primary Sjögren's syndrome in two Norwegian counties.  
 Scand J Rheumatol 2011 May;40(3):221-4. Epub 2011 jan 13  
 PMID: 21231797

Hovden Arnt-Ove, Karlsen Marie, Jonsson Roland, Aarstad Hans Jørgen, Appel Silke  
 Maturation of monocyte derived dendritic cells with OK432 boosts IL-12p70 secretion and conveys strong T-cell responses.  
 BMC Immunol 2011;12():2. Epub 2011 jan 5  
 PMID: 21208424

Szysko E A, Brun J G, Skarstein K, Peck A B, Jonsson R, Brokstad K A  
 Phenotypic diversity of peripheral blood plasma cells in primary Sjögren's syndrome.  
 Scand J Immunol 2011 Jan;73(1):18-28.  
 PMID: 21128999

Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Appel S, Eriksson P, Vasaitis L, Kvarnström M, Delaleu N, Lundmark P, Lundmark A, Sjöwall C, Brun J G, Jonsson M V, Harboe E, Gøransson L G, Johnsen S J, Söderkvist P, Eloranta M-L, Alm G, Baecklund E, Wahren-Herlenius M, Omdal R, Rönnblom L, Jonsson R, Syvänen A-C  
 Association of EBF1, FAM167A(C8orf13)-BLK and TNFSF4 gene variants with primary Sjögren's syndrome.

Genes Immun 2011 Mar;12(2):100-9. Epub 2010 sep 23  
PMID: 20861858

### 7 forskningspublikasjoner i 2011

Jonsson MV, Reksten TR, Delaleu ND, Marthinussen MC.  
Diagnostikk av munntørrehet og bruk av saliva som diagnostikk verktøy.  
Den Norske Tannlegeforenings Tidende 2011;121(14):908-13.

Theander E, Jonsson MV, Baecklund E.  
Risikoen for utvikling av non-Hodgkins lymfom hos pasienter med primær Sjögrens syndrom.  
BestPractice Onkologi / Reumatologi Des. 2011; 22-27.

Jonsson R, Olofsson J.  
Autoimmune disorders, lymphoproliferation and granulomatous inflammation.  
Chapt. 16. In: Salivary gland disorders and diseases: diagnosis and management. Bradley PJ and Guntinas-Lichius O, eds.  
Thieme, 2011, Pp. 152-166. ISBN: 978-3-13-146491-0.

Jonsson MV, Delaleu N, Marthinussen MC, Jonsson R.  
Oral and dental manifestations of Sjögren's syndrome. Current approaches to diagnostics and therapy.  
Chapt. 14. In: Sjögren's syndrome; practical guidelines to diagnosis and therapy. Fox RI & Fox CM. eds. Springer, 1. edit, 2011,  
pp 221-242. ISBN: 978-1-60327-956-7

Delaleu N, Manoussakis MN, Moutsopoulos HM, Jonsson R.  
Etiology and pathogenesis of Sjögren's syndrome with special emphasis on the salivary glands.  
Chapt. 15. In: Sjögren's syndrome; practical guidelines to diagnosis and therapy. Fox RI & Fox CM. eds. Springer, 1. edit, 2011,  
pp 243-267. ISBN: 978-1-60327-956-7

Geitung JT, Jonsson MV.  
Imaging Technology in Sjögren's syndrome – non-invasive evaluation of the salivary glands.  
Chapt. 7. In: Sjögren's syndrome; practical guidelines to diagnosis and therapy. Fox RI & Fox CM. eds. Springer, 1. edit, 2011,  
pp 83-89. ISBN: 978-1-60327-956-7

Jonsson R, Skarstein K, Jonsson MV.  
Histopathology and glandular biopsies in Sjögren's syndrome.  
Chapt. 6. In: Sjögren's syndrome; practical guidelines to diagnosis and therapy. Fox RI & Fox CM. eds. Springer, 1. edit, 2011,  
pp 73-82. ISBN: 978-1-60327-956-7

### 1 doktorgrad er avlagt i 2011

Karstein Haldorsen  
Epidemiological, clinical, and immunogenetic aspects of primary Sjögren's syndrome  
Disputert: Mai 2011  
Hovedveileder: Anne Isine Bolstad



**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911401

## Functional epigenomics in cancer and cancer therapy

Prosjektansvarlig: **Karl-Henning Kalland** (Kalland@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

### Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektet har medført innsikt i epigenetisk regulering av kreftrelevant genekspresjon. Dette gjeld spesielt for programmering av epithelial til mesenchymal transisjon (EMT). Internasjonalt er det blitt stadig meir klart at EMT spelar i ei nøkkelrolle i utvikling og spredning av kreft. Gjennom dette prosjektet har vi publisert den første genomomfattande epigenetiske analyse av omprogrammering av prostata epithelceller som har gjennomgått EMT. Analysene viser ei omfattande og koordinert omprogrammering som omfattar celleadhesjon, cellepolaritet og celleskjelett og at epigenetiske mekanismar er sentralt involverte i koordineringa. EMT er vidare assosiert med at cellene får eigenskapar som er nyttige for kreftceller – slik som større evne til å invadere og migrere gjennom bindevev. Meir eksakt viser prosjektet at epigenetiske reguleringsprinsipp som er sentrale i fosterutvikling, også er sentrale i regulering av EMT. Dette omfattar reguleringsmekanismer av type polycomb og trithorax som vart oppdaga ved utviklingsstudier i bananfluge. Prosjektet har identifisert eksakte mønster av epigenetisk markering på regulerande område av tusenvis av gener. Ein viktig innsikt er at kreftutvikling ikkje berre dreier seg om eit sett av kritiske mutasjonar, men om ei omfattande feilregulering av fysiologiske genprogram. Vidare reflekterer arbeidet overordna og koordinerande reguleringsprinsipp som er grunnlag for nye strategiar i framtidig kreftbehandling.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Prosjektet har utvikla den første eksperimentelle modell som omfattar stegvis prostata carcinogenese frå benigne celler til tumorigene celler i forsøksdyr berre basert på fysiologisk seleksjon og adaptasjon. Modellen har nylig blitt vidare utvikla med metastaser. Denne modellen har vist seg relevant til å studere dei overordna reguleringsmekanismer som er feilregulerte ved kreft. Modellen dannar grunnlag for screeningprogram av kjemiske stoff som kan utviklast til ny kreftmedisin, spesielt stoff som er rette mot kreft stamceller og mot EMT-programmet. Etablert dyremodell er ei viktig utviding av modellen. Prosjektet har også identifisert molekylære terapimål som omfattar både enkeltgener, spesifikke microRNA og spesifikke regulatoriske nettverk. Dette blir tatt vidare inn i oppfølgingsprosjekt med innovasjonspotensiale.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	4	-	2
2010	4	-	-
2009	11	16	-
2008	3	-	-
<b>Sum</b>	<b>22</b>	<b>16</b>	<b>2</b>

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9202>

### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn M, Bredholt Geir, Hellem Bø Trond, Oyan Anne M, Jonassen Inge, Kalland Karl-Henning, Salvesen Helga B, Akslen Lars A

Gene expression patterns related to vascular invasion and aggressive features in endometrial cancer.

Am J Pathol 2011 Feb;178(2):861-71.

PMID: 21281818

Mauland K K, Trovik J, Wik E, Raeder M B, Njølstad T S, Stefansson I M, Oyan A M, Kalland K H, Bjørge T, Akslen L A, Salvesen H B

High BMI is significantly associated with positive progesterone receptor status and clinico-pathological markers for non-aggressive disease in endometrial cancer.

Br J Cancer 2011 Mar;104(6):921-6. Epub 2011 feb 22  
PMID: 21343929

Ke Xi-Song, Li Wen-Cheng, Hovland Randi, Qu Yi, Liu Run-hui, McCormack Emmet, Thorsen Frits, Olsen Jan Roger, Molven Anders, Kogan-Sakin Ira, Rotter Varda, Akslen Lars A, Oyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning  
Reprogramming of cell junction modules during stepwise epithelial to mesenchymal transition and accumulation of malignant features in vitro in a prostate cell model.

Exp Cell Res 2011 Jan;317(2):234-47. Epub 2010 okt 20  
PMID: 20969863

Tabach Yuval, Kogan-Sakin Ira, Buganim Yosef, Solomon Hilla, Goldfinger Naomi, Hovland Randi, Ke Xi-Song, Oyan Anne M, Kalland Karl-H, Rotter Varda, Domany Eytan

Amplification of the 20q chromosomal arm occurs early in tumorigenic transformation and may initiate cancer.

PLoS One 2011;6(1):e14632. Epub 2011 jan 31  
PMID: 21297939

## **2 doktorgrader er avlagt i 2011**

Monica Mannelqvist

Gene signatures and prognostic factors in endometrial cancer

Disputert: April 2011

Hovedveileder: Lars A. Akslen

Kari Rostad

ERG and SIM2 transcription factors in prostate cancer

Disputert: Februar 2011

Hovedveileder: Karl-Henning Kalland

**Sluttrapport:** 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.

### Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektmidlene ble tildelt i november 2010. På det tidspunkt hadde vi REK-godkjenning for oppstart av innsamling av blodprøver til vår biobank (PBCB) på Haukeland Universitetssykehus. Innsamling av prøvemateriale og oppbygging av biobanken ble startet på Haukeland i februar 2011. Per i dag er det samlet prøvemateriale fra 137 pasienter på Haukeland. På grunn av organisatoriske og logistikkmessige forhold har en ikke kunnet startet innsamling av prøvemateriale i Stavanger i 2011.

I Stavanger har en i 2011 høstet erfaring fra arbeidet på Haukeland og arbeidet med å tilrettelegge organisatoriske forhold og logistikk slik at prøveinnsamling kan starte første kvartal 2012.

En kandidat i Bergen er rekruttert som ønsker å gå i gang med et doktorgradsprosjekt basert på resultat fra biobanken. Hovedveileder er prof. dr. med Håvard Søyland ved Stavanger Universitetssykehus. Hennes arbeid vil inkludere selvrapportert informasjon fra pasientene (bivirkninger, livskvalitet og lignende). Hennes PhD-prosjekt ble godkjent av REK i 2011 under forutsetning av at et pasient-informasjons-skjema ble noe endret.

En tverrfaglig PBCB-study group er etablert med i alt 12 medlemmer fra Stavanger og Bergen. Gruppen har ansvar for progresjonen i prosjektet og møtes regelmessig.

### Konsekvenser for helsetjenesten

En av målsetningene er å skreddersy behandlingen til den enkelte situasjon, dvs. optimalisere valg av medikament og dose for å øke gevinsten av behandlingen samtidig som plagsomme bivirkninger reduseres.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	3	3	1
2010	4	6	-
2009	4	1	-
2008	3	-	2
2007	1	3	1
<b>Sum</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>4</b>

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9071>

### 3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Serrano D, Lazzeroni M, Zambon C-F, Macis D, Maisonneuve P, Johansson H, Guerrieri-Gonzaga A, Plebani M, Basso D, Gjerde J, Mellgren G, Rotmensz N, Decensi A, Bonanni B  
Efficacy of tamoxifen based on cytochrome P450 2D6, CYP2C19 and SULT1A1 genotype in the Italian Tamoxifen Prevention Trial.  
Pharmacogenomics J 2011 Apr;11(2):100-7. Epub 2010 mar 23  
PMID: 20309015

Ahern Thomas P, Christensen Mariann, Cronin-Fenton Deirdre P, Lunetta Kathryn L, Søyland Håvard, Gjerde Jennifer, Garne Jens Peter, Rosenberg Carol L, Silliman Rebecca A, Sørensen Henrik Toft, Lash Timothy L, Hamilton-Dutoit Stephen  
Functional polymorphisms in UDP-glucuronosyl transferases and recurrence in tamoxifen-treated breast cancer survivors.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 Sep;20(9):1937-43. Epub 2011 jul 12  
PMID: 21750172

Decensi A, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S, Serrano D, Cazzaniga M, Mora S, Johansson H, Lien E A, Pruneri G, Viale G, Bonanni B  
Prognostic significance of Ki-67 labeling index after short-term presurgical tamoxifen in women with ER-positive breast cancer.  
Ann Oncol 2011 Mar;22(3):582-7. Epub 2010 aug 17  
PMID: 20716629

### **3 forskningspublikasjoner i 2011**

Andreas Drangevåg

Mastergrad: Farmasi, "Tamoxifen treatment of breast cancer cells. Pharmacodynamic study by gene expression analysis"  
Universitetet i Bergen

Haugan Moi LL, Flågåeng MH, Dankel SN, Hoang T, Gjerde J, Sagen JV, Lien EA, Mellgren G.

Steroid receptor coactivators and endocrine treatment in breast cancer.

In: Nuclear Receptors: Structure, mechanisms of action and disease, editors Bates MK and Kerr RM, pp. 35-66. Nova Publishers Inc, ISBN 978-61209-980-4, New York, USA.

Haugan Moi LL, Flågåeng MH, Fenne IS, Gjerde J, Lien EA, Mellgren G.

Steroid receptor coactivators and their expression, regulation and functional role in endocrine responsive and resistant breast cancer cells, editor Gunduz M. InTech Open Access Publisher, ISBN 978-953-307-351-4, Rijeka, Croatia.

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Marianne Hauglid Flågåeng

Steroid receptor coactivators and epidermal growth factor receptors in breast cancer

Disputert: Mars 2011

Hovedveileder: Gunnar Mellgren

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911397

## Fra kognitiv aldring til demens

Prosjektansvarlig: **Astri Lundervold** (astri.lundervold@psych.uib.no), Universitetet i Bergen

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

### Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektet er videreført ved en ny søknad til Helse-Vest i forbindelse med gjennomføring av tredje undersøkelsesrunde. Prosjektets tittel er «Aging - cognition, brain imaging and genetics», prosjektnummer 911687. Jeg viser til sammendraget som er gitt i rapportering fra dette prosjektet.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Prosjektets design gir kunnskap og erfaring med nevropsykologiske instrumenters nytte for å avdekke kognitiv svikt, og betydningen av å sammenholde funn ved en nevropsykologisk undersøkelse med funn fra en multimodal MRI undersøkelse. Med to oppfølgingsundersøkelser er prosjektet nyttig for å generere kunnskap om den prediktive verdi av tidlig identifisering av vansker og hva som karakteriserer personer med ulike utviklingsforløp.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	6	13	-
2010	6	12	1
2009	6	-	2
2008	2	4	-
<b>Sum</b>	<b>20</b>	<b>29</b>	<b>3</b>

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9077>

### 6 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Lillenes Meryl S, Espeseth Thomas, Støen Mari, Lundervold Astri J, Frye Stephan A, Rootwelt Helge, Reinvang Ivar, Tønjum Tone

DNA base excision repair gene polymorphisms modulate human cognitive performance and decline during normal life span.

Mech Ageing Dev 2011 Aug;132(8-9):449-58. Epub 2011 aug 22

PMID: 21884718

Davies G, Tenesa A, Payton A, Yang J, Harris S E, Liwald D, Ke X, Le Hellard S, Christoforou A, Luciano M, McGhee K, Lopez L, Gow A J, Corley J, Redmond P, Fox H C, Haggarty P, Whalley L J, McNeill G, Goddard M E, Espeseth T, Lundervold A J, Reinvang I, Pickles A, Steen V M, Ollier W, Porteous D J, Horan M, Starr J M, Pendleton N, Visscher P M, Deary I J

Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic.

Mol Psychiatry 2011 Oct;16(10):996-1005. Epub 2011 aug 9

PMID: 21826061

Hodneland Erlend, Ystad Martin, Haasz Judit, Munthe-Kaas Antonella, Lundervold Arvid

Automated approaches for analysis of multimodal MRI acquisitions in a study of cognitive aging.

Comput Methods Programs Biomed 2011 Jun. Epub 2011 jun 8

PMID: 21663993

Westlye Erling T, Lundervold Arvid, Rootwelt Helge, Lundervold Astri J, Westlye Lars T

Increased hippocampal default mode synchronization during rest in middle-aged and elderly APOE e4 carriers: relationships with memory performance.

J Neurosci 2011 May;31(21):7775-83.

PMID: 21613490

Wehling Eike, Nordin Steven, Espeseth Thomas, Reinvang Ivar, Lundervold Astri J

Unawareness of olfactory dysfunction and its association with cognitive functioning in middle aged and old adults.

Arch Clin Neuropsychol 2011 Apr;26(3):260-9. Epub 2011 apr 6  
PMID: 21474482

Ystad Martin, Hodneland Erlend, Adolfsdottir Steinunn, Haász Judit, Lundervold Astri J, Eichele Tom, Lundervold Arvid  
Cortico-striatal connectivity and cognition in normal aging: a combined DTI and resting state fMRI study.  
Neuroimage 2011 Mar;55(1):24-31. Epub 2010 nov 10  
PMID: 21073962

### 13 forskningspublikasjoner i 2011

Lundervold, AJ  
"Aging - cognition, brain imaging and genetics" - et forskningsprosjekt i Bergen  
Radiologisk forenings årsmøte, Voss 2011

Losnegård A, Lundervold A, Haasz J, Hodneland E.  
Fast marching tractography from multiple diffusion sensitizing directions in MR-DTI from the brain.  
Proceedings of the 7th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis (ISPA 2011), September 4-6,  
2011, Dubrovnik, Croatia

Judit Haasz, Erlend Hodneland, Astri Lundervold, Arvid Lundervold  
White matter (wm) fiber integrity in cognitive ageing: a combined MR image segmentation and tractography approach  
Medviz, Bergen, 2011

Vik A, Hodneland E, Haasz J, Anderlik C, Ystad M, Westlye ET, Adolfsdottir S, Lundervold AJ, Lundervold A.  
White matter integrity changes in frontally projecting fibers - A MRI study of healthy aging  
International Conference on Cognitive Neuroscience, Mallorca, 22. - 29. Sept. 2011

Andrea Christoforou, Thomas Espeseth, Gail Davies, Carla Fernandes, Albert Tenesa, Neil Pendleton, Neil Pendleton, Astri  
Lundervold, Sven Cichon, Ivar Reinvang, Vidar M. Steen, Ian Deary, Stephanie Le Hellard  
Genom-wide association analysis of cognitive abilities in a healthy Norwegian sample with replication in a large UK-based  
sample  
2011

Tessa Welte  
Assessing Differences in Resting State Functional Brain Connectivity with Complex Network Analysis  
MedViz Report nr. 9 2011- ISSN 1891-1799,

Claiment de Ribet  
Analyse de la connectivité fonctionnelle du cerveau par la théorie des graphes  
Medviz report nr. 10 2011, ISSN 1891-179X

Vik A, Hodneland E, Haasz J, Anderlik C, Ystad M, Westlye ET, Adolfsdottir S, Lundervold AJ, Lundervold A.  
White matter integrity changes in frontally projecting fibers - A MRI study of healthy aging  
Healthy brain i Oslo (06.06.11-07.06.11)

Vik A, Hodneland E, Haasz J, Anderlik C, Ystad M, Westlye ET, Adolfsdottir S, Lundervold AJ, Lundervold A.  
White matter integrity changes in frontally projecting fibers - A MRI study of healthy aging  
ICG på solstrand (16.06.11-18.06.11)

Vik A, Hodneland E, Haasz J, Anderlik C, Ystad M, Lundervold AJ, Lundervold A.  
Frontally projecting fibers in healthy aging, A three wave longitudinal study  
Medlm (21.11.11 to 22.11.11)

Haasz J, Hodneland E, Lundervold AJ, Lundervold A  
White matter integrity change in healthy aging: A combined region- and tract-based MRI study.  
2nd National PhD conference in Medical Imaging, Bergen, NO

Haasz, J  
Longitudinal structural changes in the aging brain - in context of parieto-frontal integration theory of intelligence  
3rd National PhD conference in Medical Imaging, Oslo, NO

Westlye, E  
"Resting state FMRI in healthy APOE carriers: increased synchronization in the default mode network correlates negatively with  
2nd National PhD conference in Medical Imaging, Bergen

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911296

## **Funksjonelle aspekter og molekylære endringer ved arvelige øyesykdommer**

Prosjektansvarlig: **Anne Elisabeth Christensen Mellgren** (anne.christensen@med.uib.no), Helse Bergen HF

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

Vi har etablert transgene mus som er bærere av genfeilen for medfødt stromal hornhinnedystrofi, en tilstand der hornhinnen i øyet blir uklart på grunn av avleiringer. Tilstanden skyldes en mutasjon i decorin genet. Decorin medvirker til regelmessig organisering av kollagenfibrillene i hornhinnen slik at denne blir klar. Mutasjonen fører til uttrykk av et kortere protein enn normalt hos mennesket. Hos musene har vi ikke påvist det forkortede proteinet til tross for at mRNA er til stede. Vi arbeider med å finne en forklaring på dette. Hypotesen er at mutasjonen påvirker translasjon av mRNA på en til nå ukjent måte.

Vi har beskrevet en ny mutasjon hos pasienter med Brittle Cornea Syndrome. Dette er en sjelden tilstand beskrevet overveiende hos pasienter i Midtøsten, og vi kjenner kun til våre to pasienter av skandinavisk avstamning. Mutasjonen ligger i ZNF469 og fører til en endring av en av zinkfingrene i ZNF469 proteinet. Dette er trolig en kritisk posisjon for funksjonen til proteinet. Vi har fått fremstilt plasmider som inneholder ZNF469-genet både med og uten mutasjon, og bruker disse nå for å finne funksjonen til ZNF469. Vi har også fått fremstilt antistoffer mot ZNF469.

Vi har utredet familier med linseluksasjon og ektopiske pupiller og har i samarbeid med Senter for Medisinsk Genetikk og Molekylærmedisin identifisert mutasjonen som er en 20 basepar delesjon i genet ADAMTSL4.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

Vår forskning baserer seg i utgangspunktet på å identifisere familier med arvelige øyesykdommer som ikke har kjent årsak til sin tilstand. I samarbeid med Senter for Medisinsk Genetikk og Molekylærmedisin har vi for flere tilstander klart å identifisere den genetiske årsaken til sykdommen. Dette gir mulighet for diagnostikk av hittil ukjente tilstander. I tillegg har vi for en del av tilstandene gått videre med cellebiologiske og molekylærbiologiske metoder, for å studere de molekylære mekanismene for hvordan genforandringene gir sykdom. Dette kan også bidra til å gi økt forståelse for hvilke gener som er viktige i utviklingen av en normal synsfunksjon.

### **Forskningsproduksjon**

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2006 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	-	1	-
2010	2	-	-
2009	-	2	-
2008	1	-	-
2007	-	2	-
2006	-	-	-
<b>Sum</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	

### **Årsrapport for forskningsproduksjon 2011**

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9069>

### **1 forskningspublikasjon i 2011**

Mellgren AEC, Fiskerstrand T, Knappskog PM, Boman H, Rødahl E.  
Ectopia Lentis Et Pupillae: Phenotypic Appearance Of A Deletion Mutation In The ADAMTSL4 Gene  
ARVO konferanse, Fort Lauderdale, Florida, USA, mai 2011

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911406

## **Metabolic homeostasis and obesity. The role of cyclic AMP-dependent signaling**

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

Kunnskap om fedme og ernæring er viktig for å kunne gi denne pasientgruppen optimal behandling. Prosjektet har fokusert på studier av celler, transgene dyremodeller og humane biobanker fra pasienter med fedme.

Delprosjekt 1: Regulering av fettcellefunksjon og -differensiering. Flere cellebaserte og biokjemiske studier er fullført. En har fokusert på signalmolekyler (cAMP/PKA/Epac) og kjerneproteiner som er viktige for energimetabolismen og potensielle mål for behandling.

Delprosjekt 2: Transgene dyremodeller har blitt generert for å forstå mer om hva som skjer ved utvikling av fedme. Epac-proteinene representerer en hittil lite kartlagt intracellulær signalvei for cAMP. Epac1  $-/-$  mus (hvor den cAMP-responsive delen av Epac-genet er deletert) har en tendens til økt fedmeutvikling både med og uten fettrik diet. Epac2  $-/-$  mus er også etablert, samt en såkalt dobbel "knock-out" hvor begge signalproteinene er slått ut. Det er påvist interessante funn relatert til vektøkning som har gitt grunnlag for flere studier utover prosjektperioden.

Delprosjekt 3: Studier av gener og proteiner i fettvev til pasienter med fedme har bidratt til identifikasjon av flere nye kandidatfaktorer som er knyttet til fedme og vektendring. Flere oppfølgingsstudier er påbegynt, bl.a. intervensjonsstudier og massespektrometri-baserte analyser av metabolitter av betydning ved fedme.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

Flere biobanker fra pasienter som er operert for sykkelig fedme ved sykehus i Helse Vest er etablert og en rekke nye studier, både med fokus på patofysiologi og klinikk er initiert. Resultater fra forskningen vil bidra til økt kunnskap om risiko for følgesykdommer og behandlingseffekter ved fedme. Økt forskningsfokus på denne pasientgruppen ved flere sykehus i helseregionen forventes å gi økt kvalitet i helsetjenestene.

### **Forskningsproduksjon**

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	2	-	1
2010	3	3	-
2009	3	3	1
2008	3	3	1
<b>Sum</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>3</b>

### **Årsrapport for forskningsproduksjon 2011**

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9206>

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Liaset Bjørn, Hao Qin, Jørgensen Henry, Hallenborg Philip, Du Zhen-Yu, Ma Tao, Marschall Hanns-Ulrich, Kruhøffer Mogens, Li Ruiqiang, Li Qibin, Yde Christian Clement, Criaes Gabriel, Bertram Hanne C, Mellgren Gunnar, Ofjord Erik Snorre, Lock Erik-Jan, Espe Marit, Frøyland Livar, Madsen Lise, Kristiansen Karsten  
Nutritional regulation of bile acid metabolism is associated with improved pathological characteristics of the metabolic syndrome. J Biol Chem 2011 Aug;286(32):28382-95. Epub 2011 jun 16  
PMID: 21680746



Veum V L, Dankel S N, Gjerde J, Nielsen H J, Solsvik M H, Haugen C, Christensen B J, Hoang T, Fadnes D J, Busch C, Våge V, Sagen J V, Mellgren G  
The nuclear receptors NUR77, NURR1 and NOR1 in obesity and during fat loss.  
Int J Obes (Lond) 2011 Dec. Epub 2011 des 6  
PMID: 22143616

**1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Simon Dankel  
Adipose tissue transcriptomics. Integrative search for obesity candidate genes  
Disputert: Juni 2011  
Hovedveileder: Gunnar Mellgren

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911504

## **Norstent - Norwegian Coronary Stent Trial**

Prosjektansvarlig: **Jan Erik Nordrehaug** (jan.nordrehaug@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

---

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

Det er inkludert i alt 9000 pasienter i denne nasjonale randomiserte studien. Oppfølging skal vare i 5 år. Inklusjonsfasen har vært vellykket. Finansiering har vært helseforetakene og Forskningsrådet, den er således industri-uavhengig. Det foreligger ikke resultater pga. lang oppfølgingstid. På tross av lang oppfølging er studien fortsatt høyaktuell, det har ikke vært konkurrerende studier av tilsvarende størrelse.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

Resultatene vil ha stor betydning for behandlingsstrategi både ved stabil angina og akutt hjertesykdom (hjerteinfarkt), og også for valg av antitrombotisk behandling av denne pasientgruppen.

Prosjektet har foreløpig ikke resultert i forskningsproduksjon. Rapporten er også publisert på forskningsportalen, se <http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9207>

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911405

## Optimalisering av medikamentell behandling for kreft smerter (Paracetamolprosjektet)

Prosjektansvarlig: **Jan Henrik Rosland** (jhro@haraldsplass.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus

Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.

Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for lindrende behandling.

### Sammendrag av oppnådde resultater

Det er stadig progresjon i prosjektet, men vi er ikke kommet så langt som planlagt.

Prosjektmedarbeider, ass. lege og stipendiat Sindre Hoel, har vært frikjøpt 40 % fra sin LIS stilling i Anestesiologi HUS gjennom hele 2011, finansiert av de bevilgede midler fra Helse Vest.

Prosjektleder Jan Henrik Rosland har vært veileder. Det er etablert et samarbeid med Apotekene Vest i forhold til medikamenthåndtering. Dette arbeidet har vært mer omfattende enn forutsett pga. nytt og strengere regelverk i forhold til oppbevaring og holdbarhet av medikamenter. Dette har blant annet ført til at vi har måttet kassere studie medikamenter som var ferdig pakket i kassetter. Ny medikamentleveranse fra GSK bestilt våren 2011 var lovet levert pr august, men kom ikke. Ved gjentatte purringer var tilbakemeldingen at man ventet på formelle godkjenninger fra lokale myndigheter i Irland. Først etter nyttår 2012 er medikamentene ankommet med utløpsdato mars 2012! (Et år fra bestilling!). I mellomtiden har Apotekene Vest måttet søke om ny godkjenning i forbindelse med kliniske forsøk som er til behandling i SLV. Vi har nå medikamenter med holdbarhet ut mai 2012. Vi har begynt screening av pasienter, og har etablert et kollegialt samarbeid som hjelper oss med screening. Vi har senket ambisjonsnivået til å inkludere 10 pasienter fram til sommeren 2012.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Pga. de nevnte forsinkelsene, har vi startet opp arbeidet med et oppfølgingsprosjekt der vi skal måle serumkonsentrasjoner og absorpsjon av paracetamol hos kreftpasienter. Protokoll er under bearbeiding. Foreløpig finansiering er sikret med forskningsmidler som prosjektleder disponerer gjennom HDS og UiB.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	-	-	-
2010	-	-	-
2009	1	-	-
2008	-	1	-
<b>Sum</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2011. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9080>

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911344

## Genetic variability and prolonged sciatic pain

Prosjektansvarlig: **Lars Jørgen Rygh** (lars.joergen.rygh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

### Sammendrag av oppnådde resultater

Som tidligere beskrevet (årsrapport 2010) er det ca. 20 % av pasientene som har betydelige smerter (VAS 4 eller mer) 1 år etter inklusjon. Det var en tendens til at det er flere røykere (grensesignifikant) i gruppen med dårlig outcome. Vi fant heller ingen signifikante forskjeller i demografiske data, kirurgi vs. konservativ, anestesimetode, mengde og type analgetika mellom de to gruppene dvs. de som ble smertefrie og de som fortsatt hadde smerter 1 år etterpå.

Imidlertid har vi funnet sammenheng mellom spesielle varianter av to ulike gener (COMT (Catechol-O-Methyl-Transferase) og MMP1 (matrix metalloproteinase 1)) og outcome etter lumbalt skiveprolaps:

i) "The COMT rs4680 Met-allele is associated with increased pain intensity and reduced function 6 months after disc herniation" (tittel på arbeid som er akseptert for publikasjon i European Journal of Pain, estimert publikasjonsdato: mars 2012.)

ii) "The MMP1 rs1799750 2G allele is associated with development of persistent low back pain, sciatica and disability after lumbar disc herniation" (under vurdering i tidsskriftet SPINE)

### Konsekvenser for helsetjenesten

De to aktuelle genvariantene (sammen med andre) kan tenkes å kunne brukes til å forhåndsidentifisere pasienter som er spesielt utsatt for å få langvarige smerter etter lumbalt skiveprolaps. Tanken er da at man kan plukke ut disse på et tidlig tidspunkt dvs. før man tar beslutning om evt kirurgisk behandling. På denne måten kan man bedre skreddersy behandlingen for disse pasientene og forhåpentligvis redusere antall pasienter som får kroniske smerter etter denne typen lidelse. Kroniske smertepasienter er storforbrukere av helsetjenester og trygdeytelser og selv en liten reduksjon i denne gruppen vil potensielt kunne frigjøre betydelige lokale helseressurser og redusere sosioøkonomiske utgifter.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	-	-	-
2010	1	-	-
2009	-	-	-
2008	-	-	-
2007	-	-	-
<b>Sum</b>	<b>1</b>		

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2011. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9191>

**Sluttrapport:** 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

---

### Sammendrag av oppnådde resultater

Nectinene er celleadhesjonsmolekyler av immunglobulintype som spiller en viktig rolle i utviklingen av nervesystemet. Vi har her studert nectin-1 og -3.

Hos mennesker er mutasjoner i nectin-1 genet assosiert med ectodermal dysplasi og leppe-ganespalte. Nedregulering av nectin-3 kan medføre katarakt, stort hode og mental retardasjon.

Hos mus er nectin-1 og -3 uttrykt bl.a. i hjernen, øyet og det indre øret. Nectin-1 antas å ha betydning for migrasjon av nevroner, mens samvirke av nectin-1 og -3 er viktig for bl.a. etablering av synapser, orientering av sanseceller i det indre øret og tilhefting av epitel-lagene i corpus ciliare i øyet, samt normal tannutvikling.

Zebrafisk er en velegnet modellorganisme for studier av utvikling. Vi har vist at hos zebrafisk foreligger to ulike varianter av nectin-1, nectin-1a og -1b. Uttrykkingsmønsteret i øyet og hjernen er ulikt for de to genene og indikerer at de kan ha ulike funksjoner (Helvik JV et al., Dev Dyn 2009;238:43-55).

I den andre delen av prosjektet har vi undersøkt nectin-3. Vi har klonet to paraloge nectin-3 gener fra zebrafisk. Ved in situ hybridisering i ulike stadier av fosterutviklingen har vi observert at nectin-3 er uttrykt i andre områder enn nectin-1. Dette kan tyde på at interaksjonen mellom nectin-1 og -3 slik den sees hos mus i mindre grad forekommer hos zebrafisk. Vi undersøker nå følgene av å nedregulere uttrykkningen av nectin-3 ved hjelp av morfolinos. Dataene vil så bli publisert.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Forskningen vår er fokusert på å få en bedret forståelse av molekylære mekanismer ved arvelige øyesykdommer. Et vesentlig hjelpemiddel i den forbindelse er bruk av modellorganismer.

Universitetet i Bergen har etablert en stor zebrafisk-fasilitet noe som muliggjør samarbeidsprosjekter av denne type. I tillegg til å forstå konsekvenser av genfeil vil en samtidig også få ny innsikt i normal fosterutvikling.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	-	-	-
2010	-	-	-
2009	1	-	-
2008	-	-	-
2007	-	-	-
<b>Sum</b>	<b>1</b>		

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2011. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskingsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9074>

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911216

## Synshemming hos barn og unge under 20 år i Norge

Prosjektansvarlig: **Eyvind Rødahl** (eyvind.rodahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

### Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektet hadde som mål å kartlegge alle barn og unge under 20 år med synshemming i Norge. Gjennom fylkesvise synspedagogiske senter sendte vi ut forespørsel om deltakelse i studien til aktuelle personer registrert ved disse sentra. Etter en puring fikk vi samtykke fra 911 personer. Opplysninger om disse ble innhentet fra de synspedagogiske sentra og fra Huseby kompetansesenter. Komplette data forelå på 853 barn, men 265 måtte utgå fra studien i hovedsak grunnet alder eller for god synsfunksjon. De resterende utgjør ca. halvparten av dem en vil forvente har synshemming ut fra resultater fra liknende undersøkelser i andre skandinaviske land.

Som i andre studier ser vi en lett overvekt av gutter (54 %). Flest (42 %) hadde nevro-oftalmologisk sykdom som årsak. Denne gruppen hadde også størst andel av tilleggshandikap. Data fra kartleggingen blir nå samlet i en artikkel.

Et delmål i prosjektet har vært å gjøre en mer detaljert utredning av pasienter med uavklart diagnose. Vi har i prosjektperioden publisert en rekke rapporter om genetisk utredning av familier med sjeldne øyelidelser, senest i 2011 i form av et arbeid i *Am J Hum Genet* om mutasjon i et nytt gen ved Sensenbrenners syndrom.

Denne oversikten over barn og unge med synshemming vil være en kilde til nye studier både for å identifisere årsaker til synshemming og for å undersøke hvordan denne gruppen mestrer sitt handikap.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Etter at Blindekartoteket ble avvirket i 1995 ble det fra fagmiljøet anbefalt å opprette et register over synshemmede barn og unge. En samlet oversikt er vesentlig både med hensyn til fordeling av ressurser og for å sikre at synshemmede får det tilbudet som de har krav på. I tillegg er det vesentlig å kjenne årsakene til synshemming. Denne studien vil kunne danne basis for planleggingen av et register over synshemmede barn og unge.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2006 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	1	-	-
2010	4	-	-
2009	-	-	1
2008	3	2	-
2007	-	-	-
2006	1	-	-
<b>Sum</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9185>

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Bredrup Cecilie, Saunier Sophie, Oud Machteld M, Fiskerstrand Torunn, Hoischen Alexander, Brackman Damien, Leh Sabine M, Midtbø Marit, Filhol Emilie, Bole-Feysot Christine, Nitschké Patrick, Gilissen Christian, Haugen Olav H, Sanders Jan-Stephan F, Stolte-Dijkstra Irene, Mans Dorus A, Steenbergen Eric J, Hamel Ben C J, Matignon Marie, Pfundt Rolph, Jeanpierre Cécile, Boman Helge, Rødahl Eyvind, Veltman Joris A, Knappskog Per M, Knoers Nine V A M, Roepman Ronald, Arts Heleen H Ciliopathies with skeletal anomalies and renal insufficiency due to mutations in the IFT-A gene WDR19.

*Am J Hum Genet* 2011 Nov;89(5):634-43. Epub 2011 okt 20

PMID: 22019273

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911358

## **Susceptibility genes for schizophrenia and bipolar disorder: Translating functional genomics to clinical psychiatry**

Prosjektansvarlig: **Vidar M Steen** (vidar.martin.steen@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen psykisk helse.

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

Schizofreni og bipolar (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, men mange opplever dessverre alvorlige bivirkninger eller terapivikt.

Ett sentralt delmål har derfor vært å kartlegge mekanismene for hvorfor mange antipsykotiske- og antidepressive legemidler kan føre til uttalt vektøkning, høyt fettnivå i blodet og risiko for diabetes og hjertekarsykdommer hos pasientene. Ved hjelp av ulike modellsystemer har vi påvist at en rekke av disse medikamenter "skruer på" mange gener i kolesterol- og fettstyreproduksjonen. Denne feilstimuleringen, som styres av bestemte proteiner (SREBP-transkripsjonsfaktorer), kan føre til økt nivå av kolesterol og fettstoffer i cellene. Ettersom noen av de medikamentene som er mest potente til å øke lipidproduksjonen i modellsystemene også tilsynelatende er mest effektive terapeutisk og gir størst vektøkning, har vi undersøkt om variasjon i de aktuelle SREBP-genene kan påvirke sykdomssårbarhet eller risiko for metabolske bivirkninger. Vi fant at varianter i både SREBP-1- og SREBP-2 genet gir økt risiko for schizofreni.

I tillegg har vi påvist at en spesiell gruppe immunitetsgener er knyttet til risiko for schizofreniutvikling. Disse funnene kan være banebrytende for å øke forståelsen for sykdomsmekanismene og de har blitt bekreftet i andre internasjonale studier.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

Prosjektet har gitt økt kunnskap om metabolske bivirkninger av antipsykotiske legemidler, og denne informasjonen er blitt formidlet til spesialisthelsetjenesten i psykiatri, bl.a. gjennom mange foredrag på relevante nasjonale og internasjonale fagmøter. Det er sannsynlig at resultatene vil være med på å heve kvaliteten i behandlingstilbudet, primært ved at det rettes et langt større fokus på denne typen bivirkninger, slik at de eventuelt kan forebygges eller fører til valg av alternative medikamenter.

### **Forskningsproduksjon**

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	6	-	-
2010	5	-	-
2009	6	-	1
2008	5	-	-
2007	3	-	1
<b>Sum</b>	<b>25</b>		<b>2</b>

### **Årsrapport for forskningsproduksjon 2011**

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visning/prosjektrapport.aspx?reportId=9073>

### **6 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Skrede Silje, Fernø Johan, Vázquez María Jesús, Fjær Sveinung, Pavlin Tina, Lunder Niclas, Vidal-Puig Antonio, Diéguez Carlos, Berge Rolf Kristian, López Miguel, Steen Vidar Martin  
Olanzapine, but not aripiprazole, weight-independently elevates serum triglycerides and activates lipogenic gene expression in female rats.

Int J Neuropsychopharmacol 2011 Aug. Epub 2011 aug 19  
PMID: 21854679

Fernø Johan, Varela Luis, Skrede Silje, Vázquez María Jesús, Nogueiras Rubén, Diéguez Carlos, Vidal-Puig Antonio, Steen Vidar M, López Miguel  
 Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation.  
 PLoS One 2011;6(6):e20571. Epub 2011 jun 13  
 PMID: 21695181

Håvik Bjarte, Le Hellard Stephanie, Rietschel Marcella, Lybæk Helle, Djurovic Srdjan, Mattheisen Manuel, Mühleisen Thomas W, Degenhardt Franziska, Priebe Lutz, Maier Wolfgang, Breuer Rene, Schulze Thomas G, Agartz Ingrid, Melle Ingrid, Hansen Thomas, Bramham Clive R, Nöthen Markus M, Stevens Beth, Werge Thomas, Andreassen Ole A, Cichon Sven, Steen Vidar M  
 The complement control-related genes CSMD1 and CSMD2 associate to schizophrenia.  
 Biol Psychiatry 2011 Jul;70(1):35-42. Epub 2011 mar 24  
 PMID: 21439553

Ferno Johan, Skrede Silje, Vik-Mo Audun Osland, Jassim Goran, Le Hellard Stephanie, Steen Vidar Martin  
 Lipogenic effects of psychotropic drugs: focus on the SREBP system.  
 Front Biosci 2011;16():49-60. Epub 2011 jan 1  
 PMID: 21196158

Kähler Anna K, Djurovic Srdjan, Rimol Lars M, Brown Andrew Anand, Athanasiu Lavinia, Jönsson Erik G, Hansen Thomas, Gústafsson Omar, Hall Håkan, Giegling Ina, Muglia Pierandrea, Cichon Sven, Rietschel Marcella, Pietiläinen Olli P H, Peltonen Leena, Bramon Elvira, Collier David, St Clair David, Sigurdsson Engilbert, Petursson Hannes, Rujescu Dan, Melle Ingrid, Werge Thomas, Steen Vidar M, Dale Anders M, Matthews Russell T, Agartz Ingrid, Andreassen Ole A  
 Candidate gene analysis of the human natural killer-1 carbohydrate pathway and perineuronal nets in schizophrenia: B3GAT2 is associated with disease risk and cortical surface area.  
 Biol Psychiatry 2011 Jan;69(1):90-6. Epub 2010 okt 15  
 PMID: 20950796

Jassim G, Fernø J, Theisen F M, Haberhausen M, Christoforou A, Håvik B, Gebhardt S, Remschmidt H, Mehler-Wex C, Hebebrand J, Lehellard S, Steen V M  
 Association study of energy homeostasis genes and antipsychotic-induced weight gain in patients with schizophrenia.  
 Pharmacopsychiatry 2011 Jan;44(1):15-20. Epub 2010 sep 6  
 PMID: 20821366



Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911489

## Ernæringsmarkører ved store epidemiologiske og kliniske studier av de utbredte folkesykdommer

Prosjektansvarlig: **Per Magne Ueland** (per.ueland@ikb.uib.no), Helse Bergen HF

### Sammendrag av oppnådde resultater

Det ble i søknaden (2008) skissert 7 delprosjekter:

1. Utvikling av analytiske metoder
2. Den norske mor-barn undersøkelsen
3. Hordaland Homocystein studiene (HHS)
4. JANUS studien på folat og kreft
5. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)
6. Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP)
7. Sekundære intervensjonsundersøkelser med B-vitaminer (WENBIT and NORVIT).

I 3-årsperioden (2009 – 2011) er følgende resultater oppnådd:

- Prosjekt1: metoder for genotyping, analyse av B-vitaminer, vitamin A, D og E, vitaminrecovery av markører i lagrete prøver, nye biomarkører for diagnose av B12 mangel
- Prosjekt 2: Maternal folatstatus, fødselvekt, og astma hos barnet
- Prosjekt 3: Biomarkørers relasjon til beintetthet, vitamin B12 status, angst og depresjon
- Prosjekt 4: Biomarkører i serumprøver lagret i opp til 29 år
- Prosjekt 5: Biomarkører relatert til B-vitamin status og en-karbon metabolismen og deres relasjon til kreft i ventrikkel, colorectum, lunge og pankreas, DNA metylering, røking (cotinin), og microRNA
- Prosjekt 6: Biomarkører og deres relasjon til distale colorectale adenomer, genetiske effekter på markører for vitamin B12 status
- Prosjekt 7: Kanser-insidens etter B-vitamin intervensjon i WENBIT, kombinert analyse av kardiovaskulær (CVD) risiko etter B-vitamin intervensjon i WENBIT og NORVIT, kort- og langtidseffekt av røking på B-vitaminstatus, inflammasjonsmarkører og CVD risiko, B6 status og inflammasjon hos CVD pasienter.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Ernærings- og vitaminstatus kan bestemmes i blodprøver tatt før sykdom oppstår. Slike biomarkører er viktige redskap ved forebygging og behandling av en rekke kroniske sykdommer. Prosjektet har fremskaffet ny viten om biomarkører for diagnose og/eller oppfølging av B-vitaminmangel, lavgradig inflammasjon, nedsatt bentetthet, kreft og kardiovaskulær sykdom. Noen av disse markører vil bli implementert i klinisk praksis. Dette gjelder særlig de såkalte kynureniner, som reflekterer en rekke prosesser knyttet til inflammasjon, vitamin B6 status og risiko for CVD, preeklampsi og kreft.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	19	-	1
2010	19	-	2
2009	17	-	-
<b>Sum</b>	<b>55</b>		<b>3</b>

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9013>

**19 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Vineis Paolo, Chuang Shu-Chun, Vaissière Thomas, Cuenin Cyrille, Ricceri Fulvio, PubMed.ItemsChoiceType2[], Johansson Mattias, Ueland Per, Brennan Paul, Herceg Zdenko  
DNA methylation changes associated with cancer risk factors and blood levels of vitamin metabolites in a prospective study.  
Epigenetics 2011 Feb;6(2):195-201. Epub 2011 feb 1  
PMID: 20978370

Håberg Siri E, London Stephanie J, Nafstad Per, Nilsen Roy M, Ueland Per Magne, Vollset Stein Emil, Nystad Wenche  
Maternal folate levels in pregnancy and asthma in children at age 3 years.  
J Allergy Clin Immunol 2011 Jan;127(1):262-4, 264.e1. Epub 2010 nov 20  
PMID: 21094522

Pedersen Eva Ringdal, Midttun Øivind, Ueland Per Magne, Schartum-Hansen Hall, Seifert Reinhard, Igland Jannicke, Nordrehaug Jan Erik, Ebbing Marta, Svingen Gard, Bleie Øyvind, Berge Rolf, Nygård Ottar  
Systemic markers of interferon- $\gamma$ -mediated immune activation and long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011 Mar;31(3):698-704. Epub 2010 des 23  
PMID: 21183733

Li Yanping, Jaddoe Vincent W, Qi Lu, He Yuna, Wang Dong, Lai Jianqiang, Zhang Jian, Fu Ping, Yang Xiaoguang, Hu Frank B  
Exposure to the chinese famine in early life and the risk of metabolic syndrome in adulthood.  
Diabetes Care 2011 Apr;34(4):1014-8. Epub 2011 feb 10  
PMID: 21310886

Baltar Valéria Troncoso, Xun Wei W, Chuang Shu-Chun, Relton Caroline, Ueland Per Magne, Vollset Stein Emil, Midttun Øivind, Johansson Mattias, Slimani Nadia, Jenab Mazda, Clavel-Chapelon Françoise, Boutron-Ruault Marie-Christine, Fagherazzi Guy, Kaaks Rudolf, Rohrmann Sabine, Boeing Heiner, Weikert Cornelia, Bueno-de-Mesquita H Bas, Boshuizen Hendrick C, van Gils Carla H, Peeters Petra H M, Agudo Antonio, Barricarte Aurelio, Navarro Carmen, Rodríguez Laudina, Castaño José María Huerta, Larrañaga Nerea, Pérez María José Sánchez, Khaw Kay-Tee, Wareham Nick, Allen Naomi E, Crowe Francesca, Gallo Valentina, Norat Teresa, Tagliabue Giovanna, Masala Giovanna, Panico Salvatore, Sacerdote Carlota, Tumino Rosario, Trichopoulou Antonia, Laggiou Pagona, Bamia Christina, Rasmuson Torgny, Hallmans Göran, Roswall Nina, Tjønneland Anne, Riboli Elio, Brennan Paul, Vineis Paolo  
Smoking, secondhand smoke, and cotinine levels in a subset of EPIC cohort.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 May;20(5):869-75. Epub 2011 feb 25  
PMID: 21357382

Bleie Øyvind, Strand Elin, Ueland Per M, Vollset Stein E, Refsum Helga, Igland Jannicke, Nordrehaug Jan E, Nygård Ottar K  
Coronary blood flow in patients with stable coronary artery disease treated long term with folic acid and vitamin B12.  
Coron Artery Dis 2011 Jun;22(4):270-8.  
PMID: 21389855

Meyer Klaus, Ueland Per Magne  
Use of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for multiplex genotyping.  
Adv Clin Chem 2011;53(1):1-29.  
PMID: 21404912

Chuang Shu-Chun, Stolzenberg-Solomon Rachael, Ueland Per Magne, Vollset Stein Emil, Midttun Øivind, Olsen Anja, Tjønneland Anne, Overvad Kim, Boutron-Ruault Marie-Christine, Morois Sophie, Clavel-Chapelon Françoise, Teucher Birgit, Kaaks Rudolf, Weikert Cornelia, Boeing Heiner, Trichopoulou Antonia, Benetou Vassiliki, Naska Androniki, Jenab Mazda, Slimani Nadia, Romieu Isabelle, Michaud Dominique S, Palli Domenico, Sieri Sabina, Panico Salvatore, Sacerdote Carlotta, Tumino Rosario, Skeie Guri, Duell Eric J, Rodriguez Laudina, Molina-Montes Esther, Huerta José Mari A, Larrañaga Nerea, Gurrea Aurelio Barricarte, Johansen Dorthe, Manjer Jonas, Ye Weimin, Sund Malin, Peeters Petra H M, Jeurnink Suzanne, Wareham Nicholas, Khaw Kay-Tee, Crowe Francesca, Riboli Elio, Bueno-de-Mesquita Bas, Vineis Paolo  
A U-shaped relationship between plasma folate and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.  
Eur J Cancer 2011 Aug;47(12):1808-16. Epub 2011 mar 14  
PMID: 21411310

Valente Edward, Scott John M, Ueland Per-Magne, Cunningham Conal, Casey Miriam, Molloy Anne M  
Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B12 status in the elderly.  
Clin Chem 2011 Jun;57(6):856-63. Epub 2011 apr 11  
PMID: 21482749

Manger Mari S, Strand Tor A, Taneja Sunita, Refsum Helga, Ueland Per M, Nygård Ottar, Schneede Jørn, Sommerfelt Halvor, Bhandari Nita  
Cobalamin status modifies the effect of zinc supplementation on the incidence of prolonged diarrhea in 6- to 30-month-old north Indian children.  
J Nutr 2011 Jun;141(6):1108-13. Epub 2011 apr 27  
PMID: 21525251

Mills James L, Carter Tonia C, Scott John M, Troendle James F, Gibney Eileen R, Shane Barry, Kirke Peadar N, Ueland Per M, Brody Lawrence C, Molloy Anne M  
Do high blood folate concentrations exacerbate metabolic abnormalities in people with low vitamin B-12 status?  
Am J Clin Nutr 2011 Aug;94(2):495-500. Epub 2011 jun 8

PMID: 21653798

de Vogel Stefan, Schneede Jörn, Ueland Per Magne, Vollset Stein Emil, Meyer Klaus, Fredriksen Ase, Midttun Øivind, Bjørge Tone, Kampman Ellen, Bretthauer Michael, Hoff Geir  
Biomarkers related to one-carbon metabolism as potential risk factors for distal colorectal adenomas.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 Aug;20(8):1726-35. Epub 2011 jun 21  
PMID: 21693628

Midttun Øivind, Ueland Per M  
Determination of vitamins A, D and E in a small volume of human plasma by a high-throughput method based on liquid chromatography/tandem mass spectrometry.  
Rapid Commun Mass Spectrom 2011 Jul;25(14):1942-8.  
PMID: 21698677

Stone Nicole, Pangilinan Faith, Molloy Anne M, Shane Barry, Scott John M, Ueland Per Magne, Mills James L, Kirke Peadar N, Sethupathy Praveen, Brody Lawrence C  
Bioinformatic and genetic association analysis of microRNA target sites in one-carbon metabolism genes.  
PLoS One 2011;6(7):e21851. Epub 2011 jul 12  
PMID: 21765920

Timofeeva Maria N, McKay James D, Smith George Davey, Johansson Mattias, Byrnes Graham B, Chabrier Amélie, Relton Caroline, Ueland Per Magne, Vollset Stein Emil, Midttun Øivind, Nygård Ottar, Slimani Nadia, Romieu Isabelle, Clavel-Chapelon Françoise, Boutron-Ruault Marie-Christine, Fagherazzi Guy, Kaaks Rudolf, Teucher Birgit, Boeing Heiner, Weikert Cornelia, Bueno-de-Mesquita H Bas, van Gils Carla, Peeters Petra H M, Agudo Antonio, Barricarte Aurelio, Huerta Jose-Maria, Rodriguez Laudina, Sánchez Maria-José, Larrañaga Nerea, Khaw Kay-Tee, Wareham Nick, Allen Naomi E, Travis Ruth C, Gallo Valentina, Norat Teresa, Krogh Vittorio, Masala Giovanna, Panico Salvatore, Sacerdote Carlotta, Tumino Rosario, Trichopoulou Antonia, Lagiou Pagona, Trichopoulos Dimitrios, Rasmuson Torgny, Hallmans Göran, Riboli Elio, Vineis Paolo, Brennan Paul  
Genetic polymorphisms in 15q25 and 19q13 loci, cotinine levels, and risk of lung cancer in EPIC.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 Oct;20(10):2250-61. Epub 2011 aug 23  
PMID: 21862624

Riedel Bettina M, Molloy Anne M, Meyer Klaus, Fredriksen Ase, Ulvik Arve, Schneede Jørn, Nexø Ebba, Hoff Geir, Ueland Per M  
Transcobalamin polymorphism 67A->G, but not 776C->G, affects serum holotranscobalamin in a cohort of healthy middle-aged men and women.  
J Nutr 2011 Oct;141(10):1784-90. Epub 2011 aug 24  
PMID: 21865561

Leenders Max, Chuang Shu-Chun, Dahm Christina C, Overvad Kim, Ueland Per Magne, Midttun Oivind, Vollset Stein Emil, Tjønneland Anne, Halkjaer Jytte, Jenab Mazda, Clavel-Chapelon Françoise, Boutron-Ruault Marie-Christine, Kaaks Rudolf, Canzian Federico, Boeing Heiner, Weikert Cornelia, Trichopoulou Antonia, Bamia Christina, Naska Androniki, Palli Domenico, Pala Valeria, Mattiello Amalia, Tumino Rosario, Sacerdote Carlotta, van Duijnhoven Fränzel J B, Peeters Petra H M, van Gils Carla H, Lund Eiliv, Rodriguez Laudina, Duell Eric J, Pérez María-José Sánchez, Molina-Montes Esther, Castaño José María Huerta, Barricarte Aurelio, Larrañaga Nerea, Johansen Dorte, Lindkvist Björn, Sund Malin, Ye Weimin, Khaw Kay-Tee, Wareham Nicholas J, Michaud Dominique S, Riboli Elio, Xun Wei W, Allen Naomi E, Crowe Francesca L, Bueno-de-Mesquita H Bas, Vineis Paolo  
Plasma cotinine levels and pancreatic cancer in the EPIC cohort study.  
Int J Cancer 2011 Sep. Epub 2011 sep 22  
PMID: 21953524

Manger Mari S, Taneja Sunita, Strand Tor A, Ueland Per M, Refsum Helga, Schneede Jørn, Nygård Ottar, Sommerfelt Halvor, Bhandari Nita  
Poor folate status predicts persistent diarrhea in 6- to 30-month-old north Indian children.  
J Nutr 2011 Dec;141(12):2226-32. Epub 2011 okt 19  
PMID: 22013199

Wallace Julie M W, McCormack Jacqueline M, McNulty Helene, Walsh Paula M, Robson Paula J, Bonham Maxine P, Duffy Maresa E, Ward Mary, Molloy Anne M, Scott John M, Ueland Per M, Strain J J  
Choline supplementation and measures of choline and betaine status: a randomised, controlled trial in postmenopausal women.  
Br J Nutr 2011 Dec. Epub 2011 des 15  
PMID: 22172554

## 1 doktorgrad er avlagt i 2011

Eva Ringdal Pedersen  
Homocysteine-lowering clinical trials in Norway. Cardiovascular and cancer outcomes in the Western Norway B Vitamin Intervention  
Disputert: September 2011  
Hovedveileder: Ottar Nygård

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911499

## The role of Annexin A2 in tumorigenesis and angiogenesis

Prosjektansvarlig: **Anni Vedeler** (Anni.Vedeler@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

### Sammendrag av oppnådde resultater

Målsettingen for prosjektet er å undersøke om deler av Annexin A2 (AnxA2), involvert i både metastasedannelse og angiogenese, kan benyttes som målrettet kreftbehandling. Våre forsøk viser at heterotetrameren (2 AnxA2 molekyler bundet sammen av 2 S100A10) tilsatt eksogent til en co-kultur hemmer nettverksdannelse (angiogenese). Det samme gjør både AnxA2 og S100A10, men ikke i like stor grad. Derimot er domene I (DI) og IV (DIV) av AnxA2 samt 7 peptider derivert fra AnxA2 potente hemmere av nettverksdannelse. Våre funn tyder på at rollen til S100A10 er å «binde opp» den N-terminale halen til AnxA2 slik at spesifikke seter blir eksponerte. Peptidene er syntetisert som fusjonspeptider til MBP for å øke stabiliteten og deretter kuttet med en spesifikk protease. Strukturen av disse peptidene har vært studert. De fleste peptidene foreligger i en «random coil» i hydrofile omgivelser, men i alfaheliks struktur i hydrofobe omgivelser. Dette gjenspeiler de biofysiske egenskapene til full-lengde proteinet assosiert med cellulære membraner. Foreløpige studier tyder på at Tyrfosforylert ekstracellulært AnxA2 spiller en rolle når det gjelder angiogenese. I mange kreftformer er det også en oppregulering av denne formen av AnxA2. I tillegg til å finnes ekstracellulært, spiller denne formen av AnxA2 en rolle i kjernen, med en rolle i mRNA eksport fra kjernen og er også funnet i mRNP komplekser som er anriktet i AnxA2 i cytoskjelettfraksjonen.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Et translasjonsprosjekt med muligheter for fremtidig nytte i behandling.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	-	3	-
2010	-	1	-
2009	-	2	-
<b>Sum</b>		<b>6</b>	

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9021>

### 3 forskningspublikasjoner i 2011

Tødenes, L.S.

Annexin A2 Tyr-23 phosphorylation and Its Effect on ubiquitination and Sumoylation  
Mastergrad i Farmasi

Nilssen, G.S

The Effect of Annexin A2 Peptides in  
Masteroppgave i Farmasi

Vedeler, A., Hollås, H., Grindheim, A.K., Raddum, A.M

Multiple Roles of Annexin A2 in Post-Transcriptional Regulation of Gene Expression.  
Current Protein & Peptide Science. Antatt for publisering

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911219

## **Prevention and treatment of gastric cancer by bioactive fatty acids**

Prosjektansvarlig: **Asgaut Viste** (asgaut.viste@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

---

### **Sammendrag av oppnådde resultater**

Bioaktive fettsyrer reduserer utvikling av magekreft.

### **Konsekvenser for helsetjenesten**

Ingen ennå.

### **Forskningsproduksjon**

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2006 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	-	-	-
2010	-	1	-
2009	-	2	-
2008	-	-	-
2007	-	-	-
2006	-	-	-
<b>Sum</b>		<b>3</b>	

### **Årsrapport for forskningsproduksjon 2011**

Ingen forskningsproduksjon er registrert for 2011. For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9186>

Sluttrapport: Forskningsprosjekt 911500

## Identifying new therapeutic compounds against cancer using in vitro and in vivo screening models - basic mechanisms and developments towards the clinic

Prosjektansvarlig: **Anne Margrete Øyan** (Anne.Oyan@gades.uib.no), Helse Bergen HF

### Sammendrag av oppnådde resultater

We have published a new prostate cell culture model in which benign, immortalized prostate epithelial EP156T cells gave rise to progeny cells with a stepwise accumulation of defined malignant features. In a screen of a panel of phytochemicals using this cell culture model, the small molecular compound crinumaquine exerted differential effects on benign prostate cancer cells compared with progeny cells with accumulated malignant features. The differential effect included proliferation and induction of a striking phenotype of the more malignant cells. The induced phenotype comprised extensive membrane protrusions and cell contacts between neighbouring cells following crinumaquine treatment for 2 – 4 days. Conditioned medium from the changed cultures induced a similar phenotype within hours in non-treated cells. Genome-wide gene expression analysis using the Agilent 44k oligoarray platform revealed that crinumaquine treatment reduced expression of multiple genes involved in cell division and strongly induced several genes involved in apoptosis induction. Furthermore, crinumaquine treatment induced multiple genes of cell adhesion modules such as gap junctions, adherens junctions and desmosomes. These findings have motivated further examinations of the ability of crinumaquine to compromise epithelial to mesenchymal plasticity and its potential in the treatment of prostate cancer.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Prostate cancer is the most prevalent male cancer in Norway, accounting for over one third of the total lifetime cancer risk to Norwegian men. Until now, an efficient cure has not been available for disseminated, androgen-independent prostate cancer which typically progresses relentlessly with metastases and decline of quality of life. Better biomarkers and new therapeutic targets and strategies are urgently needed for improved care for patients with prostate cancer. The underlying hypothesis was that efficient tumor progression and metastasis may depend upon epithelial-mesenchymal plasticity (EMP), i.e. that the cancer process, in particular efficient metastasis, depends upon the capability of cancer cells to transit between epithelial and mesenchymal states. The specific hypothesis was that we could control important modules of EMP, such as cell-to-cell and cell-to-matrix adhesion, and thus discover new therapeutic targets and leading compounds. Currently, in this project, we have identified several transcription factors and microRNAs with the capability of regulating EMP modules in an experimental model of stepwise prostate carcinogenesis. Based upon the results of the cell culture screening, we now conduct pilot experiments in the animal extension of our model in order to monitor differential effect on growth of primary prostate tumors compared with metastases originating from the tumor.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2009 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	4	4	-
2010	3	3	-
2009	9	8	-
<b>Sum</b>	<b>16</b>	<b>15</b>	

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9022>

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011**

Ke Xi-Song, Li Wen-Cheng, Hovland Randi, Qu Yi, Liu Run-hui, McCormack Emmet, Thorsen Frits, Olsen Jan Roger, Molven Anders, Kogan-Sakin Ira, Rotter Varda, Akslen Lars A, Oyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning  
 Reprogramming of cell junction modules during stepwise epithelial to mesenchymal transition and accumulation of malignant features in vitro in a prostate cell model.  
 Exp Cell Res 2011 Jan;317(2):234-47. Epub 2010 okt 20  
 PMID: 20969863

Mannelqvist Monica, Stefansson Ingunn M, Bredholt Geir, Hellem Bø Trond, Oyan Anne M, Jonassen Inge, Kalland Karl-Henning, Salvesen Helga B, Akslen Lars A  
 Gene expression patterns related to vascular invasion and aggressive features in endometrial cancer.  
 Am J Pathol 2011 Feb;178(2):861-71.  
 PMID: 21281818

Tabach Yuval, Kogan-Sakin Ira, Buganim Yosef, Solomon Hilla, Goldfinger Naomi, Hovland Randi, Ke Xi-Song, Oyan Anne M, Kalland Karl-H, Rotter Varda, Domany Eytan  
 Amplification of the 20q chromosomal arm occurs early in tumorigenic transformation and may initiate cancer.  
 PLoS One 2011;6(1):e14632. Epub 2011 jan 31  
 PMID: 21297939

Mauland K K, Trovik J, Wik E, Raeder M B, Njølstad T S, Stefansson I M, Oyan A M, Kalland K H, Bjørge T, Akslen L A, Salvesen H B  
 High BMI is significantly associated with positive progesterone receptor status and clinico-pathological markers for non-aggressive disease in endometrial cancer.  
 Br J Cancer 2011 Mar;104(6):921-6. Epub 2011 feb 22  
 PMID: 21343929

**4 forskningspublikasjoner i 2011**

Olsen JR, Ke XS, Qu Y, Rostad K, Reime HM, Lorens JB, Micklem DR, Haugen H, Gravdal K, Halvorsen OJ, Rotter , Akslen LA, Oyan AM, Kalland KH.  
 The role of p63 regulation during epithelial to mesenchymal transition (EMT) and subsequent accumulation of malignant features o  
 Proceedings of American Association for Cancer 52: 3089, 2011

Moen I, Jevne C, Wang J, Kalland KH, Chekenya M, Akslen LA, Sleire L, Enger PØ, Reed RK, Øyan AM, Stühr LEB.  
 A tumor-stroma interaction study in red mammary tumors in green mice with and without enhanced oxygenation.  
 Proceedings of American Association for Cancer 52: 528, 2011

Wik E, Trovik J, Raeder MB, Mannelqvist M, Mauland KK, Oyan AM, Kalland KH, Akslen LA, Salvesen HB.  
 Gene expression signature characterized by PI3Kinase activation and Stathmin overexpression validates to identify aggressive dis  
 Proceedings of American Association for Cancer 52: 330, 2011

Krakstad C, Trovik J, Wik E, Engelsen IB, Øyan AM, Stefansson IM, Kalland KH, Akselen LA, Salvesen HB.  
 Loss of GPR30 expression identifies estrogen receptor positive endometrial carcinoma patients with poor outcome.  
 Proceedings of American Association for Cancer 52: 4169, 2011

**Sluttrapport:** Forskningsprosjekt 911390

## Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinsons sykdom

Prosjektansvarlig: **Dag Årsland** (daarsland@gmail.com), Helse Stavanger HF  
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal satsing innen eldremedisin.

### Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektet er en delstudie av Demensstudien på Vestlandet-DemVest. Denne delstudien har gitt ny informasjon om spinalvæskebiomarkører som kan bidra til differensialdiagnostikk ved demens. Resultatene har også gitt ny grunnleggende kunnskap om hjerneforandringer ved de viktigste sykdommer som gir demens.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Resultatene har bidratt til økt kunnskap om biomarkørers anvendelse i klinisk diagnostikk hos personer med demens. Ny kunnskap om hjerneforandringer ved ulike demenssykdommer er også viktig for utvikling av nye behandlingsmetoder.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2008 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	7	-	1
2009	2	-	-
2008	1	-	-
<b>Sum</b>	<b>10</b>		<b>1</b>

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9008>

### 7 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Mulugeta Ezra, Londos Elisabet, Ballard Clive, Alves Guido, Zetterberg Henrik, Blennow Kaj, Skogseth Ragnhild, Minthon Lennart, Aarsland Dag  
CSF amyloid  $\beta$ 38 as a novel diagnostic marker for dementia with Lewy bodies.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011 Feb;82(2):160-4. Epub 2010 nov 3  
PMID: 21047883

Ohrfelt Annika, Zetterberg Henrik, Andersson Kerstin, Persson Rita, Secic Dzemila, Brinkmalm Gunnar, Wallin Anders, Mulugeta Ezra, Francis Paul T, Vanmechelen Eugeen, Aarsland Dag, Ballard Clive, Blennow Kaj, Westman-Brinkmalm Ann  
Identification of novel a-synuclein isoforms in human brain tissue by using an online nanoLC-ESI-FTICR-MS method.  
Neurochem Res 2011 Nov;36(11):2029-42. Epub 2011 jun 16  
PMID: 21674238

Fritze Friederike, Ehrh Uwe, Sønnesyn Hogne, Kurz Martin, Hortobágyi Tibor, Nore Sabine Piepenstock, Ballard Clive, Aarsland Dag  
Depression in mild dementia: associations with diagnosis, APOE genotype and clinical features.  
Int J Geriatr Psychiatry 2011 Oct;26(10):1054-61. Epub 2010 okt 28  
PMID: 21905099

Mulugeta Ezra, Londos Elisabet, Hansson Oskar, Ballard Clive, Skogseth Ragnhild, Minthon Lennart, Blennow Kaj, Zetterberg Henrik, Aarsland Dag  
Cerebrospinal Fluid Levels of sAPPa and sAPP $\beta$  in Lewy Body and Alzheimer's Disease: Clinical and Neurochemical Correlates.  
Int J Alzheimers Dis 2011;2011():495025. Epub 2011 sep 28  
PMID: 21966597

Skogseth Ragnhild Eide, Fladby Tormod, Mulugeta Ezra, Aarsland Dag  
[Biomarkers in spinal fluid of patients with dementia].  
Tidsskr Nor Laegeforen 2011 Nov;131(22):2235-8.  
PMID: 22085948



Fritze Friederike, Ehrt Uwe, Hortobagyi Tibor, Ballard Clive, Aarsland Dag  
Depressive symptoms in Alzheimer's disease and lewy body dementia: a one-year follow-up study.  
Dement Geriatr Cogn Disord 2011;32(2):143-9. Epub 2011 okt 5  
PMID: 21986003

Auning Eirik, Rongve Arvid, Fladby Tormod, Booij Jan, Hortobágyi Tibor, Siepel Françoise J, Ballard Clive, Aarsland Dag  
Early and presenting symptoms of dementia with lewy bodies.  
Dement Geriatr Cogn Disord 2011;32(3):202-8. Epub 2011 nov 16  
PMID: 22095040

### **1 doktorgrad er avlagt i 2011**

Arvid Rongve  
Dementia with Lewy bodies – identification, frequency and sleep disturbances  
Disputert: Februar 2011  
Hovedveileder: Dag Årslund

Sluttrapport: 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 Nasjonal satsing innen eldremedisin.

### Sammendrag av oppnådde resultater

Denne placebo-kontrollerte randomiserte internasjonale multisenterstudien har for første gang vist at memantin kan forbedre kliniske symptomer hos pasienter med demens med Lewylegemer og pasienter med Parkinsons sykdom og demens. I tillegg til global klinisk effekt, har vi påvist effekt på søvnforstyrrelser og livskvalitet. Vi viste også tap av effekt etter seponering, samt forbedring i en åpen oppfølgingsstudie.

### Konsekvenser for helsetjenesten

Demens er et stort og økende problem for helsevesenet og for samfunnet. Det er stort behov for nye og bedre behandlingsmetoder for pasienter med demens. Dette gjelder særlig for pasienter med demens med Lewylegemer. Disse pasientene har en særlig alvorlig prognose, og det eksisterer i dag ikke godkjente behandlingsmetoder. I denne kliniske studien har vi vist at memantin kan være et nyttig alternativ.

### Forskningsproduksjon

Tabellen under viser prosjektets totale forskningsproduksjon fra 2007 til 2011.

År	Vitenskapelige artikler	Andre forskningspublikasjoner	Doktorgrader
2011	2	-	-
2010	3	-	-
2009	1	1	-
2008	-	-	-
2007	-	-	-
<b>Sum</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	

### Årsrapport for forskningsproduksjon 2011

For oversikt over forskningsproduksjon for tidligere år, se under rapporter på:

<http://forskningsprosjekter.ihelse.net/visningprosjektrapport.aspx?reportId=9070>

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Larsson Victoria, Engedal Knut, Aarsland Dag, Wattmo Carina, Minthon Lennart, Londos Elisabet  
 Quality of Life and the Effect of Memantine in Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia.  
 Dement Geriatr Cogn Disord 2011 Nov;32(4):227-234. Epub 2011 nov 25  
 PMID: 22122992

Johansson C, Ballard C, Hansson O, Palmqvist S, Minthon L, Aarsland D, Londos E  
 Efficacy of memantine in PDD and DLB: an extension study including washout and open-label treatment.  
 Int J Geriatr Psychiatry 2011 Feb;26(2):206-13.  
 PMID: 20665553

## **Del 5: Lister og registre**

- **Tematisk oversikt over forskningsprosjektene**
- **Medisinske kvalitetsregistre knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre**
- **Nasjonale medisinske kvalitetsregistre godkjent av HOD pr. desember 2011**
- **Forskningsbiobanker knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre**
- **Avlagte doktorgrader 2011**
- **Manglende rapportering**

## Tematisk oversikt over forskningsprosjektene

Blood	Side
<b>Bruserud, Øystein:</b> New strategies in the treatment of human acute myelogenous leukemia; clinical and experimental studies (Forskningsprosjekt - 911400)	467
<b>Bruserud, Øystein:</b> Pharmacological targeting of leukemic stem cells in human acute myelogenous leukemia (Forskningsprosjekt - 911561)	266
<b>Døskeland, Stein:</b> Stress signaling pathways. Relevance for AML cell apoptosis and metabolic disorders (Forskningsprosjekt - 911395)	471
<b>Gerdes, Hans-Hermann:</b> Role of tunneling nanotube-dependent cell-to-cell communication between bone marrow-derived stem cells (Forskningsprosjekt - 911574)	277
<b>Kristoffersen, Ann-Helen:</b> Evidensbasert bruk og nytte av koagulasjonsanalyser (Forskerutdanning - dr.grad - 911457)	144
<b>Opsahl, Jill:</b> Effekt av stråling og antracyclin på T- og AML-celle proteomet (Korttidsstipend - 911661)	197
<b>Ryningen, Anita:</b> Post-transplant adoptive t-cell immunotherapy (Forskningsprosjekt - 911566)	325
<b>Sundic, Tatjana:</b> Behandlingseffekt av erytrocyttaferese sammenliknet med fullblodtapping hos pasienter med hemokromatose (Korttidsprosjekt - 911551)	350
<b>Wergeland, Line:</b> Function of Flt3 signalling in a murine bone marrow transplant model (Forskerutdanning - postdoc - 911458)	245
Cancer	Side
<b>Akslen, Lars:</b> Biological Markers and Novel Targets in Aggressive Breast and Prostate Cancer (Forskningsprosjekt - 911628)	249
<b>Akslen, Lars:</b> Exploration and Validation of Angiogenesis Markers in Human Cancers (Forskningsprosjekt - 911403)	251
<b>Barczyk, Malgorzata:</b> Role of integrins in epithelial mesenchymal transition in cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911584)	201
<b>Biermann, Martin:</b> Multimodal utredning av cancer thyreoideae (Forskningsprosjekt - 911494)	260
<b>Biermann, Martin:</b> Multimodal utredning av differensiert thyreoideacancer (Strategiske midler - billediagnostikk, prosjekt - 911595)	372
<b>Bjerkvig, Rolf:</b> Targeting metabolic pathways in malignant brain tumours (Forskningsprosjekt - 911683)	261
<b>Cormack, Emmet:</b> In vivo optical imaging of cancer (Forskningsprosjekt - 911388)	468
<b>Dahl, Olav:</b> Betydning av naturlige genvarianter for bivirkninger og effekt av kjemoterapi ved testikkelkreft (Forskningsprosjekt - 911502)	268
<b>Dahl, Olav:</b> Klinisk kreftforskning med translasjonsstudier av molekylære markører for terapirespons. (Forskningsprosjekt - 911230)	270
<b>Drageset, Sigrunn:</b> Mestring, sosial støtte og psykologiske reaksjoner i den preoperative fase av brystkreft (Korttidsstipend - 911656)	193
<b>Dybvik, Eva:</b> Risikoen for total hofteladdprotese hos kreftpasienter (Forskerutdanning - dr.grad - 911363)	119
<b>Ersvær, Elisabeth:</b> Disease- and treatment-induced immunomodulation in acute myeloid leukemia (AML) (Forskningsprosjekt - 911565)	273

<b>Fenne, Ingvild:</b> Estrogen Receptor Coactivators in Breast Cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911467)	<b>211</b>
<b>Flåtgeng, Marianne:</b> Growth-Factor Signalling and Estrogen Receptor Coactivators during Endocrine Treatment of Breast Cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911652)	<b>212</b>
<b>Foyn, Håvard:</b> NATs - deres betydning for tumorigenese og utvikling av inhibitorer (Forskerutdanning - dr.grad - 911639)	<b>125</b>
<b>Gansmo, Liv:</b> Betydning av de ulike promotorer samt promotor-polymorfismer for ekspresjon av ulike splice-varianter og hemning / stimulering av nedstrømsgener for MDM2 (Forskerutdanning - dr.grad - 911535)	<b>126</b>
<b>Gerdes, Hans-Hermann:</b> Cell-cell interactions during apoptosis of cancer cells (Forskningsprosjekt - 911623)	<b>278</b>
<b>Gilje, Bjørnar:</b> Mikrometastaser til benmarg ved brystkreft: sammenligning av påvisningsmetoder og kombinasjon med systematisk proliferasjonstelling i primærsvulst (Korttidsstipend - 911586)	<b>195</b>
<b>Gjertsen, Bjørn:</b> Tumor suppressor proteins p53 and NPM1/nucleophosmin in targeted therapy of hematological malignancies (Forskningsprosjekt - 911497)	<b>473</b>
<b>Gravdal, Karsten:</b> Angiogenese og molekylærbiologiske markører ved aggressiv prostatakreft (Forskerutdanning - dr.grad - 911260)	<b>127</b>
<b>Grüner, Eli:</b> Improved diagnostics in Positron Emission Tomography (PET) through the extraction of temporal characteristics from detector system and tissue (Strategiske midler - billeddiagnostikk, prosjekt - 911594)	<b>373</b>
<b>Gunnes, Maria:</b> Long-term medical and social consequences of cancer in childhood and adolescence (Forskerutdanning - dr.grad - 911612)	<b>129</b>
<b>Haldorsen, Ingrid:</b> Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy. (Forskerutdanning - postdoc - 911462)	<b>214</b>
<b>Haldorsen, Ingrid:</b> Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy. (Utenlandsstipend - 911665)	<b>353</b>
<b>Haldorsen, Ingrid:</b> Functional imaging of endometrial cancer angiogenesis for monitoring tumor response to targeted therapy (Strategiske midler - billeddiagnostikk, prosjekt - 911596)	<b>374</b>
<b>Hatfield, Kimberley:</b> Benmargendotelceller i utviklingen av akutt myelogen leukemi (Forskerutdanning - postdoc - 911465)	<b>216</b>
<b>Herfindal, Lars:</b> Novel approaches in the treatment of AML: Nanoparticles as a delivery tool for both promising drug candidates and conventional drugs (Forskerutdanning - postdoc - 911463)	<b>218</b>
<b>Hurmuzlu, Meysan:</b> Flermodal behandling av spiserørskreft ved Haukeland Universitetssykehus 1996-2005. (Forskerutdanning - dr.grad - 911323)	<b>448</b>
<b>Hysing, Liv:</b> Optimering av strålebehandling med tarm som risikoorgan (Forskerutdanning - dr.grad - 911319)	<b>449</b>
<b>Jebsen, Nina:</b> Strålebehandling ved bløtvevssarkom - betydning for lokal kontroll og prognose. (Forskerutdanning - dr.grad - 911379)	<b>137</b>
<b>Jonsdottir, Kristin:</b> Early breast cancer prognostication by genomics and proteomics (Forskerutdanning - dr.grad - 911450)	<b>139</b>
<b>Kalland, Karl-Henning:</b> Functional epigenomics in cancer and cancer therapy (Forskningsprosjekt - 911401)	<b>481</b>
<b>Kalland, Karl-Henning:</b> Molecular marker and target discovery in prostate cancer by transcriptional reprogramming of prostate cells (Forskningsprosjekt - 911626)	<b>292</b>

<b>Ke, Xisong:</b> Genome-wide RNA Interference Screen for Molecular Therapeutic Targets of Prostate Carcinogenesis and Metastasis (Forskningsprosjekt - 911555)	<b>293</b>
<b>Kittang, Astrid:</b> Cellular immunological functions in patients with myelodysplasia (Forskningsprosjekt - 911567)	<b>296</b>
<b>Knutsvik, Gøril:</b> Nye biologiske markører for aggressiv brystkreft, med vekt på molekylær klassifikasjon og tumor-vaskulær interaksjon (Forskerutdanning - dr.grad - 911637)	<b>141</b>
<b>Lien, Ernst:</b> Endocrine therapy of Breast Cancer (Forskningsprosjekt - 911625)	<b>299</b>
<b>Lien, Ernst:</b> Endocrine treatment of breast cancer. Predictors of treatment outcome and tailored therapy (Forskningsprosjekt - 911354)	<b>483</b>
<b>Lønning, Per:</b> Betydning av variasjoner i østrogenomsetningen for behandlingseffekt samt risiko for brystkreft (Forskningsprosjekt - 911564)	<b>307</b>
<b>Lønning, Per:</b> Genetiske og epigenetiske forandringer i p53 / MDM2 / MDM4 pathwayen samt BRCA1 relaterte gener med tanke på kjemoterapi effekter ved brystkreft samt kreftrisiko (Forskningsprosjekt - 911562)	<b>305</b>
<b>Lorens, James:</b> The Axl receptor is an essential regulator of breast cancer metastasis and patient survival: Diagnostic and therapeutic development (Forskningsprosjekt - 911559)	<b>301</b>
<b>Mannsåker, Bård:</b> Betydning av MDM2 splicevarianter for induksjon av apoptose/senescence i normalvev og brystkreftsvulster samt respons på genotoksisk stress (Forskerutdanning - dr.grad - 911636)	<b>154</b>
<b>Moen, Ingrid:</b> Tumor oxygenation. An integrated anatomic, physiologic, genomic and proteomic approach (Forskerutdanning - dr.grad - 911370)	<b>453</b>
<b>Munk, Ane:</b> Regression Probability Prediction in Patients with High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN2-3) (Forskerutdanning - dr.grad - 911634)	<b>159</b>
<b>Øyan, Anne:</b> Identifying new therapeutic compounds against cancer using in vitro and in vivo screening models - basic mechanisms and developments towards the clinic (Forskningsprosjekt - 911500)	<b>502</b>
<b>Pavlin, Tina:</b> Novel MRI diffusion method for characterization of malignant brain tumor microstructure and assessment of early treatment response (Forskerutdanning - postdoc - 911576)	<b>226</b>
<b>Ræder, Maria:</b> Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer (Forskerutdanning - postdoc - 911577)	<b>230</b>
<b>Rosland, Jan:</b> Optimalisering av medikamentell behandling for kreftsmarter (Paracetamolprosjektet) (Forskningsprosjekt - 911405)	<b>491</b>
<b>Rostad, Kari:</b> The transcription factor p63 - its transcriptome and counteraction of prostate carcinogenesis (Forskerutdanning - postdoc - 911582)	<b>227</b>
<b>Rygh, Cecilie:</b> Functional assessment of solid tumours and treatment strategies using MR imaging biomarkers (Forskerutdanning - postdoc - 911383)	<b>228</b>
<b>Salvesen, Helga:</b> Molecular alterations for targeted therapy in metastatic gynecologic cancer (Forskningsprosjekt - 911624)	<b>327</b>
<b>Stefansson, Ingunn:</b> Angiogenese og tumor-vaskulære interaksjoner ved endometriecancer (Forskerutdanning - postdoc - 911327)	<b>233</b>
<b>Steinbakk, Anita:</b> Prevention of over- and undertreatment of endometrial hyperplasia (Forskerutdanning - dr.grad - 911268)	<b>455</b>
<b>Sundstrøm, Terje:</b> Molecular biology of melanoma brain metastasis: Potential new therapeutic targets (Forskerutdanning - dr.grad - 911645)	<b>173</b>
<b>Thorsen, Frits:</b> Molecular and functional characterisation of malignant melanoma metastasis (Forskningsprosjekt - 911558)	<b>334</b>

<b>Trovik, Jone:</b> Prospective study of endometrial cancer treatment in relation to molecular markers in curettage specimens (Forskerutdanning - dr.grad - 911371)	178
<b>Uleberg, Kai:</b> Analysis by proteomics, electrochemiluminescence (ECL), and nuclear magnetic resonance (NMR), of proteins and small molecules secreted by cervical punch biopsies containing CIN2-3 lesions (Korttidsstipend - 911659)	199
<b>Varhaug, Jan:</b> Skjoldbruskkjertelkreft (Forskningsprosjekt - 911563)	336
<b>Vedeler, Anni:</b> The role of Annexin A2 in tumorigenesis and angiogenesis (Forskningsprosjekt - 911499)	500
<b>Viste, Asgaut:</b> Prevention and treatment of gastric cancer by bioactive fatty acids (Forskningsprosjekt - 911219)	501
<b>Waage, Jo:</b> Real Time Elastografi og høyfrekvent B-Mode ultralyd til diagnostikk og stadieinndeling av endetarms svulster (Forskerutdanning - dr.grad - 911548)	189
<b>Wagner, Marek:</b> Role of the extracellular microenvironment and lymphatics in disease development and progression (Forskerutdanning - dr.grad - 911532)	184
<b>Wang, Jian:</b> Separate gene and protein expression profiling of the malignant and stromal cell compartment in tumors (Forskerutdanning - postdoc - 911382)	464
<b>Ytre-Hauge, Kristian:</b> Measurements of Radiation Dose outside the Treatment Volume in Radiation Therapy with Photons, Protons and Ions (Forskerutdanning - dr.grad - 911541)	191

## Cardiovascular

Side

<b>Bortoli, Alessandro:</b> Three-dimensional mapping of complex fractionated atrial electrograms for radiofrequency ablation of chronic (longstanding persistent) atrial fibrillation (Forskerutdanning - dr.grad - 911633)	115
<b>Butt, Noreen:</b> Micros (Forskerutdanning - dr.grad - 911697)	117
<b>Cramariuc, Dana:</b> Cardiac dysfunction in pressure overload - links to overt heart failure (Forskerutdanning - postdoc - 911615)	207
<b>Dahle, Geir:</b> Adrenerg blokkade ved kardioplegi og reperfusjon (Forskerutdanning - dr.grad - 911543)	118
<b>Davidson, Einar:</b> Cardiac mechanic response to pressure overload (Forskerutdanning - postdoc - 911649)	209
<b>Dickstein, Kenneth:</b> BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration -2 (BOOST-2) (Forskningsprosjekt - 911302)	272
<b>Dickstein, Kenneth:</b> Stamcellebehandling ved akutte hjerteinfarkt (boost2) (Forskningsprosjekt - 911603)	470
<b>Guthe, Hans:</b> Transkapillær væskebalanse hos barn- metodeutvikling og kliniske studier (Forskerutdanning - dr.grad - 911441)	130
<b>Haaverstad, Rune:</b> Myokardproteksjon og post-iskemisk hjertefunksjon ved reperfusjon etter kardioplegisk hjertestans, etter akutt hjerteinfarkt og ved ustabil koronarsyndrom (Forskningsprosjekt - 911689)	287
<b>Hamang, Anniken:</b> Plutselig død-genetisk risiko: Å leve med økt familiær risiko for hjertesykdom. (Forskerutdanning - dr.grad - 911154)	131
<b>Husby, Paul:</b> Hypotermi-indusert inflammasjon med øket kapillær permeabilitet og organfunksjon: Effekt av anti-inflammatorisk intervensjon i en dyremodell med etablert hypotermi. (Forskningsprosjekt - 911488)	286
<b>Karlsen, Tine:</b> The Mechanisms Behind Lymphedema As Studied In Genetically Engineered Mice As Basis For Translation Into Therapy (Forskerutdanning - postdoc - 911326)	460

<b>Kristiansen, Hans:</b> Kan hjertefunksjonen og kliniske symptomer hos hjertesviktpasienter bedres ytterligere ved optimalisering av pacemakerbehandling (Forskerutdanning - dr.grad - 911442)	143
<b>Nordrehaug, Jan:</b> Norstent - Norwegian Coronary Stent Trial (Forskningsprosjekt - 911504)	490
<b>Nygård, Ottar:</b> CARDIAC-GEN (Forskningsprosjekt - 911570)	323
<b>Nygård, Ottar:</b> Fedme, ernæring og komorbiditet (Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi - 911601)	359
<b>Reed, Rolf:</b> Løse bindevev og transkapillær væskebalanse (Forskningsprosjekt - 911685)	324
<b>Salminen, Pirjo-Riitta:</b> Apoptose og post-iskemisk myokardfunksjon (Forskerutdanning - dr.grad - 911447)	165
<b>Slettom, Grete:</b> Comparisation of Percutaneous Catheter Based Intracoronary Pharmacological and Ischemic Induced Postconditioning Protocols Evaluated by Novel MRI Methods of Assessing Myocardial Infarct Size (Forskerutdanning - dr.grad - 911609)	170
<b>Ueland, Per:</b> Ernæringsmarkører ved store epidemiologiske og kliniske studier av de utbredte folkesykdommer (Forskningsprosjekt - 911489)	497

Congenital Disorders	Side
----------------------	------

<b>Lybæk, Helle:</b> Epigenetisk dysregulering og mosaisme som årsak til medfødte utviklingsavvik (Forskerutdanning - postdoc - 911459)	225
<b>Sivertsen, Åse:</b> Stress-related exposures, glucocorticoid receptor variants and risk of oral clefts. (Forskerutdanning - postdoc - 911381)	232
<b>Øyen, Nina:</b> Is maternal folic acid supplementation beneficial for the newborn, but unsafe for the mother? (Forskningsprosjekt - 911629)	344

Ear	Side
-----	------

<b>Lund-Johansen, Morten:</b> Prospektiv langtidsoppfølging av pasienter med vestibularisschwannom (Forskningsprosjekt - 911487)	304
<b>Aarstad, Anne:</b> Livskvalitet og psykososiale faktorer hos hode/hals kreftpasienter (Strategiske midler - helsefag, prosjekt - 911604)	367

Eye	Side
-----	------

<b>Bredrup, Cecilie:</b> Identifisering av gener assosiert med arvelig øyesykdom (Forskerutdanning - postdoc - 911466)	205
<b>Bredrup, Cecilie:</b> Identifisering av molekylære mekanismer ved arvelige øyesykdommer (Forskningsprosjekt - 911688)	264
<b>Hartveit, Espen:</b> Regulation of AMPA receptors by hyperglycemia in the retina (Forskningsprosjekt - 911349)	283
<b>Krohn, Jørgen:</b> Spektroskopi av okulære svulster (Forskningsprosjekt - 911486)	297
<b>Mellgren, Anne:</b> Funksjonelle aspekter og molekylære endringer ved arvelige øyesykdommer (Forskningsprosjekt - 911296)	487
<b>Rødahl, Eyvind:</b> Function and regulation of nectin-1 in retinal and nervous system morphogenesis (Forskningsprosjekt - 911360)	493
<b>Rødahl, Eyvind:</b> Synshemming hos barn og unge under 20 år i Norge (Forskningsprosjekt - 911216)	494



Generic Health Relevance	Side
<b>Andersen, John:</b> Mental helse og metabolisme etter bariatrisk kirurgi - ein kontrollert studie (Strategiske midler - helsefag, postdoktor - 911667)	365
<b>Biringer, Eva:</b> Validering av måleverktøy til evaluering av koordinering og samhandling innan helsetenestene (Strategiske midler, samhandlingsforskning, prosjekt - 911669)	432
<b>Bolstad, Jon:</b> Multidisiplinær tilnærming til behandling, oppfølging og rehabilitering av mennesker med sykelig overvekt (Strategiske midler - mindre foretak - 911517)	380
<b>Brekke, Njål:</b> Improved diagnostics in Positron Emission Tomography (PET) through the extraction of temporal characteristics from tissue and detector system. (Forskerutdanning - dr.grad - 911456)	116
<b>Gjertsen, Bjørn:</b> Kjernefasilitet for væskestrømscytometri og celle-sortering (Forskningsprosjekt - 911505)	279
<b>Haugen, Arvid:</b> Impacts of a standardized checklist in surgery on patient safety, morbidity and mortality (Forskerutdanning - dr.grad - 911635)	133
<b>Haugstvedt, Anne:</b> Diabetes og psykososial helse (Forskerutdanning - dr.grad - 911377)	446
<b>Horne, Rolf:</b> Samhandling mellom kommunale tenester og spesialisthelseteneste i habilitering av barn (Strategiske midler, samhandlingsforskning, prosjekt - 911675)	434
<b>Klausen, Olav:</b> Behandlingslinjer og samhandling i helsetenesta (Strategiske midler - mindre foretak - 911518)	383
<b>Laugaland, Kristin:</b> Quality and safety within elderly health and care services - the role of transitions and interactions (Forskerutdanning - dr.grad - 911642)	148
<b>Lundervold, Arvid:</b> Quantitative brain MR imaging in aging and neurodegenerative disorders (Strategiske midler - billeddiagnostikk, prosjekt - 911593)	377
<b>Norheim, Ole:</b> Prioritering på tvers av kliniske fagområder (Strategiske midler - prioritering - 911520)	438
<b>Nortvedt, Monica:</b> Regional helsefaglig forskningssatsing (Strategiske midler - helsefag - 911510)	361
<b>Ranhoff, Anette:</b> Aldring og helse (Strategiske midler - mindre foretak - 911516)	384
<b>Rustad, Else:</b> Continuity of care as affected by the process of moving patients from the hospital to the municipal health care service: Describing the experiences of the oldest old patients, their relatives and nurses, using mixed methods (Strategiske midler, samhandlingsforskning, prosjekt - 911672)	436
<b>Sønnesyn, Hogne:</b> Prevalens og prognostiske konsekvensar av ortostatisk hypotensjon og kvitsubstansforandringar ved mild demens. (Forskerutdanning - dr.grad - 911694)	176
<b>Viola, Ivan:</b> Illustrated ultrasound - Supporting communication (Strategiske midler - billeddiagnostikk, prosjekt - 911597)	379
Infection	Side
<b>Berg, Åse:</b> Immunologisk og inflammatorisk respons ved malaria og HIV infeksjon (Forskerutdanning - dr.grad - 911539)	111
<b>Berggreen, Ellen:</b> Lymphangiogenesis and its role in periapical disease development (Forskningsprosjekt - 911684)	257

<b>Kommedal, Øyvind:</b> Analyse av blandede DNA chromatogrammer og anvendelsen av dette i medisinsk mikrobiologi (Forskerutdanning - dr.grad - 911444)	<b>142</b>
<b>Löhr, Iren:</b> Multiresistent <i>Klebsiella pneumoniae</i> hos nyfødte. (Forskerutdanning - dr.grad - 911640)	<b>152</b>
<b>Tveitnes, Dag:</b> Nevroborreliose hos barn (Forskerutdanning - dr.grad - 911544)	<b>181</b>

## Inflammatory and Immune System

**Side**

<b>Bakke, Marit:</b> Epigenetics and autoimmunity (Forskningsprosjekt - 911492)	<b>253</b>
<b>Bjånesøy, Trine:</b> Changes in DNA Methylation in the Development of Autoimmune Addison's disease (Forskerutdanning - dr.grad - 911646)	<b>114</b>
<b>Johnsen, Svein:</b> Maligne blodsykdommer ved primært Sjögrens syndrom (Forskerutdanning - dr.grad - 911695)	<b>138</b>
<b>Jonsson, Roland:</b> Translational studies in chronic inflammatory disorders - progression, immunobiology and pathophysiology (Forskningsprosjekt - 911357)	<b>478</b>
<b>Larssen, Eivind:</b> A proteomic approach to mechanisms for chronic fatigue (Forskerutdanning - dr.grad - 911613)	<b>147</b>
<b>Lauvsnes, Maria:</b> Kognitiv svikt ved revmatisk sykdom (Forskerutdanning - dr.grad - 911453)	<b>149</b>
<b>Mella, Olav:</b> Patogenese og biomarkører ved kronisk utmattelsessyndrom (Forskningsprosjekt - 911557)	<b>313</b>
<b>Oftedal, Bergithe:</b> Identification of novel autoantigens in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I (APS I) (Forskerutdanning - dr.grad - 911378)	<b>161</b>
<b>Sun, Lizhi:</b> Inflammatory mechanisms and T-cell function in occupationally related lung diseases with special reference to isocyanates. (Forskerutdanning - dr.grad - 911455)	<b>172</b>

## Injuries and Accidents

**Side**

<b>Young, Sven:</b> HIV og pasientsikkerhet ved ortopedisk skadekirurgi (Forskerutdanning - dr.grad - 911638)	<b>190</b>
---	------------

## Mental Health

**Side**

<b>Aakerholt, Amund:</b> Kvalitetsregister for rusbehandling (Strategiske midler - rus, infrastruktur - 911514)	<b>430</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 - 911346)	<b>506</b>
<b>Årsland, Dag:</b> Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinsons sykdom (Forskningsprosjekt - 911390)	<b>504</b>
<b>Biringer, Eva:</b> Community outreach teams as a means of improving inter-sectorial collaboration around service users with substance abuse and mental disorders (Strategiske midler, samhandlingsforskning, korttidsprosjekt - 911668)	<b>431</b>
<b>Bjelland, Ingvar:</b> Regulations of emotions in children with ADHD – Clinical measures of emotion regulation in children with ADHD with and without comorbidity (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911677)	<b>386</b>
<b>Bjørngaas, Hanne:</b> Livskvalitet og psykisk helse hos barn med cerebral parese i et langtidsperspektiv (Forskerutdanning - dr.grad - 911443)	<b>113</b>

<b>Bjørke-Bertheussen, Jeanette:</b> Psychotic Symptoms in Mild Dementia: Frequency, course and brain correlates (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911680)	<b>388</b>
<b>Bjørvatn, Bjørn:</b> Søvn, skiftarbeid og helse hos sykepleiere. En longitudinell studie. (Forskningsprosjekt - 911386)	<b>465</b>
<b>Blomhoff, Are:</b> Oppmerksomhetstrening i behandling av benzodiazepin-avhengige (Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt - 911589)	<b>416</b>
<b>Bramham, Clive:</b> Translational Psychiatry - genetic variation and dysfunction of human Arc (Forskningsprosjekt - 911690)	<b>263</b>
<b>Dhawan, Raman:</b> Associations between anxiety and the calcium regulation system in the elderly (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911681)	<b>389</b>
<b>Egenberg, Kjersti:</b> Familieinvolvering i rusbehandling (Strategiske midler - rus, dr.grad stipend - 911529)	<b>417</b>
<b>Enoksen, Espen:</b> Nettverk og stimuleringsmidler (Strategiske midler - rus - 911521)	<b>419</b>
<b>Flo, Elisabeth:</b> Søvn, skiftarbeid og helse hos sykepleiere - en longitudinell studie - SUSSH (Forskerutdanning - dr.grad - 911540)	<b>123</b>
<b>Fritze, Friedrike:</b> Depresssion in mild dementia: Frequency and brain correlates (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911606)	<b>390</b>
<b>Haavik, Jan:</b> Clinical and translational studies on impulsivity related disorders with emphasis on persistent ADHD (Forskningsprosjekt - 911686)	<b>289</b>
<b>Hammar, Åsa:</b> Cognitive functioning in first episode MDD patients – a longitudinal study (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911436)	<b>391</b>
<b>Hammar, Åsa:</b> The relation between cognitive functioning and daily life functioning in Major Depressive Disorder – an eight to ten year follow up study (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911506)	<b>392</b>
<b>Hartveit, Miriam:</b> Interface between primary care and specialist mental health care - the referral letters (Strategiske midler - mindre foretak, dr. grad - 911599)	<b>382</b>
<b>Haug, Thomas:</b> Behandling av sosial fobi og panikkklidelse med en trinnsvis behandlingsmodell (Forskerutdanning - dr.grad - 911320)	<b>132</b>
<b>Havik, Odd:</b> Regionalt forskningsnettverk - angst (Strategiske midler - psykisk helse, nettverksmidler - 911253)	<b>394</b>
<b>Hegelstad, Wenche:</b> 10 års oppfølging av førstegangs psykosepasienter i TIPS-prosjektet (Forskerutdanning - dr.grad - 911369)	<b>135</b>
<b>Heiervang, Einar:</b> Kartlegging og behandling - angst hos barn og voksne (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911366)	<b>396</b>
<b>Hellard, Stephanie:</b> Genome wide imaging genetics on the Betula cognition sample (Forskningsprosjekt - 911554)	<b>284</b>
<b>Henriksen, Tone:</b> Virtual darkness as additive treatment in acute mania – a randomized controlled trial (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911678)	<b>398</b>
<b>Hove, Oddbjørn:</b> Rus og depresjon - epidemiologi (Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt - 911524)	<b>420</b>
<b>Hugdahl, Kenneth:</b> Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MR imaging (Forskningsprosjekt - 911490)	<b>285</b>
<b>Johannessen, Jan:</b> Primary prevention of psychosis through interventions in the symptomatic prodromal phase (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911508)	<b>401</b>

<b>Johannessen, Jan:</b> Regionalt forskningsnettverk - psykose (Strategiske midler - psykisk helse, nettverksmidler - 911313)	399
<b>Johnsen, Erik:</b> Bergen psykoseprosjekt 2 (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911679)	402
<b>Jøsendal, Ola:</b> Benzodiazepin-avhengighet og kognitiv fungering (Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt - 911526)	421
<b>Kessler, Ute:</b> The effect of electroconvulsive therapy on cognitive functioning - a randomized controlled trial in bipolar depression. (Forskerutdanning - dr.grad - 911648)	140
<b>Kessler, Ute:</b> Treatment resistant depression in bipolar disorder - a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy (Forskningsprosjekt - 911399)	294
<b>Kessler, Ute:</b> Treatment resistant depression in bipolar disorder – a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911367)	403
<b>Larsen, Tor:</b> TIPS III – rus og psykoser (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911368)	405
<b>Lier, Haldis:</b> Kognitiv atferdsterapi som forberedelse til kirurgisk behandling av overvekt. En randomisert kontrollert studie. (Forskerutdanning - dr.grad - 911438)	150
<b>Løberg, Else-Marie:</b> Amfetamin og psykose (Strategiske midler - rus, dr.grad stipend - 911617)	422
<b>Lund, Anders:</b> Regionalt forskningsnettverk - stemningslidelser (Strategiske midler - psykisk helse, nettverksmidler - 911361)	407
<b>Lundervold, Astri:</b> Aging - cognition, imaging and genetics (Forskningsprosjekt - 911687)	302
<b>Lundervold, Astri:</b> Fra kognitiv adring til demens. (Forskningsprosjekt - 911397)	485
<b>Mavroconstanti, Thegna:</b> Molecular pathology of candidate proteins involved in mental disorders (Forskerutdanning - dr.grad - 911542)	157
<b>Nesvåg, Sverre:</b> Alkoholproblemer i allmennpraksis (Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt - 911592)	426
<b>Nesvåg, Sverre:</b> Barn , rus og vold (Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt - 911530)	423
<b>Nesvåg, Sverre:</b> Nevrobiologiske/ -psykologiske normaliseringsprosesser etter russtopp (Strategiske midler - rus, dr.grad stipend - 911590)	424
<b>Nesvåg, Sverre:</b> Rusindusert psykose (Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt - 911591)	425
<b>Norman, Elisabeth:</b> Intuition and mental health (Forskerutdanning - postdoc - 911274)	461
<b>Ødegaard, Ketil:</b> A Whole Genome Association Study of Bipolar Disorder and Co-morbid Migraine: Analyses from the NIMH Bipolar Genome Study (BIGS) and Replication Analyses in a Norwegian Sample of Patients with ADHD (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911507)	415
<b>Ødegaard, Ketil:</b> Samhandling om psykiatriske pasienter på tvers av tjenestenivå - en prospektiv kohortstudie av 6000 pasienter innlagt i akuttpsykiatrien i Helse Bergen (Strategiske midler, samhandlingsforskning, prosjekt - 911671)	437
<b>Ødegaard, Ketil:</b> The Norwegian randomized controlled trial of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression in bipolar disorder (Forskningsprosjekt - 911627)	343
<b>Ødegård, Kjetil:</b> Pharmacogenomics of Mood Stabilizer response I Bipolar Disorder (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911676)	414

<b>Oppedal, Kristian:</b> Tverrfaglig alkoholintervensjon i primærhelsetjenesten - et potensial for samhandling? (Strategiske midler, samhandlingsforskning, prosjekt - 911674)	435
<b>Osland, Teresa:</b> A study of circadian clock genes in chronotypes and bipolar disorder (Forskerutdanning - dr.grad - 911644)	163
<b>Plessen, Kerstin:</b> Regulation of emotion in children with ADHD - A longitudinal study (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911435 og 911607)	410
<b>Reusch, Ole:</b> Tidlig hjelp til sped- og småbarn i risiko (Strategiske midler - rus, dr.grad stipend - 911525)	427
<b>Røthing, Merete:</b> Å leve med Huntingtons sykdom; en studie av pårørendes hjelpebehov, mestringsstrategier og erfaringer med helsetjenesten (Forskerutdanning - dr.grad - 911670)	164
<b>Skutle, Arvid:</b> ADHD blant rusmiddelavhengige (Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt - 911527)	428
<b>Sørensen, Lin:</b> Regulation of emotion in children with ADHD - a longitudinal study (Forskerutdanning - postdoc - 911460)	236
<b>Steen, Vidar:</b> Susceptibility genes for schizophrenia and bipolar disorder: Translating functional genomics to clinical psychiatry (Forskningsprosjekt - 911358)	495
<b>Stubhaug, Bjarte:</b> A transdiagnostic approach to anxiety, depression and CFS/ME: Biological markers, psychological features and treatment effects (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911608)	412
<b>Testad, Ingelin:</b> Prevention of hospitalization and nursing home placement for persons with dementia (Forskerutdanning - postdoc - 911614)	238
<b>Trædal, Finn:</b> Brukermedvirkning i tjenesteutvikling (Strategiske midler - rus, forskningsprosjekt - 911523)	429
<b>Vederhus, Bente:</b> Helserelatert livskvalitet hos ekstremt for tidlig fødte barn (Forskerutdanning - dr.grad - 911451)	182
<b>Veseth, Marius:</b> Subjective experiences of recovery in mood disorders: an empirical investigation within the framework of user involved research (Strategiske midler - psykisk helse, prosjekt - 911437)	413
<b>Wehling, Eike:</b> The contribution of olfactory assessment in the examination of cognitive decline (Forskerutdanning - postdoc - 911461)	244
<b>Wergeland, Gro:</b> Kognitiv atferdsterapi ved behandling av angstforstyrrelser hos barn og ungdom. (Forskerutdanning - dr.grad - 911375)	185

## Metabolic and Endocrine

Side

<b>Andersen, Janice:</b> Psykososial helse og livskvalitet ved akutt intermitterende porfyri og porphyria cutanea tarda (Forskerutdanning - dr.grad - 911696)	110
<b>Aukrust, Ingvild:</b> Phenotypic heterogeneity of human glucokinase (MODY2) mutations. Structure, function and regulatory mechanisms (Forskerutdanning - postdoc - 911385)	200
<b>Biermann, Martin:</b> Kontrast-ultral lyd for ikke-invasiv diagnostikk av biskjoldbruskkjertel-adenomer (Korttidsprosjekt - 911663)	345
<b>Gjesdal, Clara:</b> Vitamin K- betydning for utvikling av osteoporose og forekomst av brudd (Korttidsprosjekt - 911476)	346
<b>Gundersen, Lise:</b> A translational approach to targeted treatment of diabetes: a node on structural and functional aspects of diabetes-associated proteins (Forskningsprosjekt - 911572)	281

<b>Husebye, Eystein:</b> Translational research in autoimmune Addison's disease (Forskningsprosjekt - 911498)	476
<b>Irgens, Henrik:</b> A whole-genome approach to monogenic and type 1 diabetes in children: Copy-number variation and exome screening (Forskerutdanning - dr.grad - 911531)	136
<b>Iversen, Marjolein:</b> Effekten av telemedisinsk oppfølging av diabetesrelaterte fotsår i kommunehelsetjenesten på sårtilhelingstid sammenlignet med tradisjonell oppfølging i spesialisthelsetjenesten (Strategiske midler - helsefag og samhandling, postdoktor - 911605)	366
<b>Lewis, Aurelia:</b> Characterisation of altered biomolecular interaction networks in insulin resistance and their evaluation as potential therapeutic targets (Forskningsprosjekt - 911682)	298
<b>Madsen, André:</b> Adipose tissue metabolism and relevance to obesity and diabetes (Forskerutdanning - dr.grad - 911692)	153
<b>Markestad, Trond:</b> Overvekt hos barn (Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi - 911602)	357
<b>Mellgren, Gunnar:</b> Growth factor signalling and nuclear receptor coactivators in breast cancer (Forskningsprosjekt - 911568)	314
<b>Mellgren, Gunnar:</b> Laboratorium for analyse av små molekyler (Forskningsprosjekt - 911622)	316
<b>Mellgren, Gunnar:</b> Metabolic homeostasis and obesity. The role of cyclic AMP-dependent signaling. (Forskningsprosjekt - 911406)	488
<b>Mellgren, Gunnar:</b> Patofysiologi ved fedme (Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi - 911519)	355
<b>Mohn, Jannike:</b> Diabetesrelated psychosocial health, developing and implementing an evidence-based intervention in adults with type 1 diabetes 26-55 yrs (Forskerutdanning - dr.grad - 911545)	158
<b>Njølstad, Pål:</b> DIAHEALTH: Effect of diabetes risk genes on health, growth and development (Forskningsprosjekt - 911503)	320
<b>Ræder, Helge:</b> Clinical and molecular studies of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction (Forskerutdanning - postdoc - 911578)	231
<b>Sagen, Jørn:</b> Adipose tissue metabolism and relevance to obesity and diabetes (Forskningsprosjekt - 911691)	326
<b>Sandal, Tone:</b> Mechanistic studies of SCHAD deficiency - a novel link between fatty acid oxidation and insulin secretion (Forskerutdanning - postdoc - 911271)	463
<b>Skrede, Silje:</b> Metabolic side effects of antipsychotic drugs (Forskerutdanning - dr.grad - 911537)	169
<b>Søfteland, Eirik:</b> The diabetic gut (Forskerutdanning - dr.grad - 911538)	174
<b>Tjora, Erling:</b> Bukspyttkjertelfunksjon og insulinrespons hos pasienter med CEL-MODY og relaterte MODY-former (Forskerutdanning - dr.grad - 911452)	177
<b>Ulvik, Rune:</b> Hemokromatose - evaluering av kriterier for diagnostikk og behandling (Korttidsprosjekt - 911664)	351
<b>Våge, Villy:</b> Effekter av overvektskirurgi (Strategiske midler - fedme, ernæring, kirurgi, mindre foretak - postdoc - 911600)	360

## Musculoskeletal

Side

<b>Berg, Linda:</b> MR av kandidater for lumbal skiveprotese: reliabilitet, relasjon til plager og endringer over tid (Forskerutdanning - dr.grad - 911693)	112
---	-----

<b>Engesæter, Ingvild:</b> Hofteleddsdysplasi hos unge voksne (Forskerutdanning - dr.grad - 911547)	120
<b>Furnes, Ove:</b> High resolution whole genome association study of aseptic loosening after total hip arthroplasty (Forskningsprosjekt - 911493)	275
<b>Hove, Leiv:</b> Vitamin D - betydning for forekomst av radiusbrudd og osteoporose (Korttidsprosjekt - 911550)	348
<b>Laborie, Lene:</b> Radiological indices of hip dysplasia and osteoarthritis at skeletal maturity in the 1989 Bergen Birth Cohort: associations with neonatal hip dysplasia, childhood growth and genetic predisposition (Forskerutdanning - dr.grad - 911449)	145
<b>Matre, Kjell:</b> Behandling og resultater ved trokantære og subtrokantære brudd - margnagle eller glideskrue? (Forskerutdanning - dr.grad - 911454)	155
<b>Schrama, Johannes:</b> Deep infection after prosthetic joint surgery in patients with rheumatoid arthritis (Forskerutdanning - dr.grad - 911641)	168
<b>Øyen, Jannike:</b> Hip fracture and cardiovascular disease: shared etiology? The Hordaland Health Study (Forskerutdanning - postdoc - 911651)	248

## Neurological

Side

<b>Berven, Frode:</b> Clinical proteomics studies of multiple sclerosis (Forskningsprosjekt - 911560)	258
<b>Beyer, Mona:</b> Can imaging markers predict the clinical course in early Parkinson's disease and cognitive impairment? (Forskerutdanning - postdoc - 911464)	202
<b>Bjørkblom, Benny:</b> Characterization of protein complexes in brains from patients with Parkinson's disease - a functional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease (Forskerutdanning - postdoc - 911575)	204
<b>Elgen, Irene:</b> Barn eksponert for rus i svangerskapet (Strategiske midler - rus, dr.grad stipend - 911528)	418
<b>Fjær, Sveinung:</b> Utvikling og validering av vwmTR som indikator på de-/remyelinisering i dyremodeller for multipel sklerose. (Forskerutdanning - dr.grad - 911643)	122
<b>Gavasso, Sonia:</b> Multiplexed phospho-protein analysis of immune cells in multiple sclerosis (Korttidsstipend - 911660)	194
<b>Gjerstad, Michaela:</b> Biology of sleep disorders in patients with Parkinson's disease (Forskerutdanning - postdoc - 911583)	213
<b>Glad, Solveig:</b> Sykdomsforløp og prognose ved multipel sklerose (Forskerutdanning - dr.grad - 911376)	444
<b>Haugarvoll, Kristoffer:</b> Clinical and genetic studies of familial parkinsonism and tremor (Forskerutdanning - postdoc - 911580)	217
<b>Helland, Christian:</b> Molekylærbiologisk undersøkelse av araknoidale cyster (Korttidsprosjekt - 911475)	347
<b>Kvalheim, Tarja:</b> Multi-metabolite profiling of brain tissue and serum for novel diagnostics of multiple sclerosis (Forskerutdanning - postdoc - 911699)	223
<b>Lange, Johannes:</b> Neuroinflammation in Parkinson's Disease (Forskerutdanning - postdoc - 911698)	224
<b>Larsen, Jan:</b> Nevroforskning og bevegelsesforstyrrelser i relasjon til eldre (Strategiske midler - nevroforskning - 911511)	441
<b>Markestad, Trond:</b> Oppfølging av risikobarn (Forskningsprosjekt - 911407)	309

<b>Martinez, Aurora:</b> Disorders of neurotransmitter synthesis: towards a therapeutic correction (Forskningsprosjekt - 911618)	311
<b>Møller, Simon:</b> Characterisation of protein complexes in zebra fish models and brains from patients with Parkinson's Disease - Complementary functional analysis of neuronal death and development of clinical biomarkers of the disease (Forskningsprosjekt - 911556)	318
<b>Møller, Simon:</b> Iron and calcium homeostasis in the brain and its impact on Parkinson's Disease (Forskningsprosjekt - 911630)	319
<b>Myrum, Craig:</b> Translational Psychiatry - Genetic Variation and dysfunction of human Arc (Forskerutdanning - dr.grad - 911666)	160
<b>Oppedal, Ketil:</b> White-matter hyperintensities in mild dementia: Novel technology and prognostic significance (Forskerutdanning - dr.grad - 911546)	162
<b>Rygh, Lars:</b> Genetic variability and prolonged sciatic pain (Forskningsprosjekt - 911344)	492
<b>Sanaker, Petter:</b> Clinical and molecular studies of mitochondrial disease (Korttidsstipend - 911658)	198
<b>Storstein, Anette:</b> Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer (Forskerutdanning - postdoc - 911269)	235
<b>Thomassen, Lars:</b> Forskningsprogram Hjerneslag (Strategiske midler - hjernekar-slag - 911512)	439
<b>Torkildsen, Øivind:</b> Identifikasjon av biomarkører for å finne årsaken til multipel sklerose (Forskerutdanning - postdoc - 911653)	239
<b>Totland, Cecilie:</b> Characterization of paraneoplastic antibodies (Forskerutdanning - dr.grad - 911161)	457
<b>Trønnes, Håvard:</b> Long-term cognitive and health related consequences of preterm birth (Forskerutdanning - dr.grad - 911610)	180
<b>Tzoulis, Charalampos:</b> Studies of polymerase-gamma (POLG) disease: investigating mechanisms & designing treatments (Forskerutdanning - postdoc - 911650)	241
<b>Vedeler, Christian:</b> Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer (Forskningsprosjekt - 911491)	338
<b>Wergeland, Stig:</b> Påvisning og kvantifisering av de- og remyelinisering ved bruk av magnetisk resonanstomografi i Cuprizon-modellen for multipel sklerose. (Forskerutdanning - dr.grad - 911445)	187
<b>Wester, Knut:</b> Establishing an Ethiopian reference for head circumference development in infants – a joint project between the Universities of Addis Ababa (UAA) and Bergen (UIB). (Korttidsprosjekt - 911480)	352
<b>Xu, Xiang:</b> Functional characterization of iron-sulfur clusters in brain iron homeostasis and its impact on Parkinson's Disease (Forskerutdanning - postdoc - 911654)	246
<b>Zahl, Sverre:</b> Management of benign external hydrocephalus (BEH) – surgical treatment or expectation? What are the consequences? (Forskerutdanning - dr.grad - 911439)	192

<b>Oral and Gastrointestinal</b>	<b>Side</b>
<b>Gilja, Odd:</b> Billeddiagnostikk - MedViz - From vision to decision (Strategiske midler - billeddiagnostikk - 911509)	369
<b>Gregersen, Kine:</b> Subjective food hypersensitivity. Explorative studies on pathogenetic role of serotonin and therapeutic effect of seal oil (Korttidsstipend - 911587)	196



**Hausken, Trygve:** Funksjonell MRI og måltidsstimulert hjerneaktivitet (Strategiske midler - billediagnostikk, prosjekt - 911598) **376**

## Renal and Urogenital

Side

**Beisland, Christian:** Randomized trial to evaluate the benefit of nephrectomy in patients with metastatic renal cell treated with antiangiogenics - The CARMENA Study (Forskningsprosjekt - 911620) **256**

**Hunskår, Steinar:** The Hordaland Women's Cohort Study (Forskningsprosjekt - 911343) **475**

**Leh, Sabine:** Kronisk nyresvikt - patogenese og behandlingsopsjoner (Forskerutdanning - dr.grad - 911175) **451**

**Vikse, Bjørn:** 'Microdissection and proteomics for investigation of hypertensive kidney damage – from rats to patients (Forskningsprosjekt - 911619) **342**

**Vikse, Bjørn:** Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn (Forskerutdanning - postdoc - 911380) **242**

**Vikse, Bjørn:** The role of collagen binding proteins for the development of fibrosis in hypertensive kidney damage (Forskningsprosjekt - 911496) **340**

**Wesnes, Stian:** Urininkontinens under svangerskap og etter fødsel (Forskerutdanning - dr.grad - 911316) **459**

## Reproductive Health and Childbirth

Side

**Ebbing, Cathrine:** Fostersirkulasjon og vekst, en ultralydstudie av sirkulatoriske prioriteringer, medikamenters påvirkning og potensielle prognostiske faktorer (Forskerutdanning - postdoc - 911581) **210**

**Johnsen, Synnøve:** Fetal size and growth (Forskerutdanning - postdoc - 911272) **221**

**Kessler, Jørg:** Fosterets leversirkulasjon. Fordelingen av venøs og arteriell blodstrøm ved vekstforstyrrelser, foster anemi og tvilling-tvilling transfusjonssyndrom (Forskerutdanning - postdoc - 911384) **222**

**Moster, Dag:** Long term follow up studies of newborns in Norway (Forskningsprosjekt - 911621) **317**

**Rørtveit, Guri:** Incontinence and Symptomatic Pelvic Organ Prolapse in Ethiopia. An interdisciplinary research project (Korttidsprosjekt - 911662) **349**

**Sande, Ragnar:** Safe & Sound - Output settings in obstetric ultrasound (Forskerutdanning - dr.grad - 911533) **167**

## Respiratory

Side

**Bakke, Per:** Inflammasjon og mikrobiologi ved KOLS (Forskningsprosjekt - 911569) **254**

**Grydeland, Thomas:** Emphysema and airway wall thickness assessed by quantitative computed tomography - relation to respiratory symptoms and lung function (Forskerutdanning - dr.grad - 911318) **445**

**Johannessen, Ane:** Lifestyle and environmental risk factors for COPD (Forskerutdanning - postdoc - 911579) **220**

**Storebø, Michael:** Predictors of longitudinal changes in pulmonary diffusion capacity in the general population (Forskerutdanning - dr.grad - 911611) **171**

**Svanes, Cecilie:** KOLS, astma og allergi i tre generasjoner; arv, miljø og livsstil (Forskningsprosjekt - 911631) **332**

**Vollsæter, Maria:** Forebygging av fysiske, psykiske og kognitive vansker hos ekstremt for tidlig fødte barn. (Forskerutdanning - dr.grad - 911536) **183**

**Stroke****Side**

**Hofstad, Håkon:** Slagbehandlingskjeden – Bergen. Et samarbeidsprosjekt mellom 1. og 2. linjetjenesten (Strategiske midler, samhandlingsforskning, prosjekt - 911673) **433**

**Skouen, Jan:** Slagbehandlingskjeden Bergen (Forskningsprosjekt - 911573) **330**

## Medisinske kvalitetsregistre knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre – rapportert i 2011

Registrene er sortert etter etableringsår

Rapportert av	Navn på registeret	Etablert
Nasjonalt kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Nasjonalt Register for Leddproteser	1987
Flerregional behandlingstjeneste for alloge stamcelletransplantasjon	EBMT European Bone-Marrow Transplantation Registry	1990
Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeveganespalte	Behandling av barn med LKG	1999
Nasjonalt kompetansetjeneste for Multipel sklerose	Norsk MS register og Biobank	2001
Nasjonalt kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS)	Norsk porfyriregister	2002
Nasjonalt kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling	Nasjonalt register for langtidsmekanisk ventilasjon	2002
Nasjonalt kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Nasjonalt Korsbåndregister	2004
Nasjonalt kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Nasjonalt hoftebruddregister	2005
Nasjonalt behandlingstjeneste for avansert brannskadebehandling	Regina	2005
Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri	Kvalitetsregister for behandlingsevaluering, pasientkjenneegn og aggressive episoder ved klinikk for sikkerhet	2006
Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling	PallReg, nasjonalt, webbasert register over palliative virksomheter	2007
Nasjonalt kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd	Nasjonalt Barnehofteregister	2010
Nasjonalt behandlingstjeneste for yrkesmedisinsk utredning av yrkesdykkere	Yrkesmedisinsk kvalitetsregister	2011
Nasjonalt kompetansetjeneste for trope- og importersykdommer	Register for tropiske infeksjonssykdommer	2011
Flerregional behandlingstjeneste for leppe-kjeveganespalte	Norsk kvalitetsregister for leppe-kjeveganespalte	2011
Nasjonalt kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling	Kvalitetsregister for søvnsykdommer ved senter for Søvnmedisin	2011

## Nasjonale medisinske kvalitetsregistre godkjent av HOD pr. desember 2011

Registre som benyttes i ett eller flere forskningsprosjekter i Helse Vest, er uthevet.

Navn på register	Helseregion
Norsk hjerteinfarktregister	Helse Midt-Norge
Norsk slagregister	Helse Midt-Norge
Norsk karkirurgisk register NORKAR	Helse Midt-Norge
Nasjonalt kvalitetsregister for ryggkirurgi	Helse Nord
Nasjonalt register for arvelige og medfødte nevrologiske sykdommer	Helse Nord
<b>Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for barne- og ungdomsdiabetes</b>	<b>Helse Sør-Øst</b>
Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister	Helse Sør-Øst
Cerebralpareseregisteret i Norge	Helse Sør-Øst
Nasjonalt traumeregister	Helse Sør-Øst
Nasjonalt register for tykk- og endetarmskreft	Helse Sør-Øst
Nasjonalt register for prostatakreft	Helse Sør-Øst
Norsk intensivregister	Helse Vest
<b>Nasjonalt KOLS register</b>	<b>Helse Vest</b>
Norsk diabetesregister for voksne	Helse Vest
<b>Nasjonalt register for leppe/kjeve/gane spalte</b>	<b>Helse Vest</b>
<b>Nasjonalt register for leddproteser</b>	<b>Helse Vest</b>
<b>Nasjonalt hoftebruddregister</b>	<b>Helse Vest</b>
Nasjonalt korsbåndregister	Helse Vest
Norsk MS register	Helse Vest

## Forskningsbiobanker knyttet til nasjonale tjenester og regionale kompetansesentre – rapportert i 2011

Biobankene er sortert etter etableringsår

Rapportert av	Biobankens navn eller betegnelse	Etablert
Nasjonalt kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS)	Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri	2002
Nasjonalt kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS)	Biobank for Norsk porfyriregister	2002
Nasjonalt kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS)	Utskillelse av porfyrinforstadier og porfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri	2004
Nasjonalt kompetansetjeneste for trope- og importsykdommer	Diagnostisk og forskningsbiobank for infeksjonssykdommer	2004
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft	Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin (diagnostisk biobank)	2004
Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon	Undersøkelse av cellulær immunitet/immunsvekkelse etter STC-transplantasjon	2006
Nasjonalt kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS)	Erythropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter	2007
Nasjonalt kompetansetjeneste for Multipl sklerose	Norsk MS register og Biobank	2007
Nasjonalt kompetansetjeneste for porfyrisykdommer (NAPOS)	Erytrocyttprotoporfyrin – biologisk og analytisk variasjon	2010
Nasjonalt kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling	BioBank ved senter for Søvnmedisin	2011
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft	Arvelig kreft (forskningsbiobank)	2011

## Avlagte doktorgrader 2011

Navn	Avlagt	Kandidatens fagbakgrunn	Hovedveileder <sup>14</sup>
Anette Harris	Juni	Helsefag/-vitenskap	Hege Eriksen
Anita Steinbakk	Mai	Medisin	Jan P.A. Baak
Anne Halmøy	Januar	Medisin	Jan Haavik
Anne-Grethe Halding, UiO	Juli	Helsefag/-vitenskap	Kristin Heggdal, Diakonhjemmet høgskole
Arvid Rongve	Februar	Medisin	Dag Årslund
Cecilie Totland	Desember	Naturvitenskap	Christian Vedeler
Christine Gjerdrum Rines	Juni	Naturvitenskap	James Lorens
Eivind Solheim	September	Medisin	Jian Chen
Eva Ringdal Pedersen	Juni	Medisin	Ottar Nygård
Frederik Kragerud Goplen	Juni	Medisin	Stein Helge Glad Nordahl
Ingrid Moen	April	Naturvitenskap	Linda Stuhr
Janniche Torsvik	April	Naturvitenskap	Pål R. Njølstad og Anders Molven
Jannike Øyen	Februar	Naturvitenskap	Leiv Hove
Jill Anette Opsahl	Mai	Naturvitenskap	Stein Ove Døskeland og Kari Espolin Fladmark
Johan Torgersen	November	Medisin	Hans Flaatten
John Roger Andersen	Februar	Helsefag/-vitenskap	Gerd Karin Natvig
Kai-Erik Uleberg	Oktober	Naturvitenskap	Jan PA Baak
Kari Rostad	Februar	Naturvitenskap	Karl-Henning Kalland
Karstein Haldorsen	Mai	Medisin	Anne Isine Bolstad
Karsten Gravdal	September	Medisin	Lars A. Akslen
Knut-Arne Wensaas	November	Medisin	Guri Rørtveit
Linn S. W. Oftedal	Februar	Naturvitenskap	Stein Ove Døskeland
Liv Bolstad Hysing	Oktober	Naturvitenskap	Ludvig P. Muren
Magnus Blø	August	Naturvitenskap	James Lorens
Margaretha Dramsdahl	Desember	Medisin	Kerstin von Plessen
Marianne Hauglid Flågeng	April	Naturvitenskap	Gunnar Mellgren og Ernst A. Lien
Meysan Hurmuzlu	Mai	Medisin	Asgaut Viste
Monica Mannelquist	April	Naturvitenskap	Lars A. Akslen
Nina Strømsvik	Juni	Helsefag/-vitenskap	Eva Gjengedal
Ragnhild Johanne Tveit Sekse	November	Helsefag/-vitenskap	Eva Gjengedal
Rune Nielsen	Mai	Medisin	Amund Gulsvik
Sharad Pathak	Juni	Medisin	Birgitta Åsjö
Simon Erling Nitter Dankel	Juni	Naturvitenskap	Gunnar Mellgren
Siri Waage	September	Helsefag/-vitenskap	Bjørn Bjorvatn
Solveig Bergliot Glad	November	Medisin	Myhr, Kjell-Morten
Stein Magnus Aukland	April	Medisin	Karen Rosendahl
Stian Langeland Wesnes	Oktober	Medisin	Steinar Hunskår
Thomas Blix Grydeland	November	Medisin	Per Sigvald Bakke
Tine Nordgreen	November	Psykologi	Odd E Havik
Tor-Christian Aase Johannessen	Desember	Medisin	Rolf Bjerkvig
Tord Olav Fanneløp	November	Medisin	Ketil Grong og Leidulf Segadal
Torgrim Tandstad, NTNU	September	Medisin	Olbjørn Klepp, NTNU

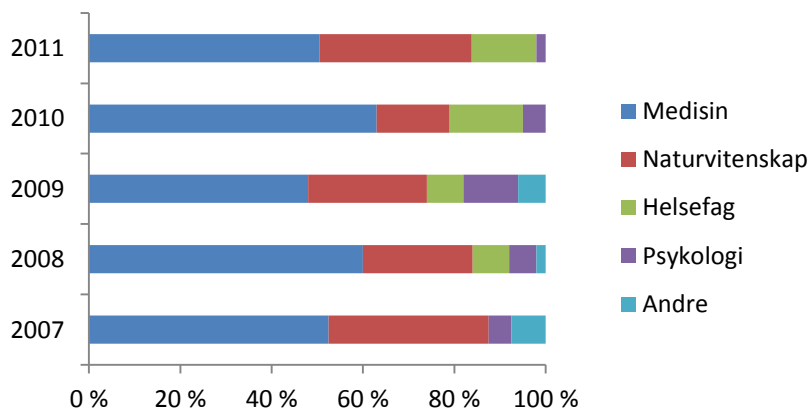
<sup>14</sup> Doktorgraden kan være innrapportert fra flere prosjekter. Navn på hovedveileder kan variere fra rapport til rapport. Alle navn på hovedveiledere nevnt i tilknytning til den enkelte doktorgrad er satt opp i listen.

Tabellen og figuren nedenfor viser andelen rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn, og viser blant annet at helsefag også i 2011 kommer høyt på listen.

**Tabell 13: Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn, 2007 – 2011**

	2007	2008	2009	2010	2011
<b>Medisin</b>	52,5 %	60 %	48 %	63 %	50 %
<b>Naturvitenskap</b>	35,0 %	24 %	26 %	16 %	33 %
<b>Helsefag</b>		8 %	8 %	16 %	14 %
<b>Psykologi</b>	5,0 %	6 %	12 %	5 %	2 %
<b>Odontologi</b>			4 %		
<b>Samfunnsvitenskap</b>	2,5 %	2 %	2 %		
<b>Økonomi</b>	5 %				
<b>Antall</b>	<b>40</b>	<b>62</b>	<b>50</b>	<b>63</b>	<b>42</b>

**Figur 12: Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn - andel av totalt antall pr. år.**



## Manglende rapportering

Noen prosjekter som har fått forskningsmidler fra Helse Vest i 2011, har ikke sendt rapport gjennom tilsendt lenke til rapporteringsskjema.

### Fritak for rapportering

Noen har fått fritak for faglig rapportering i 2011, hovedsaklig på bakgrunn av permisjoner. Dette gjelder følgende prosjekter:

Forskerutdanning – dr. grad, 911325: *Maternal neurological disease as a risk factor for pregnancy, delivery and adverse perinatal outcome.*

Prosjektansvarlig: **Gyri Veiby**, Helse Bergen HF.

Forskerutdanning – dr. grad, 911534: *En randomisert studie av sementerte hofteproteser med 5 ulike artikulasjoner.*

Prosjektansvarlig: **Thomas Kadar**, Helse Bergen HF.

### Manglende respons

For at rapportering skal kunne foregå på riktig måte, er sekretariatet avhengig av oppdaterte e-postadresser, og det er prosjektleders ansvar å melde endringer, noe som også blir påpekt i tildelingsbrevene. For følgende prosjekter har det ikke vært respons på skjemalenken tilsendt til registrert e-postadresse:

Forskerutdanning – dr. grad, 911324: *Anstrengelsesutløst pustebesvær på grunn av larynxdysfunksjon, utredning og behandling.*

Prosjektansvarlig: **Robert Maat**, Helse Bergen HF

Forskningsprosjekt, 911402: *Cardiac dysfunction in obesity - impact of diet and weight reduction.*

Prosjektansvarlig: **Eva Gerds**, Universitetet i Bergen