

Faglig rapportering 2004

Forskningsprosjekter
Nasjonale funksjoner
Nasjonale og regionale kompetansesentre



Forord

Dette er den andre rapporten basert på elektronisk innsamlet informasjon fra landsfunksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre, samt fra forskningsprosjekter som har fått midler fra Helse Vest RHF. Rapporten beskriver den faglige aktiviteten for 2004, og er bygd opp på følgende måte:

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

Dataene fra forskningsprosjektene legges i et søkbart forskningsregister, som nå inneholder data fra 2003 og 2004.

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

Helse Vest RHF
Februar 2005

Helge Bryne
Viseadministrerende direktør
Leder for Det regionale samarbeidsorganet

Lerfald S, Thorstensen RC

*Faglig rapportering 2004, Forskningsprosjekter,
Nasjonale funksjoner, Nasjonale og regionale kompetansesentre*

Forskningsrapport 2005-01, ISBN 82-8045-011-4

Trykk: Hustrykkeriet, Helse Bergen HF
Opplag: 400 eksemplarer
Elektronisk versjon, Det regionale samarbeidsorganet.

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

ISSN 1502-6140
ISBN 82-8045-011-4

Forord.....	1
Del 1: Hovedinntrykk fra rapporteringen	7
Nasjonale og regionale funksjoner.....	7
Hvem og hva	7
Nøkkeltall	7
Vitenskapelige artikler.....	9
Tre på topp.....	9
Referansegruppe.....	11
Helse Vests forskningsmidler 2004	11
Hvem og hva	11
Forskningsproduksjon	12
Hovedtrekk fra funksjoner og prosjekter	14

Del 2: Rapporter fra landsfunksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre

Regionale kompetansesentre:

Kompetansesenter for arvelig kreft.....	16
Kompetansesenter for genterapi.....	19
Kompetansesenter for klinisk forskning	23
Kompetansesenter for lindrende behandling	28
Kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri.....	32
Kompetansesenter i sykehushygiene	35
Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)	38

Nasjonale kompetansesentre:

Nasjonalt kompetansesenter i hyperbarmedisin og landsfunksjon i elektiv hyperbarmedisinsk behandling.....	40
Helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom)	42
Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser	43
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	45
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose. Nasjonalt register.	50
Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.....	57
Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer	59
Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	64
Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi	68
Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling	72
Nasjonalt kompetansesenter i porfyrisykdommer (NAPOS).....	75
Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer/importerte infeksjonssykdommer ..	78
Nasjonalt kompetanseseter i vestibulære sykdommer.....	81

Landsfunksjoner:

Avansert brannskadebehandling	83
Behandling med keratoprotese	85
Strålekniv	86

Flerregionale funksjoner:

Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte	88
Cochlea implantat – behandling av voksne.....	91
Epikleral brachyterapi.....	92
Intersex.....	94
Genmarkører og nye behandlingsstrategier ved urogenital kreft (GATES).....	97

Del 3: Rapporter for forskningsprosjekter (etter prosjektansvarlig)

Akslen, Lars A.	97
Askildsen, Jan	99
Baak, Jan.....	100
Bakke, Per	102
Berentsen, Sigbjørn.....	103
Berge, Rolf K.	104
Berstad, Arnold	105
Beyer, Mona K.....	106
Bindoff, Laurence.....	107
Bjerkvig, Rolf.....	109
Bjørkvik, Jofrid	111
Bolstad, Marit	112
Bolstad, Anne Isine.....	113
Bruserud, Øystein.....	115
Bruserud, Øystein og Olav Dahl	117
Bruvik, Jannicke.....	118
Brydøy, Marianne	119
Byrkjeflot, Haldor	120
Bø, Lars	121
Chrisanthar, Ranjan	123
Christiansen, Rolf E. F.....	124
Cooper, John G.....	125
Daidsen, Pål.....	126
Dickstein, Kenneth	127
Do, Thien Van.....	129
Dorløchter, Ludger.....	130
Ehrt, Uwe	131
Ekanger, Roald	132
Engelsen, Ingeborg Bø	133
Erichsen, Martina Moter	134
Erichsen, Kari.....	135
Fadnes, Dag og Astrid Dale	137
Fladmark, Kari Espolin.....	138

Flaatten, Hans.....	141
Furnes, Ove.....	142
Førland, Oddvar.....	143
Geisner, Benedikte Larsen	145
Gillberg, Christopher.....	146
Giske, Tove.....	147
Gjerdet, Nils Roar	148
Goplen, Frederik	149
Graue, Marit.....	150
Gulsvik, Amund.....	152
Gøranson, Lasse	154
Halstensen, Alfred	156
Haugen, Oddbjørn	157
Hausken, Trygve.....	158
Havik, Odd.....	160
Heikkilä, Reino	162
Helland, Christian Andre	164
Houge, Gunnar	166
Hugdahl, Kenneth	167
Husby, Paul.....	171
Husebye, Eystein.....	173
Haavik, Jan	177
Immervoll, Heike.....	180
Israel, Pravin.....	181
Iversen, Knut B.....	183
Iversen, Bjarne M.....	184
Joa, Inge.	188
Jonsson, Roland.....	189
Kalland, Karl-Henning	191
Knappskog, Stian	192
Knappskog, Per	193
Kristensen, Gunn B.B.	194
Kvinnslund, Inger Hals.....	196
Langeland, Nina	198
Larsen, Terje H.	200
Larsen, Tor Ketil.....	201
Larsen, Annette	202
Larsen, Alf Inge.....	203
Larsen, Jan P.	204
Laxdal, Elin Hanna	206
Lie, Rolv Terje.....	208
Lien, Ernst A.....	209
Lorens, James	210
Lund-Johansen, Morten	212
Lønning, Per Eystein.....	213
Manhenke, Cord.....	215
Mansoor, M Azam.....	217
Mella, Olav.....	218
Mellgren, Gunnar.....	220
Moi, Asgjerd Litlere.....	222

Mølster, Anders O.....	223
Nilsen, Dennis W T.....	224
Njølstad, Pål Rasmus	225
Nordrehaug, Jan Erik	232
Nygård, Ottar	233
O`Donnell, Máire.....	234
Ohm, Ole-Jørgen	235
Olofsson, Jan.....	237
Olsnes, Astrid M.....	238
Omdal, Roald.....	239
Pedersen, Paal Henning	241
Riedel, Bettina.....	242
Røst, Therese Halvorsen	244
Sandberg, Sverre	245
Seljeskog, Esben	246
Skaug, Knut	247
Steen, Vidar M.....	248
Svanes, Cecilie.....	250
Taxt, Torfinn.....	252
Thelle, Andreas.....	253
Tronstad, Karl Johan.....	254
Ulvik, Atle	256
Vedeler, Christian	257
Vintermyr, Olav Karsten	261
Vollset, Stein Emil	262
Waje-Andreassen, Ulrike.....	267
Wiker, Harald.....	140
Ødegaard, Svein	268
Øvrebø, Kjell Kåre.....	271
Aarstad, Hans Jørgen	272
Manglende rapportering.....	274
Tematisk stikkordsliste i henhold til forskningsområde	275
Tabeller og figurer	
Tabell 1: Landsfunksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre	7
Tabell 2: Tilknytning til medisinske kvalitetsregistre.....	8
Tabell 3: Forskningsproduksjon fordelt på kategori 2003 og 2004	8
Tabell 4. Forskningsproduksjon pr. funksjon, 2003 og 2004.....	10
Tabell 5: Forskningsproduksjon 2003 og 2004.....	12
Tabell 6: Årets fem på topp innen forfatterskap – vitenskapelige artikler.....	12
Tabell 7: Vitenskapelige artikler og doktorgrader - totalt 2003 og 2004.....	14
Figur 1: Vitenskapelige publikasjoner pr. årsverk, 2003 og 2004	10
Figur 2: Forskningsprosjektene fordelt på forskningsområde.....	13
Figur 3: Vitenskapelige artikler fordelt på forskningsområde	13

Del 1: Hovedinntrykk fra rapporteringen

Nasjonale og regionale funksjoner

Hvem og hva

Det ble sendt ut elektronisk skjema til 29 nasjonale og regionale funksjoner, fordelt på:

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

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

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

Etter en kort beskrivelse av hva som inngår i funksjonen, beskrives virksomheten i 2004 i forhold til foretakenes fire hovedoppgaver, og i forhold til 2003-aktiviteten.

I tillegg er det oppgitt nøkkeltall som bemanning, antall behandlede pasienter (der dette er aktuelt) og forskningsproduksjon. Nytt av året er informasjon om tilknyttede registre, faglige retningslinjer og referansegrupper.

For nærmere informasjon om hver enkelte funksjon, se rapportens del 2.

Nøkkeltall

De 28 funksjonene har **198,73 årsverk** i 2004, mot **211,3 årsverk** i 2003. Årsverkene fordeler seg slik i 2004:

- Flerregionale funksjon 32 årsverk
- Landsfunksjon 55 årsverk
- Nasjonalt kompetansesenter 50,93 årsverk
- Regionalt kompetansesenter 60,8 årsverk

Det er knyttet 9 medisinske kvalitetsregistre til funksjoner og sentre:

Tabell 2: Tilknypning til medisinske kvalitetsregistre

Innmeldt av	Navn på register
Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene	Infeksjonsregistrering - sykehusinfeksjoner
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	Nasjonalt Register for Leddproteser
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	Nasjonalt Korsbåndregister
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	Nasjonalt hoftebruddregister
Nasjonalt kompetansesenter i porfyrisykdommer (NAPOS)	Nasjonalt porfyriregister
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose Nasjonalt register.	Nasjonalt multippel sklerose behandlingsregister
Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling	Nasjonalt register for hjemmerespiratorbehandling
Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi	Nasjonalt register for nyrebiopsi
Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte (flerregional funksjon)	Behandling av barn med LKG

De nasjonale og regionale funksjonene har rapportert følgende om forskningsproduksjon i 2004. Tabellen viser også tilsvarende tall fra 2003:

Tabell 3: Forskningsproduksjon fordelt på kategori 2003 og 2004

Kategori	Vitenskapelige artikler		Andre forskningspublikasjoner		Doktorgrader		Forskningsprosjekter	
	2003	2004	2003	2004	2003	2004	2003	2004
Årstall	2003	2004	2003	2004	2003	2004	2003	2004
Flerregionale funksjon	5	0	10	9	2	0	4	5
Landsfunksjon	5	2	7	2	0	0	3	6
Nasjonalt kompetansesenter	49	64	97	147	3	6	63	105
Regionalt kompetansesenter	40	50	81	74	2	6	35	55
Totalt	99	116	195	232	7	12	105	171

Tabellen viser en økning innen alle kategorier fra 2003 til 2004.

Vitenskapelige artikler

Vitenskapelige artikler er hentet direkte fra PubMed, og det er rapportert 116 artikler publisert i 2004, hvorav **107 forskjellige artikler**, (i 2003 var tilsvarende tall 99 artikler, hvorav 95 forskjellige). Noen artikler er med andre ord et resultat av samarbeid mellom funksjoner og er derfor rapportert flere ganger. Funksjonene har rapportert flere enn 116 vitenskapelig artikler, men en gjennomgang viser at noen er publisert før 2003, mens andre er antatt men ikke publisert i 2003. De vitenskapelige artiklene er innrapportert på en slik måte at det er mulig å automatisk kontrollere publikasjonsdato mot PubMed databasen.

Norsk institutt for studier av forskning og utdanning (NIFU) utfører årlig en måling av forskningsaktivitet. NIFUs måling av vitenskapelige publikasjoner og doktorgrader danner grunnlaget for den resultatbaserte tildelingen av forskningsmidler til de regionale foretakene. NIFU sender publikasjonslistene til de regionale foretakene til gjennomgang før de endelige tallene rapporteres til departementet. Listene over vitenskapelige artikler som er gjort tilgjengelige gjennom vår rapportering kan elektronisk sammenstilles med NIFUs lister. En slik sammenstilling øker det regionale foretakets mulighet for å kvalitetssikre NIFUs publikasjonslister.

Tre på topp

3 på topp vitenskapelige artikler

- Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning har 25 vitenskapelige artikler publisert i 2004.
- Regionalt kompetansesenter for genterapi har 14 vitenskapelige artikler publisert i 2004
- Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser har 12 vitenskapelige artikler publisert i 2004

3 på topp i andre forskningspublikasjoner

- Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose har publisert 47 andre publikasjoner
- Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser har publisert 32 andre publikasjoner
- Nasjonalt kompetansesenter for søvn sykdommer har publisert 24 andre publikasjoner

3 på topp i antall forskningsprosjekter

- Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose har pågående 29 prosjekter
- Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri har 14 pågående prosjekter
- Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI) 12 pågående prosjekter

På topp i antall doktorgrader

- Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning har bidratt til 5 doktorgrader i 2004
- 7 kompetansesentre har bidratt til hver sin doktorgrad i 2004.

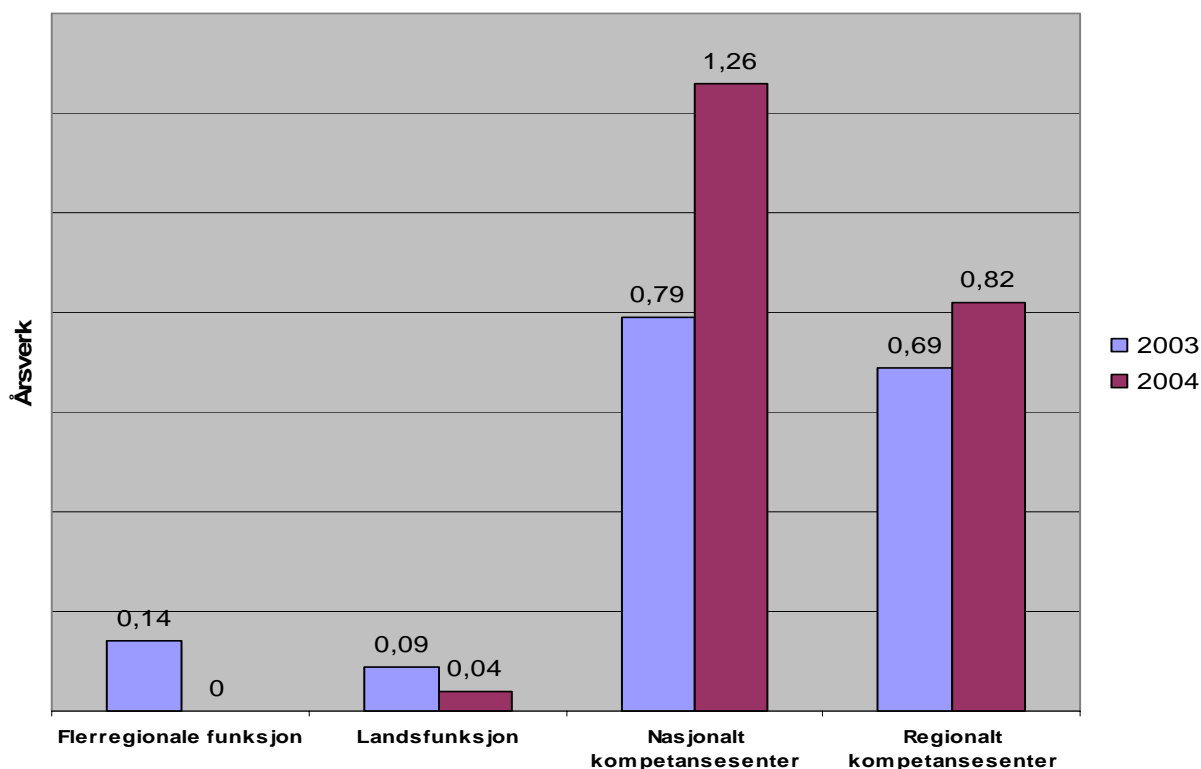
Tabell 4. Forskningsproduksjon pr. funksjon, 2003 og 2004

	Pr. funksjon		Pr. funksjon med aktivitet		Kommentarer
	2003	2004	2003	2004	
					2004 (2003-tall)
Vitenskapelige artikler	3,67	4,22	5,2	6,33	18 (19) av 27 funksjoner har publisert vitenskapelige artikler
Andre publikasjoner	7,22	8,59	9,75	12,21	19 (20) av 27 funksjoner har andre forskningspublikasjoner enn vitenskapelige artikler
Doktorgrader	0,26	0,44	1	1,5	8 (7) av 27 funksjoner har bidratt til gjennomføringen av doktoravhandlinger
Forskningsprosjekter	3,89	6,33	5	7,43	23 (21) av 27 funksjoner har forskningsprosjekter

(27 funksjoner, ettersom hyperbarmedisin rapporterer for landsfunksjonen og kompetansesentret i samme skjema).

Det er små endringer fra 2003 i forhold til hvor mange funksjoner som rapporterer å ha bidratt til forskningsproduksjon.

Figur 1: Vitenskapelige publikasjoner pr. årsverk, 2003 og 2004



Hovedinntrykket fra 2004-rapporteringen er den samme som for 2003: Den vitenskapelige produksjonen foregår i hovedsak ved kompetansesentrene og i mindre grad ved landsfunksjoner og flerregionale funksjoner. Sammenligningen mellom funksjoner og sentre er ikke nødvendigvis helt rettferdig ettersom hoveddelen av de ansatte ved funksjonene er

ansatt for å drive med pasientbehandling. Både fokus og oppgavespekter gjør at det vil måtte være en forskjell mellom enheter med og uten driftsansvar. Vi ser imidlertid at forskjellen mellom dem har økt. Tallene viser også at kompetansesentrene har økt sin vitenskapelige produksjon pr ansatt i 2004 i forhold til 2003.

Et annet hovedinntrykk er at den rapporterte virksomheten innen forskning er økende i alle de fire kategoriene; vitenskapelige artikler, andre forskningspublikasjoner, doktorgrader og tilknyttede forskningsprosjekter.

Referansegruppe

I Helse- og omsorgsdepartementets rundskriv I-19/2003 Om høyspesialiserte tjenester – landsfunksjoner og nasjonale medisinske kompetansesentra står følgende om referansegrupper:

Landsfunksjoner og nasjonale medisinske kompetansesentra skal oppnevne en referansegruppe med representanter fra alle regionale helseforetak. Målsetningen er å sikre forankring og lik tilgang til de høyspesialiserte tjenestene. For enkelte sentra må brukermedvirkning vurderes.

...

De regionale helseforetak skal framlegge en årlig rapport over virksomheten knyttet til de ulike landsfunksjoner og nasjonale medisinske kompetansesentra de er tillagt ansvar for. Rapportene skal være behandlet av referansegruppene før innrapportering fra de regionale helseforetak.

Til tross for pålegget om å ha referansegruppe med representasjon fra alle regionale helseforetak, viser 2004-rapporteringen at vel halvparten av de nasjonale kompetansesentrene har opprettet referansegruppe, mens ingen landsfunksjoner har referansegruppe. Dette er ett av de punktene som vil bli fulgt spesielt opp i 2005, både i forhold til å sikre at alle landsfunksjoner og nasjonale kompetansesentre oppretter referansegruppe, og at årsrapportene er behandlet og godkjent i disse gruppene. Tilsvarende fokus vil også bli satt på de regionale kompetansesentrene, som skal ha regionale referansegrupper tilknyttet funksjonen.

Helse Vests forskningsmidler 2004

Hvem og hva

Forskningsprosjekter finansiert av Helse Vest RHF, og fordelt gjennom Det regionale samarbeidsorganet, har rapportert følgende nøkkeltall innen forskningsproduksjon i 2004:

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

I tillegg har prosjektene gitt en populærvitenskapelig framstilling av prosjektet med fokus på oppnådde resultater i 2004. Som for 2003-rapporteringen vil disse innleggene kunne brukes i forbindelse med forskningsformidling. Den søkbare databasen er tilgjengelig både for Helse Vests informasjonsavdeling, datterforetakenes informasjonsavdelinger, samt for vurderingskomiteen for tildelingen av Helse Vests forskningsmidler i 2006.

Hovedtrekkene fra prosjektenes forskningsproduksjon presenteres nedenfor, mens rapporten fra hvert enkelt prosjekt presenteres i del 3.

Totalt er det kommet inn 121 rapporter. 10 prosjekter har ikke sendt inn rapport - de fleste med akseptert begrunnelse, se for øvrig liste bakerst i rapporten. 18 prosjekter har rapportert tilknytning til en nasjonal eller regional funksjon.

Forskningsproduksjon

Forskningsprosjektene har rapportert følgende forskningsproduksjon i 2004:

Tabell 5: Forskningsproduksjon 2003 og 2004

	2003		2004	
	Totalt	Forskjellige	Totalt	Forskjellige
Vitenskapelige artikler	112	102	297	215
Andre publikasjoner	192		190	
Doktorgrader	13	10	36	28

- Antallet vitenskapelige artikler er mer enn fordoblet
- Antallet doktorgrader er nesten tre ganger så stort som i 2003
- Antallet andre publikasjoner ligger på samme nivå som 2003.

At antallet vitenskapelige artikler øker kraftig, mens andre publikasjoner holdes på samme nivå, kan være et signal på kvalitetsøkning i forskningsproduksjonen i form av at publikasjonene i større grad går til refereebedømte tidsskrift. Men det henger nok også sammen med økningen i antall doktorgrader. Vitenskapelige artikler produsert som en del av en avlagt doktorgrad utgjør en betydelig andel av den totale forskningsproduksjonen.

Årets fem på topp innen forfatterskap i forhold til prosjekter som er finansiert av Helse Vest:

Tabell 6: Årets fem på topp innen forfatterskap, vitenskapelige artikler

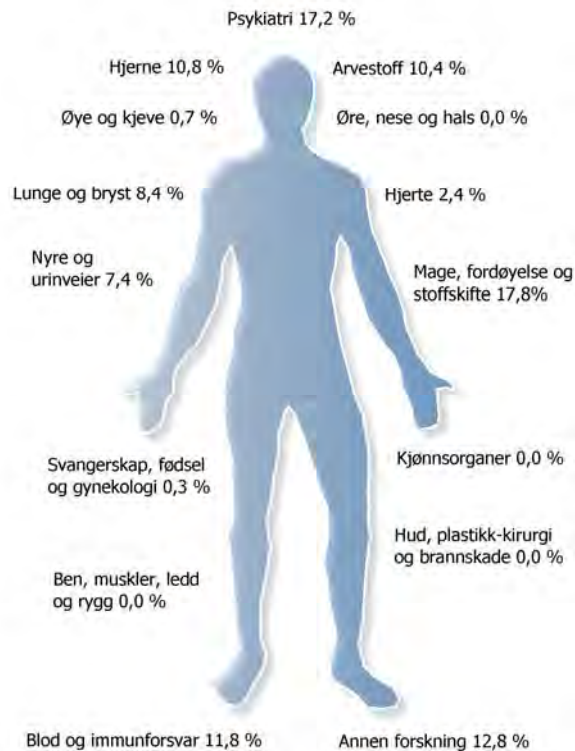
Forfatterskap til vitenskapelige artikler			
Uansett posisjon		Førsteforfatter	
Vollset, Stein Emil	12	Lønning, Per Eystein	4
Hugdahl, Kenneth	12	Hugdahl, Kenneth	3
Lønning, Per Eystein	11	Szodoray, Peter	3
Eide, Geir Egil	10	Storstein, Anette	3
Gulsvik, Amund	10	Aarsland, Dag	3

Nedenfor presenteres to figurer, der henholdsvis forskningsprosjektene og prosjektenes vitenskapelige artikler er fordelt på forskningsområde.

Figur 2: Forskningsprosjektene fordelt på forskningsområde



Figur 3: Vitenskapelige artikler fordelt på forskningsområde



Ser vi bort fra ”annet forskningsområde”, som inneholder prosjekter som ikke lett lar seg plassere i en av forskningsområdene, ser vi at det er flest forskningsprosjekter innen

1. Mage, fordøyelse og stoffskifte, 13,6 %
2. Blod og immunforsvar, 12,8 %
3. Hjerne, 11,2 %
4. Hjerte, 11,2 %

De vitenskapelige artiklene som prosjektene har bidratt til fordeler seg slik på forskningsområdene:

1. Mage, fordøyelse og stoffskifte, 17,8 %
2. Psykiatri, 17,2 %
3. Blod og immunforsvar, 11,8 %

Forskningsområdet psykiatri skiller seg ut gjennom å ha 8,8 % av forskningsprosjektene, og 17.2 % av de vitenskapelige artiklene.

Hovedtrekk fra funksjoner og prosjekter

Tabell 6 gir en samlet oversikt over vitenskapelige artikler og doktorgrader for prosjektene og funksjonene.

Tabell 7: Vitenskapelige artikler og doktorgrader for funksjoner og prosjekter, 2003 og 2004

	Vitenskapelige artikler				Doktorgrader			
	Antall rapportert		Hvorav forskjellige		Antall rapportert		Hvorav forskjellige	
	2003	2004	2003	2004	2003	2004	2003	2004
Funksjoner	99	116	95	107	7	12	7	12
Forskningsprosjekter	112	297	101	215	13	36	10	28
Totalt	211	413	172*	267*	20	48	15*	32*

* Totaltallene viser at det er rapportert 267 forskjellige vitenskapelige artikler og 32 forskjellige doktorgrader, når vi ser funksjonene og prosjektene under ett. Tallene i kolonnen skal derfor ikke summeres, fordi flere artikler og doktorgrader er innmeldt fra både prosjekter og funksjoner. Dette sier noe om forskningssamarbeid.

Listen over doktorgrader kan i likhet med listen over vitenskapelige artikler benyttes for å kvalitetssikre NIFUs lister ved den årlige målingen av forskningsaktivitet.

Del 2:

Landsfunksjoner

**Nasjonale og regionale
kompetansesentre**

Kompetansesenter for arvelig kreft

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

Hovedarbeidsområdene til kompetansesenteret er følgende:

- 1) Genetisk utredning og veiledning av pasienter/familier med mistanke om arvelig kreft.
- 2) Gentesting av pasienter/familier med mistanke om arvelig kreft. Dette innbefatter prediktiv gentesting, dvs. testing av friske risikopersoner i familier der genfeil er kjent
- 3) Sette risikopersoner i kvalitetskontrollerte kontrollopplegg
- 4) Henvise pasienter/risikopersoner til utredning med tanke på å fjerne organ der vi ikke har et godt kontrollopplegg
- 5) Forskning på livskvalitet hos personer/familier med arvelig kreft
- 6) Utvikle effektive metoder for gentesting myntet på risikoprofilen i den norske befolkningen, herunder skaffe oversikt over mutasjonsspekteret i den norske befolkningen
- 7) Gi god service til helseregion vest. Det er opprettet en satellitt ved Sentralsykehuset i Stavanger
- 8) Samarbeid med andre institusjoner i Norge som arbeider med arvelig kreft.

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Pasientbehandling er delt i følgende områder:

- 1) Ca. 900 genetiske utredninger og veiledninger. Det har vært innen arvelig bryst-/eggstokkreft, arvelig tykktarmskreft, arvelig føflekkreft; i tillegg til en rekke sjeldne kreftsyndromer (f.eks. MEN1)
- 2) Ca. 1000 personer ble gentestet mht. arvelig kreft
- 3) Vel 10 risikopersoner har fått fjernet/vurdert fjernet friske bryst. Kompetansesenteret lønner kirurg som foretar disse inngrepene

Utdanning av helsepersonell:

Kompetansesenteret er aktivt med i utdanningen av genetiske veiledere (hovedfagsstudium ved Universitetet i Bergen). Det er holdt foredrag for samarbeidende klinikere både ved Haukeland Universitetssykehus og ved Sentralsykehuset i Rogaland. Det drives en utstrakt internundervisning av klinisk og laboratoriepersonell internt.

Interne metodebøker har blitt "eksportert" til andre avdelinger som utreder og veileder innen arvelig kreft.

Forskning:

Forskningen drives innen følgende hovedområder:

- 1) Livskvalitetsstudier drives innenfor rammen av et samarbeid med Psykologisk fakultet. Dette forskningsarbeidet får bevilgninger fra FUGE.
- 2) Ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin drives kartlegging av mutasjonsspekteret ved arvelig bryst-/eggstokkreft og arvelig tykktarmskreft
- 3) Deltar i nasjonalt samarbeid for å fastslå genotype-fenotype assosiasjoner ved de norske kreftmutasjonene

Undervisning av pasienter og pårørende:

I en genetisk veiledningssamtale er det integrert undervisning av pasienter og familiemedlemmer. Familiemedlemmene kan selv ha stor arvelig risiko for å utvikle kreft. Det er holdt flere foredrag for pasientforeninger etc. i løpet av 2004.

Nøkkeltall 2004

- 9 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Totalt antall pasienter/risikopersoner til veiledning var ganske stabilt fra 2003 til 2004. Imidlertid har det vært en kraftig økning av undersøkelser etter genmutasjoner vha. sekvensering og delesjonsundersøkelser (MLPA). Det har pågått et stort prosjekt for å sekvensere BRCA1-genet i hardt belastede familier der vi ikke har påvist de vanlige norske mutasjonene. Således har flere familier fått kartlagt sin mutasjon. Vi regner med at mellom 5-10 friske risikopersoner blir prediktivt gentestet i hver familie der mutasjonen er kjent.

Den teknologiske utviklingen vil føre til at mutasjonen som disponerer for kreftutvikling vil bli funnet i stadig flere familier. Dette vil medføre mye prediktiv testing (testing på i dag friske personer). Dette er en stor utfordring for den genetiske veiledningen. Vår forskning innen livskvalitet ønsker å belyse hva slik testing betyr for enkeltpersoner og familier.

Forskningsproduksjon

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Møller P, Apold J
"[Retinoblastoma--hereditary eye cancer in children?]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(6):830; author reply 830

Carlsson AH, Bjorvatn C, Engebretsen LF, Berglund G, Natvig GK
"Psychosocial factors associated with quality of life among individuals attending genetic counseling for hereditary cancer."
J Genet Couns. 2004;13(5):425-45

7 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Apold J, Bruland O, Badiie A, Engebretsen LF, Knappskog PM
"Robotisert sekvensanalyse av BRCA1-genet hos 192 kvinner med arvelig bryst-/eggstokkreft"
Onkologisk Forum 2004

Møller P, Mæhle L, Vabø A, Bjørnslett M, Apold J
"Prospektiv insidensrate for brystkreft hos BRCA mutasjonsbærere"
Onkologisk Forum 2004

Marton V, Ingebrigtsen M, Mæhle L, Apold J, Møller P, Jonsrud C, van Ghelue M
"Molekylærgenetiske undersøkelser av BRCA1 og BRCA2 genene i Norge"
Onkologisk Forum 2004

van Ghelue M, Ingebrigtsen M, Stensland HMFR, Jonsrud C, Mæhle L, Apold J, Møller P, Marton V
"Karakterisering av delesjoner i BRCA1 i familier med arvelig bryst og eggstokkreft"
Onkologisk Forum 2004

Haukanes BI, Apold J
"DNA delesjons- og rearrangement analyser av BRCA1 og BRCA2 genene hos pasienter med familiær bryst- og eggstokkreft"
Onkologisk Forum 2004

Møller P, Mæhle L, Bjørnslett M, Apold J
"Fordeling av bryst- og eggstokkreft hos BRCA1 mutasjonsbærende søstre"
Onkologisk Forum 2004

Kleppe G
"Profylaktisk mastektomi og primær rekonstruksjon hos høyriskopasienter"
Onkologisk Forum 2004

8 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Engebreetsen Lars Fr.
"Klinisk prosjekt: laboratoriediagnostikk av HNPCC (hereditær non-polypose coloncancer)"

Stormorken A
"Immunhistokjemi ved arvelig tykktarmskreft (HNPCC)"

Apold J
"Hyppige BRCA1-mutasjoners bidrag til brystkreft i Norge"

Apold J
"Påvisning av arvelig årsak til bryst- og eggstokkreft"

Bjorvatn C
"Livskvalitet og mestring hos personer med genetisk risiko for kreft."

Bjorvatn C
"Helserelatert livskvalitet hos pasienter som har gjennomgått gentesting av BRCA1 gen"

Bjorvatn C
"En prospektivundersøkelse: Psykososiale implikasjoner og helserelatert livskvalitet hos personer som gjennomgår genetisk veiledning og får tilbud om gentesting for arvelig malingt melanom"

Haukanes BI
"Delesjoner og rearrangementer i MMR-gen"

Regionalt kompetansesenter RK-HB3:

Kompetansesenter for genterapi

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

Kompetansesenter for genterapi bygger på forskningsgruppene til Per Eystein Lønning (kjemoresistens) og Rolf Bjerkvig (angiogenese), og som en felles funksjon har man bygget opp forskningsprogrammet for transfeksjonstrategi. Slik vi arbeider i programmet arbeider vi med utvikling av to biologiske mål, henholdsvis 1) reparasjon av defekter i apoptosegenet og hemning av angiogenese samt 2) transfeksjonstrategi med tanke på effektiv genimplantasjon.

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Klinisk arbeid har vært konsentrert rundt identifisering av gendefekter som årsak til kjemoresistens ved brystkreft som er en del av grunnlaget for vår genterapistrategi. Funn av mutasjon i CHEK2-genet som årsak til kjemoresistens in vivo bekrefter p53-veien som en hovedvei ved resistens og at en effektiv genterapistrategi derfor må rettes mot flere genforandringer her. I tillegg er vi kommet langt med å identifisere en alternativ vei med tanke på tilleggsgener involvert i den samme resistens.

Utdanning av helsepersonell:

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

Forskning:

Per Eystein Lønning og Rolf Bjerkvigs grupper har arbeidet med hovedsakelig kjemoresistens og angiogenese i henholdsvis brystkreft samt hjernesvulster. Innen Genterapiprojektet har man konsentrert seg om eksperimentell utvikling av vektor-strategier, da kombinasjonen av identifisering av "biologiske mål" og utvikling av effektive strategier for transfeksjon er nøkkelområdene innen programmet.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Ikke relevant for prosjektet.

Nøkkeltall 2004

- 14 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Innen transfeksjonsteknologi har man hovedsakelig arbeidet med AAV-vectorer under ledelse av seniorforsker Frank Hoover. Han er nå ute av prosjektet, og vi arbeider med å redefinere strategi her mer rettet inn mot benmargstranfeksjon der man vil se på muligheten av å behandle mikrometastaser ved hjelp av transfeksjonsteknologi in vitro. Bortsett fra dette fortsetter prosjektet langs de samme hovedretningslinjer som i tidligere år.

Forskningsproduksjon

14 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Troester MA, Hoadley KA, Sørlie T, Herbert BS, Børresen-Dale AL, Lønning PE, Shay JW, Kaufmann WK, Perou CM
"Cell-type-specific responses to chemotherapeutics in breast cancer."
Cancer Res. 2004;64(12):4218-26

Usary J, Llaca V, Karaca G, Presswala S, Karaca M, He X, Langerød A, Kåresen R, Oh DS, Dressler LG, Lønning PE, Strausberg RL, Chanock S, Børresen-Dale AL, Perou CM
"Mutation of GATA3 in human breast tumors."
Oncogene. 2004;23(46):7669-78

Werbowski T, Bjerkvig R, Del Maestro RF
"Evidence for a secreted chemorepellent that directs glioma cell invasion."
J Neurobiol. 2004;60(1):71-88

Fischer W, Gustafsson L, Mossberg AK, Gronli J, Mork S, Bjerkvig R, Svanborg C
"Human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET) kills human glioblastomacells in brain xenografts by an apoptosis-like mechanism and prolongs survival."
Cancer Res. 2004;64(6):2105-12

Staalesen V, Falck J, Geisler S, Bartkova J, Børresen-Dale AL, Lukas J, Lillehaug JR, Bartek J, Lønning PE
"Alternative splicing and mutation status of CHEK2 in stage III breast cancer."
Oncogene. 2004;23(52):8535-44

Lien EA, Ueland PM, Lønning PE
"Re: Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine."
J Natl Cancer Inst. 2004;96(11):884; author reply 884-5

Lønning PE
"Aromatase inhibitors in breast cancer."
Endocr Relat Cancer. 2004;11(2):179-89

Lønning PE
"Oestrogen suppression--lessons from clinical studies."
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18(1):33-45

Lønning PE
"Genes causing inherited cancer as beacons to identify the mechanisms of chemoresistance."
Trends Mol Med. 2004;10(3):113-8

Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, Intergroup Exemestane Study
"A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer."
N Engl J Med. 2004;350(11):1081-92

Staalesen V, Leirvaag B, Lillehaug JR, Lønning PE
"Genetic and epigenetic changes in p21 and p21B do not correlate with resistance to doxorubicin or mitomycin and 5-fluorouracil in locally advanced breast cancer."
Clin Cancer Res. 2004;10(10):3438-43

Stensvaag V, Furmanek T, Lønning K, Terzis AJ, Bjerkvig R, Visted T
"Cryopreservation of alginate-encapsulated recombinant cells for antiangiogenic therapy."
Cell Transplant. 2004;13(1):35-44

Lønning PE, Helle SI
"IGF-1 and breast cancer."
Novartis Found Symp. 2004;262:205-12; discussion 212-4, 265-8

Jul-Larsen A, Visted T, Karlsen BO, Rinaldo CH, Bjerkvig R, Lønning PE, Bøe SO
"PML-nuclear bodies accumulate DNA in response to polyomavirus BK and simianvirus 40 replication."
Exp Cell Res. 2004;298(1):58-73

13 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Lønning PE

"Understanding chemoresistance - the ultimate challenge in cancer therapy"
Breast Cancer Online (BCO); vol7, issue4, 2004

Lønning PE.

"Role of endocrine therapy in breast cancer - where are we going?"
Baillieres Best Pract Res; Clin Endocrinol Metab 18:182-195,2004

Kristensen VN, Sørli T, Geisler J, Langerød A, Yoshimura N, Kåresen R, Harada N, Faldaas A, Lønning PE, Børresen-Dale A-L
"Microarray expression profiling of breast cancer in relation to ER status and estrogen metabolising enzymes: clinical implications."

Clin Cancer Res In press

Lønning PE.

"Exemestane for Breast Cancer Prevention - a Feasible Strategy?"
Clin Cancer Res In press

Lønning PE.

"Aromatase inhibitors for breast cancer therapy"
Tidsskr N Legeforening In press

Kristensen VN, Sørli T, Geisler J, Yoshimura N, Linegjærde OC, Glad I, Frigessi A, Harada N, Lønning PE, Børresen-Dale A-L.
"Effects of anastrozole on the intratumoral gene expression in locally advanced breast cancer"

J Steroid Biochem Mol Biol In press

Come SE, Buzdar AU, Ingle JN, Arteaga CL, Brodie AM, Colditz GA, Johnston SRD, Kristensen VN, Lønning PE, McDonnell DP, Osborne CK, Russo J, Santen RJ, Yee D, Hart C.

"Proceedings of the fourth international conference on recent advances and future directions in endocrine therapy for breast cancer: Conference summary statement"

Clin Cancer Res In press

Lønning PE, Geisler J.

"Aromatase inhibitors and inactivators - socio-economical issues."
J Steroid Biochem Mol Biol In press

Huszthy PC, Svendsen A, Wilson JM, Halbert C, Miller AD, Lønning PE, Bjerkvig R, Hoover F.

"Widespread dispersion of AAV1 and AAV6 vectors in rat CNS and human glioblastoma models in vivo"
Hum Gene Ther In press

Sørli T, Børresen-Dale A-L, Lønning PE, Brown PO, Botstein D.

"Expression profiling of breast cancer: from molecular portraits to clinical utility."
Oncogenomics: Molecular approaches to cancer In press

Geisler J, Lønning PE.

"Endocrine effects of aromatase inhibitors and inactivators in vivo: review of data and method limitations"
J Steroid Biochem Mol Biol In press

Geisler J, Lønning PE.

"Aromatase inhibition - translation into a successful therapeutic approach"
Clin Cancer Res In press

Lønning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Øfjord SE, Paolini J, Polli A, Massimini G.

"Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer."

J Clin Oncol In press

8 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Lønning PE, Varhaug JE

"Primær kjemoterapi-behandling ved lokalavansert cancer mammae - Fase II studie Mamma cancer, neoadjuvant behandling 1 (MNB 1)"

Lønning PE

"Correlations of mutations in the p53 gene to treatment responses to chemotherapy in patients suffering from metastatic breast cancer"

Geiser J, Lønning PE

"Study of potential resistance factors with respect to chemotherapy and radiotherapy in relapsed on locally advanced malignant melanomas"

Lønning PE, Ekanger R

"Evaluation of factors predicting response to and molecular changes in response to monotherapy with chlorambucil in low-grade malignant lymphomas"

Lønning PE

"Evaluation of epi-adriamycin versus paclitaxel for primary medical treatment in patients with locally advanced (stage III, T3/4 and/or N2) non-inflammatory breast cancer with or without limited distant metastases"

Per Eystein Lønning

"Genforandringer som årsak til kjemoresistens med hovedvekt på behandling av brystkreft med antracycliner"

Ranjan Chisanthar

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

Rolf Bjerkvig

"Eksperimentell terapi og biologiske mekanismer relatert til hjernesvulsters vekst og spredning"

Regionalt kompetansesenter RK-HB6:

Kompetansesenter for klinisk forskning

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

Kompetansesenter for klinisk forskning er tiltenkt en sentral rolle i den regionale strategi for styrking av klinisk forskningen i Helse Vest RHF (jfr. St.prp.nr.1, 2002-2003 og Styringsdokumentet fra Helsedepartementet). Senteret skal inneha og bidra med høy vitenskapelig kompetanse innen planlegging, gjennomføring, statistisk analyse og publisering av klinisk forskning. Det skal ha viktige stimulerings- og veiledningsfunksjoner i sykehusmiljøet, bidra til kvalitetssikring av forskningen ved de kliniske avdelingene, og være et bindeledd mot de universitetsbaserte forskningsmiljøene. Senteret vil også ha et koordinerende ansvar for nettverksfunksjonene i det regionale helseforetaket.

Visjon:

Bidra til at foretakene i Helse Vest oppnår sin forskningsstrategiske målsetning ved å synliggjøre og bedre rammebetingelsene for forskning som en integrert del av den kliniske virksomheten.

Hovedfunksjoner

- Gi veiledning til kliniske forskere i Helse Vest
- Legge til rette for fortsatt økt kvalitet og kvantitet av klinisk forskning i Helse Vest slik at helsetjenesten kan gi et bedre tilbud til befolkningen på en kostnadseffektiv måte.
- Aktivt delta i utarbeidelse av forskningsstrategi og arbeidet med å bedre rammebetingelsene for forskning i helseforetakene.
- Synliggjøring av forskningsaktivitet og bygging av forskningsnettverk

For mer informasjon, se <http://www.helse-bergen.no/avd/kkf>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Utdanning av helsepersonell:

KKF bidrar med rådgivning til kliniske forskere i Helse Vest. Initiert av randomiserte kontrollerte kliniske forsøk er et prioritert område for senteret. Rådgivningstilbudet er gjort kjent ved å arrangere forskningsseminarer og aktivt annonsere tilbudet gjennom ulike informasjonskanaler. KKF utlyser årlige korttidsstipend av tre måneders varighet for alle helsefaggrupper. Det vitenskapelige personalet deltar i utdanningen av helsepersonell.

Forskning:

KKF innehar sekretariatsfunksjonen for Det regionale samarbeidsorganet og arrangerer årlig Helse Vests forskningskonferanse. KKF styrer arbeidet forbundet med utlysning, tildeling, rapportering og oppfølging av Helse Vests forskningsmidler. Senteret deltar også i videreutvikling av det nasjonale målesystemet for forskning og fungerer som en regional koordinator på vegne av Helse Vest.

Undervisning av pasienter og pårørende:

KKF bidrar til synliggjøring av forskning ovenfor samarbeidspartnere, forskere internt samt overfor pasienter og pårørende. Dette gjøres gjennom foredragsvirksomhet og undervisning, utarbeidelse av for eksempel Forskningshåndboken (i samarbeid med UUS), forskningsrapporter, søkbart forskningsregister samt publisering av vitenskapelige artikler. I samarbeid med Informasjonsavdelingen i Helse Bergen har senteret vært medarrangør for de årlige Forskningsdagene i Bergen.

Nøkkeltall 2004

- 9 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Senteret deltar i økende grad på vegne av Helse Bergen og Helse Vest i nasjonale og regionale råd og utvalg i UiB, NFR, Helsedepartementet, Kunnskapscenteret for helsetjenesten og Høgskolen i Bergen. KKF har i løpet av siste året bidratt til å opprette et regionalt forskningsnettverk for sykepleiefaglig og helsefaglig forskning og annen undervisning.

Det er gjort viktige bidrag gjennom videreutvikling av regional forskningsstrategi, arbeid knyttet mot Planutvalg FUGE og Planutvalg for translasjonell forskning. Senteret har også bidratt til nasjonalt arbeid knyttet til NFR arbeidsgruppe med oppfølgingen av forskningsevalueringen, HODs gruppe for kartlegging av ressursbruk til forskning samt Helse Bergen og Helse Vest sine nasjonale og regionale funksjoner. Det arbeides med utformingen av et løpende rapporteringssystem for forskningsvirksomheten i helseforetakene.

Forskningsproduksjon

25 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Våge V, Gjesdal CG, Eide GE, Halse JI, Viste A

"Bone mineral density in females after jejunoileal bypass: a 25-year follow-upstudy."
Obes Surg. 2004;14(3):305-12

Eduard W, Omenaas E, Bakke PS, Douwes J, Heederik D

"Atopic and non-atopic asthma in a farming and a general population."
Am J Ind Med. 2004;46(4):396-9

Brøgger J, Bakke P, Eide GE, Johansen B, Andersen AR, Gulsvik A

"Trends in symptoms of obstructive lung disease in Norway."
Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(12):1416-22

Eduard W, Douwes J, Omenaas E, Heederik D

"Do farming exposures cause or prevent asthma? Results from a study of adultNorwegian farmers."
Thorax. 2004;59(5):381-6

Laxdal E, Eide GE, Wirsching J, Jenssen GL, Jonung T, Pedersen G, Amundsen SR, Dregelid E, Aune S

"Homocysteine levels, haemostatic risk factors and patency rates after endovascular treatment of the above-knee femoro-popliteal artery."
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;28(4):410-7

Plessen KJ, Wentzel-Larsen T, Hugdahl K, Feineigle P, Klein J, Staib LH, Leckman JF, Bansal R, Peterson BS

"Altered interhemispheric connectivity in individuals with Tourette's disorder."
Am J Psychiatry. 2004;161(11):2028-37

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

"Is birth weight related to lung function and asthma symptoms in Nordic-Baltic adults?"
Respir Med. 2004;98(7):611-8

Karlsdóttir A, Johannessen DC, Muren LP, Wentzel-Larsen T, Dahl O

"Acute morbidity related to treatment volume during 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer."
Radiother Oncol. 2004;71(1):43-53

Brogger J, Eagan T, Eide GE, Bakke P, Gulsvik A

"Bias in retrospective studies of trends in asthma incidence."
Eur Respir J. 2004;23(2):281-6

Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP

"Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease?"
Neurology. 2004;63(10):1908-11

- Torén K, Gislason T, Omenaas E, Jögi R, Forsberg B, Nyström L, Olin AC, Svanes C, Janson C, RHINE Group
 "A prospective study of asthma incidence and its predictors: the RHINE study."
 Eur Respir J. 2004;24(6):942-6
- Vetthus M, Søreide O, Eide GE, Solhaug JH, Nesvik I, Søndena K
 "Pain and quality of life in patients with symptomatic, non-complicated gallbladderstones: results of a randomized controlled trial."
 Scand J Gastroenterol. 2004;39(3):270-6
- Onarheim H, Vindenes HA
 "[Hospital admissions for burns]"
 Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(16):2130-2
- Laxdal E, Eide GE, Amundsen SR, Dregelid EB, Pedersen G, Jonung T, Aune S
 "Homocysteine levels, haemostatic risk factors and restenosis after carotidthrombendarterectomy."
 Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;28(3):323-8
- Larsen A, Hovdenak N, Karlsdóttir A, Wentzel-Larsen T, Dahl O, Fagerhol MK
 "Faecal calprotectin and lactoferrin as markers of acute radiation proctitis: a pilot study of eight stool markers."
 Scand J Gastroenterol. 2004;39(11):1113-8
- Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandström T, Jorup C, Welte T
 "Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dosesalmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma."
 Curr Med Res Opin. 2004;20(2):225-40
- Svanes C, Omenaas E, Jarvis D, Chinn S, Gulsvik A, Burney P
 "Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey."
 Thorax. 2004;59(4):295-302
- Welle I, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS
 "Pulmonary gas exchange and educational level: a community study."
 Eur Respir J. 2004;23(4):583-8
- Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS
 "Remission of respiratory symptoms by smoking and occupational exposure in a cohort study."
 Eur Respir J. 2004;23(4):589-94
- Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Olin AC, Jögi R, Jensen EJ, Lindberg E, Björnsson E, Franklin K, Janson C, Gulsvik A, Laerum B, Svanes C, Torén K, Tunsäter A, Lillienberg L, Gislason D, Blöndal T, Björnsdóttir US, Jörundsdóttir KB, Talvik R, Forsberg B, Franklin K, Lundbäck B, Söderberg M, Ledin MC, Boman G, Norbäck D, Wieslander G, Spetz-Nyström U, Cashelunge KS, Rydén E, RHINE Study Group
 "Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms."
 Eur Respir J. 2004;24(1):116-21
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh-Sørensen P
 "The rate of cognitive decline in Parkinson disease."
 Arch Neurol. 2004;61(12):1906-11
- Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS
 "The effect of educational level on the incidence of asthma and respiratory symptoms."
 Respir Med. 2004;98(8):730-6
- Graue M, Wentzel-Larsen T, Bru E, Hanestad BR, Søvik O
 "The coping styles of adolescents with type 1 diabetes are associated with degree of metabolic control."
 Diabetes Care. 2004;27(6):1313-7
- Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Carlsen KH, Bakke P
 "Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study."
 Acta Paediatr. 2004;93(10):1294-300
- Franklin KA, Gislason T, Omenaas E, Jögi R, Jensen EJ, Lindberg E, Gunnbjörnsdóttir M, Nyström L, Laerum BN, Björnsson E, Torén K, Janson C
 "The influence of active and passive smoking on habitual snoring."
 Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(7):799-803

15 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Rynning Marit

"En modell for et usikkerhetsbudsjett med klinisk-kjemiske analyser"
Hovedfagsoppgave i helsefag, Univ i Bergen

Nortvedt, MW. Hanssen, TA. Lygren, H. Wahl, A.

"Metodisk mangfold. Kritikken mot evidensbasert sykepleie- debatt eller akademisk øvelse?"
Sykepleien 2004: 15: 62-63

Alvsvåg Herdis & Førland Oddvar

"Nytutdannede sykepleiere sitt syn på sykepleierutdanningen i lys av erfaringer som yrkesaktive"
Paper til konferansen: Kunnskap i bevegelse - nye utfordringer for utdanning og forskning, Kristiansand 10.-11. mars 2004.

Telset Beate

"Behandling av arveditær hemakromatose - fullblodstaping eller erytrocyttafarese"
Hovedfagsoppgave i helsefag, avd. RAB-fag, ISF, UiB

Duelien T Eagan T Eide GE Gulsvik A & Bakke P

"Indoor climate and respiratory symptoms and asthma in a general population sample"
ATS 2004 in Orlando, A26, poster 716.

Eide Geir Egil & Heuch Ivar

"Average attributable fractions: A coherent theory for apportioning attributable fractions in populations and exposed subpopulations."
XXII International Biometric Conference, Cairns, Australia, 16 July 2004.

Skaug K Eide GE & Gulsvik

"Terminal Pharmacological Treatment of Lung Cancer of Hospitalized and Non-Hospitalized Patients."
ATS 23 May 2004 in Orlando, A27, poster 603

Finsnes F, Omenaas E, Eide GE, Gulsvik A.

"The clinical utility of exhaled nitric oxide in asthma, the first 1000 patients"
Eur Respir J 2004; 24 (suppl 48): 304s.

Abrahamsen JF, Wentzel-Larsen T, Bruserud O

"Autologous transplantation: the viable transplanted CD34(+) cell dose measured post-thaw does not predict engraftment kinetics better than the total CD34(+) cell dose measured pre-freeze in patients that receive more than 2 x 10(6) CD34(+) cells/kg"
CYTOTHERAPY 6 (4): 356-362 AUG 2004

Svanes C, Real FG Kony S, Leynaert B, Jarvis D, Zemp E, Janson C, Neukirch F, Omenaas E

"Irregular menstruation is associated with reduced lung function in women"
Eur Respir J 2004; 24 (suppl 48): 655s

Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A

"Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a Western Norwegian community - a comparison of spirometric disease criteria"
Eur Respir J 2004;24:358s

Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A

"Prevalence and risk factors fo spirometric defined chronic obstructive pulmonary disease in a Norwegian community"
Eur Respir J 2004;24:358s.

Lehmann, Sverre; Bakke, Per S.; Eide, Geir E.; Humerfelt, Sjur; Gulsvik, Amund

"Amund Predictors of salbutamol bronchodilator response in a middle aged and elderly general population"
European Respiratory Journal 24, Suppl. 48, Sept. 2004. [P1745]. Abstract of poster, ERS 14th Annual Congress, Glasgow

Eagan, Tomas M. L.; Duelien, Trude; Eide, Geir E.; Gulsvik, Amund & Bakke Per S.

"The adjusted attributable fraction of adult asthma and respiratory symptoms due to environmental tobacco smoke in childhood"
European Respiratory Journal 24, Suppl.48 Sept. 2004, [277] Abstract of oral presentation,ERS 14th Annual Congress, Glasgow

Duelien, Trude; Eagan, Tomas M. L.; Eide, Geir E.; Gulsvik, Amund & Bakke, Per S

"Environmental tobacco smoke in childhood and incidence of adult asthma"
European Respiratory Journal 24 Suppl. 48 Sept. 2004, [P3114] Abstract of poster, ERS 14th Annual Congress, Glasgow

5 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til funksjonen:

Brøgger J

"Long term trends in asthma in Oslo, Norway; survey methods, symptoms and diagnosis"

Mai 2004

Hollund BE

"Healthy Hairdressers? Airway symptoms and allergy among female hairdressers"

August 2004

Eagan TML

"Incidence and remission of asthma and respiratory symptoms in adults. The Hordaland County Cohort study"

Oktober 2004

Wendelbo Ø

"risk of infections in hospitalized patients receiving intensive chemotherapy for hematologic malignancies; immunological characterization, microbiological studies and possible effects of infections on leukemic cells"

November 2004

Nedrebø BG

"Graves disease and hypothyroidism with emphasis on treatment, homocysteine and B-vitamins"

Mai 2004

4 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Jan Erik Nordrehaug

"Akutt behandling og oppfølging ved akutt hjerteinfarkt"

Elin Hanna Laxdal

"Restenoser og reokklusjoner etter karkirurgiske inngrep: en prospektiv studie av sero og rheologiske faktorer hos karkirurgiske pasienter og deres betydning for langtidsresultater etter karkirurgiske inngrep"

Knut Skaug

"Lungekreft på Haugalandet"

Oddvar Førland

"Yrkesløp og yrkesverdier for sykepleiere i Helse Vest-området"

Regionalt kompetansesenter RK-HB2:

Kompetansesenter for lindrende behandling (sammen med Haraldsplass diakonale sykehus)

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

Kompetansesenter i lindrende behandling (KLB) skal være et ressurscenter for lindrende behandling og omsorg ved livets slutt for primær- og spesialisthelsetjenesten i hele Helseregion Vest.

KLB ble opprettet 01.01.2001 over Nasjonal kreftplan. Fra 01.01.04 er senteret videreført som en integrert del av den ordinære virksomheten i Helse Vest.

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

KLB arbeider for at grunnleggende palliasjon skal beherskes av alle som gir behandling, pleie og omsorg til alvorlig syke og døende. Det spesialiserte tilbudet i palliasjon skal ha høy kvalitet. Vi arbeider også for en god organisering av lindrende behandling i regionen, med vekt på samarbeid, samhandling og helhetlige behandlingsskjeder.

For ytterligere informasjon, se <http://www.helse-bergen.no/lindrendebehandling/>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Kompetansesenter i lindrende behandling (KLB) skal ikke drive direkte pasientrettet virksomhet, men være et ressurscenter for helsepersonell. Viktige oppgaver er rådgiving og veiledning til sykehus og primærhelsetjenesten. I 2004 hadde vi mange henvendelser om enkeltpasienter og ga pasientnær opplæring. Lege fra KLB hadde konsulentfunksjon ved Sunniva sengepost, HDS. Flere medarbeidere arbeidet med tilrettelegging av pleie i hjemmet og samarbeid sykehus/primærhelsetjenesten.

Utdanning av helsepersonell:

I 2004 hadde vi 250 undervisningsoppdrag med til sammen ca 7300 deltakere: ved grunn- og videreutdanningene, internundervisning, fagdager, seminarer og kurs. 17 kommuner deltok i 2004 på KLBs "kurspakke". Ellers har vi hatt et årskurs i Bergen kommune, et fastlegekurs og et nordisk spesialistkurs i palliativ medisin. Vi har deltatt i planarbeid ved videreutdanningene, og har fortsatt vært medansvarlig for videreutdanning i lindrende behandling ved Høgskulen i Sogn og Fjordane.

Forskning:

Kliniske studier: Strålebehandling av spyttkjertler ved ALS; Ketamin som adjuvans til morfin (dr.gradsprosjekt); Nasjonal smerteprevalensstudie; Pasienterfaringer med symptomregistrering; to samarbeidsprosjekt i sykehjemsmedisin.
Fagutviklingsprosjekter: Systematisk symptomregistrering (ESAS) i Helse Vest; Utarbeidelse av mal for individuell plan; Etterlattemappe.
KLB deltok i 2004 i fire nasjonale arbeidsgrupper for retningslinjer/metodevurdering innenfor smertebehandling/palliasjon.

Undervisning av pasienter og pårørende:

KLB skal først og fremst være et ressurscenter for helsepersonell, men vi hadde i 2004 også

8 undervisningstimer for pasienter, pårørende og publikum, med til sammen ca 200 deltakere. Dette inkluderte foredrag i pasientforeninger og på åpne møter for publikum, samt undervisning til lærere i grunnskolen. En av våre ansatte ble intervjuet i lokalradioen. I tillegg til dette kommer opplæring av pasienter og pårørende i hjemmet.

Nøkkeltall 2004

- 5,8 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Aktiviteten i kompetansesenteret har vært høy, med en økning i antall registrerte henvendelser. Høsten 2004 arrangerte KLB den første regionsamling i palliasjon i Helseregion Vest, med 80 deltakere. Tilbakemeldingene viser at denne tverrfaglige samlingen var nyttig for å få en felles plattform for det palliative arbeidet. Fra 2005 etableres det et palliativt team i Helse Stavanger, og det foreligger planer for palliativt team (enhet) også i Helse Fonna og Helse Førde.

Arbeidet mot kommunene er fortsatt viktig. I 2004 har KLB i samarbeid med helseforetakene og Kreftforeningen startet prosessen med formalisering av kompetansenettverk for ressurspsykepleiere i kreftomsorg og lindrende behandling i alle de fire helseforetaksområdene. Vi er også involvert i planarbeid for palliative enheter på sykehjem, og i samarbeidsprosjekt for pasientflyt mellom nivåene.

KLB har gitt innspill til ny regional kreftplan, og har deltatt i flere nasjonale og nordiske nettverk og arbeidsgrupper.

Forskningsproduksjon

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Husebø BS, Husebø S
"[Ethical end-of-life decision making in nursing homes]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(22):2926-7

Bell RF, Kalso E
"Is intranasal ketamine an appropriate treatment for chronic non-cancer breakthroughpain?"
Pain. 2004;108(1-2):1-2

23 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E
"Perioperative ketamine for acute postoperative pain. A quantitative and qualitative systematic review. (Cochrane review)."
World Institute of Pain Congress, Barcelona 2004

Bell RF, Liem AL
"Perkutan cervical cordotomi: en kasuistikk."
NAForum 17 (2): 20-21 2004

Eriksson S, Haugen DF
"Med bedret livskvalitet som mål. Innføring av systematisk symptomregistrering i lindrende behandling i Helseregion Vest ved hjelp av ESAS-skjema."
Sykepleiefaglig symposium Helse Bergen 2004

Eriksson S, Haugen DF
"Innføring av systematisk symptomregistrering i lindrende behandling i et større geografisk område. Hva skal til for å lykkes?"
SLB jubileumskonferanse Trondheim 2004

Ersland AL, Rønnevik EN
"Gledeleg nytt! - Palliativ eining i Helse Fonna."
Fonna Nytt 02: 20-22 2004

Ersland AL, Rønnevik EN
"Kompetansesenteret i lindrende behandling (KLB) Helse Vest."
Fonna Nytt 02: 23-25 2004

Ersland AL
"Etablering av kompetansenettverk i palliasjon i Helse Fonna, Helseregion Vest."
SLB jubileumskonferanse, Trondheim 2004

Hauken MA
"Lindrende behandling i primærhelsetjenesten - et utviklings- og samarbeidsprosjekt."
Felles krefter 6:10 2004

Haugen DF
"Utdanning i palliativ medisin for norske leger"
Onkologisk Forum Oslo 2004

Haugen DF
"Standard for palliasjon"
SLB jubileumskonferanse, Trondheim 2004

Haugen DF
"Nordisk spesialistkurs i palliativ medisin"
Onkonytt 3: 26-27 2004

Haugen DF
"Standard for palliasjon"
Onkonytt 3: 27 2004

Haugen DF, Eriksson S, Myhre A
"Kompetansesenter i lindrende behandling Helseregion Vest. Erfaringer fra to år med nettverksmodell."
7. Nordiske Kongress for Palliativ Vård, Århus 2004

Haugen DF, Engstrand P, Paulsen Ø, Jordhøy MS, Wist E, Kaasa S, Hessling SE, Kristiansen B
"Norsk Standard for palliasjon"
7. Nordiske Kongress for Palliativ Vård, Århus 2004

Haugen DF, Eriksson S
"Systematisk symptomregistrering i lindrende behandling i Helseregion Vest, Norge"
7. Nordiske Kongress for Palliativ Vård, Århus 2004

Husebø BS, Husebø S
"Old and given up for dying? - Palliative Care Units in Nursing Homes."
Illness, Loss and Crisis 1: 75-89 2004

Hyttel A, Åkra T
"Finnes det andre former for lindrende behandling i India enn Mor Teresas klinikk i Calcutta."
Kreftsykepleie 1: 16-19 2004

Indrebø KL, Espeseth R, Sande U, Bruland SM, Vatne AJ, Stavang E, Gåsadal R, Aarflot ÅH
"Eit verdig tilbud om lindrende behandling og pleie i heimen, er det realistisk? Erfaringar får Kirurgisk avdeling A Førde Sentralsjukehus."
SISte nytt 1: 11-14 2004

Leikersfeldt G, Holli K, Edenbrandt CM, Haugen DF, Sigurdardottir V
"Nordic Specialist Course in Palliative Medicine. A joint venture between the Associations for Palliative Medicine in the Nordic Countries."
7. Nordiske Kongress for Palliativ Vård, Århus 2004

Rosland JH, Haugen DF, Husebø BS, Kaasa S
"Palliasjon i Norge"
Omsorg 2: 21-27 2004

Bell RF, Eccleston C, Kalso E
"Controlled clinical trials in cancer pain. How controlled can they be?"
EAPC Research Forum, Stresa 2004

Haugen DF, Myhre A
"Årsrapport 2003 Kompetansesenter i lindrende behandling Helseregion Vest"
Bergen 2004

Pongo M
"Bruk av cannabinoider i palliativ medisin"
Særoppgave i medisinstudiet, Universitetet i Bergen 2004

6 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

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

Bell RF
"Evidence-based medicine and pain treatment. NMDA-receptor antagonists in the treatment of intractable pain."

Haugen DF
"Systematisk symptomregistrering i lindrende behandling, Helseregion Vest"

Haugen DF
"Pasienters og pårørendes opplevelse av systematisk symptomregistrering"

Sigurdardottir KR
"Registrering av plagsomme symptomer hos pasienter innlagt ved medisinske sengeposter, Haukeland Universitetssjukehus"

Haugen DF
"SP2004 Nasjonal smerteprevalensstudie"

Regionalt kompetansesenter RK-HB1:

Kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri

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

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

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

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

For ytterligere informasjon, se <http://www.forensic.no/>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Utdanning av helsepersonell:

Ansatte ved kompetansesenteret har foretatt undervisning og veiledning, internt og eksternt i Helseregion Vest, og undervist ved landsomfattende, kompetansegivende kurs innen våre fagfelt. Tre psykologspesialister godkjent.

Av større prosjekter/arrangement kan nevnes:

- Etablert en etter- /videreutdanning i aggresjonsproblematikk (EVIA). Samarbeid med HiB.
- Avholdt en internasjonal konferanse om behandling av psykopati (BICTP 2004, www.bictp2004.org).

Forskning:

Oversettelse og utvikling av ulike kartleggingsverktøy til bruk på domfelte; blant annet OASys,. Videreføring av et post.doc-prosjekt bestående av tre studier innen fengselspsykiatri. Tilrettelegging av data ved sikkerhetsavdelingen til bruk for forskning, som data fra vurderingsinstrumentene HCR-20, PCL-R og registreringsskjemaet SOAS. To pågående doktorgradsprosjekter ved Det medisinske fakultet og Det juridiske fakultet, samt to juridiske bokprosjekter innen feltet rettspsykiatri.

Nøkkeltall 2004

- 16 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det har i 2004 ikke vært større kvalitative eller kvantitative endringer i aktivitet i forhold til år 2003. Noen fagfolk har sluttet sitt engasjement ved senteret etter avsluttet prosjekt. Til gjengjeld har andre forskere kommet til:

- Prosjektet: Ung Risk-seksuelle overgrep – V27
- Tilbud om sinnemestring for menn
- Sakkyndig team for ADHD ble knyttet til Kompetansesenteret

Kompetansesenteret stod i november som arrangør og vertskap for konferansen: The Bergen International on the Treatment of Psychopathy. Deltakerantall: 250 fra hele verden. Foreleserne var topp internasjonale fagfolk i feltet. Konferansen fikk svært god evaluering fra deltakerne. Konferansen var godkjent som kompetansegivende, fra Norsk Psykologforening og Den Norske Lægeforening.

Kompetansesenteret avholdt også et C-kurs innen rettspsykiatri.

Det har generelt vært stor aktivitet innen fagfeltet rettspsykiatri, av ansatte på Kompetansesenteret.

Forskningsproduksjon

3 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Hansen AL, Johnsen BH, Sollers JJ, Stenvik K, Thayer JF
 "Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: the effects of training and detraining."
 Eur J Appl Physiol. 2004

Høyersten JG
 "[The berserks--what was wrong with them?]"
 Tidsskr Nor Lægeforen. 2004;124(24):3247-50

Langeveld H, Melhus H
 "[Are psychiatric disorders identified and treated by in-prison health services?]"
 Tidsskr Nor Lægeforen. 2004;124(16):2094-7

9 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Urheim R, Jakobsen D og Rasmussen K
 "'PCL-R factor structure among patients in Norwegian psychiatric maximum security units – support for the three-faceted hierarchical model'"
 Poster - The Bergen International Conference on the Treatment of Psychopathy, Nov 2004.

Urheim R og Jakobsen D
 "'Dimensions of inpatient aggressive behaviour in a security ward: What is being "predicted?"'"
 "HCR-20 Review and annotated bibliography" nettsadresse: <http://www.sfu.ca/psychology/groups/faculty/hart/violink.htm>

Høyersten JG
 "'Islingesagaene- psykologisk enfold eller mangfold?"'"
 Edda 2/2004;107-117

Høyersten JG
 "'The Berserks –what was wrong with them?"'"
 Foredrag - The Bergen International Conference on the Treatment of Psychopathy, Nov 2004.

Hansen AL et al.
 "'Hjertefrekvensvariabilitet: En lovende tilnærming til studiet av psykologiske prosesser.'"'
 Tidsskrift for norsk psykologforening.

Hansen AL
 "'The influence of heart rate variability in the regulation of attentional and memory processes.'"'
 International Applied Military Psychology Symposium, 24. - 28.mai, Akershus Fortress, Oslo

Hansen AL et al.
 "'Scores on the Psychopathy Checklist-Revised predicts cognitive function and heart rate variability.'"'
 Poster - The Bergen International Conference on the Treatment of Psychopathy, Nov 2004, Bergen.

Hansen AL Bakke L.
 "'Har omega 3 innflytelse på hjerteratevariabilitet?"'"
 Foredrag PsyGutnet, 29.11-01.12, Geilo.

Hansen AL et al.
"Relationship between Psychopathy Checklist-Revised and MMPI-2."
Forskning ved Institutt for samfunnspsykologi 2004, SAS Bryggen, Bergen.

19 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Urheim R, Jakobsen D
"Med utgangspunkt i registrerte aggressive episoder ved sikkerhetsavdelingen over en 15-års periode, analysere faktorer som har påvirket aggresjonsfrekvens og mønster."

Urheim R, Jakobsen D, Hoff HA
"Beskrive normer og kjennetegn ved PCL-skåringer av pasienter som har vært innlagt ved sikkerhetsavdelingen"

Urheim R, Jakobsen D, Hoff HA, Hauso T, Nykrem M
"Prediktive egenskaper ved variasjoner i C- og R-ledd innen ulike korttidsrammer med henblikk på aggressiv atferd"

Urheim R, Jakobsen D
"Validering av alvorlighetskala (Visual Analog Scale) ved SOAS-registrering av aggressive pasienter"

Urheim R, Jakobsen D, Hoff HA, Hauso T, Nykrem M
"Klassifisering av aggressive episoder hos pasienter ved sikkerhetsavdelingen"

Abrahamsen R & Berg AO
"Epidemiological and qualitative study of mental health treatment among immigrants and refugees"

Mathiesen EF
"Aktivitet, livskvalitet og psykisk helse i norsk sikkerhetspsykiatri"

Mathiesen EF
"Livskvalitet og personlighet – hos normalbefolkning"

Birkenfeldt BS
"Doktorgrad (dr.jur) – " Forholdsmessighet, forsvarlighetskriterier ved tvangsbehandling av pasienter under tvungent psykisk helsevern"

Olsen GJ
"Livskvalitet i fengsel"

Hognerud IL
"Bokprosjekt (jus) "Fare for forvaring" (Fagbokforlaget)"

Gullbrå T
"Bokprosjekt (jus) "Dømt til behandling" (Fagbokforlaget)"

Nome S
"Doktorgrad (dr.med) – " The Burden of mental Health - Bruk av statistiske og epidemiologiske metoder i psykisk helsevern"

Høyersten JG
"Artikkelprosjekt - "Skjønnlitteratur som pedagogisk element i psykiatriutdannelsen" Tiltent Tidsskr. Nor Lægefor"

Hansen AL
"Artikkelprosjekt – "Facets on PCL-R predicts heart rate variability and cognitive functions"

Hansen AL
"Artikkelprosjekt – "PCL-R and MMPI-2"

Hansen AL
"Psykopati og emosjonsprosessering"

Hansen AL
"Omega 3 og hjerteratevariabilitet"

Regionalt kompetansesenter RK-HB5:

Kompetansesenter i sykehus hygiene

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

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

For mer informasjon, se <http://www.helse-bergen.no/avd/kompsykehus hygiene/>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

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

Utdanning av helsepersonell:

Undervisningstimer i grunnutdanning for legestudenter, sykepleiere, fysioterapeuter og vernepleiere
Bidrar i 6 videreutdanningskurs for leger
Bidrar med undervisning i videreutdanning av spesialsykepleiere og spesialfysioterapeuter, uroterapeuter
Flere internkurs for helsepersonell
2 eksterne kurs for pleiepersonell i kommunehelsetjenesten
2 regionmøter i sykehus hygiene

Forskning:

Forskning på antibiotikaresistente bakterier i forskningsgruppe ved Indremedisinsk institutt. Forskning på infeksjoner i sykehjem i samarbeid med Folkehelseinstituttet. Forskning om antibiotikaresistente stafylokokker.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Har bidratt med smittevernopplysning rettet mot publikum i aviser, TV og radio. Prosjektundervisning om håndhygiene for skoleklasse.

Nøkkeltall 2004

- 5 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Aktivitetsøkning skyldes at senteret for første gang har hatt full driftsstøtte.

Forskningsproduksjon

4 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Jureen R, Mohn SC, Harthug S, Haarr L, Langeland N
"Role of penicillin-binding protein 5 C-terminal amino acid substitutions in conferring ampicillin resistance in Norwegian clinical strains of *Enterococcus faecium*."
APMIS. 2004;112(4-5):291-8

Mohn SC, Ulvik A, Jureen R, Willems RJ, Top J, Leavis H, Harthug S, Langeland N
"Duplex real-time PCR assay for rapid detection of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium*."
Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(2):556-60

Jureen R, Harthug S, Sørnes S, Digranes A, Willems RJ, Langeland N
"Comparative analysis of amplified fragment length polymorphism and pulsed field gel electrophoresis in a hospital outbreak and subsequent endemicity of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium*."
FEMS Immunol Med Microbiol. 2004;40(1):33-9

Blomberg B, Mwakagile DS, Urassa WK, Maselle SY, Mashurano M, Digranes A, Harthug S, Langeland N
"Surveillance of antimicrobial resistance at a tertiary hospital in Tanzania."
BMC Public Health. 2004;4(1):45

7 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Hilsen RM, Dalheim A, Harthug S.
"10 års erfaring med repeterte prevalensundersøkelser ved Haukeland universitetssykehus"
Norsk forum for sykehushygiene, Tromsø 2004

Fylkesnes SI, Akselsen PE, Harthug S, Kindingstad L, Wiker H.
"Utbrudd med ampicillinresistent og høygradig gentamycinresistent *Enterococcus faecium* ved Haukeland universitetssykehus 2004"
Norsk forum for sykehushygiene, Tromsø 2004

Harthug S
"MRSA-stammer med mulighet for å spre seg innen sykehus og i befolkningen - representerer disse en trussel i Norge?"
Nordiske Kongress for anestes- og intensivsykepleiere, Stavanger 2004

Fylkesnes SI, Harthug S, Dalheim A, Kindingstad L, Wiker J.
"MRSA i Hordaland 1994-2004"
Norsk forum for sykehushygiene, Tromsø 2004

Nyfeldt D, Herud T.
"Hendenes betydning ved infeksjonsspredning og forebygging av infeksjoner i sykehjem"
Norsk forum for sykehushygiene, Tromsø 2004

Heggelund A, Ryen T, Rykkje L, Herud T.
"Bedre håndhygiene"
Symposium 2004, Bergen

Wiker HG
"Forekomst av methicillin-resistente gule stafylokokker på Vestlandet i perioden 1992 – 2004"
Årskonferansen ved , Folkehelseinstituttet, Oslo, desember 2004.

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til funksjonen:

Jureen R
"Ampicillin- and high-level gentamicin-resistant enterococci in hospitalised patients in Norway"
September 2004

4 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Harthug S
"Behandling av impetigo"

Koch AM
"Infeksjoner i sykehjem"

Harthug S
"MRSA-utbrudd i kommunehelsetjenesten"

Wiker H
"MRSA i Hordaland 1992-2004"

Faglige retningslinjer

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

Kvalitetsregistre

Infeksjonsregistrering - sykehusinfeksjoner, etablert i 2003

Referansegruppe

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

Regionalt kompetansesenter RK-HS7:

Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)

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

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

For ytterligere informasjon, se <http://www.rakos-helsevest.no>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Stavangers fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Ingen. Ikke pasientrettet virksomhet

Utdanning av helsepersonell:

Ingen. Ikke direkte utdanningsrettet virksomhet.

RAKOS er involvert i 6 fagutviklingsprosjekter som omfatter utvikling av opplæringsprogram for helsepersonell.

Forskning:

Er involvert i 8 nye vitenskapelige arbeider.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Ingen. Ikke pasientrettet / utdanningsrettet virksomhet.

Nøkkeltall 2004

- 2 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Bedre kompetanse innen prosjektutvikling har medført at fagutviklingsprosjekter som startes er stadig mer omfattende. Dette medfører at færre men større prosjekter støttes.

Forskningsproduksjon

7 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Klaussen, Hanne
"Prehospital behandling av brystmerter"

Heltne, Jon Kenneth
"Kapnograf, nyttig verktøy?"

Heltne, Jon Kenneth
"Defibrillering med alternativ elektrodeplassing"

Klausen, Hanne
"Prehospital syrebasebalanse under hjertestans"

Lexow, Kristian
"Oppdatering og dataregistrering av prehospital hjertestans etter Ustein malen"

Rehn, Marius
"Effektiv traumealarm"

Krüger, Andreas
"Registrering av traumedødsfall 94-04"

Nasjonalt kompetansesenter og landsfunksjon NK-HB3:

Nasjonalt kompetansesenter i hyperbarmedisin og landsfunksjon i elektiv hyperbarmedisinsk behandling

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

Avdelingen har en nasjonal kompetansefunksjon i hyperbarmedisin, dvs. innen dykking og akutte samt elektive sykdommer og skader som har nytte av hyperbar oksygenbehandling. Vi deltar i utredning av Nordsjødykkere i samarbeid med Nevrologisk avdeling, ØNH-avdelingen og Røntgenavdelingen. Vi har en kontinuerlig vaktordning med 5 dykkeleger i vaktskift i tillegg til ca 20 anestesisykepleiere og 10 anestesileger som deltar i behandling av intensivpasienter i flermannskammer på Haakonssvern orlogsstasjon. Vi behandler årlig 40 - 50 dykkere med trykkfallsyke i samarbeid med Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus.

Landsfunksjonen i elektiv behandling behandler ca 150 pasienter i enmannskamre lokalisert på Haukeland Universitetssykehus. Indikasjonene er stråleskader i hode/hals, blære og tarm, kroniske osteomyelitter og noen kroniske fotsår hos pasienter med nevropati og mikroangiopati. Vi har kursvirkosomhet for leger, sykepleiere, dykkere og har en rekke forskningsprosjekter

For mer informasjon, se

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

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

150 pasienter har fått en eller to behandlingsserier med hyperbar oksygenbehandling i enmannskamre ved sykehuset. Pasientene prioriteres fra venteliste som i øyeblikket er maks 6 måneder. De fleste innkvarteres på Haukeland hotell. De henvises fra spesialister i onkologi, gastromedisin, Kjevekirurgi og ØNH-avdelingen, samt kvinnesykdommer. De får på forhånd tilsendt utfyllende informasjon om behandlingen, og konsultasjoner (minimum 3) og mikrosirkulasjonsundersøkelser utføres før behandling og som kontroll.

Utdanning av helsepersonell:

Seksjonen har undervisning i dykkefysiologi til prekliniske studenter, i dykkemedisin i kliniske terminer, samt på etterutdanningskurs for leger, fysioterapeuter, sykepleiere og stråleterapeuter. Vi deltar på internasjonale kongresser med innlegg.

Forskning:

Kartlegging av korttids- og langtids effekter av dykking på nervesystemet, lungefunksjon og hørsel/balanse, og tilgrunnliggende mekanismer for slike effekter.

Stråleskadet tarm, - samarbeidsprosjekt med Rikshospitalet.

Stråle skadet tarm, en pilotstudie på HS.

Oksygentensjon, reproducerbarhet i metode

Microsirkulasjon i hud, gingiva og tann-pulpa hos pasienter etter bestråling og hyperbar oksygenbehandling ved cancer i hode hals regionen.

Effekt av HBO på postoperativt ødem.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Undervisning av pasienter og pårørende skjer i forbindelse med hyperbar oksygenbehandling av kroniske sår.

Nøkkeltall 2004

- 8,98 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 17 fra Helse Sør
 - 70 fra Helse Vest
 - 40 fra Helse Øst
 - 21 fra Helse Midt-Norge
 - 12 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Aktiviteten er noe større i 2004 enn året før, og ligger på forventet nivå med full drift i 4 enmannskamre. Ventelistene har i gjort en betydelig ekstrainsats for å få ned med i perioder å behandle 20 pasienter daglig med betydelig overtid. Antallet behandlede dykkere er omtrent som foregående år, men med en økning av antallet innaskjærs yrkesdykkere med trykkfallssyke. For dykkere med trykkfallssyke har vi en regional funksjon for Helse Vest og Helse Midt-Norge. Tallene for akuttbehandling av dykkere er derfor ikke tatt med i nøkkeltallene.

Forskningsproduksjon

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Evanger K, Haugen OH, Irgens A, Aanderud L, Thorsen E
"Ocular refractive changes in patients receiving hyperbaric oxygen administered by oronasal mask or hood."
Acta Ophthalmol Scand. 2004;82(4):449-53

Risberg J, Englund M, Aanderud L, Eftedal O, Flook V, Thorsen E
"Venous gas embolism in chamber attendants after hyperbaric exposure."
Undersea Hyperb Med. 2004;31(4):417-29

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Thorsen E et al
"Helsestatus hos tidligere nordsjødykkere"
Rapport Helsedepartementet desember 2004

2 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Hovdenak N
"Hyperbar oksygenbehandling ved kronisk stråleskadet tarm, Pilotstudie"

Vaagbø
"Reproduserbarhet ved måling av transkutan oksygentensjon. Metodestudie"

Faglige retningslinjer

Metodebok Seksjon for hyperbarmedisin, 2000

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB1:

Helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom)

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

Å monitorere og videreutvikle medisinsk nødmeldetjeneste. Dette gjøres gjennom deltakelse i andres prosjekter, og drift av egne prosjekter

For mer informasjon, se <http://www.kokom.no/>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Utdanning av helsepersonell:

Utdanning skjer i form av innlegg på møter og konferanser, dels knyttet til prosjektene og dels ved invitasjon. Flere av prosjektene våre er spesifikt rettet mot utdanning, spesielt etterutdanning

Forskning:

Skjer gjennom arbeidet med utvikling og testing av ulike løsninger for teknisk kommunikasjonsutstyr, i stor grad knyttet til prosjektene.

(Helseradionettet, Opprinnelsesmarkering mv)

Undervisning av pasienter og pårørende:

Noen prosjekter har rettet seg mot dette f.eks. ved utarbeidelse av video til bruk i skoleverket etc.

Nøkkeltall 2004

- 4,6 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det var en utfordring i 2004 at tildeling av prosjektmidler kom veldig sent. I 2004 har vi inngått samarbeid f.eks. SINTEF i konkret prosjekt.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HS12:

Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser

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

Offisielt åpnet 1. september 2004, og har derfor kun vært i aktivitet 1/3 av fjoråret. Første nasjonale kompetansesenteret tillagt Stavanger Universitetssykehus. Bemanning bestående av forskningssjef Jan Petter Larsen, daglig leder Kirsten Lode og administrativ koordinator Marit Sangvig.

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Stavangers fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

- * Utarbeider pasientregister for Parkinson-opererte
- * Utarbeider behandlingsplaner

Utdanning av helsepersonell:

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

Forskning:

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

Undervisning av pasienter og pårørende:

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

Nøkkeltall 2004

- 3 årsverk

Forskningsproduksjon

12 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Herlofson K, Lie SA, Arslan D, Larsen JP
"Mortality and Parkinson disease: A community based study."
Neurology. 2004;62(6):937-42

McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, Dickson D, Dubois B, Duda JE, Feldman H, Gauthier S, Halliday G, Lawlor B, Lippa C, Lopez OL, Carlos Machado J, O'Brien J, Playfer J, Reid W, International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB
"Dementia with Lewy bodies."
Lancet Neurol. 2004;3(1):19-28

Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP
"Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease?"
Neurology. 2004;63(10):1908-11

Alves G, Kurz M, Lie SA, Larsen JP

"Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression."
Mov Disord. 2004;19(9):1087-1092

Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, Zhang R, Bahra R

"A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease."
Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19(1):58-67

Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG

"Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies."
J Geriatr Psychiatry Neurol. 2004;17(3):164-71

Aarsland D, Ballard CG, Halliday G

"Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity?"
J Geriatr Psychiatry Neurol. 2004;17(3):137-45

Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R

"Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease."
N Engl J Med. 2004;351(24):2509-18

Skjerve A, Holsten F, Aarsland D, Bjorvatn B, Nygaard HA, Johansen IM

"Improvement in behavioral symptoms and advance of activity acrophase after short-term bright light treatment in severe dementia."
Psychiatry Clin Neurosci. 2004;58(4):343-7

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh-Sørensen P

"The rate of cognitive decline in Parkinson disease."
Arch Neurol. 2004;61(12):1906-11

Cormack F, Aarsland D, Ballard C, Tóvée MJ

"Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia."
Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19(4):371-7

O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firkbank M, Burn D, Aarsland D, McKeith IG

"Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies."
Arch Neurol. 2004;61(6):919-25

3 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Larsen JP

"Parkinson studien på Vestlandet og Aust Agder, PARKVEST"

Jan P. Larsen

"Parkinsonprosjektet i Stavanger"

Uwe Ehrt

"Depresjon ved Parkinsons sykdom"

Referansegruppe

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

Jan Petter Larsen (jpl@sir.no), Helse Vest

Kirsten Lode (kli@sir.no), Helse Vest

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

Steinar Vilming (Steinar.Vilming@ulleva.no), Helse Øst

Espen Dietrichs (espen.dietrichs@klinmed.uio.no), Helse Sør

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

Tone Beiske (abeiske@online.no), Helse Øst

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB10:

Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser

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

Nasjonalt Register for Leddproteser ble etablert i 1987 av Norsk Ortopedisk Forening, fordi det tidlig på 1980 tallet ble avdekket bruk av dårlige hofteproteser. Målsetningen er å oppdage dårlige proteser, sementer og teknikker så tidlig som mulig, samt å gi kunnskap om leddproteseepidemiologi. Registeret ble utvidet til å omfatte alle leddproteser fra 1994, korsbåndopererte fra 7.juni 2004 og hoftebruddopererte fra 1.1.2005. Registeret omfatter informasjon om mer en 100 000 hofteproteser, 24 000 proteser i kne og andre ledd og 700 korsbåndopererte. Både førstegangsoperasjon og bytte/fjerning av protese registreres. Registeret baserer seg på frivillighet fra norske ortopediske kirurger og har hittil hatt bedre rapportering enn Norsk pasientregister (NPR). Leddproteseregisteret mottar trolig rapport fra ca 95% av alle proteseoperasjoner i Norge. De tre registrene (leddproteser, korsbånd og hoftebrudd) utgjør hovedvirksomheten i Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.

For mer informasjon, se <http://www.haukeland.no/nrl>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

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

Utdanning av helsepersonell:

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

Undervisning og deltagelse i kurskomiteen ved obligatorisk kurs i protesekirurgi for ortopeder: 2 leger

Undervisning for medisinerstudenter ved UIB: 2 professorer i 20 % professorstilling tilknyttet kompetansesenteret.

Nettside. Årsrapport til deltagende kirurger. Sykehusvis årsrapport (70 sykehus). Undervisning ved kirurgisk høstmøte og etterutdanningskurs i samarbeid med ind.

Forskning:

Registerforskning vesentlig på hofteprotesers holdbarhet, dødelighet av hofteproteser, kobling av helseregistre for å se på risikofaktorer for hofteproteser, statistisk metode ved registerforskning, infeksjonsrisiko ved protesekirurgi og reoperasjonsrisiko. Publisert 6 vitenskapelige artikler publisert i 2005, ett lærebokkapittel og 29 abstrakt ved nasjonale og internasjonale møter.

Nøkkeltall 2004

- 4,5 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Startet opp med Nasjonalt korsbåndregister 6.6.2005 i samarbeid med Senter for Idrettsskedeforskning ved Idrettshøyskolen. Ansatt sekretær og IT-konsulent, begge i 50 % stilling. Fra 1.12.2004 ansatt sekretær i hoftebruddregisteret, og fra 1.1.2005 blir det ansatt 1,5 personer til for å drive hoftebruddregisteret (sekretær, statistiker og lege). Registreringsskjema og database er laget både for korsbånd og hoftebruddregisteret. Og registrering av hoftebrudd starter 1.1.2005.

Kompetansesenterets medarbeidere er nå samlokalisert i nye lokaler i Møllendalsbakken 11, og offisiell åpning av kompetansesenteret ble foretatt 17.november 2004.

Forskningsproduksjon

4 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Furnes O

"[Hip prostheses and cements]"

Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(18):2395

Lie SA, Havelin LI, Furnes ON, Engesaeter LB, Vollset SE

"Failure rates for 4762 revision total hip arthroplasties in the Norwegian Arthroplasty Register."

J Bone Joint Surg Br. 2004;86(4):504-9

Lie SA, Engesaeter LB, Havelin LI, Gjessing HK, Vollset SE

"Dependency issues in survival analyses of 55,782 primary hip replacements from 47,355 patients."

Stat Med. 2004;23(20):3227-40

Småbrekke A, Espehaug B, Havelin LI, Furnes O

"Operating time and survival of primary total hip replacements: an analysis of 31,745 primary cemented and uncemented total hip replacements from local hospitals reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-2001."

Acta Orthop Scand. 2004;75(5):524-32

32 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

36. Lie SA, Furnes O, Havelin LI, Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE.

"[The Norwegian Arthroplasty Register. Beneficial for the patients and the Norwegian health care system]."

The Norwegian Journal of Epidemiology 2004;14:57-63.

37. Havelin LI, Espehaug B, Furnes O, Engesaeter LB, Lie SA, Vollset SE.

"Register studies."

In: Pynset P, Fairbank J, Carr A, editors. Outcome Measures in Orthopaedics and Orthopaedic Trauma. London, England: Edward Arnold Ltd., 2004;41-53.

41. Aamodt A, Nordsletten L, Havelin LI, Indrekvam K, Utvåg SE, Hviding K.

"Documentation of hip prostheses used in Norway. A critical review of the literature from 1996-2000."

Acta Orthop Scand 2004;75 (6):663-676

Furnes O.

"Nasjonalt Register for Leddproteser."

Nyfødt medisinsk forum. Soria Moria, Oslo 19. februar 2004.

Furnes O.

"What the registers tell us"

Webcast, Trondheim 23. March 2004.

Engesaeter LB,

"The Norwegian orthopaedic implant register."

An international symposium on infection in orthopaedic surgery, Groningen, The Netherlands, 29. March 2004.

Furnes O.

"Mid-term results in the Norwegian registry"

Cemented hip meeting, Mallorca 16. - 17. April 2004

Furnes O

"The influence of age and diagnosis. Results of revision operations"

Cemented hip meeting, Mallorca 16. - 17. April 2004

34. Engesaeter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Vollset SM and Havelin L

"Systemic antibiotic prophylaxis in cemented total hip replacements. A study from the Norwegian Arthroplasty Register."

Norwegian American Orthopaedic Society, Oslo 14. May 2004

Hallan G, Furnes O

"Knee replacement in Norway"

Presented at knee meeting Oslo, June 2004

Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Vollset SE, Engesæter LB, Havelin LI.
 "Primary unicompartmental and cemented tricompartmental knee replacements. A comparison of failure mechanisms."
 Abstracts from the 52nd congress of the Nordic Orthopaedic Federation. Reykjavik, Iceland, 16. - 19. June 2004.

Espehaug B, Havelin LI, Furnes O, Engesæter LB
 "Cemented hip implants in the norwegian arthroplasty register 1987-2002"
 In: Abstracts from the 52nd congress of the Nordic Orthopaedic Federation. Reykjavik, Iceland, 16. - 19. June 2004

Engesæter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI
 "Antibiotic prophylaxis in cemented total hip replacements. A study from the Norwegian arthroplasty Register"
 In: Abstracts from the 52nd congress of the Nordic Orthopaedic Federation. Reykjavik, Iceland, 16. - 19. June 2004

Lie SA, Engesæter LB, Havelin LI, Furnes O, Vollset SE
 "A study of 4762 revision hip prostheses reported to the Norwegian Arthroplasty Register"
 European Hip Society Innsbruck 23.-26.6.2004

Lie SA, Engesæter LB, Havelin LI, Furnes O
 "Differences in early postoperative mortality after insertion of primary hip (THA) and knee prostheses (TKA) reported to the Norwegian Arthroplasty Register"
 Poster at European Hip Society Innsbruck 23.-26.6.2004

Espehaug B, Havelin LI, Furnes O, Engesæter LB
 "Cemented hip implants. The Norwegian Arthroplasty Register 1987-2002"
 European Hip Society Innsbruck 23.-26.6.2004

Furnes O
 "The Scandinavian registers-can they be compared?"
 Invited speaker at European Hip Society Innsbruck 23.-26.6.2004

Engesæter LB, Lie SA, Furnes O, Havelin LI
 "Antibiotic prophylaxis should be given both systemically and in cement in primary THA. A study from the Norwegian Arthroplasty Register"
 The Girdlestone Orthopaedic Society meeting, Athen 26. June 2004

Furnes O
 "Exeter survivaldata fra leddregisteret"
 Foredrag ved Exeterjubileet ved Martina Hansens Hospital 20. august 2004

Havelin LI, Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Engesæter LB, Vollset SE
 "Results of hip and knee prostheses in the Norwegian Arthroplasty Register"
 Professor Peter Herberts avskjedssymposium Göteborg august 2004

Hove LM, Lie SA, Furnes O
 "Joint arthroplasty in the hand and wrist. A report from the norwegian Arthroplasty Register"
 Hand surgery conference, Denmark, August 2004

Furnes O
 "Hip registers-the Scandinavian Perspective"
 Summer University, Edinburgh 1.-4. September 2004

Furnes O
 "Outcome following revision of TKA"
 Møte om revisjonsartroplastikk, Holmen fjordhotell 23.-24. September 2004

Furnes O
 "Revision of THR. What is the result in Norway"
 Møte om revisjonsartroplastikk, Holmen Fjordhotell 23.-24. September 2004

5 Apold H, Flugsrud G, Nordsletten L, Espehaug B, Havelin LI, Meyer H
 "Body mass index som risikofaktor for totalprotese i hoften ved diagnosene dysplasi, sequele etter Calve Legg Perthes sykdom og epiphysiolysis capitis femoris"
 Vitenskapelige forhandlinger. Høstmøtet i Norsk Kirurgisk forening 18.-22. oktober 2004

Furnes O, Lie SA, Engesæter LB, Hallan G, Havelin LI
 "Resultater for totalproteser i kne. Nasjonalt register for Leddproteser 1994-2003"
 Vitenskapelige forhandlinger. Høstmøtet i Norsk Kirurgisk forening 18.-22. oktober 2004

Arthursson A, Furnes O, Espehaug B, Havelin LI, Søreide JA
 "Kvalitetsvurdering av registrering av totale hofteproteser i Norsk Pasientregister (NPR)"
 Vitenskapelige forhandlinger. Høstmøtet i Norsk Kirurgisk forening 18.-22. oktober 2004

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

"Kvalitetsvurdering av datarapportering av totale hofteproteser ved Nasjonalt Register for leddproteser (NRL)"
Vitenskapelige forhandlinger. Høstmøtet i Norsk Kirurgisk forening 18.-22.oktober 2004

Espehaug B, Furnes O, Havelin LI, Engesæter LB, Vollset SE
"Rapportering til Nasjonalt register for leddproteser"
Vitenskapelige forhandlinger. Høstmøtet i Norsk Kirurgisk forening 18.-22.oktober 2004

Flugsrud GB, Espehaug B, Havelin LI, Nordsletten L, Engeland A, Meyer HE
"Effekten av kroppsmasseindeks på senere hofte-slitasje avhenger av alder ved måling"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk forening 18.-22.oktober 2004

Engesæter LB, Engesæter I, Lie SA, Furnes O, Vollset SE
"Gir neonatal hofteinstabilitet økt risiko for totalprotese i ung voksen alder?"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk forening 18.-22.oktober 2004

Furnes O
"Infeksjoner ved leddimplantat"
Forum for sykehushygiene. Tromsø 2.11.04

11 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Leif Ivar Havelin og Ove Furnes
"Nasjonalt Register for Leddproteser"

Engebretsen, Lars
"Korsbåndskirurgi i Norge"

Havelin LI, Hallan G
"Comparative RSA-study of two bone cements"

Furnes O.
"Nasjonalt hoftebruddregister"

Furnes O.
"Comparative study of two hip prostheses (Charnley vs.Spectron)"

Hallan G
"Wear of uncemented primary hip prostheses"

Nordsletten L
"risk of hip prostheses related to weight change"

Lie SA
"Mortality and revisionstudies in hip and knee replacement surgery"

Engesæter LB
"Does neonatal hip instability predict risk for hip replacement"

Furnes O.
"Results of hip prostheses dependent on surgical approach and surgeon experience"

Ove Furnes
"Charnley vs Spectron / Reflection, en sammenlignende, prospektiv randomisert RSA-studie av 3 hofteproteser"

Faglige retningslinjer

Documentation of hip prostheses used in Norway, 2004
SMS rapport 6/2002 Valg av implantater ved innsetting av primær total hofteprotese i Norge, 2002
Kompedium i implantatlære og protesekirurgi kurs 21065, 2004

Kvalitetsregistre

Nasjonalt Register for Leddproteser, etablert i Før 1995
Nasjonalt Korsbåndregister, etablert i 2004
Nasjonalt hoftebruddregister, etablert i 2004

Referansegruppe

Lars Nordsletten, Helse Sør
Arild Aamodt, Helse Midt-Norge
Lars B Engesæter, Helse Vest
Ove Furnes, Helse Vest
Leif Havelin, Helse Vest
Einar Sudmann, Helse Vest

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB4:

Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose. Nasjonalt register.

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

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

For mer informasjon, se <http://www.helse-bergen.no/avd/ms/>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Nasjonalt kompetansesenter for MS har ikke behandlingsansvar for pasienter, men som en del av aktiviteten relatert til prosjekter og erverving av klinisk kompetanse, har leger og sykepleiere noe klinisk aktivitet/pasientbehandling i tillegg til telefon- og web-spørsmålstjeneste.

- Poliklinikk/second opinion/mitoxantrone beh. av "malign" MS: ca. 540.
- MS-spl. konsult: ca. 300.
- MS-spl. tlf. svar tjeneste: ca. 1000 henvendelser.
- Web. svar tjeneste (<http://www.ms.no>): ca. 1400 innlegg og 110.000 visninger.

Utdanning av helsepersonell:

Nasjonalt kompetansesenter arrangerer alene og i samarbeid kurs og seminarer. Virksomheten inngår i videre- og etterutdanning for leger og annet helsepersonell.

- Kurs (7) + betydelig bidrag (4): Totalt 13 kurs/ca. 50 timer
- Bidrag på kurs for helsepersonell: 67 foredrag

Særlig trekkes frem den årlige MS konferansen i samarbeid end MS Forbundet i Norge, samt et internasjonalt seminar ved UiB; " New insights into MS pathogenesis" og medansvar for Skandinavisk MS kurs i København.

Forskning:

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

A: Klinikk og epidemiologi; med blant annet klinisk karakterisering, behandling og forløp/prognose studier.

B: Basale sykdomsmekanismer; som studier av immunologiske- og genetiske markører for sykdom og sykdomsaktivitet, patologi og magnetisk resonanstomografi.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Kompetansesenter arrangerer og/eller bidrar på kurs, samt i undervisning av pasienter og pårørende lokalt og nasjonalt

- Kurs: 3
- Foredrag/undervisning i lokalforeninger etc: 16
- Særlig nevnes den årlige MS brukerkonferansen som arrangeres med MS Forbundet i Norge
- I tillegg en nasjonal tlf. tjeneste for pasienter (ca. 1000 henvendelser/ 2004) og senteret har i samarbeid med MS Forbundet i Norge etablert en webbasert spørsmål/svar-tjeneste: (<http://www.ms.no>): ca. 1400 innlegg og 110.000 visninger.

Nøkkeltall 2004

- 7,2 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

I 2004 har senteret hatt 3,9 eksternt finansierte stillinger: forsker (Bø), stipendiat (Gavasso), lab. ingeniør (Henriksen), 50 % stipendiat (Dahl) og 40% forsker (Torkildsen), totalt 3,9 stillinger.

Senteret har etablert et nettverk for samarbeid ved Haukeland Universitetssykehus, og andre institusjoner i Bergen som Universitetet, Høgskolen og Handelshøgskolen, samt ved andre sykehus/universiteter både nasjonalt og internasjonalt. Sentrale samarbeidspartnere ved Haukeland er prof. Vedeler og prof. Nyland (nevrologi), prof. Mørk (patologi), avd. overlege Ulvestad (immunologi) overlege Smievoll (røntgen), instituttleder Nortvedt, Høgskolen i Bergen og aman. Svendsen, Norges Handelshøgskole.

Det er etablert grupper for nevroepidemiologi med forgreninger inn i andre problemstillinger. Dette har bl.a. gitt dr. gradsarbeid til dr. H. Næss og hovedfag i fysioterapi for Tori Smedal, og flere samarbeidsprosjekt innen MS epidemiologi ved andre nevrologiske avdelinger, i Rogaland, Nord-Trøndelag, Oppland og Akershus.

Forskningsproduksjon

12 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Monstad SE, Drivsholm L, Storstein A, Aarseth JH, Haugen M, Lang B, Vincent A, Vedeler CA
"Hu and voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies related to the prognosis of small-cell lung cancer."
J Clin Oncol. 2004;22(5):795-800

Harbo HF, Lie BA, Sawcer S, Celius EG, Dai KZ, Oturai A, Hillert J, Lorentzen AR, Laaksonen M, Myhr KM, Ryder LP, Fredrikson S, Nyland H, Sørensen PS, Sandberg-Wollheim M, Andersen O, Svejgaard A, Edland A, Mellgren SI, Compston A, Vartdal F, Spurkland A
"Genes in the HLA class I region may contribute to the HLA class II-associated genetic susceptibility to multiple sclerosis."
Tissue Antigens. 2004;63(3):237-47

Oturai AB, Ryder LP, Fredrikson S, Myhr KM, Celius EG, Harbo HF, Andersen O, Akesson E, Hillert J, Madsen HO, Nyland H, Spurkland A, Datta P, Svejgaard A, Sørensen PS
"Concordance for disease course and age of onset in Scandinavian multiple sclerosis-affected sib pairs."
Mult Scler. 2004;10(1):5-8

Ulvestad E, Aarseth JH, Vedeler C, Nyland H, Myhr KM
"The effects of interferon-alpha2a on concentrations of immunoglobulins, complement and lymphocytes in patients with multiple sclerosis."
Scand J Immunol. 2004;59(1):103-8

Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM
"Long-term outcome of cerebral infarction in young adults."
Acta Neurol Scand. 2004;110(2):107-12

Beiske AG, Pedersen ED, Czujko B, Myhr KM
"Pain and sensory complaints in multiple sclerosis."
Eur J Neurol. 2004;11(7):479-82

Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM
"Etiology of and risk factors for cerebral infarction in young adults in western Norway: a population-based case-control study."
Eur J Neurol. 2004;11(1):25-30

Aurlien H, Gjerde IO, Aarseth JH, Eldøen G, Karlsen B, Skeidsvoll H, Gilhus NE
"EEG background activity described by a large computerized database."
Clin Neurophysiol. 2004;115(3):665-73

Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, Hansen HJ, Mellgren SI, Myhr KM, Sandberg-Wollheim M, Soelberg Sørensen P
"Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis."
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(5):706-10

Dahl OP, Aarseth JH, Myhr KM, Nyland H, Midgard R
"Multiple sclerosis in Nord-Trøndelag County, Norway: a prevalence and incidence study."
Acta Neurol Scand. 2004;109(6):378-84

Salvesen Haldorsen I, Aarseth JH, Hollender A, Larsen JL, Espeland A, Mella O
"Incidence, clinical features, treatment and outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway."
Acta Oncol. 2004;43(6):520-9

Storstein A, Monstad SE, Honnorat J, Vedeler CA
"Paraneoplastic antibodies detected by isoelectric focusing of cerebrospinal fluid and serum."
J Neuroimmunol. 2004;155(1-2):150-4

47 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Myhr KM
"Transplantasjon – et realistisk behandlingstilbud ved MS?"
MS-bladet 2004;3:29.

Myhr KM
"Natural history and disability progression."
Nordic MS Symposium. Oslo, 2004.

Gavasso S, Myhr KM, Aarskog NK, Vedeler CA.
"Expression of Fcγ receptors in peripheral blood cells in MS patients treated with immuno-modulatory agents."
International Congress of Neuroimmunology, International Society of Neuroimmunology, Venezia 2004

Myhr KM
"Indikasjon for immunmodulerende behandling ved MS."
Skandinavisk MS kurs, København, 2004

O Nygård, S Gavasso, Ø Bleie, E Ringdal Pedersen, J Aarseth, KM Myhr, Christian Vedeler,
"Fcγ₂ receptor IIIA polymorphism as a risk-factor for coronary artery disease."
American Heart Association, USA, May 2004.

Midgard R, Aarseth JH, Grytten N, Myhr KM
"Nasjonalt MS register – status og utfordringer."
Abstrakt, Nevrologene, Oslo, 2004.

Midgard R, Ertesvåg K, Trondsen E, Spigset O
"Livstruende akutt pankreatitt assosiert med interferon beta-1a behandling ved multippel sklerose."
Abstrakt, Nevrologene, Oslo, 2004.

B. Ernemo. Samarbeidet til norsk ved: SI Mellgren, KM Myhr, RC Haugstad, D Winje, M Gjørseth Jensen.
"Mai Elins Mamma har MS."
ISBN 82-303-0155-7. Printfinder, Riga 2004.

Midgard R, Aarseth JH, Grytten NA, Myhr KM.
"The National Multiple Sclerosis Registry – status and challenges."
HelsIT, Trondheim, 2004.

Midgard R

"Hjernens plastisitet – et rehabiliteringspotensiale."
MS-konferansen. Oslo, mars 2004

Myhr KM

"Medisinsk behandling som basis i en kontinuerlig rehabiliteringsprosess ved MS"
MS-konferansen. Oslo, mars 2004

Myhr KM

"Multippel sklerose og behandling."
Multippel sklerose, kunnskapsbasert praksis I. Bergen oktober 2004

Comi G, Montalban X, Birnbaum G, Carra A, Callegaro D, Chofflon M, Dubois B, Fredrikson S, Ghezzi A, Gold R, Havrdova E, Hawkins C, Myhr KM, Seelldrayers P, Siva A, Zwibel H.

"Along the winding road: decision making process in the treatment of multiple sclerosis. Outcome of an interactive workshop session."

Drugs in Focus 2004.33-44.

Glad SB, Nyland H, Nortvedt M, Myhr KM

"Patients with benign multiple sclerosis (MS) have reduced quality of life."
Abstrakt, ENFS, Paris, 2004.

Klevan G, J.P.Larsen, J.H.Aarseth, K-M Myhr, H.Nyland, S.Glad, N Figved and D Aarsland.

"Quality of life in patients recently diagnosed with multiple sclerosis; a substudy of the multiple sclerosis project in Rogaland and Hordaland."

Abstrakt, EFNS, Paris, 2004.

Harbo HF, V Sundvold-Gjerstad, D Ke-Zheng, ÅR Lorentzen, S Granus, EG Celius EG, KM Myhr, T Lea, F Vartdal, A Spurkland.

"The T cell regulator gene SH2D2A contributes to the genetic susceptibility of multiple sclerosis."

AAN, San Francisco, 2004.

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE

"Svangerskap og fødsel ved multippel sclerose."
Abstrakt, Nevrodagene, Oslo, 2004.

Ø. Torkildsen, E. Utsi, S. I. Mellgren, H. F. Harbo, C. A. Vedeler, K-M Myhr.

"FcR-receptor polymorfisme i samiske og norske populasjoner."

Abstrakt, Nevrodagene, Oslo, 2004.

G Klevan, J.P.Larsen, J.H.Aarseth, K-M Myhr, H.Nyland, S.Glad, K. Lode

"Health related quality of life in patients recently diagnosed with multiple sclerosis. A substudy of the Multiple Sclerosis Project in Rogaland and Hordaland."

Abstrakt, Nevrodagene, Oslo, 2004.

Midgard R

"Clinical trials in MS – an overview."
Nordic Serono Symposia in MS, Oslo, desember 2004

Skår ABR, Satinivic M.

"Trenger nydiagnostiserte MS pasienter undervisning?"
Abstrakt, Sykepleiesymposium, Bergen, 2004

Skår ABR, J Frugård, J Mohn, R Haugstad, M Nortvedt.

"Bladderdysfunktion in MS patients. Symptomatic treatment to improve quality of life."

Abstract. Scandinavian Neurology Congress, Copenhagen, 2004

Skår ABR, J Frugård, J Mohn, R Haugstad, M Nortvedt.

"Blæredysfunksjon hos MS pasienter."

Abstrakt, Sykepleiesymposium, Bergen, 2004

Gjelsvik O

"Fysioterapi ved MS."
MS-konferansen. Oslo, mars 2004

Haugstad R

"Norsk MS-manual for sykepleiere."
Abstrakt, Sykepleiesymposium, Bergen, 2004

Haugstad R

"Norwegian-Danish MS-manual for nurses."
Abstract, Scandinavian Neurology Congress, Copenhagen, June 2004

- Haugstad R
 "Norwegian-Danish MS-nurse collaboration."
 Abstract, Scandinavian Neurology Congress, Copenhagen, June 2004
- Grytten N
 "Men du ser jo så bra ut. Mestring av usynlige symptomer ved MS."
 MS-bladet 2004;5:16-17.
- Smedal T
 "Fysioterapi ved MS."
 MS-konferansen. Oslo, mars 2004
- Haugstad R
 "Sykepleie til MS pasienten"
 Multippel sklerose, kunnskapsbasert praksis I. Bergen oktober 2004
- Grytten N
 "Men du ser jo så bra ut. Mestring av usynlige symptomer ved MS."
 MS-nøkkelen nr. 2, 2004
- Smedal T
 "Physiotherapy based on the Bobath concept to patients with gait disturbances due to multiple sclerosis."
 Hovedfagsoppgave i fysioterapivitenenskap, Universitetet i Bergen 2004
- Smedal T
 "Balance and gait problems in patients with multiple sclerosis."
 Nordisk konferanse om bevegelsesanalyse, Seksjon for Fysioterapivitenenskap, UiB. Bergen, november 2004.
- Mørk S
 "MS gjennom mikroskopet. Et uhyre sammensatt bilde."
 MS-bladet 2004;5:6-9.
- Smedal T
 "Fysioterapi ved MS."
 Multippel sklerose, kunnskapsbasert praksis I. Bergen oktober 2004
- Breij ECW, Brink B, Veerhuis R, Vloet R, Dijkstra CD, Bö L.
 "Complement, immunoglobulins and Fc gamma receptors associated with macrophages in active demyelinating multiple sclerosis lesions."
 Abstract. Molecular Immunology: JUN 2004
- Breij E, Brink B], Veerhuis R], Dijkstra C, Bö L.
 "Complement, immunoglobulins and Fc gamma receptors in active Multiple Sclerosis lesions."
 Abstract, International Congress of Neuroimmunology, International Society of Neuroimmunology , Venezia 2004
- E. Breij, B. Brink, R. Veerhuis, C. Dijkstra & L. Bö
 "Deposition of complement, immunoglobulins and Fc γ receptors within macrophages in active demyelinating Multiple Sclerosis lesions."
 Abstract, XXth International complement workshop, Honolulu, HI, US, 20
- Teunissen C.E., Dijkstra C.D. and Bö L.
 "Increased expression of axonal growth associated protein 43 (GAP-43) expression at the border of Multiple Sclerosis lesions."
 Abstract, International Congress of Neuroimmunology, International Society of Neuroimmun
- Teunissen C.E., Dijkstra C.D. and Bö L
 "Increased expression of axonal growth associated protein 43 (GAP-43) expression at the border of Multiple Sclerosis lesions."
 Abstract, FENS Lisboa 2004
- Gilmore CP, DeLuca GC, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM and Evangelou N
 "Spinal cord atrophy: It's all in the white matter"
 Abstract, ECTRIMS 2004, Wien
- B.P. Brink, L. van der Salm, C.H. Polman, P. van der Valk L. Bø
 "Spinal cord pathology in primary progressive and secondary progressive multiple sclerosis. Abstract,"
 Stichting MS, Amsterdam, 2004.
- B.P. Brink, J. van Horssen, H.E. de Vries, P. van der Valk, L. Bø.
 "Absence of Fibrinogen and IgG Leakage in Cortical Multiple Sclerosis Lesions."
 Abstract, ECTRIMS 2004, Wien.
- Jack van Horssen, Lars Bö, Ismo Virtanen, Guido David, Elga de Vries

"Distribution of extracellular matrix components in multiple sclerosis brains."
Abstract, Stichting MS, Amsterdam, 2004.

Rivka Ravid, W.Kamphorst, L. Bo, P.Van der Valk, C.Polman, F. Barkhof, J. Guerts, H. Vrenken, J. Bot
"MRI-guided pathology in Brain Banking for Multiple Sclerosis – The Amsterdam experience."
Abstract, Stichting MS, Amsterdam, 2004

L. Bø, B. P. Brink, J. Horssen, H. E. de Vries, P. v.d. Valk:
"Blood brain barrier damage is not detected in cortical multiple sclerosis lesions."
Abstrakt, Nevrodagene, Oslo, 2004.

Brink BP, Mörk SJ, van der Valk P, Bö L.
"Gray Matter Pathology in Multiple Sclerosis. In: Filippi M, Comi G, Rovaris M (Eds) Gray matter pathology in multiple sclerosis."
Springer Verlag 2004

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til funksjonen:

Næss H
"Cerebral infarction in young adults in Western Norway"
Oktober 2004

29 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Glad SB & Myhr KM
"Natural history of multiple sclerosis; follow-up of an incidence cohort"

Dahl, J
"Graviditet og multipel sklerose"

Satinovic M
"Livskvalitet ved multipel sklerose - hvordan leve et godt liv med MS"

Nortvedt M & Skår AB
"Livskvalitet ved multipel sklerose - relatert til vannlatingsproblemer"

Klevan G, Larsen JP & Myhr KM
"Natural history of recent diagnoses MS; clinical and immunological aspects"

Figved N, Aarsland D & Myhr KM
"Natural history of recent diagnoses MS; neuropsychiatric aspects"

Midgard R, Aarseth J & Dahl OP
"Prevalence and incidence of MS in Nord Trøndelag"

Midgard R, Aarseth J & Risberg G
"Prevalence and incidence of MS in Opland"

Grytten N, Midgard R & Aarseth J
"Prevalence, incidence and mortality of MS in Hordaland"

Grytten N & Måseide P
"Helsetjeneste tilbud ved multipel sklerose"

Svendsen B & Nyland H
"Helseøkonomiske studier ved multipel sklerose"

Myhr, KM & Vedeler CA
"Susceptibility- and disease modifying genes in MS and other immune/infectious diseases"

Wergeland S & Myhr, KM
"Treatment response modifying genes in MS"

Smedal T
"Fysioterapi ved MS"

Gavasso S, Vedeler CA & Myhr KM
"Immune regulation during interferon-beta and glatiramer acetate treatment in MS"

Haugstad R and Skår AB

"Forekomst av alternativ behandling ved MS"

Aarseth J, Midgard R & Myhr KM

"Prevalens, incidence og mortalitet av MS i Norge"

Myhr KM

"Omega-3 fatty acids treatment in multiple sclerosis - OFAMS"

Myhr KM

"Interferon-beta treatment in secondary progressive MS"

Myhr KM & Mellgren SI

"Nordic trial of methylprednisolone as add-on therapy to interferon-beta in multiple sclerosis"

Myhr KM

"Treatment induced neutralising antibodies to interferon-beta in MS; RECOVER"

Beiske AG & Myhr KM

"Smerte, fatigue og kognitiv dysfunksjon ved MS"

KM Myhr & Ø Torkildsen

"Etnisk variasjon i immunregulerende gener hos samisk og norske populasjoner"

KM Myhr & Ø Torkildsen

"Immunrespons ved høydose metylprednisolon behandling av MS-attakker"

KM Myhr & H Nyhagen

"Nøytraliserende antistoffer ved interferon-beta behandling ved MS"

Lars Bø

"Histopathology of the gray matter in MS."

Lars Bø

"Pathology of spinal cord grey matter in MS"

Lars Bø

"Gene expression profiling of histopathological and clinical heterogeneity"

Lars Bø

"Multiple Sclerosis. Gene expression profiling of histopathological and clinical heterogeneity"

Faglige retningslinjer

Utredning og behandling av multippel sklerose., 2000

Bruk av MR i diagnostikk av multippel sklerose, 2003

Nye diagnostiske kriterier ved multippel sklerose, 2003

Optikusnevritt: diagnose, behandling og oppfølging, 2004

Guideline on treatment of multiple sclerosis relapses., 2004

Guidelines on use of anti-IFN beta antibody measurements in multiple sclerosis., 2004

Kvalitetsregistre

Nasjonalt multippel sklerose behandlingsregister, etablert i 2002

Referansegruppe

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

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

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

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

Ditlev Jensen (ditlev.jensen@rikshospitalet.no), Helse Sør

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB5:

Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi

Ansvarlig: **Bjarne Iversen** (bive@helse-bergen.no), Helse Bergen

Det Norske Nyrebiopsiregister/Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi er hovedsakelig en databank for alle nyrebiopsier i Norge der kliniske og morfologiske data er samlet. Dette gir grunnlag for forskning og for kobling med andre registre. Senteret representerer også en stor grad av kvalitetssikring av norsk diagnostik. Samtidig er det et senter for nyresykdommer, ikke bare morfologisk, men også klinisk ved rådiving og veiledning for andre sykehus.

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

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

Utdanning av helsepersonell:

Ved klinisk avdeling har vi hatt 1-2 ukers opphold av nyreleger, ingen langvarige opphold i morfologi

Forskning:

Forskning er delt i to grupper:

1. Svangerskapskomplikasjoner og betydning for mors helse senere.
2. Nyresykdom og kreft. Kartlegging av en trolig overhyppighet av kreft hos nyrepasienter. Arbeidet utføres ved at Nyreregisteret kobles med Fødselsregisteret og Kreftregisteret. (godkjent av Datatilsynet)

Undervisning av pasienter og pårørende:

Ingen undervisning av pasienter eller pårørende.

Nøkkeltall 2004

- 1.5 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det kvalitative og kvantitative endringene er små i forhold til tidligere. Den mest betydelige endringer er at pasienter tar direkte kontakt med senteret for en "second opinion".

Forskningsproduksjon

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Svarstad E, Iversen BM, Bostad L

"Bedside stereomicroscopy of renal biopsies may lead to a rapid diagnosis of Fabry's disease."

Nephrol Dial Transplant. 2004;19(12):3202-3

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Vikse BE, Vollset SE, TEII GS, Refsum H, Iversen BM

"Distribution and determinants of serum creatinine in the general population: the Hordaland Health Study"
Scand J Clin Lab Invest, 2004; 64:1-14

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til funksjonen:

Vikse BE

"Risk factors in development and progression of renal disease"
Desember 2004

2 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Iversen, Bjarne M.

"Cancer and renal disease"

Iversen Bjarne M.

"Preeclampsia and renal disease"

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB13:

Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer

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

Nasjonalt Kompetansesenter for Søvn sykdommer (SOVno) ble etablert i september 2004. Viktige oppgaver er: Forskning og fagutvikling innen fagfeltet. Dette innebærer både å drive forskning i egen regi, samt bidra til forsknings- og fagutvikling i andre fagmiljøer for å bygge opp nasjonal kompetanse. Kompetansesenteret følger med i internasjonal fagutvikling, samt bidrar til etablering og kvalitetssikring av nasjonale faglige retningslinjer og nasjonale medisinske kvalitetsregistre innenfor fagområdet. Det undervises innenfor eget fagområde i grunn-, videre- og etterutdanninger, og i tillegg drives det veiledning og rådgivning på nasjonalt nivå, for å sikre spredning av kompetanse til landet for øvrig. Vi bidrar også til å gjøre informasjon tilgjengelig på eget fagområde.

Det skal ikke drives pasientbehandling ved SOVno. Slik behandling vil foregå ved allerede etablerte kliniske avdelinger/sentre/fastleger. SOVno vil kunne være behjelpelig til å rettlede pasienter i valg av behandlingssted.

For mer informasjon, se <http://www.helse-bergen.no/sovno>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Kompetansesenteret driver ikke med pasientbehandling, jfr retningslinjene fra Departementet. Pasientbehandling skjer ved ulike kliniske avdelinger, og av andre samarbeidspartnere.

Utdanning av helsepersonell:

Det undervises i grunn-, videre- og etterutdanning. Flere av SOVno sine medlemmer jobber ved Universitetet. ca 150 timer undervisning er gjennomført i 2004. Det er også holdt forelesninger internasjonalt for kolleger etc. SOVno medlemmene har gitt råd i forbindelse med en rekke henvendelser fra leger og annet helsepersonell. Det ble avholdt 2-dagers søvnkurs for helsepersonell i desember 2004, i alt 45 deltok. I oktober ble det avholdt internasjonalt søvnopne-kurs.

Forskning:

Veiledning skjer på doktorgrads- og hovedfagsnivå. 9 doktorgradskandidater er under veiledning av SOVno sine medlemmer. 1 avhandling er nylig innlevert, og to avhandlinger innleveres i vår. 2 forskerlinjestudenter veiledes innen søvn. Flere hovedfagsstudenter er under veiledning. 4 studenter leverte særoppgave innen søvn i 2004. Ytterligere 12 studenter holder på med særoppgaver. SOVno arrangerer månedlige forskningsmøter. Vedrørende publikasjoner: se senere punkt.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Formidling har skjedd gjennom foredragsvirksomhet, avisintervjuer, TV etc. I alt 84 foredrag/intervjuer er gitt. Formidling til publikum skjer også gjennom søvn sidene til SOVno og www.lommelegen.no/sovno

Nøkkeltall 2004

- 1 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Senteret ble startet opp i september 2004. Vi har etablert senteret med samarbeidspartnere og referansegruppe. Vi har brukt mye tid på å lage gode websider, som omtaler forskning, undervisning og sider for hjelp til pasienter med søvnproblemer etc. 10 personer er tilknyttet senteret, men kun to får lønn over SOVno sitt budsjett (1 årsverk). Det er behov for økte økonomiske rammer for å videreutvikle senteret.

Forskningsproduksjon

11 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeförening er publisert i 2004:

Fischer W, Gustafsson L, Mossberg AK, Gronli J, Mork S, Bjerkvig R, Svanborg C

"Human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET) kills human glioblastomacells in brain xenografts by an apoptosis-like mechanism and prolongs survival."

Cancer Res. 2004;64(6):2105-12

Bjorvatn B

"[Sleepiness and fatal traffic accidents]"

Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(13-14):1828

Bjørkum AA, Pallesen S, Holsten F, Bjorvatn B

"[Shift work and accidents--relevance for the offshore industry]"

Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(21):2773-5

Pallesen S, Johnsen BH, Hansen A, Eid J, Thayer JF, Olsen T, Hugdahl K

"Sleep deprivation and hemispheric asymmetry for facial recognition reactiontime and accuracy."

Percept Mot Skills. 2004;98(3 Pt 2):1305-14

Skjerve A, Holsten F, Aarsland D, Bjorvatn B, Nygaard HA, Johansen IM

"Improvement in behavioral symptoms and advance of activity acrophase aftershort-term bright light treatment in severe dementia."

Psychiatry Clin Neurosci. 2004;58(4):343-7

Pallesen S, Holsten F, Bjørkum AA, Bjorvatn B

"[Are sleep difficulties in night work a problem for the offshore industry?]"

Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(21):2770-2

Ruths S, Straand J, Nygaard HA, Bjorvatn B, Pallesen S

"Effect of antipsychotic withdrawal on behavior and sleep/wake activity in nursinghome residents with dementia: a randomized, placebo-controlled, double-blinded study. The Bergen DistrictNursing Home Study."

J Am Geriatr Soc. 2004;52(10):1737-43

Skjerve A, Bjorvatn B, Holsten F

"Light therapy for behavioural and psychological symptoms of dementia."

Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19(6):516-22

Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B

"[Sleep disorders in elderly patients who take hypnotics on a regular basis]"

Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(20):2600-2

Fetveit A, Bjorvatn B

"The effects of bright-light therapy on actigraphical measured sleep last forseveral weeks post-treatment. A study in a nursing home population."

J Sleep Res. 2004;13(2):153-8

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

"Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats."

Behav Brain Res. 2004;150(1-2):139-47

24 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Bjorvatn B, Pallesen S

"Moderne behandling av søvnproblemer og vinterdepresjoner"

Norsk Farmaceutisk Tidsskrift, 2004, Nr. 3, 112: 19-24.

- Bjorvatn B, Holsten F
 "Søvnvansker"
 Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, 2004, s. 188-193.
- Bjorvatn B
 "Søvnløshet, Søvnproblemer hos barn, Forsinket søvnfasesyndrom"
 Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL) 2004. <https://www.nhi.no/pwdnel/admin/login.asp>
- Grønli J, Murison R, Bjorvatn B, Portas C, Sørensen E, Ursin R
 "Validation, and studies of sleep, neurotransmitters and neurotrophin in "Chronic mild stress" an model of depression."
 Annual NFR-meeting, Februar, 2004
- Bjorvatn B, Nordhus IH, Pallesen S
 "Sleepiness and it's correlates in a Norwegian population."
 Sleep 2004, 27 (abstract suppl), A400
- Omvik S, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B, Skjerve A, Thayer, J
 "Reaction to sleeplessness and the impact of trait worry: an experimental study."
 J Sleep Research, 2004, 13 (suppl 1) 544.
- Fetveit A, Bjorvatn B.
 "Bright light treatment reduces actigraphic measured daytime sleep in demented nursing home patients."
 J Sleep Research, 2004, 13 (suppl 1) 230
- Øyane NMF, Holsten F, Ursin R, Bjorvatn B
 "Seasonal variations in mood and behaviour associated with female gender, low annual income and education."
 J Sleep Research, 2004, 13 (suppl 1) 831.
- Ursin R, Bjorvatn B, Holsten F.
 "Sleep characteristics of 40-45 year old short, medium and long sleepers in a Norwegian county."
 J Sleep Research, 2004, 13 (suppl 1) 751
- Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B.
 "Sleep disorders in elderly patients with chronic use of hypnotics."
 J Sleep Research, 2004, 13 (suppl 1)
- Saxvig I, Ursin R, Lundervold A, Bjorvatn B, Gronli J, Portas CM.
 "The effect of REM sleep deprivation on different memory tasks in humans."
 J Sleep Research, 2004, 13 (suppl 1) 652.
- Waage S, Moen BE, Bjorvatn B, Odeen M, Eriksen HR.
 "Health effects of 21 days shift periods and long work hours in an isolated and extreme environment."
 Behavioral Medicine Meeting. 2004.
- Portas CM
 "COGNITIVE ASPECTS OF SLEEP: PERCEPTION, DREAMING AND MENTATION"
 P.L. Parmeggiani, R.A. Velluti, Editors, Imperial College Press, London, in press
- Fiske E, Grønli J, Hamre F, Portas CM, Ursin R.
 "Dose-related effect of bicuculline perfused in DRN."
 J Sleep Res, 13 (Suppl 1): 236, 2004
- Holsten F
 "Angst"
 Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004.
- Holsten F
 "Bipolare lidelser"
 Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004
- Holsten F
 "Anxiolytika og hypnotika"
 Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004
- Holsten F
 "Stemningsstabiliserende midler"
 Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004
- Nordhus IH
 "What is the evidence of psychotherapy for depression in the elderly?"
 Congress of the European Association of Geriatric Psychiatry (EAGP): Challenges in geriatric psychiatry September 23 - 25, 2004

Omvik S, Sivertsen B, Pallesen S, Nordhus IH
"Late-life insomnia: Prevalence, psychological characteristics and treatment."
Nordic Congress in Gerontology May 23. -26, 2004, A247

Skjerve A, Dybvik RS, Nordhus IH, Pallesen S, Engedal K
"Qualitative analysis of the clock drawing test in mild dementia."
Nordic Congress of Gerontology May 23. -26, 2004, A155-20.

Skjerve A, Engedal K, Nordhus IH, Brækhus A, Pallesen A
"Performance on the 7 Minute Screen (7MS) in Norwegian non-demented community-dwelling elderly"
The 17. Nordic Congress of Gerontology May 23. -26, 2004, A353-5.

Skjerve A, Haugen PK, Nordhus IH, Engedal K, Pallesen S.
"Performance on Cognistat in Norwegian non-demented community-dwelling elderly."
Presentation at the 17. Nordic Congress of Gerontology May 23. - 26, 2004, A353-10.

Molde H, Ingjaldsson J, Kvale G, Pallesen S, Støylen IJ, Prescott P, Johnsen BH
"Spilleavhengighet - Kartlegging, utbredelse, etiologi og behandling"
Tidsskr Nor Psykologforen, 2004, 41, 713-722

13 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Bjorvatn B
"Søvnproblemer hos demente sykehjemsbeboere - effekt av lysbehandling"

Nordhus IH, Pallesen S, Bjorvatn B
"Kronisk insomni blant eldre - kognitiv terapi vs medikamentell terapi"

Ursin R, Portas CM, Bjorvatn B
"Chronid mild stress - animal model of depression"

Portas CM
"GABAergic modulation of brainstem neurons for sleep"

Holsten F
"Pregnancy and postpartum: issues on fetal growth, anxiety and depression"

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

Bjorvatn B, Ursin R, Holsten F
"Vinterdepresjon og årstidsvariasjon i humør"

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

Bjorvatn B
"Lysbehandling og melatonin ved nattarbeid i Nordsjøen"

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

Ursin R, Holsten F, Bjorvatn B
"Søvn hos Hordalendinger - data fra HUSK-undersøkelsen"

Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH
"Forsinket søvnfasesyndrom hos ungdom"

Bjorvatn B, Skeidsvoll, Nordhus IH, Pallesen S
"Restless legs syndrome in Scandinavia"

Faglige retningslinjer

Utredning og behandling av søvnrelaterte sykdommer, 2001

Referansegruppe

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB11:

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

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

Kompetansesenteret skal:

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

For ytterligere informasjon, se <http://fmri.uib.no/>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

I rammen av kompetansesenteret ble det ved både HUS og St.Olavs Hospital utført pasientdiagnostikk innen nevrokirurgi med funksjonell MR for å lokalisere områder med viktige hjernefunksjoner i nærheten av svulster og annen patologi. Pasientbehandling var ellers ikke direkte del av kompetansesenterets aktiviteter, selv om det for rutinediagnostikk for en del pasienter inngikk nye metoder innen funksjonell MR som baserte seg på kompetanse utviklet innen rammen av kompetansesenteret.

Utdanning av helsepersonell:

Ved HUS gjennomføres ukentlige seminarier for personale tilknyttet Kompetansesenteret. Kompetansesenteret har gjennomført tre nasjonale kurs for helsepersonell og forskere våren og høsten 2004. Vårkurset ble ledet av ekspertise fra Karolinska institutet, Stockholm og FIL, London. Kursene hadde deltakere fra Europa, med cirka 50-60 deltakere. I tillegg er det gjennomført lokal opplæring av radiografer og radiologer i utførelse og tolkning av flere metoder innen fMRI ved både St Olav og HUS.

Forskning:

Ved Haukeland Universitetssykehus har fokus vært rettet mot studier av kognitiv funksjon i den intakte hjerne, samt svekket funksjon ved schizofreni. Ved St Olav har fokusert vært rettet mot pasientstudier av preoperativ kartlegging før nevrokirurgi, rehabilitering etter hjerneslag og, hodeskader, hjernesvulster, pasienter med personlighetsforstyrrelser, og studier av hjernesvulster etter prematur fødsel. Metodeutvikling har vært en integrert del av forskningsaktiviteten, med nye metoder i 2004.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Ikke gjennomført

Nøkkeltall 2004

- 0,5 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 5 fra Helse Vest
 - 15 fra Helse Midt-Norge
 - 5 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Virksomheten er stor med tanke på forskningsprosjekter og metodeutvikling. Et viktig tilskudd var installasjonen av 3.0 T skanneren ved HUS. Dette betyr at St Olav og HUS, som eneste forskningsmiljøer i Norge, har tilgang til høyfelts 3.0 T MR skannere. fMRI-forskningen holder et høyt nivå, også i internasjonal sammenligning, og det er klart økende interesse og pågang fra forskningsmiljøer både i inn- og utland for å få innpass i kompetansesenteret. Kompetansesenteret har hatt en stor aktivitet innen kursvirksomhet og opplæring av helsepersonell for å spre kunnskap om og kompetanse innen funksjonell MR i norsk helsevesen. Ved St.Olav er det dessuten bygget opp forskningsaktivitet i nært samarbeid med DMF/NTNU og internasjonale samarbeidspartnere, med fokus på utvikling av nye metoder innen funksjonell MR og evaluering av klinisk nytte på utvalgte pasientgrupper. Nye metoder som blir utviklet ved begge sentra er diffusjon tensor imaging (DTI), spektroskopi og morfometriske metoder.

Forskningsproduksjon

8 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Thomsen T, Rimol LM, Erslund L, Hugdahl K

"Dichotic listening reveals functional specificity in prefrontal cortex: an fMRI study."

Neuroimage. 2004;21(1):211-8

Hardoy MC, Carta MG, Catena M, Hardoy MJ, Cadeddu M, Dell'Osso L, Hugdahl K, Carpiniello B

"Impairment in visual and spatial perception in schizophrenia and delusional disorder."

Psychiatry Res. 2004;127(1-2):163-6

Thomsen T, Specht K, Hammar A, Nytingnes J, Erslund L, Hugdahl K

"Brain localization of attentional control in different age groups by combining functional and structural MRI."

Neuroimage. 2004;22(2):912-9

Håberg A, Kvistad KA, Unsgård G, Haraldseth O

"Preoperative blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging in patients with primary brain tumors: clinical application and outcome."

Neurosurgery. 2004;54(4):902-14; discussion 914-5

Pollmann S, Lepsien J, Hugdahl K, von Cramon DY

"Auditory target detection in dichotic listening involves the orbitofrontal and hippocampal paralimbic belts."

Cereb Cortex. 2004;14(8):903-13

Hugdahl K, Gundersen H, Brekke C, Thomsen T, Rimol LM, Erslund L, Niemi J

"fMRI brain activation in a Finnish family with specific language impairment compared with a normal control group."

J Speech Lang Hear Res. 2004;47(1):162-72

Plessen KJ, Wentzel-Larsen T, Hugdahl K, Feineigle P, Klein J, Staib LH, Leckman JF, Bansal R, Peterson BS

"Altered interhemispheric connectivity in individuals with Tourette's disorder."

Am J Psychiatry. 2004;161(11):2028-37

Hugdahl K, Rund BR, Lund A, Asbjørnsen A, Egeland J, Erslund L, Landrø NI, Roness A, Stordal KI, Sundet K, Thomsen T

"Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression."

12 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Neckelmann G.F., Grüner, R., von Plessen, K., Hirsch, J., Hestad, K., Erngrund, K., Neckelmann, D., Hugdahl, K
"Crosstalking - or just bridging the gap?"

10th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Budapest, Hungary, June 13-17.

Rimol, L.M., Savoy, R., Specht, K., Weis, S., Hugdahl, K

"Neuronal activation to single phonemes in left temporal cortex measured with fMRI"

10th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Budapest, Hungary, June 13-17.

Grüner, R, Specht, K., Ersland, L., Moen, G.

"Application of Voxel-Based Group Analysis in a small group of former professional deep-sea divers"

10th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Budapest, Hungary, June 13-17.

Grüner, R, Specht, K., von Plessen, K., Hirsch, J., Lundervold, A., Hugdahl, K

"Visualization of the Fasciculus callosus longitudinalis (Probst bundle) in an acallosal patient using Diffusion Tensor Imaging (DTI)"

10th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Budapest, Hungary, June 13-17.

Van den Noort, M

"Non-linear processing."

10th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Budapest, Hungary, June 13-17.

Lehtonen, M., Laine, M., Niemi, J., Thomsen, T., Hugdahl, K

"Cortical correlates of translation performance in Finnish-Norwegian bilinguals"

10th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Budapest, Hungary, June 13-17.

Pollmann, S., Lepsien, J., Hugdahl, K., von Cramon, D.Y

"Target detection in dichotic listening investigated with event-related fMRI."

10th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Budapest, Hungary, June 13-17.

Specht, K., Rimol, L.M., Reul, J., Hugdahl, K

"When a sound becomes a word."

10th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Budapest, Hungary, June 13-17.

Sundberg, H., Larson, K.H., Ludvigsdottir, S. J., Ersland, L. & Hugdahl, K

"Brain activation to auditory and visual stimuli - An fMRI study"

Society for Neuroscience 34th Annual Meeting, San Diego, USA, October 23-27

Hugdahl, K., Neckelmann, G. & Specht, K

"Grey matter reduction and hallucinations in schizophrenia: An MRI voxel-based morphometry study"

44th Annual Meeting for the Society for Psychophysiological Research, Santa Fe, NM, USA, October 20 - 24

Larsson, H., Keil, T., Vangberg, T.R., Kristoffersen, A., Steen, P.A., Kværnes, J. & Haraldseth, O

"Improved perfusion imaging of the human brain using dynamic T1-weighted contrast enhanced MRI at 3 Tesla"

International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) Twelfth Scientific Meeting, Kyoto, Japan, May 15-21

Beneventi H., Tønnessen, F.E., Barndon, R. Ersland, L., Hugdahl, K.

"Verbal working memory and phonological processing: An fMRI study."

10th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Budapest, Hungary, June 13-17.

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til funksjonen:

Thomsen T

"Localization of attention in the human brain"

August 2004

14 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Kenneth Hugdahl

"Neuronal aktivering etter akutt administrasjon av alkohol: fMRI undersøkelser."

Kenneth Hugdahl

"Arbeidsminnets betydning for lese- og skrivevansker, fMRI undersøkelser"

Kenneth Hugdahl
"Undersøkelse av nevropsykologiske funksjoner og hjernemorfometri hos barn med Tourette syndrom – en populasjonsbasert studie"

Kenneth Hugdahl
"Auditory hallucinations in schizophrenia: fMRI studies"

Kenneth Hugdahl
"Central auditory processing in schizophrenia"

Hugdahl Kenneth
"Språk og hjerne-På sporet av den minste enhet"

Haraldseth Olav
"Preoperativ kartlegging for nevrokirurgi"

Haraldseth Olav
"Barn med lav fødselsvikt som tenåringer"

Haraldseth Olav
"Plastisitet i hjerne i recoveryfasen etter hjerneslag"

Haraldseth Olav
"fMRI og effekt av trening ved rehabilitering etter hjerneslag"

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

Haraldseth Olav
"Utvikling av ny MR metode for kvantifisering av blodgjennomstrømming og blod-hjerne-barriere skade i hjernen"

Haraldseth Olav
"fMRI ved pasienter med personlighetsforstyrrelse"

Hugdahl Kenneth
"ut med språket - fMRI studie av barn i risikosone for dysleksi"

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB9:

Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi

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

Kompetansesenteret ble godkjent i 2001 (Det kongelige sosial- og helsedepartement, brev av 06.07.2001). Gastroenterologisk ultrasonografi har vært et satsningsområde ved Medisinsk avdeling. Gjennom mange år har gruppens medarbeidere utviklet nye ultrasonografiske metoder for klinisk anvendelse (innen motilitet, endosonografi, Doppler, tredimensjonal ultralyd, Strain Rate Imaging).

Kompetansesenteret er etablert med tanke på:

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

For mer informasjon, se:

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

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

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

Utdanning av helsepersonell:

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

Forskning:

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

Undervisning av pasienter og pårørende:

I forbindelse med utredning og vurdering av pasienter fra hele landet med ulike sykdommer i fordøyelsessystemet (også second opinion) gis nøye info og opplæring. Yngre pasienter har ofte med

pårørende som også får opplæring. Det holdes forelesninger i pasientforeninger, særlig innen sykdommer i fordøyelsessystemet.

Nøkkeltall 2004

- 1,8 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

NSGU har 1,8 faste legestillinger og har nylig ansatt FoU spl. i halv stilling. Det utføres også UL arbeid av andre ansatte ved sykehuset og stipendiater. det er nært samarbeid med kirurger, onkologer, lungeleger, pediater og patologer. Vi utfører avansert diagnostikk for - og sammen med- disse. NSGU's bidrag har fått økende betydning for den behandling som velges for flere pasientgrupper. Antall publikasjoner og dr.grader er noe mindre enn året før, men dette skyldes at vi har ferdigstilt vår internasjonale lærebok i gastroenterologisk ultrasonografi (se del 4). Sett i forhold til antall ansatte synes vi aktiviteten har vært tilfredsstillende.

Forskningsproduksjon

3 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Hjelland IE, Ofstad AP, Narvestad JK, Berstad A, Hausken T
"Drink tests in functional dyspepsia: which drink is best?"
Scand J Gastroenterol. 2004;39(10):933-7

Fockens P, Bruno MJ, Gabbrielli A, Odegaard S, Hatlebakk J, Allescher HD, Rösch T, Rhodes M, Bastid C, Rey J, Boyer J, Muehldorffer S, van den Hombergh U, Costamagna G
"Endoscopic augmentation of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease: multicenter study of the Gatekeeper Reflux Repair System."
Endoscopy. 2004;36(8):682-9

Liao D, Gregersen H, Hausken T, Gilja OH, Mundt M, Kassab G
"Analysis of surface geometry of the human stomach using real-time 3-D ultrasonography in vivo."
Neurogastroenterol Motil. 2004;16(3):315-24

17 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Ødegaard S, Gilja OH, Gregersen H. et al
"16 kapitler i Basic and advanced Ultrasonography in Gastroenterology"
World Scientific Publisher 2004/2005

Ødegaard S, Gilja OH, Gregersen H
"Basic and new aspects of gastrointestinal ultrasonography. Internasjonal lærebok."
World Scientific 981-238-845-1

Johan Lunding, Solomon Tefera, Alfred Bayati, Odd Helge Gilja, Hans Rydholm, Hillevi Mattsson, Trygve Hausken, Arnold Berstad.
"LAV AKKOMMODASJONSHASTIGHET VED FUNKSJONELL DYSPEPSI. 31th Annual Meeting of NGF 2004, Lillehammer, Norway."
Published in abstract book.

Gilja OH.
"Digital billedbehandling."
Norsk forening for ultralyd-diagnostikk, May 2004, Geilo, Norway. Published in abstract book.

Ahmed AB, Matre K, Gregersen H, Heimdal A, Oedegaard S, Gilja OH.
"Ahmed AB, Matre K, Gregersen H, Heimdal A, Oedegaard S, Gilja OH."
Norsk forening for ultralyd-diagnostikk, May 2004, Geilo, Norway. Published in abstract book.

Lunding J, Solomon Tefera, Alfred Bayati, Odd Helge Gilja, Hans Rydholm, Hillevi Mattsson, Trygve Hausken, Arnold Berstad.
"Gastric accommodation reflex studied in functional dyspepsia and diabetes."
Nordic Gastro Congress, Oslo, June 04. Scand J Gastroenterol.

Hoff DAL, Gregersen H, Oevreboe KK, Gilja OH, Oedegaard S, Hatlebakk JG.
"Evaluation of laser Doppler flowmetry, bag distension and endosonography as a multimode device for studying biomechanics and blood flow in the porcine oesophagus."
Nordic Gastro Congress, Oslo, June 04. Scand J Gastroenterol.

Gilja OH
"Tissue Doppler using Strain Rate Imaging."
Lijecknicki Vjesnik, ISSN 1330-4917, 2004,126;S2:42.

Ahmed AB, Odd Helge Gilja, Hans Gregersen, Svein Oedegaard and Knut Matre.
"in vitro measurement of strain in the stomach wall using SRI."
XII Eur Symp on Neurogastroenterology and Motility, Cambridge Sept 04.

Lunding J, Bayati A, Gilja OH, Mattsson H, Hausken T, Berstad A.
"Pressure-induced gastric accommodation in functional dyspepsia. Effect of autonomic manipulation."
XII Eur Symp on Neurogastroenterology and Motility, Cambridge Sept 04. Published in abstract book.

Vesterhus M, Hjelland I, Gilja OH, Berstad A, Hausken T.
"The effect of buscopan on symptoms and gastric relaxation in patients with functional dyspepsia."
XII Eur Symp on Neurogastroenterology and Motility, Cambridge Sept 04. Published in abstract book.

Gülen Arslan, Odd Helge Gilja, Ragna Lind, Erik Florvaag and Arnold Berstad.
"Response to Intestinal Provocation Monitored by Transabdominal Ultrasound in Patients with Food Hypersensitivity."
RSNA, Chicago, Desember 04. Published in abstract book.

Nesje L
"Endosonography in Gastroenterology"
Nordic meeting in Gastroenterology 2004, Scand J Gastroenterol

hjelland i, ofstad ap, narvestad jk, berstad a & hausken t.
"Drink tests in functional dyspepsia – which drink is best?"
Neurogastroenterol and Motility 2004;16:

Lunding J, Bajati, A, Gilja OH, Hausken T, Berstad
"Pressure-induced gastric accommodation in functional dyspepsia."
. Neurogastroenterol and Motility 2004;16:

hausken t, hjelland i, hessen s & berstad b.
"The effect of glutamate on meal-induced symptoms and gastric"
Neurogastroenterol and Motility 2004;16

hausken T
"Gastric emptying"
Bayreuth Tyskland

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til funksjonen:

Arslan G
"Subjective Food hypersensitivity. Pathophysiology, Symptoms and Diagnosis"
November 2004

7 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Ødegaard S, Nesje LB
"Endosonografi. Etablere intervensjons-EUS. Kvalitetssikre og etablere allerede eksisterende metoder i klinisk praksis."

Hausken T, Nesje LB, Gilja OH, Ødegaard S
"Tre-dimensjonal ultralyd. Videreutvikle akvisisjons- og prosesseringsteknologi for optimalisering av klinisk nytteverdi."

Hausken T, Berstad A, Gilja OH, Ødegaard S.
"Ultralydfunksjonsundersøkelser. Utarbeide standardiserte"

Berstad A, Hausken T, Gilja OH, Ødegaard S.
"Sonoenterologi. Etablere nye metoder innen ultralydskanning av"

Gilja OH, Hausken T, Berstad A, Ødegaard S.
"Sonoelastografi. Utvikle nye metoder og kliniske applikasjoner"

Hoff DA
"Biomechanics of the esophageus"

Svein Ødegaard
"Utvikling av avanserte metoder og kliniske applikasjoner innen gastroenterologisk ultralyd"

Faglige retningslinjer

Ultralyd ved funksjonell dyspepsi, 2003
Endoskopisk ultralyd, 2001
Ultralydstyrt biopsitaking, 1998
Internasjonal EUS retningslinjer, 1996

Referansegruppe

Knut Brabrand, Helse Sør
Arthus Revhaug, Helse Nord-Norge
Jon Florholmen, Helse Nord-Norge
Arild Olsen, Helse Vest
Per Martin Kleveland, Helse Midt-Norge

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB2:

Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling

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

Senteret fikk tildelt status i 2001 og har etablert virksomhet fra mars 2002. Overordnet målsetting er å ivareta, bygge opp og formidle kompetanse i diagnostikk og behandling av barn og voksne som grunnet kronisk underventilering behøver hjemmerespiratorbehandling. Primær målgruppe for senterets opplæringsvirksomhet er helsepersonale, men det er også en grunnleggende målsetting at virksomheten skal ha direkte og målbare konsekvenser for pasientgruppen på følgende områder

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

Senteret vektlegger klinisk virksomhet som en metode for kompetansespredning og utvikling av behandlingstilbud. Det er etablert et landsomfattende nettverk av 18 prosjektmedarbeidere - leger, sykepleiere og fysioterapeuter som er frikjøpt 20 % fra sine faste stillinger for å drive kompetansefremmende virksomhet regionalt. Inkludert den sentrale staben ved NKH omfatter virksomheten 24 personer.

For mer informasjon, se <http://www.helse-bergen.no/avd/hjemmerespiratorbehandling/>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

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

Registeret omfatter 560 pasienter, dvs. 12,2 per 100 000 innbyggere. Aldersspredningen er stor, fra 10 mndr til 88 år, med et snitt på 54 år, og gjennomsnittsalderen er fallende. 12 % av pasientene er trakeostomert og 18% er avhengig av ventilasjonsstøtte hele døgnet. Netto tilvekst av pasienter har ligget omkring 80 – 100 pasienter årlig etter at senteret ble etablert.

Utdanning av helsepersonell:

Det er avholdt mer enn 150 faglige undervisningsmøter, alt fra kurs eller dagsseminar og temadager, til enkeltstående presentasjoner eller hospitering med grupper av helsepersonell i varierende målestokk. Omkring 1800 personer har mottatt et undervisningstilbud i regi av NKH i en eller annen form - en betydelig økning i aktiviteten fra fjoråret. For andre år på rad ble det også arrangert et tverrfaglig universitetskurs: "Respirasjonssvikt og hjemmerespiratorbehandling hos barn og voksne".

Forskning:

Det nasjonale registeret omfatter nå 560 pasienter og i løpet av fjoråret ble de første data fra registeret publisert i abstrakt form (ATS).

En pågående studie for sammenligning av målemetoder for CO₂ hos friske og lungesyke barn nærmer seg avslutning. Det er inngått et samarbeid med Institutt for Indremedisin ved HUS og opprettet en 20% adjungert førsteamanuensis stilling. Jon Hardie har tiltrådt stillingen og er allerede involvert i en rekke forskningsprosjekter ved senteret.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Senteret har vært engasjert i opplæring av pasient og pårørende i avdeling, poliklinikk, hjemmesituasjon samt på kurs og seminarer, ofte med grupper av helsepersonell. Totalt estimert 420 pasient/pårørende opplæringer. Gjennom vårt nettverk av prosjektmedarbeidere og ressursgrupper

har vi dessuten formidlet kontakt mellom pasient og helsevesen innad i ulike regioner. Vi har hatt regelmessig kontakt med pasientforeninger: Foreningen for muskelsyke, landsforeningen for polioskadde, LHL og Respira.

Nøkkeltall 2004

- 8 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Fjoråret representerte en kraftig økning i aktivitet og resultater innenfor samtlige hovedsatsingsområder - til tross for at mye ressurser sentralt ble benyttet til arbeidet med de nasjonale retningslinjene. En dobling av antall undervisningsoppdrag for helsepersonell og antall pasient/pårørende opplæringer vitner om dette. Øket innsats på forskning gav resultater, men fjorårets satsing forventes først å gi en betydelig økning i inneværende år. Internasjonalt ble samarbeidet styrket. NKH har bidratt med foredrag og er representert i styret for et europisk tverrfaglig samarbeidsorgan, ERCA, som arrangerte sin første faglige kongress i Lausanne 2004. Tilveksten av pasienter de siste årene har vært stor. Dette kan skyldes øket kunnskap og forbedrede behandlingsmetoder – samt at det har foreligget et stort, udekket behov. En antar at tilveksthastigheten vil avta, men dette gjenstår å se, særlig ettersom forskningsdata vedrørende potensielt store pasientgrupper stadig mangler.

Forskningsproduksjon

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS, Ellingsen I, Mørkve O
"Reference values for arterial blood gases in the elderly."
Chest. 2004;125(6):2053-60

6 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Hardie JA
"Eldre mennesker i tynn luft - Går det bra?"
Lungeforum 2004;14(02):19-24

Hardie JA
"Vurdering av sykdomsgrad og behandlingseffekt hos KOLS pasienter"
Lungeforum 2004;14(02):37-39

Fondenæs O
"Home Mechanical Ventilation in Norway. Report from a National Database"
American Thoracic Society - annual congress

Gabrielsen Anne Marie
""De glemte pasientene""
Tdsskr nor legefören 2004; 11: 1551

Gabrielsen Anne Marie
"Akutt respirasjonssvikt hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom, en incidensundersøkelse fra norske sykehus"
Lungeforum 2004; 4

Lehmann S, Grebstad J, Fondenæs O, Andreassen AH, Bakke P, Gulsvik A
""Behandling av obstruktivt søvnapnesyndrom (OSA)""
Tdsskr nor legefören 2004;Nr. 2 / 20. januar 2005

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til funksjonen:

Hardie JA

"Respiratory Health and normative values for pulmonary function tests and arterial blood gases in the elderly: A Norwegian general population survey"
Februar 2004

5 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Laurvig Milde, H

"Sammenligning av transcutan og endetidal CO2 måling hos friske og lungesyke barn"

Hardie JA

"Invasive airway clearance with MI-E and IPV for patients with neuromuscular diseases (NMD) and chronically respiratory weakness"

Hardie JA

"Forenklet måling av dynamisk hyperinflasjon hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom"

Hardie JA

"Endobronkial ultralyd ved prøvetaking av ikke-synlige lungeinfiltrater:
Tilleggsnytte i forhold til tradisjonell prøvetaking gjennomlysningsveiledet
Endobronkial Ultralyd ved prøvetaking av ikke-synlige lungeinfiltrater, tilleggsnytte"

Gabrielsen Anne Marie

"Respirasjonssvikt i Vestfold"

Faglige retningslinjer

Mekanisk ventilasjonsstøtte hos barn, 2004

Kvalitetsregistre

Nasjonalt register for hjemmerespiratorbehandling, etablert i 2003

Referansegruppe

Jostein Rostrup (jostein.rostrup@sshf.no), Helse Sør
Dagrun Skylstad (dskylsta@broadpark.no), Helse Vest
Bård Forsdahl (bard.forsdahl@unn.no), Helse Nord-Norge
Nanna Mjelle (nanna.mjelle@helse-bergen.no), Helse Vest
Randi Salvesen (randi.salvesen@stolav.no), Helse Midt-Norge
Rasmussen Magnhild (magnhild.rasmussen@rikshospitalet.no), Helse Øst
Svein Riis (sveris@hotmail.com), Helse Øst
Fred Bergmann (FHB@LHL.NO), Annen tilhørighet

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB6:

Nasjonalt kompetansesenter i porfyrisykdommer (NAPOS)

Ansvarlig: **Sverre Sandberg** (ssan@helse-bergen.no), Helse Bergen

Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) er tilknyttet Laboratorium for klinisk biokjemi (LKB) ved Haukeland Universitetssykehus, og arbeider for å bedre diagnostikk, profylakse og behandling for porfyri pasienter i hele landet. NAPOS driver FoU arbeid innen fagområdet porfyrisykdommer. Biokjemisk og genetisk diagnostikk foregår på NAPOS. Råd om behandling og profylakse til helsearbeidere og pasienter gies fra leger ved NAPOS, samt fra helsearbeidere i en faggruppe sammensatt av personer fra ulike avdelinger ved HUS. Laboratorievirksomheten drives på LKB og Senter for medisinsk genetik og molekylær medisin. Det drives en utstrakt genetisk veiledning og presymptomatisk diagnostikk. NAPOS driver et nettverkssamarbeid med andre sykehusavdelinger og primærleger vedrørende porfyri pasienter. Det er opprettet en referansegruppe med bred faglig og geografisk sammensetning, som fungerer som en rådgivende instans for senteret.

For mer informasjon, se <http://www.napos.no/>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

NAPOS gir råd når det gjelder diagnostikk, profylakse og behandling av porfyri til helsearbeidere og pas. 1211 prøver fra 904 ulike pas er analysert. 3785 biokjemiske og 173 genetiske analyser er utført. 112 nye pas fikk porfyridiagnose (69 PCT, 34 AIP, 6 PV, 2 EPP og 1 HCP). 26 ulike mutasjoner ble funnet i 2004, 6 av disse er ikke beskrevet i Norge tidligere. Det er utført 140 genetiske veiledningssamtaler. Medikamentdatabasen er videreutviklet. Nettsiden www.napos.no hadde 6533 treff i 2004.

Utdanning av helsepersonell:

Det ble arrangert et to dagers etterutdanningskurs for leger om porfyrisykdommer ved UiB. NAPOS har en løpende kontakt med helsepersonell over hele landet i form av telefonkontakt (ca. 5 telefoner daglig) og korrespondanser. Dette gjelder kontakt vedrørende alt fra diagnostikk til behandling. Leger ved NAPOS holder foredrag på etterutdanningskurs for leger i andre spesialiteter. NAPOS sin nettside www.napos.no blir hyppig brukt av helsepersonell. NAPOS hadde 45,5 undervisningstimer i 2004.

Forskning:

NAPOS bygger opp sin FoU aktivitet. Der var to int. publikasjoner i 2004, et abstract på int. kongress og en hovedfagsoppgave. To dr. gradskandidater og to medisinerstudenter på forskningslinjen er tilknyttet NAPOS. FoU knytter seg til porfyriregisteret, porfyrinutskillelse ved AIP-anfall, biologisk variasjon av porfyriener, biokjemiske studier av retikulocytter, sporadisk og familiær PCT, samt medikamentdatabasen. Ekstern støtte: 300.000 kr fra Helse Vest og 50.000 kr fra SHdir.

Undervisning av pasienter og pårørende:

NAPOS besvarer spørsmål fra pasienter og gir støtte i forbindelse med sykehusinnleggelse og medikamentbruk. Vi lager brosjyrer og ID-kort til pasienter. Spesifikk informasjon til pasienter ligger på NAPOS sin hjemmeside www.napos.no. NAPOS samarbeider med pasientforeningene, og deltok i 2004 med tre personer på Norsk porfyriforening sin sommersamling, der vi informerte om bl.a. genetisk veiledning, medikamentbruk og porfyriregisteret. I 2005 planlegges et porfyrikurs for pasienter og pårørende.

Nøkkeltall 2004

- 4,9 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Antall nydiagnostiserte pasienter (112) er i 2004 høyere enn noen gang før. Dette skyldes nok at NAPOS er mer kjent, at prøver rekvireres på et riktigere grunnlag enn tidligere og at det er blitt drevet en utstrakt genetisk veiledning. Det nasjonale porfyriregisteret er utvidet og i full drift. Alle nydiagnostiserte pasienter får nå tilsendt brosjyre, identitetskort samt tilbud om å la seg registrere i pasientregisteret. Den nordiske medikamentdatabasen som NAPOS har ansvaret for er blitt betydelig endret og en forbedret versjon vil bli publisert på websiden i 2005. Websiden er utbygget og har hatt et stort antall besøk. Det er nå oppegående metoder for å undersøke alle porfyrityper genetisk. FoU arbeid er prioritert og har mottatt ekstern økonomisk støtte (se ovenfor). NAPOS har arbeidet internasjonalt mot European Porphyria Initiative der vi har et medlem i styret og er retningsgivende for utviklingen av medikamentinformasjon.

Forskningsproduksjon

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Tjensvoll K, Bruland O, Floderus Y, Skadberg Ø, Sandberg S, Apold J
"Haplotype analysis of Norwegian and Swedish patients with acute intermittent porphyria (AIP): Extreme haplotype heterogeneity for the mutation R116W."
Dis Markers. 2004;19(1):41-6

Sandberg S, Elder GH
"Diagnosing acute porphyrias."
Clin Chem. 2004;50(5):803-5

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Aarsand AK, Sandberg S.
"Porphyria: a challenge for diagnostic assessment and treatment"
Clin Lab Int. 2004; 28: 6-8

Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S
"Short-term and long-term within-subject biological variation of the urinary excretion of ALA, PBG and porphyrins in acute intermittent porphyria"
The XXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry, Malmø, 2004

Nygård I
"Ferrokelatase aktivitet i humane retikulocytter"
Hovedfagsoppgave i Helsefag hovedfag. Universitetet i Bergen, mai 2004 (107 sider). Veileder Atle Brun.

Steinsrud IS, Sandberg SM
"Erytropoietisk protoporfyri i Norge"
Særroppgave på medisinstudiet. Universitetet i Bergen, oktober 2004 (25 sider). Veileder Sverre Sandberg.

10 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Skadberg Ø
"Heme metabolisme i retikulocytter"

Aarsand AK
"Differentiation between sporadic and familial porphyria cutanea tarda"

Aarsand AK
"Within subject variation of the urinary excretion of ALA, PBG and total porphyrins in patients with acute intermittent porphyria"

Støle E, Aarsand AK, Sandberg S
"The Porphyria register in Norway - follow up studies"

Brun A, Pomp E
"The Nordic drug database for porphyria patients"

Aarsand AK, Johannessen R, Sandberg S
"The excretion of porphyrins and porphyrin precursors in acute attacks of acute intermittent porphyria (AIP)"

Støle E, Johannessen R, Aarsand AK
"Epidemiological studies of AIP"

Aarsand AK, Boman H
"A study of two Norwegian founder mutations for PCT"

Pomp E, Brun A
"Legemidler og akutte porfyrier"

Sverre Sandberg
"Nordisk/europeisk porfyriregister"

Faglige retningslinjer

Oppdaterte faglige retningslinjer finnes på egen nettside, se <http://www.napos.no/>

Kvalitetsregistre

Nasjonalt porfyriregister, etablert i 2002

Referansegruppe

Sverre Sandberg (sverre.sandberg@isf.uib.no), Helse Vest
Aasne Karine Aarsand (aasne.aarsand@helse-bergen.no), Helse Vest
Helge Boman (helge.boman@helse-bergen.no), Helse Vest
Arvid Heiberg (arvid.heiberg@rikshospitalet.no), Helse Øst
Steinar Jæger (s-jaege@online.no), Helse Nord-Norge
Yngve Benestad (yngve.benestad@sssf.no), Helse Sør
Jørgen Rønnevig (Jorgen.Rikard.Ronnevig@rikshospitalet.no), Helse Øst
Wivi-Ann Westgård (porfyri@online.no), Annen tilhørighet
Per Anders Nygaard (Per.Anders.Nygaard@rana.kommune.no), Annen tilhørighet

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB7:

Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer (sammen med Ullevål sykehus)

Ansvarlig: **Nina Langeland** (nila@helse-bergen.no), Helse Bergen

Tropesenteret ble etablert høsten 2001 og har sammen med Ullevål Universitetssykehus delt landsfunksjon som klinisk kompetansesenter for tropemedisin og importerte infeksjonssykdommer. I tillegg til klinisk kompetansebygging tar senteret mål av seg til å drive forskning i og med utviklingsland. Klinisk forskning, forskning omkring årsaker til sykdom og forskning i grenseflaten mellom molekylærbiologi og klinisk infeksjonsmedisin blir fokusert. To hovedområder vil bli prioritert; 1. HIV og tuberkulose og interaksjonen mellom disse, 2. Studier av nye resistensmekanismer og deres betydning ved bakterielle infeksjoner i U-land.

For mer informasjon, se <http://www.helse-bergen.no/avd/tropemedisin>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Cirka 120 polikliniske pasienter. Nyhenvisninger av fremmedkulturelle for infeksjonsvurdering. Komplekse blandingsproblemer psykiske traumer tortur, voldtekt, krigshandlinger og sårbar flyktningesituasjon., infeksjonsoppfølging av HIV/hepatitt B & C, TBC, Schistosomiasis.

Utdanning av helsepersonell:

LVEU kurs: tropemed UUS, parasitologi HUS, infkurs, og internasjonal helse. Andre tilbud. Tanzania: Fredkorps. utvekslingsprosjekt. Botswana: HIV/HAART beh. India: Kurs klinisk tropemedisin. Reisepoliklinikk. Parasitologi HUS hver 2. uke. Inf lab HUS E histolytica ELISA faecesantigen. PCR P carinii Faeces-ag: G lamblia & C parvum, hurtigtest Dengue og Hantanvirus, Utvide nucleisyre basert diag. kurs bioing, kurs Liverpool trop sykepleie

Forskning:

Klinisk forskning, forskning omkring årsaker til sykdom og forskning i grenseflaten mellom molekylærbiologi og klinisk infeksjonsmedisin blir fokusert. To hovedområder vil bli prioritert; 1. HIV og tuberkulose og interaksjonen mellom disse; 2. Studier av nye resistensmekanismer og deres betydning ved bakterielle infeksjoner i U-land. + Prosjekt tuberculostatica og macrofag funksjon, Immunaktivering ved malaria.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Web-basert. Hjemmeside med eget område for informasjon til publikum med er vell av informasjon, godt presentert og med linker til anerkjente institusjoner. God sykdomsoversikt, Malariaprofyasje, rådgivning evt.

Nøkkeltall 2004

- 1,7 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Senterlederstilling var redusert til 20 % stilling ved tiltredelse, dette er alt for lite. Ble oppjustert til 50 % fra sommer 04. Avviklet professor Næss` engasjement fra okt 04 for å frigjøre ressurser til prosjekter. Bioingeniørstilling ned til 20 % fra årsskiftet av samme årsak. Senteret har engasjert seg i retning av å sikre helsepersonell utdanningsmuligheter internasjonalt innen tropemedisin og importerte infeksjonssykdommer. Av denne grunn etablert Fredskorpsprosjekt mot Tanzania og medsøker til Botswanaprojektet. Etablert kontakt med CMC India for å sikre klinisk utdanning av norske infeksjonsmedisinere/kandidater på sykehus med adekvate diagnostiske fasiliteter innen et bredt spekter av tropesykdommer, inklusive et bredt community health spekter med filariasoser, lepra, ernæring, vaksinasjon, HIV etc. Vektlagt kompetansebygging ved infeksjonslaboratoriet HUS, og initiert nucleinsyrebasert diagnostikk for importerte infeksjonssykdommer.

Forskningsproduksjon

6 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Vaagland H, Blomberg B, Krüger C, Naman N, Jureen R, Langeland N
"Nosocomial outbreak of neonatal Salmonella enterica serotype Enteritidis meningitis in a rural hospital in northern Tanzania." BMC Infect Dis. 2004;4(1):35

Rekand T, Körv J, Farbu E, Roose M, Gilhus NE, Langeland N, Aarli JA
"Lifestyle and late effects after poliomyelitis. A risk factor study of two populations." Acta Neurol Scand. 2004;109(2):120-5

Lugada ES, Mermin J, Asjo B, Kaharuza F, Downing R, Langeland N, Ormaasen V, Bruun J, Awor AC, Ulvestad E
"Immunoglobulin levels amongst persons with and without human immunodeficiencyvirus type 1 infection in Uganda and Norway." Scand J Immunol. 2004;59(2):203-8

Enger A, Strand ØA, Ranheim T, Hellum KB
"Exflagellation of microgametocytes in Plasmodium vivax malaria: a diagnostic conundrum." Med Princ Pract. 2004;13(5):298-300

Blomberg B, Mwakagile DS, Urassa WK, Maselle SY, Mashurano M, Digranes A, Harthug S, Langeland N
"Surveillance of antimicrobial resistance at a tertiary hospital in Tanzania." BMC Public Health. 2004;4(1):45

Lugada ES, Mermin J, Kaharuza F, Ulvestad E, Were W, Langeland N, Asjo B, Malamba S, Downing R
"Population-based hematologic and immunologic reference values for a healthy Ugandan population." Clin Diagn Lab Immunol. 2004;11(1):29-34

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Mfisi Peter
"Meningitis in the HIV era: Clinical presentation, etiology and outcome among patients admitted to Muhimbili National Hospital." Muhimbili College of Health Sciences, University of Dar-Es-Salaam, Dar-Es-Salaam, Tanzania

Mfisi Peter
"Meningitis in the HIV era: Clinical presentation, etiology and outcome among patients admitted to Muhimbili National Hospital." Muhimbili College of Health Sciences, University of Dar-Es-Salaam, Dar-Es-Salaam, Tanzania

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til funksjonen:

Lugada ES
"Affordable alternatives for managing HIV infected patients in a resource-poor country, Uganda." Juni 2004

5 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Anne Ma Dyrhol Riise

"HIV-1 and Tuberculosis co-infection. Molecular and immunological studies of peripheral blood and pleural fluid from patients at a tertiary hospital in South Africa"

Nina Langeland

"Bakterielle infeksjoner og resistensmekanismer i U-land"

Nina Langeland

"Affordable alternatives for managing HIV infected patients in a resource-poor country, Uganda"

Are Næss

"Infeksjonsforsvaret ved tuberkulose"

Nina Langeland

"Klinisk infeksjonsmedisinsk forskning i U-land"

Faglige retningslinjer

Malaria. Retningslinjer for diagnostikk og behandling ved Haukeland Universitetssykehus., 2004

Tetanus. Retningslinjer for diagnostikk og behandling ved Haukeland Universitetssykehus., 2004

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB8:

Nasjonalt kompetanseseter i vestibulære sykdommer

Ansvarlig: **Jan Olofsson** (olof@helse-bergen.no), Helse Bergen

Kompetansesenteret forsker på og formidler kunnskap om vestibulære sykdommer, dvs. sykdommer i balanseorganet i det indre øret og dets forbindelser til hjernen. I tillegg er senteret som en viktig del av det dykkermedisinske miljøet i Bergen, med ansvar bl.a. for otologisk utredning av tidligere pionerdykkere i Nordsjøen på oppdrag fra Sosialdepartementet. Senteret har tre pågående doktorgradsarbeider i tillegg til samarbeidsprosjekter med andre enheter. Det har skjedd en betydelig utvikling innen behandlingen av vestibulære sykdommer i løpet av de siste 15 årene. Manglende interesse for dette fagfeltet i Norge har gjort at det har tatt lang tid før denne utviklingen har begynt å komme norske pasienter til gode. Kompetansesenteret driver undervisning av helsepersonell på alle nivåer samt av pasienter og pårørende. Det tilknyttede balanselaboratoriet tilbyr landets mest omfattende utredning av vertigopasienter, og mottar mange henviste pasienter fra andre helseregioner.

For mer informasjon, se <http://www.uib.no/med/ore/otoweb/>

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

I 2004 har det funnet sted en betydelig økning av antallet undersøkte pasienter ved Balanselaboratoriet. Antallet var 651, 637 og 930 pasienter for henholdsvis 2002, 2003 og 2004. Ca. 35 % av pasientene er henvist fra andre helseregioner til en mer omfattende utredning enn det som kan tilbys lokalt. På behandlingssiden er det ikke skjedd noen økning av kapasiteten.

Utdanning av helsepersonell:

- Grunnutdanning (44 timer): 4 kull medisinske studenter. Omfattende undervisningsmaterieell skriftlig og på Internett. Særøppgaveveiledning.
- Videreutdanning (48 timer): Omfattende undervisning og veiledning av interne spesialistkandidater. Eksternt kurs avholdt i Tromsø.
- Etterutdanning (35 timer): Til sammen 8 kurs/seminar rettet mot eksterne allmennleger, spesialister, sykepleiere og fysioterapeuter. Veiledning av eksterne leger per telefon/e-post.

Forskning:

Pågående doktorgradsarbeider:

- Effekter av dykking på det cochleovestibulære systemet (Frederik Goplen).
- Fysioterapi, mestring og livskvalitet ved vestibulære sykdommer (Kjersti Wilhelmsen)
- Kaosteori i analysen av vestibulære signaler (Torbjørn Aasen)

Andre prosjekter:

- Studie av pasienter med akustikusnevrinom
- Studentoppgave på faktorer som påvirker livskvalitet ved Menières sykdom
- FMRI og stabilometri ved kognitive oppgaver

Undervisning av pasienter og pårørende:

Senteret har drevet undervisning av pasienter og pårørende i samarbeid med Hørselshemmedes landsforbund. Fysioterapeut driver egentrening/veiledning av pasienter med svimmelhet. Det er utformet veiledningsprogrammer i form av brosjyrer som også er lagt ut på Internett.

Nøkkeltall 2004

- 3,25 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

- Antall pasienter undersøkt ved Balanselaboratoriet steg med 46 % i 2004. Økningen skyldes flere henvisninger til laboratoriet, som siden 1995 har vært bemannet av sivilarbeidere. Det er sterkt ønskelig med en mer permanent løsning, bl.a. for å kunne sikre en stabilt høy teknisk kvalitet på laboratorieundersøkelsene.
- I dag har kun et mindretall av pasientene mulighet til å få hjelp av vår spesialkompetente fysioterapeut som går i en 20 % bistilling. Det er stort behov for ytterligere en fysioterapeut, for eksempel i 50 % stilling.
- Senteret har i 2004 ikke publisert noen artikler i internasjonale tidsskrift. To tunge prosjekter innen dykkermedisin er imidlertid fullført: En studie av tidligere Nordsjødykkere og en prospektiv 6-årsoppfølging av aktive yrkesdykkere. Resultatene er rapportert til oppdragsgiverne, hhv Sosialdepartementet og NUI og vil senere bli publisert internasjonalt. Senteret har bidratt med poster ved det prestisjetunge møtet til Bårány Society i Paris.

Forskningsproduksjon

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Wilhelmsen K, Tamber AL, Moe-Nilssen R, Ljunggren E.

"Change in Velocity - A Useful Outcome Measure in Vestibular Rehabilitation? A Preliminary Study."

Poster presentation at Bårány Society XXIII International Congress, Paris 2004

4 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Goplen F

"Dykkerrelaterte sykdommer i balansesystemet"

Wilhelmsen K

"Effekt av fysioterapi for pasienter med svimmelhet"

Aasen T

"Kaosteori anvendt i otonevrologisk diagnostikk"

Frederik Goplen

"Dykkerrelaterte sykdommer i balansesystemet"

Avansert brannskadebehandling

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

Avansert brannskadebehandling vil si totalbehandling av pasienter med store og kompliserte brannskader. For barn er det skader som er over 10 % av kroppsoverflaten og for voksne er det over 20 % av kroppsoverflaten. Pasienter med dype skader i ansikt, hender og kjønnsorgan blir også behandlet i Brannskadeavsnittet(BSA)og behandling av slike skader blir også regnet som avansert brannskadebehandling på grunn av lokalisasjon av skadene selv om prosent brannskade ikke er så stor.

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

79 pasienter var behandlet i 2004.3 av disse pasientene kom fra utlandet. 34 pasienter hadde skoldingsskader, 30 flammeskader, 3 hadde elektriske skader, 1 hadde ren inhalasjonsskade, 7 hadde kontaktskader og 3 hadde hudskader som ledd i alvorlige bløtvevsinfeksjoner. Det ble utført 119 operasjoner med gjennomsnittlig 1,5 operasjon pr. pasient. 18 pasienter ble behandlet i respirator i til sammen 323 døgn. Det var 159 polikliniske konsultasjoner som ledd i oppfølging av pasientene.

Utdanning av helsepersonell:

Spesialutdannede intensivsykepleiere får opplæring i brannskadebehandling ved BSA. Det blir også gitt undervisning til medisinerstudenter med klinikker og forelesninger. Leger som får spesialistutdanning i Plastikkirurgi og Anestesi har tjeneste ved BSA. Hospitanter fra forskjellige Helseregioner får opplæring om brannskadebehandling. Leger som tjenestegjør i Sjøforsvaret hospiterer også ved BSA. Sykepleiere, leger og fysioterapeuter underviser ved sykehus.

Forskning:

Dødsårsaker hos pasienter som tidligere er behandlet ved BSA.
Livskvalitet etter brannskadebehandling.
Elektriske brannskader behandlet i perioden 1990-2000

Undervisning av pasienter og pårørende:

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

Nøkkeltall 2004

- 50 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 12 fra Helse Sør
 - 29 fra Helse Vest
 - 19 fra Helse Øst
 - 8 fra Helse Midt-Norge
 - 8 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det var 79 innleggelser i 2004. Dette er likevel innenfor det vanlige antallet brannskader som årlig har behov for avansert brannskadebehandling i Norge. Antallet har variert mellom 60-80 pr. år.

Forskningsproduksjon

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Hjellestad M, Vindenes H
"[Scars management]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(4):531-2; author reply 532

Onarheim H, Vindenes HA
"[Hospital admissions for burns]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(16):2130-2

2 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Litlere, Moi Asgjerd
"Livskvalitet hos norske brannskadepasienter"

Asgjerd Litlere Moi
"Livskvalitet hos norske brannskadepasienter"

Faglige retningslinjer

Metodebok for brannskadebehandling, 2004

Landsfunksjon L-HB3:

Behandling med keratoprotese

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

Innsetting av "kikkert" gjennom hornhinnen. Forutsetter en fungerende netthinne i øyne med helt uklar hornhinne og hvor hornhinnetransplantasjon ikke har mulighet til å lykkes. Utføres bare hos pasienter hvor begge øyne er "blinde" på grunn av hornhineskaden / hornhinesykdommen.

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Vi har hatt to pasienter fra Sverige (begge er keratoproteseoperert hos oss) til kontroll. Ingen nye keratoproteseoperasjoner er utført.

Nøkkeltall 2004

- 0 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Vi fungerer stadig som det eneste senter for keratoprotoser i Norge / Sverige. Behovet for denne type øyekirurgi er imidlertid klart avtagende, både fordi medisinsk primærbehandling er blitt bedre og fordi dobbeltsidige alvorlige etseskader er blitt sjeldnere.

Strålekniv

Ansvarlig: **Erling Myrseth** (ermy@helse-bergen.no), Helse Bergen

Strålekniven er en strålemaskin som sender inntil 201 coboltstråler lokalisert i en "sfære" mot et definert målpunkt i hjernen. Med en stereotaktisk ramme festet til hodet gjøres en målpunktbestemmelse ved hjelp av CT eller MR. Et dataprogram benyttes så til å beregne strålefeltets form og størrelse, samt strålemengde til målpunktets senter (maximaldose) og ytterkant (periferidose). På denne måten oppnår man en høy stråledose til lesjonen som skal bestråles, samtidig som strålemengden til omkringliggende vev blir liten. Behandlingen gis som en engangsbestråling. Fraksjonering eller re-bestråling blir således ikke benyttet ved denne metoden.

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Strålekniven kan benyttes til behandling av arteriovenøse malformasjoner (AVM), godartede svulster i sentralnervesystemet (vestibularis-schwannomer, meningeomer, hypofysesvulster), enkelte hjernesvulster (gliomer), samt hjernemetastaser.

Pasientene får skriftlig informasjon om behandlingen før innleggelse i avdelingen, samt muntlig informasjon dagen før behandlingen. Pasientene følger et fast kontrollopplegg etter behandlingen, enten ved nevrokirurgisk avdeling, HUS, eller ved lokalsykehus.

Utdanning av helsepersonell:

Haukeland Universitetssykehus utdanner sine egne leger, fysikere, og sykepleiere som deltar i denne behandlingen. Det undervises om behandlingen for medisinske studenter, og det er tidligere skrevet artikler for norsk helsepersonell i Tidsskrift for den norske legeförening.

Forskning:

Det pågår både dyreeksperimentelle studier og flere prospektive kliniske studier hvor effekten av behandling i strålekniven evalueres.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Pasientene får en skriftlig informasjon om behandlingen før innleggelse i avdelingen. Pasient (og evt. pårørende) får muntlig informasjon ved innleggelsen. I tillegg får de oppdaterte skjemaer om behandlingsresultater for de forskjellige sykdomskategoriene.

Nøkkeltall 2004

- 5 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 27 fra Helse Sør
 - 96 fra Helse Vest
 - 69 fra Helse Øst
 - 24 fra Helse Midt-Norge
 - 25 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Antall behandlede pasienter i strålekniven i 2004 var 241, hvilket er ny rekord. Samtidig innebærer dette det maksimale antallet vi kan behandle med nåværende ressurser. Hver prosedyre krever enten CT eller MR-undersøkelse med stereotaktisk ramme påmontert, og dette må nødvendigvis gjøres samme dag. Nevrokirurgisk avdeling har pr i dag 6 slike timer pr uke, hvilket begrenser antallet behandlinger til 6 pr. uke. En annen begrensende faktor er legeressursene på nevrokirurgisk avdeling samt tilgang på fysikere.

Utnyttelsesgraden av eksisterende ressurser har vært meget høy, med ekstremt få strykninger av planlagte prosedyrer. Det er således grunn til å gi staben ved stråleknivsseksjonen honnør for innsatsen.

Forskningsproduksjon

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Wenzel-Larsen T, Vassbotn F, Lund-Johansen M
"VESTIBULAR SCHWANNOMA. Clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery."
4th International Skull Base Congress, Sydney.

Lund-Johansen M, Myrseth E, Pedersen PH, Wenzel-Larsen T, Møller P
"Strålekniv eller kirurgi ved vestibularisschwannom?"
Vitenskaplige forhandlinger 2004

4 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Pedersen PH
"Spredning av maligne gliomceller i en eksperimentell dyremodell"

Lund-Johansen M
"Acusticusnevrinom: Forekomst, naturlig forløp og behandlingsresultater ved bruk av operasjon eller strålekniv, med fokus på livskvalitet."

Morten Lund-Johansen
"Acusticusnevrinomer - strålekniv eller kirurgi?"

Paal Henning Pedersen
"Stråleknivsbehandling av hormonproduserende hypofysesvulster - en retrospektiv case control-studie"

Flerregionale funksjon F-HB5:

Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte

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

Leppe-kjeve-ganespalte (LKG) er en av de vanligste misdannelsene som vi kjenner. Det fødes hvert år ca. 100-120 barn med en form for spalte i Norge. Her i landet er behandlingen av LKG sentralisert til to spaltesenra, ett i Oslo på Rikshospitalet og et i Bergen på Haukeland Universitetssjukehus. Begge spaltesenra har lang tradisjon i behandling av barn med spalter. De største spaltene kan i dag oppdages ved ultralydundersøkelse i svangerskapet. Når det henvises et barn til behandling for LKG blir foreldre og barn innkalt. Foreldre får informasjon av representanter for de faggrupper som er mest aktuelle i spaltebehandlingen, plastikkirurg, kjeveortoped, logoped og øre-nese-hals lege. Barna blir undersøkt av plastikkirurg som lager en individuell behandlingsplan for hvert barn fra nyfødtperioden og til voksen alder. Behandlingen følger internasjonalt anerkjente behandlingsprotokoller. Resultatene registreres og evalueres til faste tider. Fellesklinikker avholdes 2 ganger i året.

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Det ble henvist 36 barn med LKG til spalteteamet i Bergen i 2004. 171 pasienter var innlagt og operert i forbindelse med sin LKG. Det var 256 konsultasjoner ved plastikkirurgisk poliklinikk, 397 konsultasjoner hos logopedene ved Eikelund Kompetansesenter og 837 ved Kjeveortopedisk avdeling ved De Odontologiske Institutter. Ved Kjevekirurgisk avdeling, får pasientene oppfølging og behandling for kjevestillingsfeil som trenger operativ behandling etter at spaltebehandlingene er avsluttet.

Utdanning av helsepersonell:

Det blir gitt utdanning til tannlege og legestudenter både ved De Odontologiske Institutter og ved Haukeland Universitetssjukehus. Leger som gjennomgår spesialistutdanning i plastikkirurgi og øre-nese-hals sykdommer og tannleger som gjennomgår spesialistutdanning i kjeveortopedi og oral kirurgi får undervisning om behandling av barn med LKG. En logoped utførte avsluttende utdanning med cand. san. i logopedi og arbeider nå full tid i teamet.

Forskning:

Pasienter som har fått behandling for LKG i Norge i perioden 67-98 blir sammenlignet med de som er registrert i Medisinsk Fødselsregister i samme periode. Spaltepasientene i denne 30 års perioden er blitt karakterisert og beskrevet med hensyn til omfanget av spalten, kombinasjoner av spalter og sidelokalisasjon i ansiktet. Det er startet opp studier om medikamentbruk i svangerskapet og risiko for utvikling av LKG. Det er startet opp studier av forekomst av LKG i Ethiopia.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Foreldre får undervisning om hva en spalte er ved første konsultasjon hos spalteteamet. De blir da også orientert om behandling av LKG fra fødsel til voksen alder. Foreldre får også undervisning av sosionom om rettigheter og ordninger som gjelder for foreldre som har barn med LKG. I forbindelse med Fellesklinikker som blir holdt for pasienter som er 6 og 15 år 2 ganger for året blir det også gitt undervisning til pasient og foreldre. Logopedene hadde 20 besøk til barnehager i landet i 2004.

Nøkkeltall 2004

- 30 årsverk

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det er etablert samarbeid og fellesmøter mellom de to teama i Norge via NORCLEFT møter. Dette har gitt positiv kvalitativ gevinst. Både kjeveortopedier, logopedier og kirurg deltok i møter arrangert av SCANDCLEFT i 2004 og det har virket positivt inn på kvaliteten av behandlingen. Spalteteamet i Bergen ble innviert som 1 av 4 verdenskjente team til den årlige konferanse om behandling av LKG i Chandigarh, India. Presentasjon av resultater fra spaltebehandling i Bergen medførte at vi oppnådde nye kontakter som har gitt oss nye og viktige impulser for å auke kvaliteten på totalbehandlingen av LKG behandlingen. Undervisning og erfaring som spalteteamet hadde i forbindelse med møte i Addis Ababa september 2004, har også medført bedre kvalitet på LKG behandlingen.

Forskningsproduksjon

9 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Inge Slette

"Craniofacial Morphology in 6-year-old Children with Isolated Cleft Lip and Isolated Cleft Soft Palate"
University of Bergen, Department of Orthodontics and Facial Orthopedics

Anders Holmefjord

"Important psychosocial factors in team care."
3rd Annual Conference of Indian society of Cleft Lip, Palate & Craniofacial Anomalies. Postgraduate Institute of Medical Education & Research, Chandigarh, India, 2004

Anders Holmefjord

"Management of hypernasality after surgery"
3rd Annual Conference of Indian society of Cleft Lip, Palate & Craniofacial anomalies, Postgraduate Institute of Medical Education & Research, Chandigarh, India, 2004.

Rolf Tindlund

"Treatment of Cleft Lip and Palate in Bergen: A team approach"
3rd Annual Conference of Indian Society of Cleft Lip, Palate & Craniofacial Anomalies, Postgraduate Institute of Medical Education & Research, Chandigarh, India, 2004

Rolf Tindlund

"Cleft and craniofacial orthodontics comprehensive management in Bergen, Norway"
3rd annual Conference of Indian Society of Cleft Lip, Palate & Craniofacial Anomalies. Postgraduate Institute of Medical Education & Research, Chandigarh

Rolf Tindlund, Anders Holmefjord and Hallvard Vindenes

"Long term treatment evaluation after UCLP cleft repair 1973-78 including primary periosteoplasty at age 25 yrs."
3rd Annual Conference of Indian Society of Cleft Lip, Palate & Craniofacial Anomalies.

Rolf Tindlund

"CLP orthodontics & dentofacial orthopedics: Bergen Rationale."
3rd Annual Conference of Indian Society of Cleft Lip, palate & Craniofacial Anomalies.

Hallvard Vindenes

"Correction of cleft palate using modified von Langenbeck technique"
3rd Annual Conference of Indian Society of Cleft Lip, Palate & Craniofacial Anomalies

Hallvard Vindenes

"Secondary deformities: Correction of secondary cleft lip and nasal deformities"
3rd Annual Conference of Indian Society of cleft Lip, Palate & Craniofacial Anomalies.

4 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Sivertsen, Åse

"Medikamentbruk i svangerskapet og risiko for utvikling av leppe-kjeve-ganespalte"

Holmefjord, Anders

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

Sivertsen, Åse

"Classification and characteristics of cleft lip and palate defect in Norway 1967-1998"

Brinck, Eli and Vaslag, Siri

"A comparison of craniofacial growth and development at age 6 and 15 years after surgical palate-closure by two different methods in children born with complete unilateral cleft lip and palate (UCLP)"

Kvalitetsregistre

Behandling av barn med LKG, etablert i 1999

Flerregionale funksjon F-HB1:

Cochlea implantat – behandling av voksne

Ansvarlig: **Jan Olofsson** (olof@helse-bergen.no), Helse Bergen

Innlegging av elektronikk og elektroder i sneglehuset slik at døve kan få hørsel.

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

31 pasienter operert (fikk ikke penger til flere)

25 prøvestimulert

81 konsultasjoner for tekniske etterkontroller

Undervisning av pasienter og pårørende:

Pågår kontinuerlig i forbindelse med oppfølgende kontroller

Nøkkeltall 2004

- 0,8 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 12 fra Helse Vest
 - 1 fra Helse Midt-Norge
 - 2 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Behovet er større. Vi har nå fått budsjett til 30 implantat, det betyr at vi i år kan få unna den ventelisten som foreligger dd.

Flerregionale funksjon F-HB2:

Episkleral brachyterapi

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

Episkleral brachyterapi er en lokal bestråling av øyesvulster. Teknikken benyttes vanligvis i behandlingen av choroidale maligne melanomer, men kan også brukes til behandling av melanomer i conjunctiva og andre svulster i øyet. Vi benytter frø av radioaktivt jod som legges inn i en liten gullplate. Denne platen festes til sclera nøyaktig svarende til det området hvor svulsten er lokalisert innvendig i øyet. Den nødvendige stråledosen beregnes på forhånd, og er bl.a. avhengig av svulstens størrelse og lokalisasjon. Etter noen dager fjernes gullplaten fra øyet, og pasientene fortsetter med regelmessige, halvårslige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. Man vurderer da regresjon av tumor og kontrollerer pasienten mht. synsfunksjon, strålerelaterte komplikasjoner og spredning.

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

I 2004 ble til sammen 13 pasienter innlagt og utredet ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, pga. mulig choroidalt malignt melanom. Etter omfattende utredning ble 3 av pasientene behandlet med episkleral brachyterapi. De andre pasientene ble enten operert med enukleasjon eller fulgt videre med annen behandling/observasjon. Vi har siden 1993 behandlet 54 pasienter med episkleral brachyterapi, og flertallet av disse går til regelmessige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk.

Utdanning av helsepersonell:

Det skjer en fortløpende undervisning av ulike grupper helsepersonell (leger og pleiepersonale) når det gjelder behandlingen av pasienter med maligne øyesvulster generelt og episkleral brachyterapi spesielt. Vi har som målsetting at det alltid skal være tilgjengelig personale både ved Øyeavdelingen og ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, som har den nødvendige kunnskap og erfaring til å kunne gjennomføre episkleral brachyterapi.

Forskning:

Ved sykehuset foregår det en kontinuerlig registrering av behandlingsresultatene for denne pasientgruppen. Leger som er involvert i behandlingen har holdt foredrag ved nasjonale konferanser om emnet. Vi har nylig mottatt et forskningsstipend fra Kreftforeningen til en etterundersøkelse av alle pasienter behandlet med brachyterapi eller enukleasjon ved Haukeland Universitetssykehus i perioden 1993 til 2003. Denne studien vil bli gjennomført i løpet av høsten 2005.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Før episkleral brachyterapi legger vi vekt på å gi en grundig informasjon både når det gjelder behandlingsprinsipper, prognose og den praktiske gjennomføringen av behandlingen. Informasjonen blir gitt både av øyelege og onkolog til pasienter og pårørende.

Nøkkeltall 2004

- 0,2 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 3 fra Helse Vest

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det totale antall pasienter som innlegges med diagnosen choroidalt malignt melanom har vært relativt konstant de siste årene. I 2004 fikk kun et mindretall av de innlagte pasientene utført episkleral brachyterapi. Dette skyldes at de fleste svulstene var for store eller lokalisert slik at de ikke egnet seg for bestråling, og øynene måtte derfor enukleeres.

Flerregionale funksjon F-HB4:

Intersex

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

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

Beskrivelse av aktivitet 2004 i forhold til Helse Bergens fire hovedoppgaver

Pasientbehandling:

Aktiviteten er først og fremst knyttet til tverrfaglig vurdering (barneleger, plastikkirurg, barnepsykiater) av nyhenviste pasienter (fra egen helseregion og resten av landet), korrigerende kirurgiske inngrep, og psykososial oppfølging. Oppfølging med kontroller ved innleggelser og i poliklinikk fra barne- til voksenalder.

Utdanning av helsepersonell:

1) Opplæring av leger som ledd i spesialistutdanning i klinisk hverdag. 2) Internundervisning Sentralsykehuset i Rogaland. 3) Undervisning på kurs i Universitetskurs i Pediatrisk endokrinologi, november 2004 (UIB nr. 21006) med til sammen 5 timer. 4) Deltagelse og koordinator for program for opplæring av barnekirurger og barnenedokrinologer i utredning og først og fremst kirurgisk behandling av barn med intersex i Arkhangelsk, Russland. Dette inngår som en del av Barentsprogrammet for helse.

Forskning:

Deltagelse (nasjonal koordinator) i Europeisk multisenterundersøkelse av prenatal dexamethasonbehandling ved adrenogenitalt syndrom forårsaket av 21-hydroksylasesvikt.

Undervisning av pasienter og pårørende:

Tverrfaglige klinikker der barn og foreldre møter fagfolkene i teamet til undervisning og opplæring.

Nøkkeltall 2004

- 1 årsverk
- Behandlede pasienter:
 - 2 fra Helse Sør
 - 36 fra Helse Vest
 - 1 fra Helse Øst
 - 5 fra Helse Midt-Norge
 - 6 fra Helse Nord-Norge

Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

1) ÅRSVERK: Det er svært vanskelig å beregne SAMLET bruk av årsverk for en slik aktivitet som dette. Det er nødvendig med kompetanse spredt på en rekke fagfolk innen barnesykdommer, plastikkirurgi, barnepsykiatri og de nevnte støttefunksjoner. Personene dette gjelder har alle andre hovedoppgaver og skal dekke flere funksjoner enn det som er knyttet til intersex-pasienter.

2) AKTIVITET SML. MED TIDLIGERE ÅR: Omtrent i samme nivå, men med litt færre nyhenviste i 2004 sml. med 2003. Denne reduksjonen ligger innenfor de man kan forvente av variasjon år om annet. Antall pasienter er gitt som sum av nyhenviste og kontroller. Vi får etter det vi kjenner til henvist de fleste nye pasienter fra helseregion Vest og Nord, samt den sørlige del av Midt, mens vi mer sporadisk får pasienter fra Sør og Øst.

Forskningsproduksjon

1 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Robert Bjerknes

"Prenatal behandling av 21-hydroksylasesvikt (adrenogenitalt syndrom) med dexamethason"

Del 3:

Forskningsprosjekter 2004

Forskningsprosjekt 911005:

Genmarkører og nye behandlingsstrategier ved urogenital kreft (GATES)

Prosjektansvarlig: **Lars A. Akslen** (lars.akslen@helse-bergen.no), Helse Bergen

Genmarkører og nye behandlingsstrategier ved urogenital kreft (GATES)

Prosjektet har vist at en rekke gener er involvert i utvikling og progresjon av kreft i prostata. Det pågår nå videre analyser for å se om disse genmarkørene kan benyttes klinisk. Tilsvarende arbeid er påbegynt for kreft i livmoren (endometrium).

Prosjektet ble etablert i 2000 for å identifisere og karakterisere tumormarkører til bruk i diagnostikk og vurdering av behandling ved urogenital cancer, og for å identifisere molekulære endinger som kan være aktuelle kandidater for målrettet (molekylær) terapi. Det er særlig fokusert på å kunne identifisere grupper av aggressive kreftsvulster. For å oppnå dette er det etablert metodikk for analyser av multiple geners aktivitetsprofil (over 20.000 gener), såkalte mikromatriser. Denne teknikken gjør det mulig å sile ut særlig interessante gener, og disse må videre vurderes i oppfølgingsstudier.

Det er også bygget opp en biobank med over 500 kasus, og en del av disse blir nå analysert. Videre er det etablert molekylær-patologiske metoder for å bekrefte betydningen av de funn en gjør i mikromatriseanalysene. Det er så langt utført studier for kreft i prostata og livmor (endometrium). I prostataprojektet har vi påvist mange kjente og ukjente gener som kan ha betydning for diagnostisk og prognostisk vurdering, og vi har gjort funn som ikke tidligere er beskrevet. Det første genarbeidet fra dette prosjektet (prostatakreft) er publisert i 2005 (Halvorsen et al., Int J Oncol). Her ble det blant annet påvist at prostatakreft kan klassifiseres ut i fra genprofiler. Resultater fra dette arbeidet bearbeides videre og vil bli publisert i nær fremtid. Det pågår tilsvarende studier for kreft i livmoren. Også her er det gjort funn av nye genmønstre som nå bearbeides i oppfølgingsstudier. I tillegg til genstudiene er det publisert en rekke andre relaterte studier i løpet av 2004.

Resultater fra våre genstudier tyder på at det kan etableres nye markører for malignitet i prostatakreft, og disse markørene ser også ut til å gi informasjon om svulstenes aggressivitet (pasientenes prognose). Dette er data som kan få betydning for klinisk vurdering av pasienter, men videre studier er nødvendig for å bekrefte dette. I tillegg gir funnene økt forståelse for de molekulære mekanismer som ligger til grunn for svulsters utvikling og progresjon.

Angiogenese, dvs. nydannelse av blodkar, har sentral betydning for vekst og spredning av maligne svulster. Vi har derfor i dette prosjektet fokusert en del på denne mekanismen, og vi har her gjort interessante funn som bearbeides for publisering.

Prosjektet er et samarbeid mellom flere institutt ved Universitetet i Bergen og Haukeland Universitetssykehus.

8 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Bachmann IM, Straume O, Akslen LA

"Altered expression of cell cycle regulators Cyclin D1, p14, p16, CDK4 and Rbin nodular melanomas."
Int J Oncol. 2004;25(6):1559-65

Macdonald ND, Salvesen HB, Ryan A, Malatos S, Stefansson I, Iversen OE, Akslen LA, Das S, Jacobs IJ

"Molecular differences between RER+ and RER- sporadic endometrial carcinomas in a large population-based series."
Int J Gynecol Cancer. 2004;14(5):957-65

Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Bégin LR, Hamel N, Goffin JR, Wong N, Trudel M, Kapusta L, Porter P, Akslen LA

"The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer."
Cancer Res. 2004;64(3):830-5

Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM

"Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma."
Clin Cancer Res. 2004;10(16):5367-74

Straume O, Akslen LA

"Lymphatic vessel density and prognosis in cutaneous melanoma."
Br J Cancer. 2004;91(6):1224-5

Stefansson IM, Salvesen HB, Akslen LA

"Prognostic impact of alterations in P-cadherin expression and related cell adhesion markers in endometrial cancer."
J Clin Oncol. 2004;22(7):1242-52

Salvesen HB, Stefansson I, Kretzschmar EI, Gruber P, MacDonald ND, Ryan A, Jacobs IJ, Akslen LA, Das S

"Significance of PTEN alterations in endometrial carcinoma: a population-based study of mutations, promoter methylation and PTEN protein expression."
Int J Oncol. 2004;25(6):1615-23

Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA

"Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type."
Histopathology. 2004;44(5):472-9

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Akslen LA, Krag Jacobsen G, Vainio O (eds).

"Angiogenesis (Special Issue)."
APMIS 2004;112 (7/8):399-549.

Strategisk satsing 911136:

Helseøkonomi

Prosjektansvarlig: **Jan Askildsen** (Jan.Askildsen@econ.uib.no), Universitetet i Bergen

Fritt sykehusvalg - et doktorgradsprosjekt

Notatet er et program for et doktorgradsprosjekt i helseøkonomi. Tema er fritt sykehusvalg, og er valgt ut fra et større forskningsprogram i overensstemmelse med Samarbeidsutvalget i Helse Vest.

Et interessant tema for en avhandling er å vurdere hvordan fritt sykehusvalg påvirker pasientstrømmer og sykehusenes valg i Helse Vest. Hva er de økonomiske konsekvensene av endringer i pasientstrømmer for Helse Vest? Er det slik at helseforetakene prioriterer pasienter fra egen region som følge av "sørge for" - ansvaret eller er det slik at prioriteringene påvirkes av foretakenes insentiver til å tjene inn ekstra inntekter ved å ta imot pasienter fra andre regioner? Videre kan man studere hvilke helseforetak i Helse Vest som rammes mest av "pasientflukt" og hvilke helseforetak som tiltrekker seg pasienter fra andre regioner og hva som er årsakene til dette. Det innebærer å avsløre grunnleggende faktorer ved de enkelte sykehus som kan forklare at sykehuset tiltrekker seg pasienter, eller at pasienter i nærområdet i større grad enn andre steder velger sykehus lengre borte. Således kan man studere hvilke tiltak som kan settes i gang for å redusere pasientflukten og tiltrekke seg eksterne pasienter. Her kan man også se nærmere på erfaringene fra andre helseregioner i Norge og andre land. Mer konkret vil vi her også trekke på metode og erfaringer fra liknende studier utført i Frankrike av forskere ved Universitetet i Marseilles. HEB og den franske forskergruppen har allerede innledet et samarbeid om et relatert prosjekt, som skal forklare pasientstrømmer innen en region, og som både vil kunne utvides og inngå som del av studier i samarbeid med Helse Vest. HEB har også tilgjengelig en matrise over reiseavstander mellom alle norske kommuner, som vil være et viktig grunnlag for studier av pasientstrømmer.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Askildsen, JE; Bjorvatn, A; Kaarbøe, OM
"Forslag til forskningsprogram innen helseøkonomi for Helse Vest"
Manus, Program for helseøkonomi i Bergen - HEB

Forskningsprosjekt 911108:

Specific chromosomal aberrations as prognosticators in lymph-node negative breast cancer

Prosjektansvarlig: **Jan Baak** (jpabaak@yahoo.com), Helse Stavanger

Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer

Forbedring av diagnostikk kan forhindre under – og overbehandling av brystkreftpasienter, i tillegg kan økt forståelse av prosessen bak brystkreftutvikling gi muligheter til å utvikle nye medisiner.

Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner i den vestlige verden. Dagens terapi baserer seg på funn i vevsprøver vurdert av patologer. Funn i vevsprøver gir ikke alltid god nok kunnskap om sykdommens forløp. Dette fører til at mange pasienter blir overbehandlet. Fra epidemiologiske undersøkelser vet vi det er en del pasienter som har en god prognose/overlevelse (etter 20 år), men vi mangler markører til å identifisere disse. Studiene vi nå har planlagt er å vurdere to forskjellige lovende markører (Noey2 og PIK3CA) og molekyler i den såkalte transduksjonssignalveien. Tidligere studier fra vår gruppe har funnet genetiske forandringer i selve svulsten som kan brukes til å forutsi prognose. Vi ønsker å utvikle diagnostiske metoder som kan brukes for å gi mer målrettet behandling.

I studien skal det benyttes to forskjellige metoder. Først tar vi en representativ sylinder fra parafininnstøpt tumorvev og setter den inn i en ny parafinblokk. På den måten kan vi plassere opp til 100 sylindre av vev fra forskjellige tumorer i en parafinblokk. Metoden kalles vevsmikromatrice (=TMA). Snitt fra TMAs kan brukes til immunhistokjemi og Fluoresens In Situ Hybridisering (=FISH). Ved bruk av immunhistokjemi kan vi kontrollere om bestemte proteiner fungerer normalt eller unormalt. Funnene kan korreleres med pasientens sykdomsstatus og prognose. Med FISH kan vi få oversikten over bestemte genforandringer som for eksempel tap av en del av kromosom 1 eller ekstra kopier av en del av kromosom 3. Funnene kan igjen korreleres med pasientens sykdomsstatus og prognose.

Den andre metoden vi vil bruke er en detaljert genundersøkelse. I denne vil vi undersøke arvestoffet (=DNA) i normale celler og kreftceller på tilstedeværelse av små gendefekter. Cellene vil bli tatt fra parafininnstøpt materiale ved hjelp av et laserdisseksjonsmikroskop. På den måten kan en få skilt normale celler fra kreftceller. En kan dermed få sammenlignet, evt. påvist forandringer i DNA fra kreftceller med arvestoffet fra normale celler og se om disse har betydning for sykdomsstatus og prognose.

Hittil (1. juni 2004 – 1. januar 2005) har vi samlet alle pasienter med primære infiltrerende brystkreft (1977-1995, n=1100) fra arkivet på Avdeling for Patologi, Stavanger Universitetssykehuset. Av alle disse pasientene har vi minst 6, maks 316 måneder oppfølging, i tillegg har vi samlet data om svulststørrelse, histologisk type, lymfeknutestatus, og estrogen status. Fra disse pasientene har vi igjen vurdert alle snittene for å kontrollere, størrelsen på infiltrasjonen, mulig leukocyt infiltrasjon, fibrotisk fokus og vi har markert et område for å måle Mitose Aktivitets Indeks (=MAI) og det samme området skal tas ut for å lage et TMA. Til nå har vi målt MAI i 488 svulster, vi har isolert normal DNA fra 105 pasienter, i tillegg har vi laget og testet protokoller for DNA isolasjon ved hjelp av Laser Dissection Microscopy (=LDM) og protokoller for Loss of Heterozygosity (=LOH) for kromosom 1p31. De første 10 TMA blokkene er ferdig og vi har hittil nå testet ut de følgende antistoffer (ER, PR, P16, P21, P27, Pten, cMet, ILK, COX2, Ki67, p110alpha, Noey2, E-cadherine, and CyclinE). Noey2 er genet vi er spesielt interessert i på grunn av dets korrelasjon med MAI. Andre antistoffer vi tester akkurat nå er (pAKT, mTOR, pMAPK p42/p44). For FISH har vi preparert DNA fra BAC-kloner, dette DNA har vi markert med fluorescens og er ferdig for å bruke på snitt fra de forskjellige TMA-blokker. Som intern kontroll skal vi i tillegg bruke prober for kromosom centromer 1 eller 3.

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

van Diest PJ, van der Wall E, Baak JP.

Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review.

J Clin Pathol. 2004 Jul;57(7):675-81.

Baak JP, Janssen E.

DNA ploidy analysis in histopathology. Morphometry and DNA cytometry reproducibility conditions and clinical applications

Histopathology. 2004 Jun;44(6):603-14.

Forskningsprosjekt 911020:

GenKOLS: Nye risikogener og biomarkører for KOLS

Prosjektansvarlig: **Per Bakke** (per.bakke@helse-bergen.no), Helse Bergen

GenKOLS: Nye risikogener for KOLS

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er en folkesykdom hvor røyking er den viktigste årsaken. Denne studien leter etter mulige KOLS gener.

Kronisk obstruktiv lungesykdom er en hyppig sykdom (7 % av befolkningen). Den er kronisk progredierende og kan til slutt kan være dødelig. Det er den sjette ledende dødsårsak i verden, og øker over hele verden. Røyking er den klart viktigste årsaken til KOLS, men bare et mindretall av røykerne utvikler KOLS. Samtidig kan pasienter som ikke har røykt utvikle sykdommen. Hvorfor er det slik? En forklaring er at noen er arvelig disponert for å få KOLS. Det er derfor mulig at det finnes KOLS gener, og sannsynligvis mange.

Hensikten med denne studien er å lete etter KOLS gener. Vi undersøker 1000 pasienter med KOLS og 1000 personer som har røykt, men som ikke har utviklet KOLS og som fungerer som kontroller. Datainnsamlingen ble avsluttet i januar 2005.

Allerede nå har vi undersøkt de første 250 KOLS pasientene og like mange kontroller. Analyser av disse personenes arvemateriale viser at et gen som koder for microsomal epoxide hyoxylase er en risikofaktor for KOLS. Microsomal epoxide hyoxylase er et stoff som virker til å uskadeliggjøre røykeinduserte irriteranter. Videre arbeid nå er å bekrefte dette i det resterende datamaterialet. En artikkel som omhandler dette funnet er innsendt til publisering i et vitenskapelig tidsskrift. I tillegg vil vi lete etter andre mulige gener som kan disponere for KOLS. Det gjøres ved å undersøke hva som skjer når lungeceller blir utsatt for tobakksrøyk over tid. Dette vil skje ved hjelp av mikromatriseteknologi, som gir mulighet til å studere tusenvis av gener samtidig. De mulige genene som en der finner vil bli testet ut blant de 1000 KOLS pasientene og de 1000 kontrollene.

Forskerutdanning 911081:

Kronisk kuldeagglutinin sykdom: Klinisk-hematologiske, immunologiske, patogenetiske og terapeutiske aspekter, med særlig vekt på effekt av behandling med monoklonalt antistoff mot CD20

Prosjektansvarlig: **Sigbjørn Berentsen** (s.beren@online.no), Helse Fonna

Primær kronisk kuldeagglutinin sykdom

Sigbjørn Berentsen disputerte 13. oktober 2004 for den medisinske doktorgraden med avhandlingen: "Primary chronic cold agglutinin disease".

Autoimmune hemolytiske anemier er tilstander der røde blodceller sprekker fordi immunsystemet danner antistoffer mot dem. Primær kronisk kuldeagglutinin sykdom er en type autoimmun hemolytisk anemi. Ved kronisk kuldeagglutinin sykdom reagerer antistoffene kraftigst med blodcellene ved lave temperaturer, og sykdommen fører til anemi og sirkulasjonsforstyrrelser. "Primær" betyr at man tradisjonelt ikke har kunnet påvise noen årsak eller tilgrunnliggende sykdom. Medikamenter har hatt liten effekt.

Avhandlingen tar først for seg nærmere kartlegging av sykdomsprosessen. Alle pasienter med kronisk kuldeagglutinin sykdom i Helseregion Vest ble undersøkt etter en fastsatt plan. Ved to typer spesialundersøkelser av beinmargen kunne det påvises en unormal mengde klonale B-lymfocytter. At cellene er klonale betyr at de alle er nøyaktig like og produserer nøyaktig samme antistoff. I vevsprøver av beinmarg fortøner forandringene seg oftest som lavgradig lymfom. Kronisk kuldeagglutinin sykdom kan "paradoksalt" bli verre ved febersykdommer. I doktorgradsarbeidet har slik paradoks forverring vært analysert ved undersøkelser av komplementsystemet (del av immunsystemet), og vi vet nå hva forverringen skyldes.

Avhandlingen omfatter også behandlingsstudier etter en på forhånd oppsatt plan.

Behandlingsstudiene var utformet på grunnlag av sentrale funn gjort ved kartleggingen av sykdomsprosessen, og ble gjennomført i samarbeid mellom mange sykehus. Kladrabin, en cellegift som er effektiv ved andre B-cellesykdommer, ser ikke ut til å ha virkning ved kronisk kuldeagglutinin sykdom. Rituximab, et antistoff mot B-lymfocytter, viste seg å ha god effekt i 54 % av tilfellene. Median varighet av bedringen var 11 måneder, og bivirkninger forekom sjelden. Annen- og tredjegang behandling ser også ut til å ha effekt.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, Ghanima W, Shamma FV, Tjønnfjord GE
"Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients."
Blood. 2004;103(8):2925-8

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Tjønnfjord GE
"Kronisk kuldeagglutinin sykdom -- patogenese og behandling"
Norsk selskap for hematologi, Vintermøtet 2004, Lillehammer 11.3.2004

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Berentsen S
"Primary chronic cold agglutinin disease"
Oktober 2004

Forskning og utprøvede behandling av bioaktive fettsyrer

Prosjektansvarlig: **Rolf K. Berge**, (rolf.berge@ikb.uib.no), Universitetet i Bergen

Forskning og utprøvede behandling av bioaktive fettsyrer

Bioaktive fettsyrer er blitt studert i en årrekke. Særlig er det tetradecylthioacetic acid (TTA) og dens lipidsenkende effekt som har fått mest fokus. Men i den senere tid er det også oppdaget andre gunstige effekter av denne fettsyren. Noen av disse er blitt delfinansiert av dette prosjektet.

A) Flere kliniske studier med TTA på ulike pasientgrupper er blitt gjennomført i prosjektperioden.

1. TTA i behandling av diabetes type 2 og dyslipidemier.
2. Behandling av metabolske forstyrrelser i HIV pasienter under antiviral terapi.
3. TTA i behandling pasienter med psoriasis.

De to første var åpne, randomiserte studier, den siste var placebo kontrollert.

Totalt har 45 pasienter fått administrert 1 g TTA i 4 uker. Ingen alvorlige bivirkninger er blitt rapportert. Resultatene fra disse tre studiene har tydelig vist at TTA påvirker den humane lipidmetabolismen ved at plasma kolesterol og triglyserider ble senket i størrelsesorden 10 - 20 %. Effektene på plasma glucose og insulin nivåene i diabetes studien var beskjedne, og den gjennomførte 4-ukers studien gir ikke grunnlag for å trekke sikre slutninger med omsyn til behandling eller forebygging av diabetes. Evalueringen av TTA i relasjon til psoriasis vil bli gjennomført når endelig rapport fra denne studien er ferdigstilt. Andre positive effekter er en viss senking av mikro-CRP og fibrinogen, samt redusert mengde lipid oksidering. Det ble videre funnet en svak reduksjon i hemoglobin og fosfat, og en økning i TSH og homocysteine som mindre positive effekter. En fjerde studie hvor TTA blir gitt til pasienter med renal hypertensjon er startet opp, men ikke avsluttet enda. Hensikten vil være å evaluere effekten av TTA på blodtrykk og nyrefunksjon i pasienter med mild til moderat renal hypertensjon.

Ytterligere studier av TTA i relasjon til restenose og kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom) er blitt planlagt. Det er i prosjektperioden også gjennomført ytterligere toksisitetstudier av TTA på rotter og hund i opp til 9 måneder, og farmakokinetikken av TTA i disse studiene er blitt dokumentert. Dette vil danne grunnlaget for å gjennomføre humane studier med TTA av lengre varighet enn 4 uker.

B) Deler av disse prosjektmidlene er også gått med til å finansiere studier av TTA's effekt på bryst- og tarmkreftceller, hvor Kjetil Berge har vært ansatt som forsker. TTA har vist seg å ha en veksthemmende effekt i flere typer kreftceller. Forsøk har vist at aktivering av apoptose (programmert celledød) er sentral i denne veksthemmende effekten. I tillegg til TTA, er også andre beslektede fettsyreforbindelser under utvikling. En del av disse forbindelsene er allerede under utprøving på brystkreftceller, men det er ennå for tidlig å konkludere med hvordan disse virker inn på vekst av kreftceller. I løpet av 2004 ble det i samarbeid med Dr Svanhild Schønberg ved NTNU, Trondheim, utført microarray studier (Affymetrix) i tarmkreftceller som hadde vært behandlet med TTA. Målet med studiet er å identifisere gener som kan tenkes å spille en viktig rolle i induksjonen av celledød etter behandling med TTA. I skrivende stund har vi identifisert et titalls gener som synes å være svært interessante. Videre studier av et utvalg av disse genene er allerede i gang. I løpet av 2005 vil vi også starte opp dyreforsøk for å studere om TTA også har en gunstig effekt på vekst av tarmkreft in vivo. Disse studiene vil bli gjort i samarbeid med samme forskningsgruppe ved NTNU. Progresjonen i prosjektet er tilfredsstillende.

Forskningsprosjekt 911112:

Matoverfølsomhet; patogenetiske mekanismer og ny diagnostikk

Prosjektansvarlig: **Arnold Berstad** (arnold.berstad@helse-bergen.no), Helse Bergen

Matoverfølsomhet - immunologisk eller kognitiv overreaksjon?

En stor del av befolkningen (ca. 30 %) klager over intoleranse for en eller annen matvare, men hos bare ca. 10% av disse kan allergi verifiseres. Det største problemet oppstår når man spør spørsmålet: Hva er det som feiler de 90 prosentene som tror de har allergi, men som ikke har det?

En systematisk allergologisk, gastroenterologisk, ernæringsfysiologisk og psykologisk undersøkelse av alle pasienter henvist til Haukeland universitetssjukehus på grunn av mistenkt matallergi (MAI-prosjektet), viste at kun ca 10 % hadde sikker matallergi. Pasientgruppen som helhet hadde dårlig livskvalitet og mye subjektive helseplager uten å ha spesielt mye moderne helseangst. Det siste viser at det ikke var helseangst som gjorde at mat var utpekt som årsak til plagene. Mye subjektive (uforklarte) plager fra forskjellige organsystemer tyder på at psykologiske faktorer like vel spiller en rolle. Mageplagene (uregelmessig avføring og mye luft) var ofte forenlige med irritabel tarmsyndrom. Nye provokasjonstester med ekstern abdominal ultralyd eller kvantitering av tarmgass, viste at mange hadde objektivt påvisbare reaksjoner på mat, enten som øket slimhinnetykkelse, for mye væske eller for mye luft i tarmene selv om konvensjonell utredning ikke tydet på allergi. Hva som trigger disse reaksjonene uklart. Økt slimhinnetykkelse og væske i tarmlumen tyder på mastcelledegranulering og frigjøring av histamin. Mange pasienter hadde også tegn til kognitiv sensitivisering. Om den er primær eller sekundær, er uklart. Hypersensitivitet kan defineres som økt respons på stimulering for å mestre en situasjon som oppleves truende. Matoverfølsomhet kan være et eksempel på at slik hypersensitivitet forekommer både på immunologisk (perifert) og kognitivt (sentralt) nivå i kroppen. Resultatene er også et eksempel på viktigheten av en tverrfaglig tilnærming hos slike pasienter.

3 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Arslan G, Kahrs GE, Lind R, Frøyland L, Florvaag E, Berstad A

"Patients with subjective food hypersensitivity: the value of analyzing intestinal permeability and inflammation markers in gut lavage fluid."

Digestion. 2004;70(1):26-35

Arslan G, Lind R, Olafsson S, Florvaag E, Berstad A

"Quality of life in patients with subjective food hypersensitivity: applicability of the 10-item short form of the Nepean Dyspepsia Index."

Dig Dis Sci. 2004;49(4):680-7

Hjelland IE, Ofstad AP, Narvestad JK, Berstad A, Hausken T

"Drink tests in functional dyspepsia: which drink is best?"

Scand J Gastroenterol. 2004;39(10):933-7

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Berstad A

"Ukens forskningsprosjekt: 6.12.2004"

<http://www.helse-bergen.no/forskning/matoverfølsomhet.htm>

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Arslan G

"Subjective food hypersensitivity: pathophysiology, symptoms and diagnosis"

Desember 2004

Hjerteatrofi ved Parkinsons sykdom

Prosjektansvarlig: **Mona K. Beyer** (bemk@sir.no), Helse Stavanger

Demens ved Parkinson's sykdom - kan bildediagnostikk være nyttig?

I forbindelse med at gjennomsnittsalderen øker i befolkningen, vil det komme en økning i antall demente. Ved Parkinson's sykdom vil en høy andel av pasientene utvikle demens. Vi har sett nærmere på årsakene til demens, og hvilke forandringer som skjer i forbindelse med sykdommen spesielt hos denne gruppen.

Parkinson's sykdom(PD) er en degenerativ hjernesykdom som rammer ca 1 % av befolkningen over 65 års alder. Forekomsten i befolkningen øker med alderen. Sykdommen kjennetegnes av stivhet i muskulaturen, skjelving, holdningsendring og langsommere bevegelser. Det er vist at det er en 6 ganger økt risiko for demens hos disse pasientene sammenlignet med eldre som ikke har Parkinson's sykdom. I løpet av sykdomsforløpet vil nærmere 80 % utvikle demens. Årsaken til at disse pasientene blir demente er ikke klarlagt. En mulighet er at dette er en del av den degenerative sykdomsprosessen ved Parkinson's sykdom. En annen mulighet er at pasientene blir rammet av en ny sykdom som gir demensutvikling, for eksempel Alzheimers demens. Det kan også være andre faktorer som kan utløse demens ved Parkinson's sykdom f. eks forandringer i blodårene i hjernen.

Hjernens aldring – atrofi

Hjernevevet "krymper" når vi blir eldre, dette kalles atrofi. Det skjer gradvise forandringer som starter allerede i midten av 20 årene. Forandringene fra år til år er så små at de ikke normalt kan ses med det blotte øye. For å studere dette er vi avhengige av metoder som kan oppdage små forandringer i hjernen. En av de metodene som kan brukes er MR - magnettomografi.

Vår hypotese er at de med PD og demens(PDD) har økt atrofi sammenlignet med PD og kontrollgruppen. Vi har studert pasienter med Parkinson's sykdom og pasienter med PD og demens ved bruk av MR, for å se etter om det er spesielle områder av hjernen som viser atrofi utover det som kan forventes ved normal aldring. Til sammenligning har vi en gruppe friske eldre. Foreløpige resultater viser at de med demens har områder i frontal- og temporallappene i hjernen hvor atrofin er økt i forhold til pasientene uten demens, og kontrollgruppen. De endelige resultatene vil foreligge senere i år

Vaskulære faktorer

Studier av andre typer demens enn PDD har vist at forandringer relatert til blodårene i hjernen kan ha en sammenheng med demens. Dette har ikke vært studert tidligere når det gjelder forholdet mellom slike forandringer og demens ved PD. Vår hypotese er at forandringer vurdert ved MR er mer uttalte ved PDD enn PD. En nylig avsluttet studie viser at det ikke er noen forskjell mellom kontrollgruppen og de demente PD pasientene når det gjelder slike forandringer, men at det er økte forandringer i PDD gruppen sammenlignet med PD gruppen. Dette kan bety at Parkinson' pasienter i utgangspunktet har mindre av slike forandringer relatert til endringer i hjernens blodårer, men at det skjer en økning i forbindelse med demensutviklingen. Ytterligere forskning må til for å se på om dette stemmer.

Hjerneforandringer ved forskjellige former for demens

Vi trenger mer kunnskap om forandringer i hjernen som skjer underveis mens demensen utvikler seg. Bildeundersøkelser har tradisjonelt blitt brukt til å utelukke sjeldne årsaker til demens, men etter hvert som nye behandlingsmuligheter kommer vil det være et økende behov for diagnostiske muligheter til å kunne påvise demensforandringer for å kunne starte behandling. Vi planlegger en studie som ser på ulike karakteristiske atrofimønstre ved tre forskjellige typer demens; Parkinson's sykdom med demens, Alzheimers demens, og Demens med Lewy legemer. Dette arbeidet vil kunne bidra i den differensialdiagnostiske utredning av personer med demens.

Forskningsprosjekt 911010:

A Diagnostic Centre for mitochondrial disease

Prosjektansvarlig: **Laurence Bindoff** (laurence.bindoff@helse-bergen.no), Helse Bergen

Mitokondrieforskning ved Haukeland Universitetssykehus

Mitokondriesykdom er felles begrep for en gruppe alvorlige sykdommer som affiserer både voksne og barn. Mens nevrologiske manifestasjoner, som slag og muskelaffectsjon er kanskje vanligst, mitokondriesykdom rammer hele kroppen og kan forårsake blant annet, diabetes, nedsatt hørsel og tarm dysfunksjon.

Mitokondriesykdom er felles navn for en stor gruppe sykdommer som rammer både barn og voksne. Mitokondrier er kroppens "kraftverk" og bryter ned (på en måte "brenne opp") maten vi spiser for å produsere energi. I og med at mitokondrie finnes i alle vev kan mitokondriesykdom rammer hvor som helst i kroppen, men fordi noe vev synes å være mer avhengig av store mengde energi enn andre, blir disse, f. eks. muskel og hjerne, oftere involverte. I tillegg til den livsviktige funksjonen av å danne energi, er mitokondrie også genetisk spesielt. Mitokondrie inneholder eget arvestoff som koder for 13 protein som fungerer i den delen av mitokondrion som produserer energi, respirasjonskjeden. Mitokondriene, og dermed mitokondrie arvestoffet (mitokondrie DNA; mtDNA), nedarves kun fra moren slik at sykdom som oppstår p.g.a. en mtDNA defekt (mutasjon) viser vanligvis maternal arvegang.

Mitokondriesykdommer er hyppige. Studier gjort i Sverige, England og Australia viser at forekomst ligger rundt 5/100.000 for barn og noe høyere for voksne. Disse tallene er minste tall og f. eks. da man tok med individer som kunne utvikler mitokondriesykdom ("at risk") steg tallet hos voksne til 12/100000. Disse studier blir forresten basert på kjente mutasjoner kun i mtDNA, slik at man forventer atskillige høyere forekomst når alle mulig mutasjonene blir funnet.

Selv om mitokondrie har eget arvestoff blir de absolutt avhengig av genprodukter kodet for på kromosomene for å fungere. Slike "kjernegen" kontrollerer f.eks. replikasjon og alle andre viktige prosesser for mtDNA homeostase (overlevelse). Defekt i disse gen også fører til mitokondrie sykdom slik at mitokondriesykdom kan viser både maternal, autosomal og kjønnsbundet arvegang.

I løpet av de siste 3 år har Professor Bindoff etablerte et senter her på Haukeland med kompetansen til å undersøke pasienter med mitokondriesykdom. Pasienter fra Hordaland, Midt Norge, Nord Norge og Østlandet blir undersøkt og de først forskningsresultater begynner nå å bli publiserte. Et samarbeid med kollega i Italia og England kommer snart ut i Nevrologi og beskriver et nytt syndrom forårsaket av defekt i et kjernegen (polymerase gamma; den mitokondrielle DNA polymerase) i 4 familier. Den blir først publisert i abstrakt form til et kongress i Nederland, juni 2004. I tillegg har vi funnet en ny mtDNA mutasjon som ble lagt fram som poster i to forskjellige møte (Solstrand, februar 2004 og St Assois, juli 2004). Denne omtales i en artikkel som vi vil sende til en nevrologisk tidsskrift i nærmeste fremtiden.

4 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeförening er publisert i 2004:

Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S, Schon EA, Zeviani M, Mariotti C, Carrara F, Lombes A, Laforet P, Ogier H, Jaksch M, Lochmüller H, Horvath R, Deschauer M, Thorburn DR, Bindoff LA, Poulton J, Taylor RW, Matthews JN, Turnbull DM
"Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder."
Lancet. 2004;364(9434):592-6

Bindoff L
"[Muscular diseases in the sun]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(13-14):1754

Bidooki S, Jackson MJ, Johnson MA, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Taylor RW, Venables G, Lightowlers RN, Turnbull DM, Bindoff LA

"Sporadic mitochondrial myopathy due to a new mutation in the mitochondrial tRNA^{Ser}(UCN) gene."
Neuromuscul Disord. 2004;14(7):417-20

Maniura-Weber K, Taylor RW, Johnson MA, Chrzanowska-Lightowlers Z, Morris AA, Charlton CP, Turnbull DM, Bindoff LA

"A novel point mutation in the mitochondrial tRNA(Trp) gene produces a neurogastrointestinal syndrome."
Eur J Hum Genet. 2004;12(6):509-12

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Bindoff LA , Winterthun S , Ferrari G , He L , Taylor RW , Zeviani M , Turnbull DM , Engelsen BA, Moen G.
"Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase gamma mutations."
Biochem Biophys Acta. 2004; 1657:29

Forskningsprosjekt 911099:

Eksperimentell terapi og biologiske mekanismer relatert til hjernesvulsters vekst og spredning

Prosjektansvarlig: **Rolf Bjerkvig** (rolf.bjerkvig@iac.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for genterapi.

Nye terapeutiske prinsipper for behandling av hjernekreft

En genmanipulert celle, lagt inn i en kule laget av materialer fra bruntang, blir plassert inne i hjernen. Derfra sender den manipulererte cellen spesielle proteiner som bremser utviklingen av hjernekreft. Det kan bli fremtidens oppskrift for hvordan man behandler hjernekreft.

Professor Rolf Bjerkvigs forskningsgruppe ved Institutt for Biomedisin er en del av sykehusets spissfunksjonsprogram innenfor genterapi. Gruppen har i flere år arbeidet med å utvikle nye behandlingsprinsipper for hjernekreft.

- Proteiner er cellens språk. Forskningsgruppen har lyktes med å manipulere celler slik at de sender ut bestemte terapeutiske proteiner. Slike proteiner kan formidle beskjeder til eventuelle kreftceller om at de ikke skal begynne å vokse og dele seg ukontrollert, men oppføre seg mer som normale celler. En støper med andre ord inn celler i alginat som formidler en beskjed til potensielle kreftceller i hjernen om å holde seg i ro.

Har prøvd i mange år

Den oppsiktsvekkende metoden er et resultat av mange års arbeid med såkalte alginatkuler. Dette er små kuler laget av stoffet alginat som kommer fra norsk bruntang. Alginat har den egenskapen at det i liten grad blir angrepet av kroppens eget immunforsvar. Uten alginatet ville de genmanipulerte cellene bli ødelagt av immunsystemet vårt.

– Lenge trodde forskerne at celler som produserte stoffet endostatin, plassert i en alginatkule i hjernen skulle revolusjonere behandlingen. Forhåpningene til dette stoffet var store over hele verden. Men da det ble prøvd ut på pasienter, var ikke virkningen så god, og stoffet er nå lagt på hyllen, sier Bjerkvig.

Proteiner som hindrer fremvekst av kreft

I stedet forsøker nå forskningsgruppen å angripe kreftcellene fra en annen vinkel. Prinsippet om å plassere celler som skiller ut virkestoffer i alginat, for så å plassere dem direkte inn i hjernen så de kan gjøre sin jobb mest mulig lokalt, står fast.

– Vi bruker samme leveringsmetode, men leter nå etter nye stoffer forklarer Bjerkvig.

Genterapiprogrammet har blant annet funnet ut at kreftsvulster i hjernen i mange tilfeller oppstår fordi enkelte kreftceller utvikler egenskaper som er svært lik de celler som fins tidlig i fosterutviklingen (såkalte stamceller). Det er holdepunkter for at det er kreftceller som har stamcelle-egenskaper som gir opphav til svulsternes vekst og spredning.

– Inn i alginatkulen kan vi støpe inn celler som utskiller proteiner som påvirker slike kreftstamceller og gjør dem mer normale. Proteinet påvirker cellen slik at den blir mindre aggressive. Slik vil en kunne hindre fremvekst av kreftsvulster i hjernen.

Hvert år rammes mellom 300 og 400 nordmenn av hjernekreft. Prognosene for disse pasientene er ikke gode. Stråling og operasjon kan hjelpe noen. Cellegift har liten virkning. Gjennomsnittlig lever pasientene om lag ett år fra sykdommen blir oppdaget til de dør. Lykkes forskerne i Bergen med sitt arbeid, kan tilbudet til hjernekreftpasienter ta et viktig skritt fremover.

4 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Stensvaag V, Furmanek T, Lønning K, Terzis AJ, Bjerkvig R, Visted T
"Cryopreservation of alginate-encapsulated recombinant cells for antiangiogenic therapy."
Cell Transplant. 2004;13(1):35-44

Jul-Larsen A, Visted T, Karlsen BO, Rinaldo CH, Bjerkvig R, Lønning PE, Bøe SO
"PML-nuclear bodies accumulate DNA in response to polyomavirus BK and simianvirus 40 replication."
Exp Cell Res. 2004;298(1):58-73

Werbowski T, Bjerkvig R, Del Maestro RF
"Evidence for a secreted chemorepellent that directs glioma cell invasion."
J Neurobiol. 2004;60(1):71-88

Fischer W, Gustafsson L, Mossberg AK, Gronli J, Mork S, Bjerkvig R, Svanborg C
"Human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET) kills human glioblastoma cells in brain xenografts by an apoptosis-like mechanism and prolongs survival."
Cancer Res. 2004;64(6):2105-12

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Huszthy, P.C., Brekken, C., Thorsen, F., Haraldseth, O., Lønning, P.E., Bjerkvig, R., Enger, P.Ø.
"Local delivery of endostatin can terminate brain tumor development"
American Association for Cancer Research, Proceedings 2004

Dorota Goplen, Per Ø. Enger, J. Wang, Berit B. Tysnes, Ole D. Lærum, Rolf Bjerkvig
"Proteins Differentially Expressed in Invasive and Angiogenic Glioblastoma Phenotypes."
American Association for Cancer Research, Proceedings, 2004.

Per Øyvind Enger, Per Øystein Sakariassen et al.
"Angiogenesis-independent growth mediated by cancer stem cells."
Neuro Oncology, November 2004

Forskningsprosjekt 911126:

Symptomer og symptomendringer hos pasienter i en offentlig poliklinikk innen psykisk helsevern

Prosjektansvarlig: **Jofrid Bjørkvik** (jofrid.bjorkvik@fss.no), Helse Fonna

Symptom og symptomendring hjå pasientar i DPS

Psykisk helsevern står overfor omfattande utfordringar relatert til aukande krav og forventningar frå styresmakter, eigarar, brukarar og eigne faggrupper når det gjeld dokumentasjon av effektivitet og kvalitet i verksemda.

Evaluering av pasientbehandling blir i tråd med dette ei hovudutfordring og ein viktig del av kvalitetsutviklingsarbeid i psykisk helsevern. Ved Stord Distriktpsikiatriske Senter (DPS) blir det gjennomført eit prosjekt med sikte på å få meir kunnskap om symptom og symptomendring hjå pasientar som naturleg blir søkt til senteret, og som tar imot ulike behandlingstilbod der.

Prosjektet blir gjennomført i samarbeid med Psykologisk Fakultet, Universitetet i Bergen, og er i utgangspunktet å betrakta som eit kvalitetssikringsprosjekt. Hovudtyngda av dei data som blir samla inn er begrunna i institusjonen sitt kontinuerlege arbeid med å sikra og forbetra kvaliteten i dei kliniske tenestetilboda.

Prosjektet omfattar alle pasientar som blir tatt imot ved senteret i løpet av eitt år, og starta i september 2004. Prosjektet har som særleg siktemål å studera moglege samanhengar mellom psykiske symptom, interpersonlege vanskar og aspekt ved pasientars sjølvoppleving som i prosjektet blir kalla sjølvvakting.

Pasientane fyller ved inntak og behandlingsslutt ut sjølvrapporteringskjema SCL-90-R, som registrerer symptombelastning, IIP, som registrerer interpersonlege vanskar og RSES, som måler global sjølvvakting. I samband med start og avslutting av behandlinga blir pasienten si lidning diagnostisert i samsvar med ICD-10 og det blir gjort vurdering av funksjonsnivå og symptombelastning ved hjelp av GAF-F og GAF-S.

Som ledd i prosjektet blir det også innhenta informasjon om symptom og plager eitt år etter behandlingsslutt, dette for å få meir informasjon om korvidt endring varer ved.

Ei vesentleg målsetting ved prosjektet er å framskaffa kunnskap som kan bidra til ei teoretisk fundert forståing av korleis individs sjølvvakting er relatert til ulike symptom og symptombilete, og om, eller i kva grad, pasientars sjølvvakting endrar seg i løpet av behandlinga for ulike symptomklassar og diagnosegrupper. Slik kunnskap har verdi med tanke på at svekka sjølvvakting synest vera ein faktor ved dei fleste former for psykopatologi, men som sjeldan blir adressert direkte verken i behandlingforsking eller behandlingsplanar.

Det aktuelle distriktpsikiatriske senteret har eit nedslagsområde på rundt 35.000 innbyggjarar. Undersøkinga er ikkje ei kontrollert behandlingsstudie, men gir høve til å undersøka sentrale behandlingsvariablar i ein heil pasientpopulasjon.

Forskningsprosjekt 911051:

Kan MR av colon vise tykktarmskreft og forstadier til dette med like god nøyaktighet som colonoskopi?

Prosjektansvarlig: **Marit Bolstad** (mbol@helse-bergen.no), Helse Bergen

MR av colon sammenlignet med colonoskopi.

Tykktarmskreft er en hyppig kreftform i den vestlige verden. Forstadier til kreftsykdommen er synlig i tarmen i flere år før kreftsykdommen er et faktum. MR av colon kan bli et nyttig hjelpemiddel for å oppdage tykktarmskreft og forstadier til dette på et tidlig tidspunkt. De fleste pasientene finner MR colon lettere å gjennomføre enn colonoskopi.

Vi har til nå undersøkt 37 pasienter med MR av colon, alle utført etter tarmtømming og med etterfølgende colonoskopi. 11 av disse undersøkelsene har vi brukt som "prøvekasus", dvs vi har først vurdert dem hver for oss, deretter i plenum og deretter sammenlignet med funn ved colonoskopi. I denne gruppen er det ved MR-undersøkelsene funnet én polypp og én sannsynlig cancer. Ved colonoskopi er det hos noen av pasientene beskrevet polypper med diameter mindre enn 6 mm. Disse har det ikke vært mulig å påvise ved MR, men vi tar sikte på å kunne påvise tumores og alle polypper som er større enn 10 mm. Ca. $\frac{3}{4}$ av pasientene angir at de finner MR-undersøkelsen betydelig lettere å gjennomføre enn colonoskopi.

Vi planlegger å gjøre opp et materiale som består av 3 x 20 pasienter i løpet av 2005. De nødvendige MR-undersøkelser regner vi med er utført innen utgangen av mai i år.

Colorectal cancer er den hyppigst forekommende cancerform i Norge når begge kjønn regnes under ett. Det er en kurerbar sykdom hvis den oppdages tidlig nok. Hos de aller fleste er tidlige stadier til kreftsykdommen synlige i tarmen i mange år forut for kreftdiagnosen. Det er derfor et tankekors at det er så mange som dør av denne kreftsykdommen. Tykktarmskreft er nemlig nummer to på statistikken for død som følge av kreftsykdom, bare forbigått av lungekreft. Ved forhåpentligvis å kunne tilby en diagnostisk undersøkelsesmetode som er pålitelig, skånsom og uten ioniserende stråling, håper vi å kunne bidra til å endre denne statistikken.

Gene and protein expression profiling in Sjögren`s syndrome

Prosjektansvarlig: **Anne Isine Bolstad** (anne.bolstad@odont.uib.no), Universitetet i Bergen

Genekspresjon i spyttkjertler ved Sjögrens syndrom

Sjögrens syndrom er en autoimmun sykdom karakterisert ved kronisk inflammasjon i eksokrine kjertler. Dette fører til tørrhet i øyne og munn på grunn av nedsatt tåre- og spyttsekresjon. Gjennom dette prosjektet ønsket man å kartlegge hvilke gener som er uttrykt i spyttkjertlene til pasientene for å få vite mer om sykdomsmekanismene.

Sjögrens syndrom (SS) er en autoimmun sykdom karakterisert ved kronisk inflammasjon i eksokrine kjertler. Sykdomsspektrum kan strekke seg fra en organspesifikk lidelse til en systemisk prosess og rammer mange (0,6 %). Diagnosen er uspesifikk. Et sett med diagnostiske kriterier må oppfylles for å få diagnosen, og det er foreløpig ikke utviklet en spesifikk diagnostisk test for sykdommen.

Sykdommen er kompleks og man har holdepunkter for at multiple genetiske faktorer i tillegg til miljøfaktorer spiller inn på utvikling og opprettholdelse av tilstanden. Verken etiologi eller sykdomsmekanismer er fullstendig utredet.

Formålet med prosjektet var å kartlegge genekspresjon i inflammerte spyttkjertler og å identifisere gener med spesiell betydning for SS. Dette vil i neste omgang kunne være med på å gi oss mer kunnskap om sykdomsårsaker, og derved gi oss bedre muligheter for bedret terapi, sykdomsforebygging og mer spesifikk diagnostikk.

Prosjektet genererte mye ny informasjon som kan sammenfattes i følgende punkter:

1. Det ble funnet en klar forskjell i genekspresjonsmønster mellom pasienter og kontroller. I 19 av 20 tilfeller var det mulig å korrekt klassifisere prøver som enten pasient- eller kontrollprøve basert på ekspresjonsprofil.
2. Flere gener som tidligere har blitt knyttet til patogenese ved Sjögrens syndrom ble identifisert som signifikant differensiert uttrykt i pasienter sammenlignet med kontroller i vår studie.
3. Våre resultater viser oppregulering av interferon-relaterte gener i Sjögrens syndrom. Dette er interessant spesielt siden det er en velkjent teori at virus kan være en initierende faktor for utvikling av Sjögrens syndrom i disponerte individer, og virusinfeksjon induserer interferonekspresjon.
4. Nydannelse av lymfoid ektopisk vev kjennetegner forverret sykdomstilstand. Vi finner økt ekspresjon av gener som er kjent for å delta i lymfoid neogenese.
5. HLA domenet er sentralt i Sjögrens syndrom, og vi finner at flere gener fra dette området i tillegg til en rekke cytokiner er oppregulert.
6. Gener involvert i apoptose er også forskjellig uttrykt i pasienter sammenlignet med friske individer.

Vi er nå godt i gang med tilsvarende undersøkelser på mus der vi studerer betydningen av to spesifikke kromosomale områder (locus) for utvikling av betennelse i spyttkjertlene (sialadenitt).

Resultatene av studien som ble støttet av Helse Vest med kr. 100 000 i 2004 ble presentert som poster på American College of Rheumatology kongress i San Antonio, Texas nov. 2004 og abstract fra møtet er publisert. Arbeidet vil bli publisert i Arthritis Rheum i 2005 (artikkel akseptert).

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Bolstad AI

"Gene expression profiling of minor salivary glands in primary Sjögren's syndrome clearly groups patients and healthy control subjects."

ACR meeting 2004, San Antonio, Texas, USA. Poster 1516. Published abstract; Arthritis Rheum 2004;50(9):S577. Suppl.

Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R and Bolstad AI

"Gene expression profiling of minor salivary glands in primary Sjögren's syndrome clearly groups patients and healthy control subjects"

Arthritis Rheum 2005 (In press)

Harangi M, Kaminski WE, Fleck M, Orsó E, Zeher M, Kiss E, Szekanecz Z, Zilahi E, Marienhagen J, Aslanidis C, Paragh G, Bolstad AI, Jonsson R, Schmitz G

"Homozygosity for the 168His variant of the minor histocompatibility antigen HA-1 is associated with reduced risk of primary Sjögren's syndrome."

Eur J Immunol 2005;35:305-317

Forskningsprosjekt 911011:

Cellebiologisk karakterisering av akutt myelogen leukemi (AML) celler

Prosjektansvarlig: **Øystein Bruserud** (brus@helse-bergen.no), Helse Bergen

Karakterisering av kreftcellene ved akutt myelogen leukemi

Akutt myelogen leukemi er en aggressiv sykdom; gjennom det aktuelle prosjektet ønsker man å kartlegge nye behandlingsmuligheter for dermed å bedre kunne skreddersy behandlingen for den enkelte pasient

Akutt myelogen leukemi (AML) er en aggressiv sykdom. Selv med den mest intensive cellegiftbehandlingen blir mindre enn 50% av pasientene friske fra sykdommen. Dette er bakgrunnen for at man i dag vurderer nye innfallsvinkler for behandling.

Selv om disse pasientene har samme sykdom kan sykdommen vise stor variasjon fra pasient til pasient. Noen pasienter har en sykdom der man har god mulighet til å helbrede pasienten selv med dagens behandling, mens andre har en sykdom der vanlig behandling bare lykkes å helbrede et lite mindretall av pasientene. Å karakterisere sykdommen hos den enkelte pasient vil trolig bli viktig slik at man i framtiden i større grad kan skreddersy behandlingen for den enkelte pasient. Vi gjør derfor en detaljert karakterisering av kreftcellene for den enkelte pasient, og undersøker hvordan leukemiceller vokser og hvordan man kan hemme veksten. Spesielt ønsker vi å belyse om man gjennom moderne medisinsk behandling kan oppnå å hemme sykdomsutviklingen i kroppen ved de samme tilnærminger som man benytter for å hemme kreftcellenes vekst i de eksperimentelle modellene.

Gjennom slike forsøk blir det dermed mulig å identifisere nye angrepspunkt for framtidig kreftbehandling. Disse nye angrepspunktene inkluderer blant annet:

- induksjon av modning slik at cellene slutter å vokse
- direkte hemming av celleveksten med nye medikamenter
- å stimulere cellen til å gå til grunne, såkalt programmert celledød
- å stimulere kroppens eget immunsystem til å angripe sykdommen

De metodene man bruker er å dyrke cellene utenfor kroppen under betingelser som best mulig skal gjenspeile forholdene i kroppen. Gjennom en slik detaljert kartlegging av cellene og deres vekstmønster håper man å kunne peke fram mot nye behandlingsmetoder som både er effektive mot sykdommen og som samtidig har akseptable bivirkninger.

Et flertall av AML pasientene er eldre som tåler intensiv cellegiftbehandling dårlig. Ikke minst for denne store pasientgruppen er det viktig at man finner fram til nye og samtidig mer skånsomme behandlingstyper.

9 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Ersvaer E, Bertelsen LT, Espenes LC, Bredholt T, Bøe SO, Iversen BM, Bruserud Ø, Ulvestad E, Gjertsen BT
"Characterization of ribosomal P autoantibodies in relation to cell destruction and autoimmune disease."
Scand J Immunol. 2004;60(1-2):189-98

Bruserud Ø, Wendelbo Ø, Paulsen K
"Lipoteichoic acid derived from Enterococcus faecalis modulates the functional characteristics of both normal peripheral blood leukocytes and native human acute myelogenous leukemia blasts."
Eur J Haematol. 2004;73(5):340-50

Irish JM, Hovland R, Krutzik PO, Perez OD, Bruserud Ø, Gjertsen BT, Nolan GP

"Single cell profiling of potentiated phospho-protein networks in cancer cells."
Cell. 2004;118(2):217-28

Wendelbo Ø, Nesthus I, Sjo M, Paulsen K, Ernst P, Bruserud Ø
"Functional characterization of T lymphocytes derived from patients with acutemyelogenous leukemia and chemotherapy-induced leukopenia."
Cancer Immunol Immunother. 2004;53(8):740-7

Abrahamsen JF, Rusten L, Bakken AM, Bruserud Ø
"Better preservation of early hematopoietic progenitor cells when human peripheralblood progenitor cells are cryopreserved with 5 percent dimethylsulfoxide instead of 10 percent dimethylsulfoxide."
Transfusion. 2004;44(5):785-9

Glenjen N, Ersvaer E, Ryningen A, Bruserud Ø
"In vitro effects of native human acute myelogenous leukemia blasts on fibroblastsand osteoblasts."
Int J Cancer. 2004;111(6):858-67

Bruserud Ø, Ryningen A, Wergeland L, Glenjen NI, Gjertsen BT
"Osteoblasts increase proliferation and release of pro-angiogenic interleukin8 by native human acute myelogenous leukemia blasts."
Haematologica. 2004;89(4):391-402

Wendelbo Ø, Nesthus I, Sjo M, Ernst P, Bruserud Ø
"Cellular immune responses in multiple myeloma patients with treatment-inducedcytopenia early after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation."
Leuk Res. 2004;28(5):461-8

Gjertsen BT, Bruserud Ø
"How should clinical data be included in experimental studies of cancer immunology?"
Cancer Immunol Immunother. 2004;53(8):677-80

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Øystein Wendelbo
"Risk of infections in hospitalized patients receiving intensive chemotherapy for hematologic malignancies. Immunological characterization, microbiological studies and possible effects of infections on leukemic cells."
November 2004

Strategisk satsing 911146:

Onkologi og hematologi

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl og Øystein Bruserud** (odah@helse-bergen.no), Helse Bergen/
Universitetet i Bergen

Strategisk satsning innen Onkologisk og Hematologisk seksjon

Molekylarbiologisk karakterisering av ulike kreftformer for å finne mere spesifikke behandlingsmuligheter

Tildelingen av strategiske forskningsmidler juni 2004 var en vitamininnsprøytning til miljøet. Vi har konsentrert oss om brystkreft, akutte leukemier og plateepitelkreft i underlivet (analcancer og cervixcancer). De første midlene ble brukt til å øke vår kapasitet for lagring av vevsprøver ved innkjøp av nytt - 80 grader kjøleskap. Videre ble det sikret finansiering av Tissue Microarrayer som brukes til å lage seriesnitt for immunhistokjemiske analyser og in situ hybridisering. Dette apparatet er brukt til å lage en serie prøver fra pasienter som deltok i en studie hvor pasienter fikk adjuvant kjemoterapi for svulster i tykk og endetarm. De første resultatene ventes ferdig våren 2005.

Vi har i løpet av høsten laget de første RNA microarray slides fra anal cancer og er svært godt fornøyd med resultat og samarbeidet med Fuge laboratoriet hvor Applied Biosystems micromatriser nå er tatt i bruk. Selve analysearbeidet av måleresultatene er meget omfattende når vi skal finne det som er vesentlig blant ca. 35 000 gener som analyseres fra hver prøve!

Ved dyrking av akutte leukemiceller fra pasienter i kultur har vi arbeidet videre med kartleggingen av betydningen av ulike fosfo-proteiner for cellevekst ved å studere innvirkningen på det nettverk av signalsystemer som styrer vekst eller celledød (apoptose).

Som en felles satsning har vi satt opp metoder for å bestemme HIF-1alfa i celler under normale vekstforhold og under hypoksi. HIF 1alfa er transkripsjonsfaktor for blant VEGF og glycolyttiske enzymer som har betydning for henholdsvis angiogenese og cellens energistatus. Dette studeres både i leukemiceller og i forbindelse med hypertermibehandling (varmeterapi). Vi regner med å få ferdig første publisering 2005.

For å få utnytte midlene best mulig har vi overført største delen av bevilgningen til 2005. Tildelingen har satt oss i stand til å kjøpe inn ABI mikroarrayplater av beste kvalitet til et utvidet antall vevsprøver.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Irish JM, Hovland R, Krutzik PO, Perez OD, Bruserud Ø, Gjertsen BT, Nolan GP
"Single cell profiling of potentiated phospho-protein networks in cancer cells."
Cell. 2004;118(2):217-28

Effekt av 16 ukers veiledet treningsopplegg

Prosjektansvarlig: **Jannicke Bruvik** (jbru@helse-bergen.no), Helse Bergen

Hjertesvikt og trening

Effektmåling av veiledet trening for pasienter med hjertesvikt. For første gang i Bergen fikk pasientgruppen i 2003 et treningstilbud, og 25 pasienter ble randomisert til en treningsgruppe og en kontrollgruppe.

Hovedmålet med studien er å undersøke virkningene av veiledet trening for pasienter med hjertesvikt. Denne pasientgruppen har opprinnelig blitt advart mot å drive fysisk aktivitet med begrunnelse av at man ikke skal overbelaste hjertet. De siste årene har man sett en økende mengde forskningsprosjekter som viser at også pasienter med hjertesvikt har positiv effekt av å trene. Effekten har vist seg i form av bedret fysisk form, økning i livskvalitet og redusert antall sykehusinnleggelseser. Flere typer trening har blitt undersøkt og vist seg effektiv; både sykling på ergometersykel, armergometer og styrketrening med maskinell kontroll av motstand og vektarm. De samme studier har vist at treningsgevinsten i forhold til fysisk form reduseres sterkt kun få uker etter avsluttet trening, noe som gjør det nødvendig med kontinuerlig trening. Da de fleste treningsmetoder som er undersøkt i forhold til hjertesvikt krever kostbart utstyr, høy bemanning og stor kontroll, vil det ikke være praktisk mulig å drive slik trening utenfor prosjekter og studier. Vi har utviklet et alternativt treningsopplegg uten overvåking og uten kostbart utstyr, og vi legger opp til at treningen kan overføres til trening utenfor sykehuset. Pasientene oppmuntres til selv å regulere intensiteten ut fra deres egen helsetilstand og dagsform under veiledning og ledelse av fysioterapeut.

Pasientene som passet til inklusjonskriteriene ble valgt ut fra Poliklinikk for hjertesvikt ved Haukeland Universitetssykehus. Vi inkluderte 25 pasienter i den randomiserte studien der intervensjonsgruppen har trent tre ganger per uke i gjennomsnittlig 20 uker på sykehuset, mens kontrollgruppen ikke har fått noe organisert treningstilbud. Treningsprogrammet er hovedsaklig basert på anbefalinger fra ESC, European Society of Cardiology, og består bl.a. av tilpasset styrketrening, trening for respirasjonsmuskulaturen, kondisjon og koordinasjon. Ved inklusjon så vi at et mindretall av pasientene trente på egenhånd, og få pasienter trente utover turgåing. De aller fleste oppga også at de var engstelige i forhold til fysisk aktivitet og ikke visste hva eller hvor mye de kunne gjøre.

Treningsgruppen har nå fullført treningen med ca 95 % oppmøte uten uhell eller skader. Alle deltakerne ble testet ved inklusjon i studien og igjen etter ca 22 uker i forhold til maksimal og submaksimal kondisjon, eccocardiografi, egenoppfattet livskvalitet og antall innleggelseser på sykehus siste år før og ett år etter studien. Resultatene er under bearbeiding, men foreløpige utregninger viser en tendens til bedring i utholdenhet for leggmuskulaturen, antall meter for 6 minutters gangtest og selvopplevd livskvalitet for treningsgruppen. De fleste i treningsgruppen har fortsatt med regelmessig trening på egenhånd etter at treningen ved HUS var fullført. Vi har også fått tilbakemeldinger på at de føler et økt overskudd, økt trygghet og velvære.

Pasientene skal følges opp en siste gang i løpet av våren 2005 før studien avsluttes og resultatene sluttføres.

Senvirkninger etter behandling for testikkelkreft med vekt på fertilitet og hørsel.

Prosjektansvarlig: **Marianne Brydøy** (mbry@helse-bergen.no), Helse Bergen, Kreftavdelingen

Farskap etter behandling for testikkelkreft

Fremtidige barn er et viktig tema for ca 60 % av nylig diagnostiserte testikkelkreft pasienter. Nedsatt fruktbarhet er imidlertid et kjent problem, både assosiert med diagnosen og som følge av behandlingen. De fleste tidligere studier har sett på sædkvalitet og hormoner, mens vi i denne studien fokuserer på fødte barn relatert til behandling.

I 1998-2002 ble det gjennomført en landsomfattende undersøkelse av menn behandlet for testikkelkreft i Norge i 1980-1994 for å kartlegge seneffekter. Spørsmål relatert til fruktbarhet ble besvart av 1433 menn. Av de 554 menn som hadde forsøkt å unnfange et barn etter behandling, var 69% av deres partnere blitt gravide ved hjelp av sæd de hadde produsert etter behandling. Hvis vi tar hensyn til tidsfaktoren, viser det seg at 71 % har fått barn innen 15 år etter behandling. Det er imidlertid stor variasjon i forhold til hvilken behandling mennene hadde gjennomgått, og for de der behandlingen begrenset seg til å fjerne den ene testikkelen oppnådde 92 % å få barn. I den gruppen som regnes å ha fått den tyngste behandlingen, blant annet med de høyeste cellegiftdosene, lykkes det nesten halvparten å få barn. Tid fra diagnose til første barn varierte med behandlingen fra knappe 4 år til over 15 år.

I alt rapporterte 22 % om en eller annen form for medisinsk assistanse i forsøket på å oppnå graviditet. Det var også her stor variasjon mellom behandlingsgruppene, fra 15 % til 44 %. Det er i dag vanlig å tilby nedfrysning av sæd på diagnosetidspunktet, og blant mennene i denne studien ble 12 fedre ved bruk av nedfrosset sæd. Selv om tallet kan virke lavt, utgjør det nesten 1/3 av de som var ufrivillig barnløs der nedfrosset sæd var tilgjengelig.

Tap av sædutløsning var tidligere en vanlig komplikasjon ved kirurgiske inngrep der lymfeknutene fjernes på bakre bukvegg. I dag ser vi ikke denne komplikasjonen så ofte på grunn av nyere kirurgiske teknikker der nervene spares. Tap av sædutløsning viste seg å være den viktigste faktoren for ufrivillig barnløshet i vår studie, på tross av tilgjengelig behandling som kan reversere utløsningen for en del menn med denne komplikasjonen.

Vi fant ingen forskjell når vi sammenlignet de to vanligste cellegiftregimene i perioden vi studerte. Når det gjelder stråleterapi, så fikk de fleste mennene i denne studien strålebehandling mot risikoområdene på bakre bukvegg og i bekkenregionen. Den gjenværende testikkelen forsøkes regelmessig beskyttet mot bestråling ved hjelp av en blyblokk. I den senere tid har flere institusjoner begrenset behandlingsområdet og unnlatt bekkenfeltet. De få pasientene i vår studie som fikk et slikt begrenset felt, så ut til å få barn i større grad enn de som fikk behandling også mot bekkenet. Gledelig er det at vi ser en bedring gjennom perioden vi studerte. Flere av mennene som ble behandlet etter 1989 lykkes i å få barn enn de fra tidligere på 80-tallet.

På grunn av svangerskapspermisjon (tvillinger) det meste av 2004 begrenset aktiviteten for 2004 seg til å fullføre denne artikkelen om farskap som det også ble rapportert om for 2003. Vi er nå i gang med å analysere hormon og sæd data fra den samme studien, og fullfører en artikkel om nevrologiske bivirkninger etter strålebehandling i et Haukelands materiale. Deretter skal vi ta fatt på nedsatt hørsel som langtids effekt etter cellegiftbehandling med cisplatin.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Wist E, Bremnes R, Dahl O
"Post-treatment paternity in Testicular Cancer Survivors"
ASCO, New Orleans, juni 2004

Strategisk satsing 911147:

Ledelse og organisasjon

Prosjektansvarlig: **Haldor Byrkjeflot** (Haldor.Byrkjeflot@rokkkan.uib.no), Universitetet i Bergen

Omstilling og ledelse i helseforetak

Forskning innen ledelse og organisasjon er av spesiell interesse for organisasjoner i endring. Både foretak og universitet har vært gjennom store omveltninger de senere årene, og budsjettmessige utfordringer setter ytterligere press og fokus på både ledere og etablerte organisasjonsstrukturer.

Helse Vest har derfor bedt Rokkansenteret om å utføre et forprosjekt innen feltet ledelse og organisasjon i helsevesenet. I prosjektet videreføres det forskningssamarbeidet som alt er i gang med helseforetakene i regionen. Dette samarbeidet skjer blant annet gjennom seminaret og nettsiden POLIS (politikk, organisasjon og ledelse i spesialiserte helseinstitusjoner) der Helse Bergen, Høyskolen i Bergen, Rokkansenteret og flere institutter ved Universitetet i Bergen deltar. Det er også deltakelse fra andre høyskoler på Vestlandet. Videre drives det fra Rokkansenteret et større internasjonalt orientert prosjekt omkring reformdynamikker i helsevesenet. Se nettsiden www.polis.no.

I POLIS-samarbeidet er det blant annet igangsatt flere hovedfags- og mastergradsprosjekter innen ledelse, organisasjon og informasjon. Gjennom regelmessige møter blir foretakene og forskningsmiljøene oppdatert om status på dette forskningsområdet. I det aktuelle forprosjektet skal det fokuseres spesielt på sammenhengen mellom krav til omstilling, endringer i organisering og utøvelse av ledelse. I første del av prosjektet har vi gjort en kartlegging av omstillingsutfordringer slik lederne innenfor helsevesenet opplever dem. I andre trinn vil vi peke ut noen forskningstemaer og case som er av spesiell interesse. Vi planlegger også å undersøke betydningen av F&U-tiltak innenfor ledelse og organisasjonsutvikling og i hvilken grad det er etablert samarbeid mellom foretak og høyskoler og forskningsinstitusjoner. I tilknytning til forprosjektet og som videreføring av dette prosjektet er Kari Gulbrandsøy ansatt som stipendiat i perioden 1.12. 2004 - 1.12. 2007. Hun vil videreføre arbeidet med kartlegging av endringer i helseforetak og gjøre studier av utvalgte case med sikte på å frambringe relevant og teoretisk nyskapende kunnskap om omstilling i Helseforetak.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Hallingstad, Rune

"Regional styring i lys av foretaksorganiseringen. En sammenlignende studie av Helse Vest-Norge RHF og Helse Midt-Norge RHF" Rokkansenteret, UiB Rapport 3-2004

Forskningsprosjekt 911109:

Multiple Sclerosis. Gene expression profiling of histopathological and clinical heterogeneity

Prosjektansvarlig: **Lars Bø** (lars.bo@helse-bergen.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multipel sklerose.

Er multipel sklerose flere ulike sykdommer?

Multipel sklerose (MS) er en av de vanligste årsakene til invaliditet hos unge. En vet at sykdommen gir områder med betennelse i hjerne og ryggmarg, men hvordan disse oppstår er ukjent. Vi vil undersøke om sykdomsmekanismene er forskjellige hos ulike pasienter, sier Lars Bø, prosjektleder for en studie av betennelsesreaksjonen ved MS

Ved MS er det flekker med betennelse i hjerne og ryggmarg hvor isolasjonsmaterialet rundt nervetrådene er fjernet, og nervetrådene skades. Dette gjør at ledningen av nerveimpulser hemmes. MS er en ulikeartet sykdom, forløpet kan arte seg svært forskjellig, og er vanskelig forutsigbart hos den enkelte pasient. Også fordelingen av flekker i hjernen og det mikroskopiske bildet av disse er ulikeartet. Det er dermed mulig at MS er en samlebetegnelse på ulike sykdomsbilder som trenger forskjellig behandling og har forskjellig prognose. Prosjektet tar sikte på å bruke såkalt mikromatriseteknikk for å undersøke disse forskjellene nærmere. Vi vil studere hvilke gener som "slås av og på" i og utenfor sykdomsflekker i hjernevev fra avdøde MS pasienter. Teknikken gjør det mulig å studere flere tusen gener samtidig. Vi vil lete etter mønstre i hvilke gener som slås av og på, og sammenholde slike mønstre med kliniske data, røntgenfunn (MRI), mikroskopiske patologiundersøkelser, blodprøver, og spinalvæskefunn. På denne måten ønsker vi å komme fram til en "molekylær" klassifikasjon av MS som kan brukes til å tilpasse behandlingen avhengig av sykdomsgruppe, og å kunne gi pasientene en mer nøyaktig prognose. Studiet er et samarbeidsprosjekt med MS senteret ved VU medisch centrum, et universitetssykehus i Amsterdam. Første del av studiet har gått ut på å analysere et obduksjonsmateriale ved sykehuset i Amsterdam, for å finne hvilket vev som er egnet for mikromatriseundersøkelsene, og å se om det ved mikroskopiske undersøkelser er holdepunkt for at sykdomsmekanismene er ulikeartet. Dette arbeidet er snart avsluttet, og en vil dermed snart kunne starte med neste steg, som er mikromatriseundersøkelsene.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Bø L, Geurts JJ, Ravid R, Barkhof F
"Magnetic resonance imaging as a tool to examine the neuropathology of multiplesclerosis."
Neuropathol Appl Neurobiol. 2004;30(2):106-17

7 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Brink BP, Mörk SJ, van der Valk P, Bø L
"Gray Matter Pathology in Multiple Sclerosis"
Filippi M, Comi G, Rovaris M (eds) Normal-appearing White and Grey Matter Damage in Multiple Sclerosis. Springer Verlag 2004

Breij ECW, Brink B, Veerhuis R, Vloet R, Dijkstra CD, Bø L
"Complement, immunoglobulins and Fc gamma receptors associated with macrophages in active demyelinating multiple sclerosis lesions."
Molecular Immunology (2-3): 214-215 29 JUN 2004

Breij E, Brink B, Veerhuis R, Dijkstra C, Bø L
"Deposition of complement, immunoglobulins and Fcγ receptors within macrophages in active demyelinating Multiple Sclerosis lesions"
XXth International complement workshop 2004

Teunissen CE, Dijkstra CD, Bø L

"Increased expression of axonal growth associated protein 43 (GAP-43) expression at the border of Multiple Sclerosis lesions"
International Congress of Neuroimmunology, International Society of Neuroimmunology 2004

Teunissen C.E, Dijkstra CD, Bø L

"Increased expression of axonal growth associated protein 43 (GAP-43) expression at the border of Multiple Sclerosis lesions"
FENS 2004

Gilmore CP, DeLuca GC, Bø L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, Evangelou N

"Spinal cord atrophy: It's all in the white matter"

European Committee of Treatment and Research in MS,ECTRIMS 2004

Brink BP, van Horsen J, de Vries HE, van der Valk P, Bø L.

"Absence of Fibrinogen and IgG Leakage in Cortical Multiple Sclerosis Lesions"
ECTRIMS 2004

Forskerutdanning 911080:

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

Prosjektansvarlig: **Ranjan Chrisanthar** (ranjan.chrisanthar@mbi.uib.no), Helse Bergen

Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for genterapi.

Genforandringer som årsak til kjemoresistans ved primær brystkreft

Kjemoresistans er hovedårsak til terapivikt og død ved de fleste kreftsykdommer. Selv om en rekke teorier er utledet på grunnlag av in vitro eksperimenter, har man så langt liten viten om årsakene til kjemoresistans in vivo.

Det er tidligere vist at mutasjoner i TP53 (genet som koder for p53 proteinet) predikerte for resistens ved antracycliner gitt primært brystkreft [1]. Hovedproblemet er at selv om det finnes en klar korelasjon mellom spesifikke TP53-mutasjoner og kjemoresistans, gir det ingen entydig forklaring på resistensproblemet. Det finnes pasienter som responderer på terapi tross genmutasjoner, og vi finner også pasienter som er resistente selv om TP53-genet er normalt. TP53 spiller en nøkkelrolle i flere cellulære prosesser som vekstarrest, DNA-reparasjonene og spesielt i apoptose i respons på genskader.

I likhet med andre gener utover TP53 sin funksjon i såkalte kaskader. Når en skade inntreffer er det spesielle gener som senser dette og gjennom aktivering av nedstrøms gener under kaskaden gir en spesiell cellulær respons som kan resultere i reparasjon, vekstarrest eller programmert celledød (apoptose). Disse genskadene er kun delvis kjent og nøkkelspørsmålet, som blant annet hva som aktiverer apoptose i motsetning til vekstarrest eller reparasjon er ikke besvart. Et hovedproblem er det mangfold av gener som aktiveres gjennom slike prosesser.

På bakgrunn av dette er det utledet en arbeidshypotese som går ut på at hos de pasienter hvor det foreligger kjemoresistans tross normalt TP53, kan dette skyldes andre defekter lokalisert opp eller nedstrøms for TP53-funksjonen. Hoveddelen av arbeidet vil dreie seg om kartlegging av forandringer i disse mulige genene i TP53 kaskaden.

Gjennom en nasjonal studie har vi tilgang til 100 brystkreft tumores der pasienter er randomisert og behandlet prospektivt med taxol. Hos et mindre antall pasienter foreligger det multiple sekvensielle biopsier under sykdommens/ behandlingsforløp. Hoveddelen av arbeidet består i å kartlegge genmutasjoner samtidig med bestemmelse av metyleringsstatus. I tillegg til dette vil det være aktuelt å se på funksjonelle studier av gitte mutanter og spleice varianter. Blant annet på chk2 er det påvist flere spleice varianter som kan spille en viktig rolle som biomodulator av villtypen.

Resultat så langt

Fra totalt 100 biopsier, er total RNA og genomisk DNA blitt rensert for 50 av disse biopsiene. cDNA er blitt syntetisert. Det er gjort mutasjonsanalyse av TP53 for disse 50 biopsiene ved sekvens analyse, samtidig arbeides det med andre gener i TP53 kaskaden. Det er også gjort en del hypermetyleringsanalyser for aktuelle gen kandidater. De 50 resterende vil bli analysert i det påfallende arbeid.

1. Geisler, S., et al., Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res*, 2001. 61(6): p. 2505-12.

Forskningsprosjekt 911095:

Nyrenes rolle i tidlig og sen hypertensjon

Prosjektansvarlig: **Rolf E. F. Christiansen** (rchr@helse-bergen.no), Helse Bergen

Nyrefunksjon ved høyt blodtrykk

Rolf Espen Falk Christiansen disputerte 10. desember 2004 for den medisinske doktorgraden ved Universitetet i Bergen med avhandlingen "Studies of the kidney in early and late hypertension".

Høyt blodtrykk forekommer hyppig i befolkningen og er en vesentlig risikofaktor for hjerte-kar sykdom. Nyrene synes å spille en sentral rolle i blodtrykksykdommen idet funksjonsforstyrrelser i nyrene kan være årsak til høyt blodtrykk, samtidig som langvarig høyt blodtrykk forårsaker nyreskade. Resultater fra studier i dyremodeller har tidligere vist at høyt blodtrykk kan skyldes en reduksjon av nyrefunksjonen tidlig i livet. I denne avhandlingen har man studert unge dyr nær nyfødt alder, og resultatene viser ingen tegn til nedsatt filtrasjon i nyrene eller reduksjon i nyregjennomblødning i den tidlige fase av høyt blodtrykk. Resultatene viser derimot at nyrekarene i tidlig fase av blodtrykk-sykdommen er mer følsomme for hormoner som virker på blodkar (vasopressin), og denne effekten synes å være lik i alle områder av nyrebarken. Senere i forløpet reagerer nyrekarene svakere på påvirkning av hormonet vasopressin, noe som synes å skyldes nedregulering av hormonreceptorene (V1a) og det genetiske signal (mRNA) for receptorene.

Nyreskade ved høyt blodtrykk er karakterisert ved blant annet økt utskillelse av protein (eggehvite) i urin. Normalt holdes proteiner igjen i sirkulasjonen p.g.a. negative ladninger og porestørrelse i nyrenes filtrerende karnøster. Resultater fra avhandlingen indikerer at økt proteinlekkasje ved nyreskade forårsaket av langvarig høyt blodtrykk kan skyldes skader med reduksjon i laddingsbarrieren i filtrerende karnøster, spesielt i indre del av nyrebarken.

Avhandlingen inneholder videre en studie av eksperimentell glomerulonefritt (ikke-infeksiøs nyrebetennelse). En finner her at svekkelse av laddingsbarrieren i nyrenes filtrerende karnøster tidlig i forløpet av sykdommen kan ha betydning for den økte proteinutskillelsen som er typisk for denne tilstanden. Avhandlingen bidrar til å kaste lys over nyrenes rolle i utviklingen av høyt blodtrykk, og gir ny kunnskap om mekanismer for økt proteinutskillelse ved nyreskade.

Doktorgradsarbeidet utgår fra Nyreforskningsgruppen, Institutt for Indremedisin, Institutt for Biomedisin og Locus for sirkulasjonsforskning ved Universitetet i Bergen.

(Publisert UIB nett, HUS nett, Fædrelandsvennen, Lindesnes Avis og Bergen tidende, kort versjon).

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Christiansen RE, Tenstad O, Leh S, Iversen BM
"Glomerular charge selectivity is impaired in hypertensive nephropathy."
Nephrol Dial Transplant. 2004;19(5):1083-91

Vågnes B ØB, Hansen FH, Christiansen RE, Gjerstad C, Iversen BM
"Age-dependent regulation of vasopressin V1a receptors in preglomerular vessels from the spontaneously hypertensive rat."
Am J Physiol Renal Physiol. 2004;286(5):F997-1003

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Christiansen REF
"Studies of the kidney in early and late hypertension"
Desember 2004

Forskningsprosjekt 911048:

Diabetes og dødelighet

Prosjektansvarlig: **John G. Cooper** (joco@sir.no), Helse Stavanger

Diabetes and infarktdødelighet i Helse Vest

En Hjerte/Kar og Slag (HKS)-register studie som vil gi økt kunnskap om hvordan det går med pasienter med diabetes og hjerteinfarkt i Norge, med mer nøyaktige tall for forekomst, behandling og overlevelse.

Det foreligger få studier fra Norge om forekomst og prognose ved akutt hjerteinfarkt hos pasienter med diabetes. Statistikk fra andre land tyder på at opptil 20% av infarktpasienter har diabetes, og at pasienter med diabetes har to ganger økt dødelighet ved hjerteinfarkt. Det er ønskelig med økt kunnskap om hvordan det går med diabetespasienter med hjerteinfarkt i Norge, med mer nøyaktige tall for forekomst, behandling og overlevelse. Ved Haukeland Universitetssykehus (HUS) har man lagt mer vekt på å holde blodsukknivå normalt hos diabetespasienter med hjerteinfarkt enn det som har vært tilfelle ved Stavanger Universitetssjukehus (SUS). Dette prosjektet vil undersøke om det har betydning for overlevelse etter hjerteinfarkt. Forekomst av diabetes hos pasienter med hjerteinfarkt i Helse Vest i 1995 vil fastslås. Videre vil prosjektet undersøke om det er forskjell i overlevelse eller behandling hos alle pasienter med hjerteinfarkt ved HUS og SUS i 1995. Det vil være mulig å sammenligne data fra 1995 og 2002 (Samarbeidsprosjekt) slik at enn kan vurdere om moderne behandling gir bedre resultater. Ved å kvalitetssikre data som er samlet inn i 1995 bidrar også prosjektet til utvikling av et nasjonalt Hjerte-karregister. Økt kjennskap til forekomst, behandling og overlevelse etter akutt hjerteinfarkt vil kunne gi et bedre grunnlag for annen forskning, god behandling og riktig ressursbruk for pasientene. Prosjektet startet i 2003. Data fra cirka 1300 pasienter er innsamlet, bearbeidet og kvalitetssikret i en Access database. Infarktdiagnosen er validert hos samtlige pasienter av kardiolog. Statistiske analyser er i gang. De første publikasjon forventes å bli ferdigskrevet til juni 2005.

Logistikk

Prosjektansvarlig: **Pål Davidsen** (Pal.Davidsen@infomedia.uib.no), Universitetet i Bergen

Utforming av det akuttmedisinske behandlingsløp

Prosjektet omfatter en tilpassing og anvendelse av systemdynamisk teori, metode, teknikker og verktøy som virkemiddel i omstilling av tjenesteproduksjonen i helsesektoren. Dette er prosjekt innen den strategiske satsing ved Helse Vest.

De offentlige og private kostnadene knyttet til helsetjenesten i Norge er økende og forventes fortsatt å øke. Stadig stilles det krav om at helsetjenesten skal effektiviseres. Det innebærer at en må øke effekten av de midlene som anvendes til produksjon av helsetjenester, - hvilket evt. kan gi rom for besparelser og/eller at flere pasienter får en bedre behandling.

Kravet om effektivisering har gitt seg utslag i en betydelig omlegging av hvordan den offentlige helsetjenesten er organisert og finansiert fra sentralt hold og hvordan forholdet til private aktører skal være organisert. Dette har utløst tilsvarende omstillingsprosesser på regionalt og lokalt hold.

Mange av de omstillingsprosessene som har vært gjennomført i denne tjenesteproduksjonen, har trolig ledet til gevinster både i form av en bedre kvalitet og lavere kostnader. Inntil nylig har omstillingene vært preget av de institusjonelle rammene (herunder ansvarsfordelingen) som tradisjonelt karakteriserer produksjonen av helsetjenester i Norge, dvs. at omstillingene har hatt et lokalt preg (på institusjons- og avdelingsnivå), med det resultat at en ikke har kunnet utløse de langsiktige synergieffekter som et videre perspektiv ventes å gi. Med reformen som nå gjennomføres, preget av et helhetsperspektiv med vektlegging av tjenestefunksjoner, kan dette potensialet utløses.

En slik reform stiller imidlertid nye krav til organisering og gjennomføring av selve omstillingsprosessen. På denne bakgrunn er det avsatt midler til et forskningsprosjekt med to hovedformål:

1. Å tilpasse virkemidler, dvs. teori, metoder, teknikker og verktøy, - altså kunnskap og ferdigheter, til studier av omstillingen av tjenesteproduksjonen i helsesektoren. Vi vil ta i bruk og tilpasse metoder, teknikker og verktøy utviklet innen fagområdet systemdynamikk, herunder datamaskinell modellering, simulering og formidling.
2. Å undersøke og dokumentere effekten av slike virkemidler i tjenesteproduksjonen innen Helse Bergen. I prosjektet går oppgaven ut å undersøke og dokumentere effekten av å utnytte slike virkemidler ved utformingen av det akuttmedisinske behandlingsløpet innen Helse Bergen.

Forskningsarbeidet vil bli gjennomført med det for øye at resultatene, teori, metoder, teknikker og verktøy, skal være anvendelig i tilsvarende omstillingsprosesser ved alle landets helseforetak.

Forskningsprosjekt 911017:

The role of collagen turnover in the development of remodelling in patients following myocardial infarction, assessed by cardiac magnetic resonance

Prosjektansvarlig: **Kenneth Dickstein** (Kenneth.Dickstein@med.uib.no), Helse Stavanger

Kollagenomsetning og arrdannelse etter hjerteinfarkt

Stadig flere pasienter overlever sine hjerteinfarkt på grunn av bedre akutt behandling. Konsekvensen av dette er et økende antall pasienter med arr i hjertemuskelen etter hjerteinfarkt. Noen av disse utvikler hjertesvikt. Bindevevsomsetning spiller en viktig rolle i denne sammenhengen både for hjertesvikt- og arrutviklingen.

Denne studien inkluderte langtidsoverlevende etter et komplisert hjerteinfarkt. 57 pasienter som tidligere deltok i OPTIMAAL-studien (multi-center postinfarkt studie, avsluttet i 2001) ble inkludert gjennomsnittlig fire år etter gjennomgått hjerteinfarkt. Pasientenes hjerter ble undersøkt med magnet resonans (MR) for å vurdere hjertefunksjonen med samtidig kvantifisering av arrvev i hjertet og måling av markører på bindevevsomsetning i blodet. I tillegg hadde man for disse pasientene tilgang på blodprøver tatt på fire forskjellige tidspunkt etter hjerteinfarkt (tre dager, en måned, ett og to år). Hypotesedannende var resultatene fra en av våre tidligere studier i OPTIMAAL-populasjonen (233 pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt) der vi fant at en sammenheng mellom forhøyelse av "C-terminal telopeptide of type I collagen" (ICTP) og død. ICTP er en markør på nedbrytning av modent bindevev (kollagen type I). Dessuten kunne vi påvise at en forhøyelse av "tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1" (TIMP-1), en hemmer av enzymer som nedbryter bindevevet rundt hjertemuskulcellene, ble funnet tidlig etter infarkt i pasienter som senere dør av kardiovaskulære årsaker. Vi fant dessuten statistisk betydningsfulle tidsavhengige forandringer i andre markører av bindevevsomsetningen i denne pasientgruppen.

De kardiale MRI undersøkelsene er gjennomført og ferdig analysert. Statistiske analyser på forholdet mellom arrvevet og hjertets pumpekraft er publisert som to abstrakt og presentert ved den europeiske hjertekongressen (ESC) i München 2004 samt som foredrag på Norsk Cardiologisk Selskaps (NCS) vintermøte 2004. Foredraget på NCS kongressen ble kåret som møtets nest beste presentasjon. Hovedfunnene i denne studien viste at det i motsetning til tidligere oppfatning var arrets størrelse, og ikke lokaliseringen eller arrets dybde i hjertemuskelen (transmuralitet), som var bestemmende for hjertefunksjonen hos disse pasientene. Manuskriptet er sendt inn for publisering. Statistisk bearbeidelse av dataene som sammenligner blodprøvene på kollagenomsetningen med MRI-funnene pågår og forventes avsluttet i første halvår 2005.

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Manhenke C, Ørn S, Radauceanu A, Alla F, Zannad F, Dickstein K
"The longitudinal profile of markers of cardiac extracellular matrix turnover in patients following acute myocardial infarction."
European Heart J Abstr. Suppl (2004);P3492 (poster presentation)

Ørn S, Squire I, Manhenke C, Ng L, Dickstein K, Omland T
"Relative impact of renal function on circulating levels of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with postinfarction heart failure"
European Heart J Abstr. Suppl (2004) P3494 (poster presentation)

Ørn S, Manhenke C, Nagel E, Squire I, Dickstein K
"The relationship between the extent of myocardial scarring and left ventricular ejection fraction assessed by cardiac magnetic resonance in 57 patients with previous myocardial infarction"
European Heart J Abstr. Suppl (2004) P3494 (poster presentation)

Manhenke C, Orn S, Zannad F, Aarsland T, Dickstein K for the OPTIMAL trial study group.

"Early elevation of C-terminal telopeptide of type I collagen is highly correlated with 30 day-mortality in patients with myocardial infarction regardless of infarct localization."
J Am Coll Cardiol Abstr. Suppl 2004 (Oral presentation)

Manhenke C, Orn S, Zannad F, Aarsland T, Dickstein K for the OPTIMAL trial study group.

"Early serum levels of TIMP-1 but not MMP-1 are associated with cardiovascular death after complicated myocardial infarction."
J Am Coll Cardiol Abstr. Suppl 2004 (Poster presentation)

Forskningsprosjekt 911091:

Fish hypersensitivity: Immunological and molecular studies of allergens from Atlantic salmon, Atlantic cod and Alaska pollack

Prosjektansvarlig: **Thien Van Do** (vtdo@helse-bergen.no), Helse Bergen

Er alle fiskeallergener like skadelige for fiskeallergikere?

Allergenitet til allergener fra forskjellige fiskearter er ulik. Noen av de undersøkte fisk kunne tolereres av fiskeallergikere.

Matallergi og allergener

Matallergi rammer 1-2 % av befolkningen og er særlig hyppig hos barn og ungdommer (2-10 %). De mest kjente symptomene er rhinitt, konjunktivitt, allergisk astma, eksem, urtikaria og mage/tarmallergi. De vanligste matvarene som gir allergi er kumelk, egg, fisk, skalldyr og nøtter. 95 % av fiskeallergikere reagerer mot torsk.

Allergener er vanlige proteiner eller glykoproteiner (som oftest stammer fra biologiske kilder) og har evne til å fremkalle allergiske reaksjoner hos sensibiliserte individer. Molekylvekten til allergenene varierer fra 5 til 70 kDa, med isoelektrisk punkt pI 3-6. Reaksjoner oppstår ved inhalasjon, hudkontakt eller inntak.

Type I Allergi

I type I allergi (straksallergi) er immunglobulin E (IgE) sterk involvert. IgE finnes hos friske mennesker i meget lave konsentrasjoner (200 ng/ml blodserum). Total serum IgE er vanligvis forhøyet hos allergikere. Ved allergireaksjon binder allergenmolekylet seg til to spesifikke IgE-molekyler som fester seg til reseptorer på overflaten av en mastcelle eller en basofil granulocyt. Broddannelsen mellom allergenmolekylet og to IgE antistoffmolekyler øker membranpermeabiliteten og fører til frigjøring av mediatorsubstanser som histamin, leukotriener, serotonin etc. Mediatorsubstansene er direkte ansvarlig for utvikling av kliniske symptomer.

Parvalbumin - et fiskeallergen

Hovedallergen hos fisk er parvalbumin, et protein som finnes i muskelvev. Parvalbumin er et kalsium-bindende protein av EF-hånd familien som er antatt å buffre intracellulært kalsium. Proteinet uttrykkes hos de fleste virveldyr, hovedsaklig i den hurtige muskulaturen. Parvalbumin har vært studert fra ulike fiskeslag. Som modell for matvareallergener har parvalbumin fra baltisk torsk (Allergen M eller Gad c 1 etter internasjonal nomenklatur) blitt grundig studert ved Allergiforskningsgruppen (AFG), Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Universitetssykehus og brukes som referanse i fiskeallergidiagnose.

Rekombinante fiskeallergener

Produsering av allergen i en helt ren form til diagnostikk og forskning er en sentral oppgave i allergiforskning. Rekombinant DNA-teknologi, et av de mest progressive felter innen basal allergologisk forskning, blir ofte brukt til karakterisering og fremstilling av allergener. Allergener som er produsert ved bruk av denne teknologien kalles rekombinante allergener. Rekombinante allergener fra laks, torsk og Alaska pollack (en torskfisk som er lokalisert i Alaska området) har blitt produsert og testet ved AFG.

Kryssreaktivitet mellom fiskearter

I et arbeid som nylig har blitt utført ved AFG har kryssreaktiviteten mellom 9 forskjellige fiskearter hos 12 fiskeallergikere blitt undersøkt ved bruk av ELISA-teknikken. Torsk, laks, pollack, sild og steinbit hadde store likhetstrekk, mens kveite, flyndre, tunfisk og makrell viste lavest kryssreaktivitet hos de undersøkte pasientene. Ved hud prikk testing, 75 % reagerte mot parvalbuminer fra torsk, laks og pollack. Positive reaksjoner mot rekombinant allergen fra laks er påvist hos 66 %, mens bare 16 % hadde spesifikke antistoff mot rekombinante parvalbuminer fra torsk og pollack.

Allergener fra torsk, laks, pollack, sild og steinbit viste høy kryssreaktivitet, mens kveite, flyndre, tunfisk og makrell var mer "snille" fisk i denne studien. De sist nevnte fiskeartene kunne tolereres av noen av de undersøkte pasientene.

Sammenhenger mellom ernæring, energiforbruk og lungesykdom ved cystisk fibrose

Prosjektansvarlig: **Ludger Dorlöchter** (ldor@helse-bergen.no), Helse Bergen

Omega fettsyremønster hos pasienter med cystisk fibrose

Cystisk fibrose er en alvorlig medfødt sykdom som rammer alle ekskretoriske (spesiell type) kjertler hos menneske. Den er vår vanligste autosomalt recessivt arvelige sykdom. Hyppigheten er 1:2500 til 1:3500 levende fødte i de fleste europeiske land og i USA.

Omega fettsyrer (omega FS) ser ut til å spille en viktig rolle i sykdomsprosessen ved cystisk fibrose (CF). Omega FS forekommer naturlig i fet fisk som laks eller makrell og antas å dempe betennelsesreaksjoner hos CF pasienter, spesielt i lungevev. En vedvarende betennelse i lungene fører til økende lungeproblemer, etter hvert økt sykkelighet og minkende livskvalitet hos pasienter med CF. Forverring/ progresjon av sykdommen er uunngåelig, men kan forsinkes med medisiner, intensiv fysioterapi, høyt aktivitetsnivå, balansert inntak av mat og ernæringsdrikker og liberal bruk av antibiotika ved bakterielle infeksjoner. Tidligere døde de fleste pasienter med CF i løpet av barneårene. Prognosen har bedret seg radikalt takket være bedret behandling. Hvorvidt inntak av omega FS kan påvirke sykdomsutviklingen er fremdeles uklart, men internasjonale studier har påvist en ubalanse av omega FS hos pasienter med CF. Fordi nordmenn tradisjonelt inntar tran og spiser mye fisk, har vi sett nærmere på omega fettsyremønsteret hos våre CF pasienter som tilhører Hordaland, Rogaland og Sogn og Fjordane.

Av de 23 pasienter med CF som vi har inkludert i vår studie, har vi funnet noen fettsyrer som skiller seg fra funnene ellers i internasjonal litteratur (linolsyre LA C18:2 n6, eicosapentaenoic syre EPA C20:5 n3 og docosapentaenoic syre DPA C22:5 n3). Mer enn 50 % av våre pasienter tar regelmessig tran og en del av pasientene spiser fisk flere ganger i uken. Vi antar at dette kan være grunnen til at våre pasienter med CF har et annet omega fettsyremønster i blodet enn pasienter fra andre land. Den endelige kliniske effekten og eventuelle behandlingsmuligheter på bakgrunn av omega fettsyremønsteret hos CF pasienter er fortsatt uavklart.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Dorlöchter L, Carlsson M, Olafsdottir EJ, Røksund OD, Rosendahl K, Fluge G
"Anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies and lung disease in cystic fibrosis."
J Cyst Fibros. 2004;3(3):179-83

Forskerutdanning 911062:

Depresjon ved Parkinsons sykdom

Prosjektansvarlig: **Uwe Ehart** (uehr@sir.no), Helse Stavanger

Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.

Depresjon ved Parkinsons sykdom

Depresjon er en vanlig nevropsykiatrisk komplikasjon ved Parkinsons sykdom. I vår prosjekt ønsker vi å kartlegge ulike aspekter ved depresjon hos PD-pasienter med spesiell vekt på symptomprofil, risikofaktorer, diagnostikk, konsekvenser og behandling.

Parkinsons sykdom or engelsk Parkinson's disease (PD) er en neurodegenerativ lidelse som rammer hovedsaklig eldre og har en prevalens av omtrent 1 % blant mennesker eldre enn 65. Patologisk-anatomiske kjennetegn ved tilstanden er et progressivt tap av dopaminerge nevroner i forskjellige hjerneområder, men først og fremst i pars compacta delen av substantia nigra.

Tilstanden kompliseres ofte av nevropsykiatrisk komorbiditet. Depresjon er det vanligste nevropsykiatriske symptom ved PD, og denne kombinasjonen har vært gjenstand for mange ulike studier innen nevropsykiatrisk forskning. Uansett finnes fortsatt mange åpne spørsmål i denne sammenheng.

Mekanismen bak dette er ikke fullstendig kartlagt. Det er flere mulige årsaker til at mennesker med PD utvikler depresjon. En vanlig oppfatning er at en stor del av depresjonstilfellene er relatert til de nevrokjemiske forandringene ved PD uten at mekanismene bak dette er forstått i detalj, og det er fremdeles uklart hvorfor noen av pasientene utvikler depresjon, mens andre ikke gjør det. Både psykososiale og neurobiologiske komponenter synes derfor å bidra til depresjon ved PD. Prevalensen av depresjon ved PD er ikke fullstendig kartlagt. I en sammenfattet oversikt av 26 hovedstudier som omhandlet PD og depresjon, ble det vist at gjennomsnittsfrekvensen av depresjon var 40 %.

Diagnostisering av depresjon ved PD representerer flere kliniske fallgruver. Nedsatt ansiktsmimikk, kroppslig rigiditet, bradykinesi, bradyphreni, nedsatt kognitiv funksjon, søvnløshet og apati er hyppig forekommende hos PD-pasientene og kan gjerne føre til en over- eller underdiagnostisering av depresjon. Dette understreker bare viktigheten av en grundig kriteriebasert diagnostisk metode for å fange opp pasienter med felles symptomatologi og gi dem adekvat behandling for hver av tilstandene. I vår prosjekt ønsker vi å kartlegge ulike aspekter ved depresjon hos PD-pasienter med spesiell vekt på symptomprofil, risikofaktorer, diagnostikk, konsekvenser og behandling. Prosjektet er basert på en prospektiv prevalensstudie på 245 pasienter med Parkinsons sykdom, gjennomført siden 1993 i Sør-Rogaland.

I et delprosjekt i samarbeid med forskere fra Universitet Maastricht/Holland har vi sammenlignet depresjon ved Parkinsons sykdom med depresjon hos eldre pasienter uten Parkinsons sykdom. Her kunne vi bekrefte tidligere funn, nemlig at depresjon hos skiller seg fra symptomatologien ved primær depresjon på flere punkter. Pasientene med PD var i mindre grad plaget med selvbebreidelser, opplevde depresjonen mindre dyp, men hadde mer konsentrasjonsvansker.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Ehart U, Årslund D, Brønneick K, Leentjens AFG, Larsen JP
"Depressive symptom profile in Parkinsons disease"
Mental Symptoms in PD, Salzburg 2004

Forskningsprosjekt 911001:

Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) - utprøvende behandling

Prosjektansvarlig: **Roald Ekanger** (Roald.Ekanger@helse-bergen.no), Helse Bergen

Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) .

Målet er å kartlegge nytten av HMAS i pasientgrupper med cellegiftsensitiv kreftsykdom, men hvor konvensjonell cellegiftbehandling ikke kurerer pasientene.

Det er vist ved noen cellegiftfølsomme svulster at økning av cellegiftdosene til det som normalt ville vært dødelige doser kan resultere i økt overlevelse. Behandlingen kan gjennomføres ved at stamceller fra benmargen høstes fra pasientens blod og lagres under høydosebehandlingen, og tilbakeføres til pasienten etter at cellegiften er utskilt fra kroppen. Målsettingen med dette prosjektet har vært, i samarbeid med nasjonale og internasjonale faggrupper, å kartlegge nytten av HMAS i pasientgrupper hvor konvensjonell cellegift virker, men hvor sjansen til kurasjon er liten.

I løpet av de siste ti år er det oppnådd viktige avklaringer som har stor betydning både helseøkonomisk og for de enkelte pasientgrupper:

Pasienter med avansert brystkreft har liten nytte av HMAS. HMAS gir pasienter med myelomatose lengre levetid, men helbreder ingen. Ved tilbakefall av aggressive non-Hodgkinslymfomer har pasienter som gjennomgår HMAS 30-40% sjanse til langtidsoverlevelse, mot 0-10% sjanse ved konvensjonell behandling. Resultatene så langt indikerer også at pasienter som får tilbakefall av testikkelkreft eller som i den primære behandlingsfase ikke responderer godt nok på konvensjonell cellegiftbehandling, vil ha nytte av HMAS. For pasienter med bløtvevssvulster og visse typer av lymfom er nytten fortsatt uavklart.

Pasienter som gjennomgår HMAS må regne med betydelige plager under behandlingen og lang rekonvalesenstid. Den behandlingsrelaterte mortalitet har ved Haukeland Universitetssykehus vært mindre enn 2 %.

4 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Wendelbo Ø, Nesthus I, Sjo M, Paulsen K, Ernst P, Bruserud Ø

"Functional characterization of T lymphocytes derived from patients with acutemyelogenous leukemia and chemotherapy-induced leukopenia."

Cancer Immunol Immunother. 2004;53(8):740-7

Liseth K, Abrahamsen JF, Ekanger R, Nesthus I, Sjo MS

"[Survival after high-dose therapy with autologous stem cell support]"

Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(10):1374-5

Abrahamsen JF, Rusten L, Bakken AM, Bruserud Ø

"Better preservation of early hematopoietic progenitor cells when human peripheral blood progenitor cells are cryopreserved with 5 percent dimethylsulfoxide instead of 10 percent dimethylsulfoxide."

Transfusion. 2004;44(5):785-9

Wendelbo Ø, Nesthus I, Sjo M, Ernst P, Bruserud Ø

"Cellular immune responses in multiple myeloma patients with treatment-induced cytopenia early after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation."

Leuk Res. 2004;28(5):461-8

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

JF Abrahamsen A1, T Wentzel-larsen A2, Ø Bruserud A3

"Autologous transplantation: the viable transplanted CD34+ cell dose measured post-thaw does not predict engraftment kinetics better than the total CD34+ cell dose measured pre-freeze in patients that receive more than 2×10⁶ CD34+ cells/kg"

Publisher: Taylor & Francis Health Sciences, part of the Taylor & Francis Group

Tumor markers Predicting Lymph Node Metastases in Endometrial Carcinoma

Prosjektansvarlig: **Ingeborg Bø Engelsen** (iben@helse-bergen.no), Helse Bergen

Pathologic expression of p53/p16 in curettage material

Pathologic expression of p53 or p16 in preoperative curettage specimens identifies the high-risk endometrial carcinomas.

IB Engelsen, I Stefansson, LA Akslen, HB Salvesen

Background

Lymphadenectomy is recommended for identification of high-risk endometrial carcinoma patients. Endometrial tumours are accessible for evaluation prior to primary surgery through curettage. Reliable tumour markers for preoperative identification of high-risk patients could provide another accurate and optimal basis for individualised treatment and reduce the morbidity of lymphadenectomy in low-risk groups.

Aim

Investigate the prognostic impact of p53 and p16 expression in curettage material.

Materials and methods

Curettage material from a population based series of 316 endometrial carcinomas from Norway with long and complete follow-up has been studied immunohistochemically for p53 and p16 expression in relation to age, surgical FIGO stage, histological type and grade, other tumour markers in the hysterectomy specimens (DNA ploidy, Ki-67) and survival.

Results:

75 % (n=178) showed normal expression of p53 while 25% (n=59) cases showed pathologic expression. Loss of p16 expression was seen in 25 % (n=59) and normal p16 expression in 75% (n=178). Pathologic expression of p53 was significantly correlated with postmenopausal status ($p=0.05$), high FIGO stage ($p<0.001$), serous papillary/clear cell histological subtypes ($p<0.001$), high grade ($p<0.04$), high Ki-67 expression ($p<0.001$) and aneuploidy ($p=0.04$). Pathologic expression of p16 was significantly correlated with high FIGO stage ($p=0.01$) and serous papillary/clear cell histological subtypes ($p=0.05$). Both p53 and p16 expression influenced recurrence free and cause specific survival significantly with a 85% 5-year survival for patients with normal expression compared with 51% and 50% for patients with pathologic expression of p53 and p16 respectively (both p values <0.0001). 5-year survival for patients with pathologic expression of both markers was 13% compared with 67% and 91% for patients with one or no positive marker respectively ($p<0.0001$). Pathologic p53 and p16 expression showed independent prognostic impact in multivariate survival analysis with Hazard ratios of 3.0 (95% CI 1.6-5.6) for p53 and 2.9 (95% CI 1.6-5.2) for p16 adjusted for patient age, surgical FIGO stage, histological subtype and grade.

Conclusions

Pathologic expression of p53 and p16 in curettage material from patients with endometrial cancer identify the high risk patients and gives significant prognostic information in addition to the traditional prognostic markers.

Forskerutdanning 911083:

Nasjonal studie av Addisons sykdom med vekt på epidemiologi, dødsårsaker, assosiert sykdom og subjektiv helse

Prosjektansvarlig: **Martina Moter Erichsen** (mmer@helse-bergen.no), Helse Bergen

Primær binyrebarksvikt - 150 år som kjent klinisk sykdom.

Hva er norsk status presens? Vi vet ikke hvor mange som har binyrebarksvikt i Norge, hvor lenge de lever og hva slags behandling som er den beste. Nå har den nasjonale registreringen startet!

Den engelske legen Thomas Addison beskrev i 1855 pasienter med påtakelig svakhet, lavt blodtrykk, brunfarget hud, vektnedgang og blodmangel og koblet dette til sykdom i binyrene. Primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom) er dødelig, men korrekt behandlet har pasientene tilnærmet normale leveutsikter. Vi gjør en nasjonal kartlegging for å bli flinkere til å diagnostisere og behandle denne nokså sjeldne sykdommen.

Nasjonal kartlegging

På Vestlandet er det tidligere gjort studier av alle med primær binyrebarksvikt, og data er publisert i doktorgradsarbeidet til Kristian Løvås fra 2003. I Norge har vi etablert en gruppe interesserte endokrinologer for å studere Addisons sykdom. Nå er vi i gang med å samle data fra hele landet for å kartlegge hvordan folk med primær binyresvikt har det i hverdagen. De er avhengige av å bruke daglig steroidtilskudd i mangel av egenproduserte binyrebarkhormoner. En del har også flere sykdommer som diabetes og stoffskiftesykdom.

Frivillig deltakelse

Vi prøver å komme i kontakt med alle som har Addisons sykdom for å spørre om de kunne tenke seg å bli med i den nasjonale undersøkelsen. Det innebærer å svare på noen spørreskjema og få tatt noen blodprøver. Prøvene blir analysert på autoantistoffer som kan gi mer kunnskap om sykdommens mekanismer og utvikling. Det er gitt tillatelse fra Datatilsynet, og alle som deltar, får samtykke personlig etter en skriftlig informasjon.

Levende og døde

Vi vil finne ut hvor vanlig eller uvanlig sykdommen er. Norge egner seg godt for denne type befolkningsstudium pga. størrelse og stabilt bosettingsmønster.

Ved årets slutt i 2004 hadde vi fått oversikt over 551 mulige kandidater. Av dem er det 50 som er døde. De dødes medisinske historier er svært viktige for fremtidens pasienter med binyrebarksvikt. De gir et unikt bilde av livsløp med hormonterapi som skal tilpasses andre sykdommer og livshendelser.

Jernbehandling av Crohns sykdom

Prosjektansvarlig: **Kari Erichsen** (kari.erichsen@helse-bergen.no), Helse Bergen, Medisinsk avdeling

Jernbehandling hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom

I Norge lider ca 12 000 personer av ulcerøs colitt eller Crohn sykdom, samlet kalt kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Stadig tilbakevendende jernmangelanemi, på grunn av blødning fra tarmen og kronisk betennelse, forekommer hos ca en tredjedel. Hvordan kan vi best behandle jernmangel hos disse pasientene?

Ulcerøs colitt og Crohn sykdom er kroniske betennelsestilstander i fordøyelseskanalen. Ulcerøs kolitt rammer deler av eller hele tykktarmens og endetarmens slimhinne, og hovedsymptom er diaré, ofte med blod og slim. Ved Crohn sykdom kan betennelsen ramme hele fordøyelseskanalen, men siste del av tynntarmen og tykktarmen er oftest angrepet. De viktigste symptomene ved aktiv Crohns sykdom er diaré, som kan være blodig og med slim, magesmerter, feber og nedsatt allmenntilstand. Jernmangelanemi gir generelle symptomer som tretthet, nedsatt konsentrasjonsevne, redusert fysisk yteevne og dårlig appetitt.

Jern er et viktig, men potensielt skadelig metall. Jernholdige enzym er nøkkelkomponenter i viktige biologiske reaksjoner, som energimetabolismen og oksygentransport. Jernets funksjon er å mediere redoksreaksjoner ved ett-elektron overføring. Denne egenskapen gjør også at fritt jern kan katalysere dannelsen av reaktive oksygenforbindelser.

Ved inflammatorisk tarmsykdom finnes økt mengde hvite blodlegemer i tarmslimhinnen. Disse cellene produserer reaktive oksygenforbindelser som antas å ha betydning for sykdomsutviklingen. Teorien er at jerntilskudd kan fremme dannelsen av reaktive oksygenforbindelser i tarmen, og dermed bidra til å forverre betennelsen.

Jerntilskudd kan gis som tablett eller intravenøst. For tablettbehandling har man tradisjonelt brukt jernsalter, som ferrosulfat og ferrofumarat. Jernsaltene gir hyppige bivirkninger som magesmerter, diaré, kvalme og oppkast. I tarmen løses jernsaltene til frie jernioner som kan delta i redoksreaksjoner. Stabile jernkompleks, som jernsukrose og jerndekstran, brukes til intravenøs behandling. De er effektive og godt tolerert. Kompleksene likner på ferritin, kroppens eget jerndepot. Den store fordelene med denne type formuleringer er fravær av ionisert jern. Stabile jernkompleks finnes også for tablettbehandling, men kun jern polymaltose kompleks er tilgjengelig i Europa, og erfaringene er begrenset.

I vår første studie ble effekt av et jernsalt, ferrofumarat, undersøkt hos pasienter med aktiv Crohn sykdom og friske kontroller. Pasientene fikk mer bivirkninger enn kontrollene. Videre ble antioksidantstatus i blodet svekket hos pasienter men ikke hos kontroller. Dette kan skyldes øket produksjon av reaktive oksygenforbindelser hos pasientene.

Flere dyrestudier bekrefter jernets skadelige virkning på betent tarm. I en rottemodell for ulcerøs colitt viste vi at tilskudd med ferrofumarat forverret betennelsen i tykktarmen. Intravenøs behandling med jernsukrose hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom ga ikke økning i klinisk sykdomsaktivitet. Det ga imidlertid endringer i blodet som kunne tyde på øket produksjon av reaktive oksygenforbindelser i blodbanen. Den kliniske betydningen av disse funnene er foreløpig ukjent, men påvirkning av betennelsen i tarmen kan ikke utelukkes. Det anbefales derfor å behandle tarmbetennelsen best mulig før det gis intravenøst jern. For tiden pågår en studie med jern polymaltose kompleks tablett hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Resultatene forventes å foreligge i løpet av 2005.

Jerntabletter i terapeutiske doser ser ikke ut til å være skadelig for en frisk tarm. Hos pasienter med aktiv inflammatorisk tarmsykdom kan behandling med jernsalter forverre pasientenes symptomer og

øke betennelsen i tarmen. Intravenøs jernbehandling tolereres godt, men bør gis først når tarmbetennelsen er under kontroll.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Kari Erichsen, Rune J. Ulvik, Gunnar Nysæter, Jack Johansen, Jens Østborg, Arnold Berstad, Rolf K. Berge, Trygve Hausken
"Oral versus intravenous iron therapy in patients with inflammatory bowel disease"
UEGW Praha 2004, Gut 2004; 53 (Suppl VI)TUE-G-341

Kari Erichsen, Gülen Arslan, Gro Maria Olderøy, Trygve Hausken, Arnold Berstad
"Calprotectin in faeces and gut lavage fluid; relationship to intestinal permeability and disease activity in IBD"
Nordic Meeting of Gastroenterology 2004, Scand J Gastroenterol 2004; 39 (Suppl 240) Or 8

Forskningsprosjekt 911122:

Apipocyt genespresjon før og etter overvektsoperasjon (bileopancreatisk diversjon med duadenal switch).

Prosjektansvarlig: **Dag Fadnes og Astrid Dale** (dag.fadnes@helse-forde.no), Helse Førde

Adipocyt genespresjon før og etter overvektsoperasjon

Prosjektet vil forsøke å kartlegge endringer i genespresjoner som følge av bl.a redusert insulinresistens i forløpet etter overvektskirurgi. Man vil også undersøke en del biokjemiske og hormonelle endringer. Undersøkelsene baserer seg i hovedsak på sanntids PCR og mikromatriseanalyser av materiale fra preoperative- og postoperative fettbiopsier.

Kirurgisk behandling av overvektige med kroppsmasseindex over 40 fører til en betydelig vektreduksjon. Operasjonsmetoden innebærer omlegging av tynntarmen slik at opptak av karbohydrater, fettstoffer og en del proteiner reduseres. For de fleste pasientene fører dette til en betydelig vektnedgang. Mange av pasientene har samtidig diabetes mellitus og andre sykdommer som høyt blodtrykk og forstyrrelser i fettstoffsiftet. En fellesbetegnelse for dette er metabolsk syndrom. I forbindelse med etablert diabetes mellitus og manglende følsomhet for insulin vet vi at uttrykket til en rekke gener blir påvirket. Etter overvektsoperasjonen har vi og andre observert at insulinbehovet hos diabetikere faller drastisk, og mange pasienter kan sågar slutte med insulinbehandling. Hypotesen vår er at reduksjon i insulinresistens hos pasienter etter overvektskirurgi fører til endring i uttrykket til en rekke gener. Prosjektet går ut på å analysere selekterte gener og global genespresjon i fettvev før og etter overvektskirurgi. Det blir tatt biopsier fra i alt tretti pasienter som blir operert for sykelig overvekt ved Førde sentralsjukehus.

Dette fettvevet tas fra fettlaget under huden og fra krøset i relasjon til tarmen. Fettvevet blir umiddelbart frosset ned til – 80 grader. Vi vil så ta prøver fra underhudsfettet i forbindelse med ettårskontrollen etter operasjonen. Ved hjelp av ulike teknikker som sanntids PCR og mikromatriseanalyser vil vi deretter studere endringer i hvordan de ulike genene i fettcellene har endret sin funksjon. Endring i genfunksjonen vil så bli vurdert sammen med vektreduksjon og et panel av biokjemiske prøver inkludert hormonanalyser.

Vi er spesielt interessert i gener som er involvert i fettstoffsiftet og de genene som regulerer særegenheter ved fettcellene, men øvrige endringer i genfunksjonen etter vektreduksjon vil også bli kartlagt. I tillegg ønsker vi å gjøre analyse av endring i cellulære reguleringsmekanismer som kan være av betydning for energiomsetningen og utvikling av sykelig overvekt. Prosjektet er nå i en fase med innsamling av biopsimateriale postoperativt, optimalisering av metoder for genanalyse, samt biokjemisk og klinisk kartlegging av pasientene.

Forskningsprosjekt 911006:

Fosfoprotein-proteomikk for identifikasjon av nye behandlingsmål. Flt3 reseptor-tyrosinkinase som modell for feilregulert proteinfosforylering i akutt myelogenleukemi

Prosjektansvarlig: **Kari Espolin Fladmark** (kari.fladmark@iac.uib.no), Universitetet i Bergen

Fosfoprotein-proteomikk for identifikasjon av nye behandlingsmål.

Prosjektet tar i bruk funksjonell genomikk som et verktøy innen diagnostikk, med pasientbehandling for øye. Vi ønsker å benytte proteinbasert metodikk (proteomikk) til å identifisere signalproteiner som er modifisert ved kreftsykdom.

Flt3 er en tyrosinkinase-reseptor som er mutert i 30 % av pasienter med akutte myelogen leukemi. Mutasjonene er forbundet med dårlig prognose. De finnes i 1) det intracellulære området rett under cellemembranen som en intern tandem duplikasjon (ITD) eller 2) i det aktive setet som en punktmutasjon eller delesjon. Mutasjonene fører til at kinasen blir hyperaktiv. Vi har på gennivå analysert ca 170 pasienter for mutasjoner i Flt3 (etablert diagnostikk ved Haukeland Universitetssykehus). Vi har funnet 51 pasienter med ITD og 12 med aktivt setemutasjon. Ved ITD finner vi en stor variasjon i lengden på duplikasjonen og sekvensområdet som dupliseres. Deteksjon av mutasjon i et gen gir ikke noen direkte informasjon om hvorvidt mutasjonen endrer proteinets opprinnelige funksjon og dermed også signaliseringen i cellen. Vi ønsker derfor å undersøke om proteinanalyser (proteomikk) kan benyttes til å finne feilregulerte proteiner. Flt3-ligand (FL) stimulerer vekst av celler både med og uten Flt3-mutasjon. Kan det være at FL og mutert Flt3 ikke aktiverer de samme signalveiene? For å studere dette konstruerer vi nå et modellsystem basert på mutasjonene vi har funnet i pasientmaterialet. Konstruktene har blitt klonet inn i en retroviral ekspressjonsvektor og transfektert stabilt inn i leukemicellelinjer ved bruk av virusinfeksjon.

Vi arbeider nå med å kartlegge FL- og mutasjonsinduserte signalveier ved å identifisere fosforyleringssetene i Flt3 reseptoren og samtidig de proteinene som binder til reseptoren. Dette gjøres vha massespektrometri. Vi har optimalisert metoder for å kunne fiske ut store mengder av både Flt3 reseptor og bindingspartnerne. Ved hjelp av antistoff mot spesifikke proteiner og Westernblott har vi vist at noen proteiner binder til reseptoren kun når den er ligandstimulert. Derimot er det enkelte av disse proteinene som ikke binder til mutert reseptor. Basert på kunnskap fra reseptorer som er i samme familie er det stor sannsynlighet at disse binder i juxtamembranområdet hvor ITDene er lokalisert. Proteiner som binder til reseptorer etter ligandstimulering binder ofte til fosforylerte aminosyrer. For å vise dette mutere vi nå de aktuelle aminosyrene i dette området.

Man trenger store mengder protein for å identifisere fosforyleringssteder. Under optimaliseringsprosessen for rensing av Flt3 reseptoren har vi benyttet kommersiell rekombinant Flt3 til å skreddersy MS-metodene for påvisning av fosforyleringssteder. Vi har til dags dato funnet to peptider som ser ut til å være fosforylert.

Vi ønsker også å kartlegge signalveiene nedstrøms for reseptorene. Immunopresipitering av tyrosinfosforylerte proteiner benyttet også her og prøver fra disse forsøkene kjøres nå på LC-MS. Vi har også benyttet oss av flowcytometri med antistoffer mot fosforylerte proteiner til å studere fosforyleringsmønster i celler fra AML pasienter. Vi fant at ved å stimulere cellene med ulike cytokiner som finnes naturlig i beinmargen kunne vi dele inn pasientens signalprofil i grupper etter hvor høyt fosforyleringsnivået var i ustimulerte og stimulerte celler. Disse spesifikke signalprofilene korrelerte med genetiske endringer som Flt3 mutasjon og sykdomsutfall.

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Gausdal G, Gjertsen BT, Fladmark KE, Demol H, Vandekerckhove J, Døskeland SO
"Caspase-dependent, geldanamycin-enhanced cleavage of co-chaperone p23 in leukemicapoptosis."
Leukemia. 2004;18(12):1989-96

Irish JM, Hovland R, Krutzik PO, Perez OD, Bruserud Ø, Gjertsen BT, Nolan GP
"Single cell profiling of potentiated phospho-protein networks in cancer cells."
Cell. 2004;118(2):217-28

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Hovland R og Gjertsen BT
"Mutasjoner i tyrosin kinasen Flt3 ved akutt myelogen leukemi."
Nordisk Møte i Human Genetikk 2004

Hovland R., Gruber F, Kristoffersen EK, Haug Å, Gradek GA, Zwann M, Bruserud Ø, Gjertsen BT, Bjørke-Monsen A.L.
"Therapy induced transition from acute myeloid leukemia with Flt3 length mutations to chronic myeloid leukemia with t(9;22)(q34;q11), del(11)(p13)."
NOPHO-møte 2004.

Fladmark KE, Solheim E., Oveland E, and Lillholm P-E.
"Proteomics Unit at UoB (PROBE): the Norwegian proteomics centre."
NBS Vintermøte 2004

Fladmark KE og Hovland R
"Introduksjon i proteomikk"
"Verdt å vite" NRK Radio intervju

Overflatemarkører på tuberkelbasiller

Prosjektansvarlig: **Harald Wiker** (harald.wiker@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

Stipendiat: Bjørg Flatekvål

Tuberkulose – en sykdom på fremmarsj

Tuberkulose er en av de infeksjonssykdommene som krever flest liv i verden i dag med ca 3 millioner dødsofre hvert år. Hvis man skal bli i stand til å bekjempe denne infeksjonssykdommen må man øke forskningsinnsatsen. Man trenger bedre metoder til å forebygge gjennom vaksiner og å spore opp smittede og syke mennesker for å gi disse god behandling.

Diagnose

En svært stor andel (1/3) av verdens befolkning er smittet med tuberkelbasiller. En liten andel av disse blir syke. Tuberkulosesmitte kan påvises ved tuberkulinprøving, mens de viktigste metodene til å påvise sykdom baseres på å påvise tuberkelbasiller i pasientprøver.

Behandling

Behandlingen mot tuberkulose er svært omfattende og pasientene må ta flere forskjellige antibiotika i flere måneder. Hvis kuren ikke følges opp er det stor fare for at man utvikler tuberkelbasiller som er motstandsdyktige mot antibiotika.

Forebygging

En av de mest brukte vaksinene i verden er BCG vaksinen mot tuberkulose. Selv om den har vært i bruk siden 1920-tallet har den ikke fått den betydningen man håpet for bekjempelsen av tuberkulose fordi BCG vaksinen ikke er så effektiv som man først trodde.

Tuberkelbasillens arvemateriale

I 1998 ble et stort arbeid med å kartlegge tuberkelbasillens genom publisert. Denne informasjonen har hatt meget stor betydning for forskning på tuberkulose og har stor betydning for forståelsen av hvordan tuberkelbasiller forårsaker sykdom. Man har funnet mange nye arveegenskaper som ikke var kjent tidligere og som ikke er kjent i andre organismer. Man tror at mange av disse egenskapene er viktige i sykdomsprosessen. Kunnskapene om disse arveegenskapene kan benyttes til å lage nye metoder for å stille diagnosen tuberkulose, til å påvise smitte hos ellers friske mennesker, til å lage nye vaksiner og finne nye antibiotika som kan bedre behandlingen av tuberkulose.

Overflateproteiner på tuberkelbasillen

På overflaten av tuberkelbasillene finnes det strukturer som basillene bruker for å etablere en effektiv infeksjon, men svært få slike overflatestrukturer er kjent til nå. Forståelsen av disse strukturene kan derfor bidra til mer kunnskap om sykdomsforløpet ved tuberkulose og kanskje forklare hvorfor noen mennesker blir syke mens andre ikke blir syke, og forklare hvordan tuberkelbasillene går inn i et hvilestadium som kan vare i flere tiår før sykdommen bryter ut. Denne kunnskapen vil også kunne ha stor betydning for hvilke komponenter en ny vaksine skal bestå av. Noen av komponentene i tuberkelbasillene er livsviktige for basillenes overlevelse og basillene kan ikke klare seg uten den jobben disse komponentene utfører. Det er mot slike komponenter man ønsker å utvikle nye antibiotika.

Proteomikk

I arvematerialet finnes det detaljert informasjon om hvordan et stort antall proteiner er bygget opp. Utfordringen er å finne disse proteinene. I de senere år har vi fått nye avanserte metoder til å påvise og identifisere proteiner. Forholdene ligger spesielt godt til rette for å gjøre dette i Bergen hvor vi har meget avansert teknisk utstyr ved proteomikksenteret (PROBE) ved Universitetet i Bergen. Det er mange proteiner som fortsatt ikke er blitt påvist og i prosjektet har vi nå påvist flere nye proteiner. Noen av disse skiller ut fra basillene og noen sitter på overflaten. Vi vil arbeide videre med slike proteiner for å finne ut hvilken rolle de spiller i sykdomsutviklingen og om disse proteinene kan utnyttes til å lage bedre diagnostiske metoder, bedre vaksiner mot tuberkulose og om de egner seg som mål for nye antibiotika.

Nasjonalt kvalitetsregister 911152:

Norsk intensivregister

Prosjektansvarlig: **Hans Flaatten** (hkfl@helse-bergen.no), Helse Bergen

Norsk Intensivregister (NIR)

Fra 2004 har Norsk Intensivregister (NIR) som er et nasjonalt kvalitetsregister innefor intensivmedisin, blitt overtatt og driftes nå på vegne av alle RHF av Helse Vest

NIR ble opprettet i 1999, og har vokst til å bli et landsomfattende register av Norsk intensivvirksomhet. Alle region, sentral og de største lokalsykehusene i landet sender i dag data til NIR. Per i dag er dette et register av aggregerte data, men den nye driftsmodellen med finansiering fra Helse Vest (fra 2004) gjør det nå mulig å planlegge et individbasert register, noe en er i ferd med å utvikle. Det arbeides nå med ansettelse av daglig leder, og et lite sekretariat (knyttet til Intensivseksjonen/KSK på Haukeland Universitetssykehus), samt etablering av en styringsgruppe og statutter for NIR, noe som vil være på plass ila våren 2005.

For 2003 samlet NIR data fra ca 9000 intensivopphold, og nesten 45000 intensivdøgn ved 28 norske intensivenheter. Virksomheten varierer mye, først og fremst mellom ulike typer sykehus (region versus sentralsykehus), men også mye innenfor samme sykehusstype. Dette gjelder eksempelvis både gjennomsnittlig oppholdstid på intensiv og respiratortider. Registeret vil forhåpentligvis være til hjelp med tanke på kvalitetssikring og kvalitetsforbedring innenfor norsk intensivmedisin, ved at data legges ut åpent (men anonymt) slik at den enkelte enhet kan sammenlikne seg med andre enheter. Registeret vil også være en kilde til informasjon for så vel lokale, som regionale og sentrale helsemyndigheter. I mange regioner er kapasiteten på intensivenheter meget knapp, og det kan være viktig å få dette dokumentert på en objektiv måte. Her vil NIR kunne spille en rolle.

Ønskes ytterligere opplysninger om NIR kan dette rettes til: Seksjonsoverlege dr.med Hans Flaatten, Seksjon for intensivmedisin, KSK, HUS. E-post hans.flatten@helse-bergen.no

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Flaatten H
"Årsrapport Norsk Intensivregister 2003"
<http://www.intensivforum.net/nir/nir.htm>

Flaatten H
"Kortversjon Årsrapport 2003"
NAForum 2005, nr. 1

Forskningsprosjekt 911024:

Charnley vs Spectron / Reflection, en sammenlignende, prospektiv randomisert RSA-studie av 3 hofteproteser

Prosjektansvarlig: **Ove Furnes** (Ove.furnes@helse-bergen.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.

Sammenlignende studie av hofteprotesene Charnley og Spectron

Randomisert radiostereometrisk (RSA) studie mellom 2 hofteproteser Charnley og Spectron. Studien utføres ved ortopedisk klinikk, Haukeland Universitetssykehus og Kysthospitalet i Hagevik

Hofteprotesekirurgi er en meget god smertelindrende og funksjonsbedrende behandling ved en rekke leddlidelser som slitasjegikt, leddgikt og følgetilstander etter brudd. Det blir årlig satt inn 7000 førstegangs hofteproteser og gjort 900 reoperasjoner i Norge. En av hovedårsakene til reoperasjoner er slitasje av plastkomponenten i hofteskålen. Denne studien tester ut en ny plast (kryssbundet polyethylene) med et nytt og i laboratoriet slitesterkt materiale (Zirconium). Det brukes radiostereometrisk (RSA) analyse for å studere bevegelse av protesene og slitasje av plast.

I fem randomiserte pasientgrupper (30 i hver) implanteres Charnley stamme og kopp, Spectron stamme med Reflection polyethylene sementert kopp, Spectron stamme med XLPE polyethylene sementert kopp med Kobolt Krom eller Oxinium leddhode. Det skal brukes standard Palacos med gentamycin sement. I benet omkring lårbensprotesen og hofteskålprotesen, i sementen og på proteser festes Tantalum markører ca 1 mm i diameter. Med RSA analyse kan en påvise bevegelse ned til 0,2 mm av proteser og slitasje i plast. Tidlig bevegelse av proteser gir indikasjon på at de kliniske resultater blir dårlige. Vanlige kliniske studier vil måtte inkludere 2000 pasienter i hver gruppe og pasientene må følges i over ti år for å påvise forskjeller i behandlingseffekt, vår studie kan gi svar iløpet av to år.

Studien er igangsatt og pasienter inkluderes fortløpende. En tidligere kontrollert (randomisert) studie av to bensementer er brukt til å innføre røntgen metoden (RSA) og 1 års resultat fra den studien er presentert ved Norsk Kirurgisk Forenings høstmøte. Metoden er nå vel innarbeidet og analysene gjøres i samarbeid med Kompetansesenter for ortopediske implantat i Trondheim.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Halan F, Furnes O, Aamodt A, Haugan K, Skredderstuen A, Stokke T, Havelin LI
"Palamed vs.Palacos: en RSA studie av to beinsementer"
Vitenskapelige forhandlinger. Høstmøtet i Norsk Kirurgisk forening 18.-22.oktober 2004

Forskningsprosjekt HVR910017:

Yrkesløp og yrkesverdier for sykepleiere i Helse Vest-området

Prosjektansvarlig: **Oddvar Førland** (odfo@haraldsplass.no), Diakonissehjemmets høgskole
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

Yrkesløp og yrkesverdier blant sykepleiere i Helse Vest-området

Prosjektets mål er å kartlegge ulike sider ved nyutdannede sykepleieres utdannings- og yrkesvalg, arbeidssituasjon, yrkesverdier og yrkesløp. Studien er en flerårig prospektiv kohortstudie finansiert av Helse Vest og Diakonissehjemmets høgskole.

Utvalget består av den totale populasjonen av ferdigutdannede sykepleiere i 2000 fra de seks sykepleierutdanningene i Rogaland, Hordaland og Sogn og Fjordane; det vil si 590 sykepleiere. Utvalget følges de første seks årene etter endt sykepleierutdanning.

I 2004 har prosjektet fokusert på to temaer:

1. Nyutdannede sykepleieres syn på sykepleierutdanningen, i lys av erfaringer som yrkesaktive.

Resultatene viser at halvparten av respondentene ikke sa seg tilfreds med utdanningen i dette lys. Grad av tilfredshet varierte signifikant i forhold til hvilken høgskole de hadde studert ved. Størst tilfredshet hadde de sykepleierne som studerte ved de minste sykepleierutdanningene (målt i kullstørrelse). Uavhengig av høgskole og kulllets størrelse, var det de som i utgangspunktet primært ønsket å studere sykepleie som var mest tilfredse med utdanningens yrkesrelevans. Dernest har vi fokusert på sykepleiernes tilbakemeldinger på utdanningens innhold. Et trekk som går igjen i disse svarene er ønsket om økt fokus på håndfast og praktisk kunnskap og mer og bedre tilrettelagt praksisopplæring. De nyutdannedes synspunkter forstår vi blant annet på bakgrunn av kontekst (deres aktuelle arbeid på avdelingene) og fase (nyutdannede), men også på bakgrunn av opprinnelige forventninger, en instrumentell orientering og deres verdsetting av ulike arbeidsoppgavers symbolske status. Synspunktene aktualiserer høgskolenes pedagogiske utfordringer knyttet til de ikke-konkrete fagenes skjulte relevans og de naturvitenskapelige fagenes integrasjon i sykepleiefaget og i praksisstudiene. Dessuten aktualiseres avveiningen mellom formidling av praktiske kunnskaper som stadig er i endring og mer prinsipielle og stabile kunnskaper som kan overføres og anvendes på tvers av situasjonene. Sist, men ikke minst, aktualiseres arbeidsdelingen mellom utdanning og arbeidsliv og forholdet mellom den generelle og den spesialiserte opplæringen.

2. Overbevisning og anger knyttet til valg av yrke blant nyutdannede sykepleiere.

Denne studien tar opp nyutdannede sykepleieres holdning til sitt utdannings- og yrkesvalg. En av tre nyutdannede sykepleiere angrer i større eller mindre grad på sitt utdanningsvalg. "De angrende" begrunner sin anger med belastninger knyttet til arbeidsmengde, arbeidstygde, arbeidstid og pasientansvar. Dessuten føler mange et belastende press fra arbeidsgiver og avdelingsledelse om å jobbe mer enn ønskelig. Like framtrødende er anger knyttet til opplevelse av lav lønn og verdsetting når de ser denne i sammenheng med arbeidspresset og ansvaret, samt sammenligner seg med andre yrker. "De overbeviste" forklarer sin overbevisning dels med det til det å jobbe i direkte kontakt med mennesker. Dette oppleves som meningsfullt og faglig stimulerende. Dels vises det tilbake til tiden før man startet utdanningen: De som visste hva man gikk til og som hadde jobbet målbevisst for å realisere sitt ønske. For andre igjen handlet overbevisningen om utdanningens bidrag til egen utvikling samt videre utdanning og karriere.

I 2005 vil prosjektet fokusere på "behovet for opplæring av nyansatte sykepleiere på arbeidsplassene" og på "jobbtfredshet i ulike arbeidsfelt".

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Alvsvåg, H. og Førland, O.

"Perspective of the nursing school in the light of the beginning nursing practice"

Paper for: International Conference. 4 - 7 August 2004 in Stavanger, Norway. Community and Campus: Building Partnership for Better Practice, Research and Education.

Førland, O.

"Conviction and regret related to the choice of profession among new graduated registered nurses (RNs)."

Paper for: International Conference. 4 - 7 August 2004 in Stavanger, Norway. Community and Campus: Building Partnership for Better Practice, Research and Education.

Alvsvåg, H. og Førland, O.

"Nyttdannede sykepleiere sitt syn på sykepleierutdanningen, i lys av erfaringer som yrkesaktive."

FOU-rapport / Diakonissehjemmets høgskole; nr. 1/2004

Førland, O.

"Yrkesdeltagelse og jobbpreferanser blant nyttdannede sykepleiere ett år etter endt sykepleierutdanning"

FOU-rapport / Diakonissehjemmets høgskole; nr. 4/2004

Mekanismer for å indusere tilheling av psoriasis med fokus på somatostamin og hveteproteiners rolle i patogenesen

Prosjektansvarlig: **Benedikte Larsen Geisner** (blge@helse-bergen.no), Helse Bergen

Vete och psoriasis; Somatostatin och psoriasis

- 1. Vete antigen och psoriasis kan vara en av många faktorer som trigger och vedlikeholder sjukdomen. Arbetet avser å belysa detta.**
 - 2. Somatostatin ær ett hormon som nedregulerar flera funksjoner i organismen. Studien avser å verifera fynd som vi tidligere har gjort i lesjoner genom å studera fœrœndringer i perifert blod.**
1. Betrœffande vete och psoriasis har vi nu gjort ca 90 % av det laborativa arbeidet. Vi samarbeider med en engelsk kemist Peter Shewry fœr å fœ hœgsta kvalitet pœ antigenreagenserna. Preliminœra resultat viser att det finns en glutenpeptid som kan vara interessant som triggering antigen hos ca 15% av psoriatikerna. Det som manglar fœre publicering ær ytterligere 10 patienter och 10 positiva kontroller (coeliaci patienter) samt 10 friska kontroller. Dette ær nœdvœndigt fœr å styrka hypotesen om att glutenpeptiden har en rolle i patogenesen hos en fraksjon av psoriasis patienter. Dette om det hœller ær ett nytt och frœscht fynd eftersom tidligere har man endast kœnndom om beta hamolytiske streptococcers rolle i patogenesen. Hvis det ær sant kommer det å betyda att eventuelt en liten grupp patienter kanskje kan bli bœttre genom glutenfri diett. Vidare kommer man å kunne gœre interessante studier om mekanismerna vid psoriasis genom å anvœnde peptiden i ulike in vitro eksperimenter. De kompletterende eksperimenter kommer å gœre under vœren nœr vi har fœtt mer peptid frœn England.
 2. Somatostatin projektet har vist att det ær en korrelasjon till aktiviteten av psoriasis sjukdomen och nivœerna av somatostatin i perifert blod hos ca 18 patienter. Hos 5 patienter som har fœljts under 4 veckors behandling har vi fœtt fram att det ikke sker nœgon stœrre fœrœndring under behandlingens gœng om man mœter somatostatin i perifert blod. Vi tolker dette som att homeostasen regulerer nivœen och att vi dœrfœr mœ mœta utsœndringen i urinen fœr å visualisere eventuell fœrœndring i metabolismen av somatostatin

Forskningsprosjekt 911025:

Barn i Bergen

Prosjektansvarlig: **Christopher Gillberg** (Unni.Ljosdal@rbup.uib.no), Universitetet i Bergen

Ny stor undersøkelse gir ny kunnskap om barns mentale helse

En undersøkelse av mental helse hos barn i Bergen og Sund vil bidra til ny og viktig kunnskap om barns livskvalitet og behov for helsetilbud. Resultatene vil gi et godt grunnlag for å besvare spørsmål vedrørende barn og unges psykiske helse, helsetjenester og evaluering av behandlingstiltak.

Mye tyder på at utviklingen av psykisk helse har fulgt motsatt tendens i forhold til velstandsutviklingen i vestlig etterkrigstid. Kartlegginger av helse i flere vestlige land viser at psykiske vansker som depresjon er stadig mer utbredt blant yngre aldersgrupper. Andre undersøkelser av barns psykiske helse har heller fokusert på enkelttilstander enn hele spekteret av vansker, med større fokus på symptomatologi enn vanskenes innvirkning på barnets hverdag.

Undersøkelsen gjennomføres som en befolkningsbasert case-control studie, organisert i tre faser. I første fase, som startet høsten 2002, ble det gjennomført en screening av alle 2.-4. klassinger i de to kommunene i form av spørreskjema som barnas foreldre og lærere besvarte. På grunnlag av denne informasjonen ble et utvalg av foreldre invitert til å delta i et strukturert intervju. I siste fase ble et utvalg på rundt 300 barn og deres foreldre invitert til å delta i en klinisk utredning. Datainnsamlingen i siste fase ventes avsluttet mars 2005. Foreløpige resultater viser høy oppslutning om undersøkelsen, men at barn uten vansker er noe overrepresentert blant deltagerne sammenlignet med hva vi finner i totalpopulasjonen. Resultatene viser at beskrivelsen fra foreldre og lærere utfyller hverandre, noe som styrker betydningen av å samle inn informasjon om barnet fra flere kilder. Foreldre beskriver flere symptomer på vansker hos barna enn hva lærere gjør, mens lærere i større grad rapporterer at vansker er forbundet med funksjonsnedsettelse enn hva foreldre gjør. Det understrekes at det er først når den kliniske kartleggingen er avsluttet (mars 2005) at konklusjoner fra dette forskningsprosjektet kan trekkes.

Regionsenter for barn og unges psykiske helse, helse region vest, er ansvarlig institusjon for undersøkelsen og Universitetet i Bergen og Helse Bergen tar aktivt del.

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Obel, C.; Heiervang E., Rodriguez A., Heyerdahl S, Stormark KM., Gillberg C. et al.
"The SDQ in the Nordic Countries"
European Child and Adolescent Psychiatry, 2004, 13, s2, 32-9.

Posserud M-B, Steijnen M, Verhoeven S, Gillberg C, Lundervold A, Stormark K M
"Posserud, Maj-Britt; Steijnen, Maaïke; Verhoeven, Sophie; Gillberg, Christopher; Lundervold, Astri Johansen; Stormark, Kjell Morten. Factoranalysis of ASSQ - the high functioning Autism Spectrum Screening Questionnaire ["
Poster. 16th World Congress of the IACAPAP; 22.08.2004 - 26.08.2004. Publisert i: Book of Abstracts of the 16th World Congress of the IACAPAP; 2004

- Posserud M-B, Lundervold A, Gillberg C
"Autistic features in a total population of 7-9 year old children assessed by the ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire)"
Vitenskapelig foredrag. 12:e norske epidemiologikonferansen, 11-12. 11.2004. Publisert i Norsk Epidemiologi; 2004

Å vente på å få ein diagnose

Prosjektansvarlig: **Tove Giske** (tove.giske@haraldsplass.no), Diakonisse-hjemmets høgskole

Å vente på å få ein diagnose

Pasientar innlagt til utgreiing, går gjennom ei utfordrande tid med mykje usikkerheit. Denne kvalitative studien (grounded theory) har som mål å forstå desse pasientane si hovedutfordring samt å utvikle ein teori for korleis dei handler for å møte utfordringa si. Studien er gjennomført på pasientar innlagt for symptom i mage-tarm-kanalen.

Teorien som er utvikla bygger på observasjon av pasientar og personale samt 18 intervju av 8 kvinner og 7 menn i aldersgruppa 35 – 84 år. Deltakarane hadde hatt plagene sine frå 1 dag til 9 år og vore innlagde på sjukehuset ved intervjuet frå 1 – 36 dagar. 7 var innlagde etter venteliste, 7 som akutt og 1 uvisst. Analysen har skjedd fortløpande og datasamlinga har starta ut åpent og vorte avgrensa ettersom kjernevariabelen i studien vart tydlegare. Hovedutfordringa til deltakarane handlar om korleis dei skal kunne førebu seg til konklusjonssamtalen og livet etterpå. Den substansielle grounded theory som er utvikla forklarar korleis pasientane møter denne utfordringa og såleis førebur seg på konklusjonssamtalen og livet etterpå.

Å leve med usikkerheit for framtida saman med smerte og problem som dei ulike symptoma fører til, utgjør ein stor byrde for pasientane. Usikkerheita ligg og gneg i bakhovudet på dei heile tida. Dei lever med dette presset ved å balansere mellom håp og fortvilning. Denne balanseringa, der dei aktivt søker gode grunnar for håp og kontrollerer negative tankar så dei ikkje får ta overhand, styrer korleis arbeidet med å førebu seg til konklusjonssamtalen kan føregå. Denne bevegelsen frå håp til fortvilning gir dei ein smak på kva dei håper på og kva dei frykter og førebur dei såleis på det som måtte kome - på ein måte dei kan handtere.

For pasientane er det to hovedarbeid som skjer parallelt. På den eine sida arbeider dei for å finne utav og forstå best muleg situasjonen dei er i. Dei søker informasjon og gir informasjon som dei vurderer som relevant for situasjon. Samstundes prøver dei finne utav og å tolke alle holdepunkt dei kan finne både i seg sjølv og det som skjer rundt dei. Parallelt med dette er det viktig at dei tek vare på seg sjølve og beskytter seg sjølve slik at dei ikkje bryt saman i utgreiingsprosessen. Dette gjerd ei ved å søke etter å kome over i ein annan mental tilstand der dei kan kvile og vere fråkobla det presset som den uavklarte ventinga er. Dei kjenner også på at å vere til utgreiing er ein eksistensiell trussel. No er det mitt liv og mi framtid som står på spell. I dette vert dei meir bevisst verdjar som er viktige for dei og livssynet dei har. For dei som har Gud med i livssynet sitt kjem gudsbilde til syne i måten dei vender seg til Gud og i bønne dei ber.

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Giske T

"Å leve med usikkerheit i påvente av å få ein diagnose."
NCCS Forskningskonferanse, 25. – 27. Mars 2004, Oslo, Norge.

Giske T

"Sources of strength in times of uncertainty – hospitalised patients waiting for a diagnosis."
NCFI 16th Quadrennial Conference, July 4th – 9th 2004, Seoul, Korea.

Giske T

"Hospitalised patients waiting for a diagnosis – how nursing care can reduce the "pain" of waiting."
WENR 12th Biennial Conference, October 5th – 8th 2004, Lisbon, Portugal.

Giske T

"Spiritual aspects of waiting for a diagnosis"
Part of symposium: Spiritual care in nursing: The research to date. WENR 12th Biennial Conference, October 5th – 8th 2004, Lisbon, Portugal.

Forskningsprosjekt 911120:

Ortopediske biomaterialer: Metallfrigjøring fra implantater

Prosjektansvarlig: **Nils Roar Gjerdet** (gjerdet@odont.uib.no), Universitetet i Bergen

Frigjøring av metaller i kroppen

Implantater som er laget av metaller brukes i flere kliniske sammenhenger. Spørsmålet er hvor mye som frigjøres, og hva det eventuelt betyr for organismen.

Metaller og legeringer benyttes i stor utstrekning til ortopediske implantater. De kan inneholde blant annet krom, jern, nikkel, molybden, titan, aluminium, vanadium. Oftest blir frakturimplantater etterlatt i kroppen etter at de har fylt sin funksjon. De eventuelle biologiske kort- og langtidseffektene av metaller i kroppen er ikke klarlagt. Innen tannlegevirksomhet brukes det også metaller der lignende problemstillinger er aktuelle. Målet med dette prosjektet er i første omgang å kartlegge eksponeringen fra ulike metaller som settes inn i kroppen. Korrosjonsproduktene fra rustfritt stål kan gi opphav til nekrose i vev, smerter, inflammasjon, allergiske reaksjoner og har vært sett i sammenheng med kreftutvikling. Et spesifikt klinisk delprosjekt, som er nesten fullført (januar 2005), dreier seg om glideskruer montert på spesielle plater og collumskruer (normalt laget av rustfritt stål) brukt ved fiksasjon av hoftebrudd (laterale collumfrakturer og per- og subtrokantere collumfrakturer). Disse implantatene er regnet som permanente, og blir bare fjernet ved ubehag eller havari, eller hos helt unge pasienter. Det er gjort metallanalyser av blod hos pasienter før og etter innsetting av implantater. Dette er analysert ved Institutt for geovitenskap – ICP-MS-laboratoriet. I tillegg er det gjort laboratoriemessige studier av de aktuelle implantatene med hensyn på metallfrigjøring. I løpet av prosjektet ble det avdekket nikkelforurensning til pasienter som får intravenøs væske via en bestemt type venekateter.

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Høl PJ, Mølster A, Gjerdet NR
"Gnisningskorrosjon mellom LC-DCP-plater og skruer"
Høstmøte i Norsk kirurgisk forening. Oslo, 2004

Høl PJ, Bell K, Sætersdal C, Gjertsen J-E, Mølster A, Gjerdet NR
"Frigjøring av metaller fra implantater for hoftebrudd. Metaller i serum hos pasienter med glideskrue eller collumskruer"
Høstmøte i Norsk kirurgisk forening. Oslo, 2004

Høl PJ, Bell K, Mølster A, Gjerdet, NR
"Nickel contamination from an intravenous catheter used for infusion"
Scand J Clin Lab Invest 2004; Accepted

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Vamnes JS
"Adverse clinical effects of dental biomaterials. Observations and diagnostics related to metals"
Juni 2004

Forskningsprosjekt 911052:

Dykkerrelaterte sykdommer i balansesystemet

Prosjektansvarlig: **Frederik Goplen** (frederik.goplen@helse-bergen.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetanseseter i vestibulære sykdommer.

Fører dykking til skader på hørsel og balansefunksjon?

Øret er det organet i kroppen som oftest er utsatt for skader i forbindelse med dykking. Det er ikke avklart om dykking i seg selv, dvs. uten akutte skader, kan føre til varig svekkelse av hørsels- og likevektsorganene. Dette spørsmålet er spesielt viktig for yrkesdykkere og belyses i to ferske rapporter.

Ved Haukeland universitetssykehus er det nylig fullført to omfattende undersøkelser av yrkesdykkere. Den ene av disse var en undersøkelse av dykkere som var aktive i utbygningen av oljefeltene i Nordsjøen før 1990 og som i dag sliter med forskjellige helseplager. Den andre var en 6-års oppfølgingsstudie av et utvalg av dykkere som er mer representative for norske yrkesdykkere i dag. Den første undersøkelsen ble utført på oppdrag fra det tidligere Sosial- og helsedepartementet. Resultatene ble oversendt departementet i januar 2005. Blant de tidligere nordsjødykkerne ble det funnet økt forekomst av hørselstap som sannsynligvis skyldes støyskade påført under dykkingen. Som gruppe betraktet, hadde dykkerne også dårligere balansefunksjon enn forventet, men uten at dette sikkert kunne tilskrives noen overhyppighet av skader på balanseorganet i det indre øret. En mulig forklaring til dette er at den reduserte balansefunksjonen skyldes skader på det sentrale eller perifere nervesystemet eller i muskel-skjelettsystemet.

Den andre undersøkelsen ble utført på oppdrag fra NUI i Bergen. Resultatene fra denne studien ble også rapportert i januar 2005. Dette var en prospektiv studie av nyutdannede dykkere ved Statens Dykkerskole, som ble fulgt opp i en periode på 6 år. Den omfattet dykkere som i dag er aktive med dykking innenskjærs i Norge. Dette er en betydelig mindre belastende form for dykking enn den som tidligere foregikk i Nordsjøen. Blant de aktive dykkerne ble det også påvist en lett hørselsreduksjon, men i betydelig mindre grad enn blant de tidligere nordsjødykkerne. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom dykkingen og redusert balanse i gruppen av aktive dykkere.

Gjennom disse studiene er det altså dokumentert skader både på hørsel og balansefunksjon i gruppen av tidligere nordsjødykkere. De aller fleste av dagens aktive yrkesdykkere driver imidlertid en betydelig mindre belastende form for dykking. Likevel er det grunn til å være oppmerksom på at yrkesdykking, i tillegg til risikoen for akutte skader som trykkfallsyke mm, medfører en økt risiko for støyskade.

Forskningsprosjekt 911114:

Mestring av diabetes hos unge med type 1 diabetes - betydningen av selvbilde, selvoppfatning, familierelasjoner og sosial støtte for de unges helse, livskvalitet og tilpasning

Prosjektansvarlig: **Marit Graue** (marit.graue@helse-bergen.no), Helse Bergen

Mestring av diabetes hos unge med type 1 diabetes.

Type 1 diabetes er en av de hyppigste kroniske sykdommer hos barn og unge. Både arvelige forhold og miljøfaktorer spiller en rolle for sykdomsutviklingen. Nyere opplæringsfilosofi vektlegger at en gjennom veiledning og støtte skal gi den enkelte et best mulig grunnlag for å ta ansvar for eget liv og helse.

Sammenhengen mellom dårlig blodsukkerregulering og komplikasjoner senere i livet er veldokumentert, og det er derfor bekymringsfullt når store internasjonale undersøkelser viser at bare ca. en tredel av barn og unge med type 1 diabetes har tilfredsstillende regulering. Dette til tross for moderne insulinbehandling med multi-injeksjonsregimer. Det er et kjent problem at ungdom med diabetes kan ha vanskeligheter med å utvikle en selvstendig og ansvarlig holdning til diabetesreguleringen, og å finne en livsstil som sikrer god psykisk og fysisk helse i framtiden. Hensikten med prosjektet var derfor å identifisere aspekter ved de unges selvbilde og selvopplevelse, foreldrerelasjoner og sosial støtte i relasjon til selvrapportert helsereelatert livskvalitet og metabolsk kontroll med sikte på å fremme mestring hos unge med diabetes.

Resultatene fra studien viser at det er en klar sammenheng mellom høy grad av foreldreinvolvering og høy grad av selvrapportert helse-relatert livskvalitet hos de unge. Samtidig var det klare sammenhenger mellom ungdommenes opplevelse av foreldreomsorg og overbeskyttelse, og grad av livskvalitet. Det synes å være av stor betydning hvordan den enkelte ungdom og foreldrene finner ut av sykdommen og reguleringen i det daglige. Resultatene fra studien viser videre en klar sammenheng mellom dårlig blodsukkerregulering og økende bruk av emosjonsfokusede mestringstrategier hos de unge; slik som større grad av mental- og atferdsmessig distansering og aggressiv mestring. Det er en sammenheng mellom hvordan de unge rapporterer sin livskvalitet og grad av distansering, aggressiv mestring og det å klandre seg selv. Ved å identifisere barrierer for god psykososial tilpasning hos de unge og familiene synes det som om en i større grad har mulighet for å kunne forebygge negative opplevelser knyttet til hvordan sykdommen påvirker hverdagen, noe som på sikt muligens også kan medvirke til en bedre blodsukkerregulering. I det videre arbeidet vil vi se nærmere på hvordan de unges selvbilde og selvopplevelse henger sammen med helsereelatert livskvalitet og metabolsk kontroll.

Det synes som om et alderstilpasset tilbud hvor fokus rettes mot lærings- og motivasjonsaspekter i oppfølgingen, mer hensiktsmessige mestringsstrategier og bedre kommunikasjonsmønstre i familien er av betydning for de unges opplevelse av helsereelatert livskvalitet. Dette ble undersøkt gjennom utprøving av et 15 måneders lærings- og mestringsprogram for ungdom og foreldre. Resultatene tyder på at ungdommene som fulgte dette programmet i mindre grad rapporterte om negativ påvirkning av diabetessykdommen i hverdagen sammenlignet med kontrollgruppen. En viss modenhet (minst 13-14 år) synes imidlertid å være nødvendig for å kunne nytte seg et slikt tilbud. I et helsefremmende og forebyggende perspektiv vil det være viktig i oppfølgingen av unge med type 1 diabetes og deres familier å kunne identifisere lite hensiktsmessige mestringsstrategier og samhandlingsmønstre i familien, samt behandlingsrelaterte problemer på et tidlig tidspunkt. Personer med kroniske lidelser har andre behov for oppfølging enn akutt og kritisk syke. En større vektlegging på psykososiale forhold har betydning for regulering og tilpasning.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Graue M, Wentzel-Larsen T, Bru E, Hanestad BR, Søvik O
"The coping styles of adolescents with type 1 diabetes are associated with degree of metabolic control."
Diabetes Care. 2004;27(6):1313-7

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Graue M, Wentzel-Larsen T, Hanestad BR, Søvik O.
"Health-related quality of life and metabolic control in adolescents with diabetes: the role of parental care, control and involvement."
Journal of Pediatric Nursing, In press.

Graue M, Wentzel-Larsen T, Hanestad BR, Søvik O.
"Evaluation of a program of group visits and computer-assisted consultations in the treatment of adolescents with Type 1 diabetes."
Diabetic medicine, In press

Strategisk satsing 911145:

Lungemedisin

Prosjektansvarlig: **Amund Gulsvik** (Amund.Gulsvik@med.uib.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen

Lungemedisin

Følgende tiltak er planlagt og etablert:

1. Et nasjonalt pasientregister for kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), primært utviklet for Vestlandet.
2. En biobank for molekylærbiologisk-genetisk forskning ved kroniske lungesykdommer.
3. En oppdatering av våre befolkningsundersøkelser i Norge fra 1972 og 1985.
4. Et internasjonalt forskningsråd for lungemedisinsk forskning ved Universitetet i Bergen og Helse Vest med representanter fra Harvard Medical School, Boston og University of Arizona, Tucson.

Forskningsmiljøet for lungemedisin har registrert at det ligger inne et vedlikehold av bevilgninger til vårt miljø i de nærmeste 4 år. Det vil være medvirkende til å skaffe gode arbeidsvilkår for våre 15 talentfulle, unge forskere hvorav 10 deltar i universitetets PhD program.

13 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeförening er publisert i 2004:

de Marco R, Pattaro C, Locatelli F, Svanes C, ECRHS Study Group

"Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life."
J Allergy Clin Immunol. 2004;113(5):845-52

de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F, Künzli N, Leynaert B, Janson C, Gislason T, Vermeire P, Svanes C, Anto JM, Burney P, European Community Respiratory Health Survey Study Group

"An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages."
Thorax. 2004;59(2):120-5

Svanes C, Omenaas E, Jarvis D, Chinn S, Gulsvik A, Burney P

"Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey."
Thorax. 2004;59(4):295-302

Enarson DA, Kennedy SM, Miller DL, Bakke P

"Interpreting and reporting results."
Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(12):1506-9

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

"Is birth weight related to lung function and asthma symptoms in Nordic-Baltic adults?"
Respir Med. 2004;98(7):611-8

Brogger J, Eagan T, Eide GE, Bakke P, Gulsvik A

"Bias in retrospective studies of trends in asthma incidence."
Eur Respir J. 2004;23(2):281-6

Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS

"The effect of educational level on the incidence of asthma and respiratory symptoms."
Respir Med. 2004;98(8):730-6

Brøgger J, Bakke P, Eide GE, Johansen B, Andersen AR, Gulsvik A

"Trends in symptoms of obstructive lung disease in Norway."
Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(12):1416-22

Franklin KA, Gislason T, Omenaas E, Jögi R, Jensen EJ, Lindberg E, Gunnbjörnsdóttir M, Nyström L, Laerum BN, Björnsson E, Torén K, Janson C

"The influence of active and passive smoking on habitual snoring."
Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(7):799-803

Borg S, Ericsson A, Wedzicha J, Gulsvik A, Lundbäck B, Donaldson GC, Sullivan SD
"A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease."
Value Health. 2004;7(2):153-67

Welle I, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS
"Pulmonary gas exchange and educational level: a community study."
Eur Respir J. 2004;23(4):583-8

Lehmann S, Vollset SE, Nygaard HA, Gulsvik A
"Factors determining performance of bronchodilator reversibility tests in middle-aged and elderly."
Respir Med. 2004;98(11):1071-9

Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS
"Remission of respiratory symptoms by smoking and occupational exposure in a cohort study."
Eur Respir J. 2004;23(4):589-94

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Gulsvik A
"Kliniske farmasøyer kan være nødvendige medarbeidere ved forskrivning av legemidler til alvorlig syke pasienter"
Tidsskrift for Den norske lægeforening 2004;124(15):1914

3 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Eagan TML
"Incidence and remission of asthma and respiratory symptoms in adults : The Hordaland County Cohort Study"
Oktober 2004

Brøgger J
"Long term trends in asthma in Oslo, Norway: survey methods, symptoms and diagnosis."
Mai 2004

Hardie JA
"Respiratory health and normative values for pulmonary function tests and arterial blood gases in the elderly. A Norwegian general population survey"
Februar 2004

Tynnfibernevropati ved immunologisk sykdom

Prosjektansvarlig: **Lasse Gøranson** (gola@sir.no), Helse Stavanger

Tynnfibernevropati ved immunologisk sykdom

I prosjektet undersøker vi hva som er normal tetthet av de tynneste nervefibrene som går ut i huden. Hypotesen er at disse fibrene angripes spesielt hos pasienter med immunologisk sykdom som systemisk lupus erythematosus og primært Sjögren's Syndrom. Disse pasientene undersøkes somatisk og neurologisk med henblikk på dette.

Ødeleggelse av tynne nervefibrene (tynnfibernevropati) forekommer ved forskjellige sykdommer som diabetes mellitus, Fabry sykdom og HIV. På bakgrunn av våre foreløpige undersøkelser ser det også ut til at pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) utvikler en tynnfibernevropati. Pasienter med tynnfibernevropati har typisk symptomer i form av brenning, svie og verk, og i tillegg redusert temperatur sans og endret varme- og kuldeterskel. Slike sansekarakterer ledes nettopp gjennom de tynneste nervefibrene (Ad- og C-fibre).

Tynnfibernevropati kan ikke diagnostiseres ved konvensjonell neurologisk undersøkelse med bruk av neurografi. Ved isolert tynnfibernevropati vil vanlig neurografi typisk gi et helt normalt resultat. De tynneste nervefibrene kan imidlertid visualiseres i stansebiopsier fra huden med en immunhistokjemisk metode. Antall nervefibrene kan deretter telles og tettheten av tynne nervefibrene i hudbiopsien beregnes. I dette prosjektet har vi bygd opp et normalt materiale for tynnfiber tetthet i hudbiopsier fra legg og lår. Vår hypotese er at pasienter med immunologisk sykdom som SLE, primært Sjögren Syndrom (PSS) og revmatoid artritt (RA) vil kunne ha tynnfibernevropati som ledd i sin immunologiske grunnsykdom. Det er imidlertid forskjeller i både klinikk og immunologisk bakgrunn mellom nevnte sykdommer slik at det også kan være forskjell i hvor stor grad og hvordan det perifere nervesystemet angripes.

Et av hovedspørsmålene er om tynnfibernevropati ved SLE er en del av en generell perifer nevropati eller om det er et mer spesifikt og isolert fenomen. Seksti pasienter med SLE er per i dag undersøkt klinisk, med neurografi og med hudbiopsi, og data er under analyse. Det er imidlertid klart at pasienter med SLE har redusert tetthet av tynne nervefibrene sammenliknet med kontroller og også pasienter med RA. Vår foreløpige konklusjon er at pasienter med SLE har en isolert påvirkning av tynne nervefibrene.

Førti ni pasienter med PSS er undersøkt på samme måte som pasienter med SLE, og data er ennå ikke ferdig analysert. Foreløpige resultat tyder imidlertid på at pasienter med PSS har påvirkning av tynne nervefibrene som ikke er forskjellig fra pasienter med SLE, men at det ved PSS også er påvirkning av tykkere nervefibrene. I tillegg har pasienter med PSS ikke avtagende tetthet av tynne nervefibrene ut i ekstremitetene som hos normale.

Femti seks pasienter med RA er undersøkt i samarbeid med Haukeland Universitet Sykehus, og de inngår som en kontrollgruppe da de har en annen type kronisk inflammatorisk sykdom. Våre data tyder på at disse pasientene ikke har redusert antall tynne nervefibrene i forhold til normale eller pasienter med PSS. De har imidlertid flere fibre enn pasienter med SLE.

Foreløpig konklusjon trekker i retning av at isolert tynnfibernevropati er vanlig ved SLE. Ved PSS er tynnfiber nevropati en del av en generell nevropati, og tettheten av tynne nervefibrene ligger mellom tettheten hos pasienter med SLE og RA.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Gøransson LG, Mellgren SI, Lindal S, Omdal R
"The effect of age and gender on epidermal nerve fiber density."
Neurology. 2004;62(5):774-7

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Gøransson LG, Tjensvoll AB, Herigstad A, Mellgren SI, Omdal R.
"A selective loss of small-diameter nerve fibers in systemic lupus erythematosus."
Abstract and oral presentation at the Annual Meeting, The Norwegian Neurological Association, Oslo, November 22th-26th, 2004

Gøransson LG, Tjensvoll AB, Herigstad A, Mellgren SI, Lindal S, Omdal R
"Small-fiber neuropathy in systemic lupus erythematosus"
7th International Congress of Neuroimmunology, Venice, Italy, September 27th - October 2th. J Neuroimmunol 2004;154:146

Forskningsprosjekt 911088:

Væskestrømscytometer

Prosjektansvarlig: **Alfred Halstensen** (alfred.halstensen@med.uib.no), Universitetet i Bergen

FLOWCYTOMETER

Det ble bevilget kr. 1,3 mill. til utstyret, og anbud ble sendt ut sommeren 2004. Kontrakten ble skrevet i november 2004, avtalt levering før nyttår. En sentral del og siste programvare kunne ikke leveres før ultimo januar, og installasjonen ble derfor forsinket vel en måned. Instrumentet er nå levert og opplæring gitt i henhold til kontrakt i februar 2005. Så langt er brukerne svært tilfreds, men vi er helt i startfasen. Det "gamle" flowcytometeret er nå 10 år gammelt, og både for rutine og forskning var et nytt instrument svært ønsket og nødvendig.

Bruksområde

Flowcytometri (væskestrømscytometri) er svært komplisert metodologi. Men for de som behersker teknikken er bruksområdene svært mange. Flere miljøer ved Haukeland Universitetssykehus (HUS) og Universitetet i Bergen (UiB) har hatt høy kompetanse for bruk av metoden fra begynnelsen av 1980-tallet. Det aktuelle instrumentet skal først og fremst brukes til å måle forskjellige funksjoner hos normale og syke hvite blodlegemer, for eksempel ved alvorlige infeksjoner, ved nedsatt forsvar mot infeksjoner og ved blodkreft. Vi måler hvordan cellene vandrer, hvordan de spiser bakterier, hvordan de dør og hvordan de påvirkes av medikamenter, f. eks. antibiotika og cellegifter. Cellefunksjonen ved en rekke sykdommer er nå gjenstand for nærmere utforskning, for eksempel ved endokrinologiske sykdommer. Endelig nevnes at vi er eneste miljø i Norge som mottar og tester hvite blodlegemer fra pasienter med nedsatt infeksjonsforsvar.

Hovedbrukere/samarbeidspartnere i 2005 er

- Professor Are Næss, UiB
- Postdoc/assistentlege AnnaMa Dyrhol Riise, UiB/HUS
- Postdoc/assistentlege Bjørn Tore Gjertsen, UiB/HUS
- Overlege Gustav Fjørtoft, HUS
- Professor Øystein Bruserud, UiB/HUS
- Professor Eystein Huseby, UiB/HUS
- Professor Alfred Halstensen, UiB/HUS
- Forsker Carl Fredrik Bassøe
- Førsteamanuensis/overlege Einar K. Kristoffersen
- Professor Ole Didrik Lærum, UiB/HUS

Vi erfarer nå når det nye instrumentet er på plass økende interesse for bruk og samarbeid. Vi tror derfor på gode rapporter om bruk av instrumentet de kommende årene.

Forskerutdanning 911068:

Vevsødem og hjernefunksjon. Studier på normoterm og hypoterm væskelekkasje og cerebral ischemi ved bruk av hjertelunge maskin og forskjellige trykk og flow strategier

Prosjektansvarlig: **Oddbjørn Haugen** (oddb@helse-bergen.no), Helse Bergen

Væskelekkasje og hjernens metabolisme ved bruk av hjertelungemaskin

Hjerteoperasjoner med bruk av hjertelunge maskin fører til svikt i finere nevrologiske funksjoner hos et stort antall pasienter de første ukene postoperativt. Et mindre antall pasienter får varige nevrologiske men. Små blodpropper eller en generelt redusert blodtilførsel til hjernen under operasjonen, bidrar sannsynligvis til dette.

Det er kjent at væskelekkasjen fra kappilærene til det omliggende vevet øker ved bruk av hjertelungemaskin. Våre studier har et todelt siktemål:

1. Å kartlegge omfanget av denne væskelekkasjen ved bruk av hjertelunge maskin og varierende blodtrykk og blodstrøm.
2. Å måle drivtrykket for blod gjennom hjernen og indikatorer på energistoffskiftet under de samme betingelsene. Disse indikatorene måles ved såkalt mikrodialyse-teknikk og er egnet til å vise om hjernen får utilstrekkelig tilførsel av oksygen og energi.

Vi ønsker å teste følgende hypoteser ved bruk av hjertelunge maskin:

1. Høyt blodtrykk kan gi større trykk i kapilærene og mer væskelekkasje enn lavt blodtrykk ved konstant blodstrøm.
2. En økning i blodstrømmen vil øke det hydrostatiske trykket i kapilærene og øke væskelekkasjen ved konstant blodtrykk.
1. Å senke blodtrykket til nedre aksepterte grense kan gi for lavt drivtrykk for hjernens blodgjennomstrømning og derfor nedsatt tilførsel av oksygen og energi.

Foreløpige resultat tyder på at blodtryksreduksjon ved bruk av nitroprussid ikke gir mindre væskelekkasje enn kontrollgruppen. Det gjenstår imidlertid en forsøksserie før vi kan trekke endelig konklusjoner mht blodtrykkets betydning i denne sammenhengen.

Måling av hjernens energiomsetning, har så langt vist forandringer forenelig med intracerebral oksygen- og energimangel når middelblodtrykket blir redusert til ca 40 mmHg.

Også her gjenstår forsøk før vi generelt tør hevde at blodtrykk på 40 mmHg ved bruk av hjertelunge maskin kan være skadelig.

Dersom de foreløpige funnene blir reprodusert, er imidlertid dette ny og viktig viten som bør få konsekvenser for klinisk praksis når det gjelder medisinsk behandling under hjerteoperasjoner.

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Hammersborg S, Husby P
"Blood pressure reduction by Na-nitroprussid does not decrease fluid leakage during hypothermic CPB"
Abstract. 17th Annual Congress Berlin 2004, European Society of Intensive Care Medicine

Hammersborg S, Farstad M, Haugen O, Onarheim H, Husby P
"Plasma volume, hemodynamics and fluid shifts during accidental hypothermia. An experimental approach"
Abstract. 17th Annual Congress Berlin 2004, European Society of Intensive Care Medicine

Hammersborg S, Farstad M, Haugen O, Kvalheim V, Onarheim H, Husby P
"Time course variations of haemodynamics, plasma volume and microvascular fluid exchange following surface cooling: an experimental approach to accidental hypothermia"
Resuscitation (In press)

Forskningsprosjekt 911110:

Effekt av laks, fiskeoljer og fiskeprotein på pasienter med lipidrelaterte sykdommer

Prosjektansvarlig: **Trygve Hausken** (trygve.hausken@helse-bergen.no), Helse Bergen

Effekt av laksedietter på kroniske sykdommer i lever og tykktarmskreft

Fet fisk og fiskeprodukter har helsefremmende effekt. I denne studien behandles med pasienter med non-alkoholisk fettlever (assosiert med det metabolske syndrom og overvekt) og den kroniske tarmsykdommen ulcerøs colitt med laks, omega-3 og hydrolysert lakseprotein.

Det er liten tvil at forekomsten av livsstilssykdommer, inkludert hjerte-kar sykdommer, diabetes og kreft, er assosiert med faktorer som diett og fysisk aktivitet. Fisk og fiskeoljer har blitt tillagt gunstige virkninger ved en rekke hyppig forekommende sykdomstilstander som hjerte/karsykdom, flere kreftformer, betennelsestilstander i ledd og fordøyelsessystem, atopi og sukkersyke. Det metabolske syndrom er en tilstand hvor en rekke risikofaktorer som overvekt, dyslipidemi, hypertensjon, insulin resistens/type II diabetes og non-alkoholisk fettlever (NAFLD) er til stede samtidig. Mange av disse sykdomstilstandene blir påvirket av dietten, og da i særlig grad av kostens innhold av fettsyrer. I tillegg til fettmengden i kosten, kan ulike fettsyrer ha ulik effekt med omsyn til mengde fett i kroppens fettvev. Flere rapporter viser at risikoen for enkelte typer kreft synes å henge sammen med inntak av fett i kosten og fedme. Flerumettede fettsyrer i omega-3 familien er velkjent for deres helsefremmende egenskaper og dette synes også å gjelde for kreft. Hydrolyserte lakseprotein er nå utviklet og kan ha helsefremmende effekt. Det er epidemiologiske bevis for at omega-3 fettsyrer i kosten motvirker enkelte hyppig forekommende krefttyper slik som brystkreft, prostatakreft og tarmkreft.

I denne studien er hensikten å studere i hvilken grad et regelmessig konsum av fettrik fisk med et ulikt innhold av flerumettede fettsyrer vil påvirke fettstoffs-kifte, betennelsesreaksjoner hos pasienter med non-alkoholisk fettlever og forstadier til tykktarmskreft hos pasienter med langvarig ulcerøs colitt. I løpet av 2004 (januar-desember) har 25 pasienter med non-alkoholisk fettlever og 18 pasienter med langvarig ulcerøs colitt konsumert 4 mnd laks eller 4 mnd omega-3 eller 4 mnd hydrolysert lakseprotein i randomisert rekkefølge. Utvasking 2 mnd på sommeren. Blodprøver og vevsprøver på flytende nitrogen er samlet inn. Resultater og bearbeiding av data vil starte opp 2005.

Forskningsprosjekt 911089:

Utstyr til C13-pusteprøveanalyser og til malabsorbsjonsundersøkelser

Prosjektansvarlig: **Trygve Hausken** (trygve.hausken@helse-bergen.no), Helse Bergen

Utstyr til C13-pusteprøveanalyser og til malabsorbsjonsundersøkelser

Ved hjelp av midler fra Helse Vest har medisinsk avdeling fått pusteprøveutstyr som benytter en ikke-radioaktiv isotop. Utstyret kan benyttes til påvisning av helicobacter pylori, til å måle ventrikkeltømming og til å diagnostisere ulike malabsorbsjonstilstander. Utstyret vil bli benyttet både klinisk og til forskning.

Pusteapparat til påvisning av Helicobacter pylori og ventrikkeltømming

Helicobacter pylori er i dag årsak til ulcusydum hvor årsaken ikke skyldes medikamenter. Det er også en sammenheng mellom infeksjon med helicobacter pylori og cancer ventrikuli samt ventrikkellymfom. Helicobacter pylori påvises ved hjelp av en pusteprøve. Eksisterende utstyr ved vårt sykehus har benyttet den radioaktive isotopen ^{14}C i pusteprøven. Vi har til nå vært de eneste i Europa som har benyttet en radioaktiv isotop til dette. Dette er uheldig både for pasienter og personale. Det er i dag den ikke-radioaktive isotopen ^{13}C som er standard. Med en ikke-radioaktiv isotop blir undersøkelsen mer effektiv da man ikke trenger å ta samme forholdsregler i forhold til sikkerhet.

Med ^{13}C pusteprøve kan man også måle ventrikkeltømnings hastighet. Dett er en viktig undersøkelse for pasienter med funksjonelle tarmlidelser, diabetes mellitus, nevrologiske og rheumatiske lidelser og hos barn med medfødte motilitetsforstyrrelser. Med en ikke-radioaktiv isotop er sikkerheten bedre, og metoden kan derfor trygt benyttes til forskning.

Malabsorbsjonsutredning

Til malabsorbsjonsutredning kan man bruke pusteprøveutstyr som måler hydrogen/methan. Gastroavdelingen har i dag høy kompetanse innen malabsorbsjonsutredning. Slik utredning er viktig innenfor sykdommer som cøliaki, matvareintoleranse, inflammatorisk tarm, kronisk stråleskade og blind-loop. Ved hjelp av nytt utstyr kan man nå måle lactulose (bakteriell overvekst), lactose, fructose intoleranse.

Alle de nye pusteprøvemethodene er tatt i bruk i løpet av 2004 og metodene vil bli benyttet så vel som klinisk og til forskning.

Strategisk satsing 911134:

Forskningsprogram innen psykiatri og psykisk helse

Prosjektansvarlig: **Odd Havik** (Odd.Havik@psykp.uib.no), Helse Vest

Programkomiteen fikk i oppgave av Det regionale samarbeidsorganet å kartlegge forskningsaktivitet og samarbeidsrelasjoner innenfor fagområdet psykiatri og psykisk helse i helseregion vest samt å utarbeide program og tiltak for å styrke forskningen på kort og lengre sikt. Innsamling av opplysninger for å kartlegge status for regionens forskningsaktivitet ble innhentet fra helseforetak, universitet, høyskoler og andre forskningsinstitusjoner i perioden vår til tidlig høst 2004. Programkomiteen har i sin innstilling valgt å legge hovedvekten på forskning på doktorgrads- og postdoc-nivå.

Andelen leger og psykologer med doktorgrad i helseforetakene er lav i forhold til antall lege- og psykologårsverk totalt og det er ingen sykepleiere med doktorgrad. Helse Stavanger har flest prosjekter under arbeid og dernest kommer Helse Bergen, mens Helse Fonna og Helse Førde i kartleggingsperioden ikke hadde noen pågående prosjekter. Generelt kan det sies at den forskning som pågår i helseforetakene er av tverrfaglig karakter, og at veiledningsoppleggene er både tverrfaglige og -fakultære og med nasjonal spredning. Mest fremtredende er forskning på grunnleggende sykdomsmekanismer ved alvorlig psykisk lidelse og epidemiologisk forskning. Behandlingsforskning og klinikknær helsetjenesteforskning står relativt svakt.

Programkomiteen valgte å innhente opplysninger fra "helsefakultetene" ved Universitetet i Bergen. Det var om lag like mange prosjekter ved Det medisinske fakultet og Det psykologiske fakultet. Det samfunnsvitenskaplige fakultet hadde noe helsetjenesteforskning innenfor fagområdet. Når det gjelder tematisk vinkling, er forskning på grunnleggende sykdomsmekanismer ved alvorlig psykisk lidelse og epidemiologisk forskning også mest fremtredende ved universitetet. Basert på opplysninger fra høyskolene i regionen, er det få doktorgradsprosjekter med relevans for psykisk helse under arbeid.

Det ser ut til å være et begrenset samarbeid både regionalt og lokalt når det gjelder klinisk forskning og klinikknær helsetjenesteforskning, og på flere områder synes det å være mer samarbeid med miljøer og forskere ved andre universitet eller i andre helseregioner enn det er innenfor helseregion vest. Enkelte forskningsmiljøer skiller seg ut som svært gode, og dette er også miljøer som har samarbeidet systematisk over lengre tid.

Styrkning av forskning og kompetanseutvikling innen psykisk helse står på dagsordenen i alle RHFene. Derimot varierer virkemidlene som er tatt i bruk for å nå dette målet, men har tilfelles en eller annen øremerking av ressurser.

På kort sikt har programkomiteens arbeid bidratt til en fordobling av antall søknader innenfor psykiatri og psykisk helse til Helse Vests forskningsmidler for 2005. Det er også inkludert et medlem med spisskompetanse innen fagfeltet i panelet på programkomiteens oppfordring.

På lengre sikt har programkomiteen kommet med følgende langsiktige mål og forslag til tiltak for å nå disse målene:

1. **Styrke organisert og planlagt forskningssamarbeid innen psykiatri og psykisk helse i Helse Vest RHF.** Programkomiteen anbefaler at det etableres et Regionalt forskningsutvalg for psykisk helse med representanter fra helseforetakene og forskningsmiljøene. Leder av dette utvalget bør være representert i Det regionale samarbeidsorganet. Lederne av de lokale forskningsutvalgene i helseforetakene bør være medlemmer i det regionale forskningsutvalget. Helseforetakene bør ha egne forskningsbudsjetter innen psykiatri til forskning og kompetanseutvikling.
2. **Øke andelen av Helse Vests forskningsmidler til prosjekter innenfor psykiatri og psykisk helse.** Det anbefales at 20 % av de frie forskningsmidlene fra Helse Vest RHF

øremerkes psykiatri og psykisk helse over en opptrappingsperiode på 3-5 år. Søknader om forskningsmidler deles inn i et begrenset antall hovedkategorier som for eksempel somatikk, psykisk helse, epidemiologi og helsetjenesteforskning. Disse må kvalitetsvurderes innen hver kategori av eksterne fagfeller.

3. **Øke volum og kvalitet på forskning innen psykiatri og psykisk helse.** Det avgrenses fire temaområder - grunnleggende sykdomsmekanismer ved alvorlige psykiske lidelser, epidemiologi, behandlingsforskning og klinikknær helsetjenesteforskning - hvor søknader vil bli prioritert hvis de bygger på et samarbeid mellom forskningsgrupper og helseforetak i regionen. Programkomiteen foreslår også at det ansettes en Forskningskoordinator/Seniorforsker for å videreutvikle et vestlandsk nettverk for behandlingsforskning og helsetjenesteforskning. Stillingen bør være tidsavgrenset for så å evalueres.
4. **Bygge opp forskernettverk innenfor psykiatri og psykisk helse.** Det arrangeres en årlig Regional forskningskonferanse i psykisk helse. Det settes av midler til å stimulere utvikling av store fellesprosjekter gjennom stimulering av lokale nettverk og kobling av disse opp mot regionale forskningsgrupper. I de mindre helseforetakene hvor forskningskompetansen må bygges opp, bør disse i en periode på 3 år stimuleres ekstra med midler, veiledning etc.
5. **Styrke forskerrekrutteringen.** Sikre at studenter blir interessert i forskning innenfor psykisk helse og arbeide for løsninger hvor utdanningskandidatene opparbeider seg spesialistkompetanse og doktorgradskompetanse parallelt, jfr. "Dobbeltkompetanseprosjektet". Legge forholdene til rette slik at leger under spesialisering i voksen- og barne- og ungdomspsykiatri kan forske i ett år av sin spesialisering. Sørge for opprettelse av kombinerte forsker og klinikerstillinger innenfor psykiatrien i helseforetakene, og sikre at erfarne klinikere kan opparbeide seg forskerkompetanse på doktorgradsnivå. Det bør inngås samarbeidsavtaler mellom helseforetak, universitetsmiljøer og høyskoler med fokus på forskning.
6. **Kartlegging av behov for og strukturering av forskerutdanning, veiledning og kompetanseoverføring.** Behovet for forskerkurs må kartlegges, og det må arbeides for en regional strategi og arbeidsfordeling mellom aktuelle instanser som arrangerer forskerkurs.
7. **Styrke samarbeid mellom forskning og kompetanseutvikling.** Det må etableres struktur for å stimulere forskningsaktiviteten i hvert enkelt helseforetak: forskningsutvalg, innkjøpt forskningsveiledning, frikjøp av klinikertid og kombinerte kliniker/forskerstillinger. Det bør utarbeides en egen årlig handlingsplan for forsknings- og kompetanseutviklingsvirksomheten i hvert helseforetak innenfor psykiatri og psykisk helse. Fremme en kultur hvor forskning og kompetanseutvikling inngår som en del av den kliniske hverdagen.

Forslagene skal behandles i Det regionale samarbeidsorganet primo 2005.

Forskningsprosjekt 911115:

Mikrometastaser til vaktpost-lymfeknuter ved tykktarmskreft

Prosjektansvarlig: **Reino Heikkilä** (here@sir.no), Helse Stavanger

Bedre diagnostikk for pasienter med tykktarmskreft

Pasienter som er operert for tykktarmskreft vil kunne ha nytte av tilleggsbehandling (adjuvant) med cellegift dersom det foreligger spredning til lymfeknuter i operasjonspreparatet. Vi ønsker å forbedre mulighetene til å påvise slik spredning for i større grad å kunne gi rett behandling til rett pasient.

Tykktarmskreft og spredning

Når pasienter med tykktarmskreft opereres, sjekkes lymfeknutene i operasjonspreparatet rutinemessig for eventuell spredning. Pasienter som har spredning til disse lymfeknutene (regionale lymfeknuter) har dårligere prognose enn de som ikke har slik spredning. Disse pasientene tilbys derfor adjuvant cellegiftbehandling. Pasientene som ikke får påvist spredning til regionale lymfeknuter får ikke slik behandling, siden det ikke har vært påvist noen overlevelsesegevinst for denne gruppen. Likevel får omtrent 30 % av disse pasientene tilbakefall av sykdommen. Vi håper å kunne forutsi hvilke pasienter som vil få tilbakefall i denne gruppen ved å ta i bruk ny teknologi for å påvise spredning til regionale lymfeknuter. Dersom vi lykkes med dette, kan vi identifisere en ny gruppe med pasienter som kan ha gevinst av adjuvant cellegiftbehandling.

Vaktpostlymfeknuter

Mange krefttyper spres primært via lymfesystemet. Lymfeknutene som først mottar lymfedrenasje fra en svulst kalles for vaktpostlymfeknuter fordi det er disse som først mottar kreftcellene som løsner fra svulsten. Det er derfor essensielt å lokalisere vaktpostlymfeknuten(e) og analysere disse for eventuell spredning. Dette prinsippet er i dag velkjent ved behandling av en del krefttyper, som for eksempel brystkreft. For tarmkreft har slik teknologi bare så vidt blitt tatt i bruk internasjonalt i forsknings-sammenheng.

Vi har etablert teknikk for å lokalisere vaktpostlymfeknuter ved tykktarmskreft i operasjonspreparatet etter operasjon. Til nå har metoden vært benyttet på totalt 91 pasienter som har vært operert for tykktarmskreft ved Stavanger Universitetssjukehus. Prosedyren har resultert i lokalisering av vaktpostlymfeknuter i 93 % (85 av 91) av tilfellene, noe vi er svært fornøyd med.

Påvisning av mikrometastaser

Vaktpostlymfeknutene deles i to halvdel. Den ene halvdel går til rutineanalyse, mens den andre halvdel fryses ned for analyse med ny teknologi vi er i ferd med å etablere. Ved hjelp av denne teknologien vil vi kunne påvise svært små forekomster av kreftceller i lymfeknutene, såkalte mikrometastaser.

Teknologien gjør det også mulig å analysere hele lymfeknuter og ikke bare tynne snitt, slik som ved rutineanalysene. Mikrometastaser skal påvises dels ved kvantitering av epitelspesifikke mRNA-molekyler og dels ved påvisning av kreftspesifikke genskader i vaktpostlymfeknutene. Vi har evaluert flere kjente og mindre kjente epitelspesifikke markører i dette systemet. Det er essensielt at mRNA-markørens konsentrasjon er så lav som mulig i normale lymfeknuter. Etter evalueringen sitter vi igjen med tre gode kandidater: CK20, MUC2 og CG1. De to første er godt karakteriserte gener, som også tidligere har vært brukt til å påvise spredning. CG1 er et ukjent gen som vi har oppdaget ved hjelp av bioinformatikk og søk i genekspressions-databaser. Disse mRNA-markørene kvantiteres ved hjelp av såkalt real-time RT-PCR, som vi nå har optimalisert på flere måter for å gi så god kvantitering som mulig. Konsentrasjonen av de nevnte mRNA-molekylene bestemmes i forhold til to referansegener, som er til stede ved omtrent samme nivå i alle lymfeknuter. Vi har også her evaluert en rekke kandidater og sitter igjen med to gener: BCR og HPRT1. Vi er per i dag i ferd med å starte analysene av vaktpostlymfeknutene vi har frosset ned.

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Nordgård O

"Interaction of novel interaction partners of the human transcription factor c-Myb"

Juni 2004

Klinisk, radiologisk og nevropsykologisk evidens for at intrakraniale araknoidale cyster bør opereres

Prosjektansvarlig: **Christian Andre Helland** (chhe@helse-bergen.no), Helse Bergen

Intrakraniale, araknoidale cyster - hvorfor skal de opereres?

Araknoidale cyster er godartede, medfødte misdannelser i en av hjernehindene (araknoidea), hvor en splitting av hinnen gir opphav til et hulrom (cyste) som inneholder væske under trykk. Hvorfor slike cyster oppstår, hvordan de oppfører seg over tid, og hvordan omgivende hjernevevs funksjon endres som følge av cysten, er uavklarte spørsmål.

Araknoidale cyster er godartede, medfødte misdannelser i en av hjernehindene, den såkalte spindelvevshinnen (araknoidea), hvor en splitting av hinnen gir opphav til et hulrom (cyste) som inneholder væske under trykk. De kan opptre både intrakranialt (hyppigst) og i relasjon til ryggmargen. Hyppigst forekommer de i spalten mellom pannelapp og tinninglapp i midtre skalleprop. Cysten komprimerer omgivende hjernevev, og avhengig av hvor cysten ligger gir dette ulike symptomer hos pasientene. De vanligste symptomene er hodepine, epilepsi og kvalme/svimmelhet, men cystene kan også gi forstyrrelser i hjernens tankevirksomhet, såkalt kognitive forstyrrelser. Disse kan det være vanskeligere å finne, med mindre man leter spesielt etter dem med nevropsykologiske undersøkelser. Vanlige kriterier for kirurgisk behandling (dekompresjon) av slike cyster er ikke alltid anvendbare på denne pasientgruppen. Det hersker fortsatt uenighet nasjonalt og internasjonalt om i hvilken grad slike pasienter skal opereres og eventuelt hvordan dette bør gjøres. Hvorfor slike cyster oppstår, om de endrer seg over tid (vokser eller minker), og om funksjonsforandringene i hjernen er varige, eller bedres etter fjerning av cysten, er heller ikke belyst i særlig grad.

Vi benytter en kombinasjon av vanlige undersøkelser (klinisk undersøkelse og CT/MR-undersøkelser av hjernen), og funksjonelle undersøkelser (nevropsykologiske tester, funksjonelle MRI-undersøkelser) i utredningen av og indikasjonsstilling for kirurgi hos disse pasientene. Dette gjentar vi ved senere kontroller for å sammenlikne, og se om det foreligger en postoperativ endring. Tidligere har vi undersøkt grupper av disse pasientene i forhold til noen funksjoner av hjernen, se referanselisten nedenfor. Vi holder nå på med å kartlegge langtidsresultater etter kirurgisk behandling (kliniske og radiologiske, men også pasientenes egenopplevde resultater etter behandling), samtidig som vi forsøker å få en grundigere forståelse av de forandringer i hjernens funksjon som cystene medfører (og hvordan funksjonsforandringene endrer seg etter behandling). Foreløpige resultater er gode. En meget stor andel av pasientene blir enten kvitt sine plager, eller har meget beskjedne symptomer etter operasjonen. De funksjonelle forandringene i hjernen bedres også hos en meget stor andel av pasientene, tydende på at cysten ikke lager varige strukturforandringer i hjernevevet, men bare nedsetter funksjonen i de aktuelle hjerneavsnitt midlertidig. Svært viktig er det også at ingen av pasientene får alvorlige bivirkninger av behandlingen.

Videre undersøker vi vevsprøver fra cysten for å prøve å finne ut hvorfor cystene oppstår (om det er gener som styrer utviklingen av cysten), og om det er spesielle kjemiske strukturer i cysteveggen (proteiner som transporterer væske) som kan forklare hvorledes cystene fylles med væske under trykk.

Wester K. Gender distribution and sidedness of middle fossa arachnoid cysts. A review of cases diagnosed with computed imaging. *Neurosurgery*. 1992;31:940-944

Wester K, Hugdahl K. Intrakraniale, araknoidale cyster – Noen nevropsykologiske erfaringer. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 1999; 119:4165-4168

Wester K, Hugdahl K. Verbal laterality and handedness in patients with intracranial arachnoid cysts. *J Neurol*. 2003; 250:36-41
Raeder MB, Helland CA, Hugdahl K, Wester K. Arachnoid cysts cause cognitive deficits that improve after surgery. *Neurology*. 2005;64:160-2

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Knut Wester, Hilde S. Gundersen, Christian A. Helland, Maria B. Ræder, Kenneth Hugdahl
"Arachnoid cysts and cognition"
SNS (Scandinavian Neurosurgical Society) annual meeting, Reykjavik, juli 2004

Knut Wester, Hilde S. Gundersen, Christian A. Helland, Maria B. Ræder, Kenneth Hugdahl.
"DECOMPRESSIVE NEUROSURGERY IN ORDER TO IMPROVE COGNITION – IS THAT FUNCTIONAL NEUROSURGERY?"
ESSFN (European Society for Stereotactic and Funtional Neurosurgery), Vienna June 2004

Forskningsprosjekt 911123:

Klinisk genomforskning

Prosjektansvarlig: **Gunnar Houge** (gunnar.houge@helse-bergen.no), Helse Bergen

Klinisk genomforskning

Klinisk genomforskning er det kliniske motstykket til funksjonell genomforskning (FUGE prosjektet) og en samlebetegnelse på den forskningsaktivitet som klinisk seksjon ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin ved Haukeland Universitetssykehus driver.

Vi fikk i 2004 kr. 200.000,- til satsing på følgende områder:

1. Molekylær syndromutredning
2. Finne den genetiske årsak til en ny nevrologisk sykdom vha. koblingsanalyse.
3. Beskrive og kartlegge en ny genetisk sykdom (angioma serpingiosum med spiserørspapillomatose).
4. Å studere om kromosomfeil kan føre til endret kromatinstruktur og dermed psykomotorisk utviklingshemming.

Hva er pengene gått til?

Penger i 2004 er hovedsakelig blitt brukt til å legge grunnlag for molekylær syndromutredning v.h.a. mikromatriseteknikker. Resten av pengene vil bli brukt til samme formål i 2005, hovedsakelig til innkjøp av mikromatriser.

Resultater oppnådd:

Ad 1. Vi har lyktes i å etablere metodikk for syndromutredning vha mikromatriser ved avdelingen, og er nå klar til å begynne å analysere pasientprøver (fra pasienter med medfødte utviklingsavvik og psykomotorisk utviklingshemming). Forventningene til dette er meget høye. Vi har flere hundre prøver fra godt karakteriserte pasienter på lager som venter på denne typen analyse.

Ad 2. En har lyktes å finne genområdet der genet for en ny og hittil ubeskrevet nevrologisk sykdom sitter. I det videre forsøker en å finne selve genet, men området er forholdsvis stort og inneholder mange gener, og denne type genjakt er derfor vanskelig.

Ad 3. Angioma serpingiosum-artikkelen er nesten ferdig og klar til publisering. Forventes publisert høsten-05. Dette er en ny genetisk sykdom der en har funnet årsaksgenets lokalisasjon og etablert arvemønsteret. Funnet har stor interesse for en beslektet genetisk sykdom (Goltz-Gorlin syndrom).

Ad 4. Vi har transformert (udødeliggjort) celler fra pasienten med en nyoppstått translokasjon (kromosomfeil) med såkalt neosentromerdannelse. Dette er en forutsetning for å ha nok materiale til videre studier. Progresjonen i dette prosjektet er begrenset av mangel på personalressurser.

Strategisk satsing 911141:

Molekylær psykiatri

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (kenneth.hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen

Integrated neuroscience: A new way to look at psychiatric disorders

The purpose of the project is to develop a new way to look at psychiatric disorders in an interdisciplinary perspective, from the molekylar to the cognitive and clinical levels of investigation

The serious mental disorders schizophrenia, unipolar, and bipolar disorders are all among the 10n leading causes of disability worldwide (WHO, 1996). Furthermore, the WHO estimates that these disorders (together with neurological conditions) could increase their share of the total burden of disease (disability and death) to almost 15% in the year 2020. Despite all research that has been devoted to these disorders over the last years, the understanding of the biological bases of schizophrenia and affective disorders is still fragmentary. From adoption-, twin- and family studies, there clearly are strong genetic components to these mental disorders, although multiple loci are likely to be involved. The effect of pharmacological intervention has hinted at specific neurotransmitter systems of etiological importance, but the lack of receptor specificity of therapeutic drugs have thwarted any simple linkage of behavioral and molecular phenotypes. More recently brain imaging investigations, like PET and fMRI, have identified candidate structural and functional abnormalities, but these findings are still preliminary and need to be integrated with other knowledge. The realization that also basic cognitive functions are seriously distorted and that removal of symptoms does not ameliorate the cognitive deficits, is adding to the complexity of the picture.

In line with this fragmentary knowledge the result of drug treatment varies greatly within the diagnostic categories. In clinical practice, it is at present not possible to predict which patients will respond to a certain drug, leading to a burdensome "trial-and-error" approach bringing the treatment into discredit. In addition, far too many patients eventually fail to respond to current drug treatment, and/or suffer from serious side-effects. Thus, what is needed for future progress in this area of research is a new way of grouping patients, across diagnostic categories, which will allow the clinician to prescribe the best drugs for each individual patient, and the development of novel drugs and other types of treatment that will meet the needs of patients who do not respond to current types of medication.

To meet these challenges, we will bring together the key research groups capable of seizing the opportunity that also lies within the current diagnostic and treatment problems. We will do this by introducing frontline techniques and methods in psychiatry, functional genomics and psychopharmacogenetics, cognitive neuroscience and brain imaging to create a new platform for categorization of patients beyond what is possible with the classical symptom description. This can only be achieved by creating a multidisciplinary research center with closely integrated expertise in the key areas.

8 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Hugdahl K, Rund BR, Lund A, Asbjørnsen A, Egeland J, Erslund L, Landrø NI, Roness A, Stordal KI, Sundet K, Thomsen T
"Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression."
Am J Psychiatry. 2004;161(2):286-93

Hardoy MC, Carta MG, Catena M, Hardoy MJ, Cadeddu M, Dell'Osso L, Hugdahl K, Carpiniello B
"Impairment in visual and spatial perception in schizophrenia and delusional disorder."
Psychiatry Res. 2004;127(1-2):163-6

Sjøholt G, Ebstein RP, Lie RT, Berle JØ, Mallet J, Deleuze JF, Levinson DF, Laurent C, Mujahed M, Bannoura I, Murad I, Mølven A, Steen VM

"Examination of IMPA1 and IMPA2 genes in manic-depressive patients: association between IMPA2 promoter polymorphisms and bipolar disorder."
Mol Psychiatry. 2004;9(6):621-9

Hellstrand M, Danielsen EA, Steen VM, Ekman A, Eriksson E, Nilsson CL
"The ser9gly SNP in the dopamine D3 receptor causes a shift from cAMP related to PGE2 related signal transduction mechanisms in transfected CHO cells."
J Med Genet. 2004;41(11):867-71

Berle JØ, Steen VM, Aamo TO, Breilid H, Zahlens K, Spigset O
"Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes."
J Clin Psychiatry. 2004;65(9):1228-34

Rund BR, Egeland J, Sundet K, Asbjørnsen A, Hugdahl K, Landrø NI, Lund A, Roness A, Stordal KI
"Early visual information processing in schizophrenia compared to recurrent depression."
Schizophr Res. 2004;68(2-3):111-8

Gooney M, Messaoudi E, Maher FO, Bramham CR, Lynch MA
"BDNF-induced LTP in dentate gyrus is impaired with age: analysis of changes in cell signaling events."
Neurobiol Aging. 2004;25(10):1323-31

Løberg EM, Jørgensen HA, Hugdahl K
"Dichotic listening in schizophrenic patients: effects of previous vs. ongoing auditory hallucinations."
Psychiatry Res. 2004;128(2):167-74

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Jørgensen, H.A. Behandling. I: Kjær R.; Melle I. Linderøth L
"Fram – Rehabilitering ved"
ISBN: 82-90683-10-3; Oslo 2004

Messaoudi, E Kanhema, T, da Silva B, Bramham CR
"Arc mediates a window of consolidation in long-term synaptic plasticity in the rat dentate gyrus in vivo"
Soc Neurosci Abstr. 19.6.

Hugdahl, K.; Løberg, E-M.; Neckelmann, G.; Jørgensen,
"Left Temporal contribution to hallucinations in schizophrenia: A dichotic listening study"
Abstract, Annual Meeting Soc for Neuroscience November 2004

Forskningsprosjekt 911101:

Frontal and temporal lobe dysfunction in schizophrenia: Functional and structural MR imaging

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen

Hvor kommer hørselshallusinasjoner fra?

Å høre stemmer er et av de mest fremtredende symptomer ved schizofreni. Et uavklart spørsmål er hvor i hjernen slike hallusinasjoner oppstår.

Prosjektet tar utgangspunkt i såkalte auditive hallusinasjoner, å høre stemmer, ved schizofreni. En hørselshallusinasjon oppfattes som en stemme fra en ytre kilde, til tross for at en slik kilde ikke eksisterer. Hørselshallusinasjonen kan derfor sies å være persepsjon av tale uten at det finnes en ytre kilde. En hypotese er at hallusinasjoner oppstår i de samme områder i hjernen som vanligvis tar seg av talepersepsjon, dvs i de bakre øvre deler av venstre tinninglapp. I prosjektet blir pasienter med schizofreni presentert for enkle talelyder via hodetelefoner og skal rapportere hva de hører. Hypotesen er at pasientene ikke klarer av å prosessere språkinformasjon under pågående hallusinasjoner. Gjennom fMRI undersøkelse vil vi også kartlegge blodgjennomstrømming i dette området i hjernen under hallusinasjoner.

I en første studie ble pasienter med pågående hallusinasjoner sammenlignet med pasienter med tidligere hallusinerer, og friske kontrollpersoner. Metoden som ble brukt var såkalt dikotisk lytting som innebærer at enkle språklyder, som savner semantisk mening men som er fonologisk relevante (enkle konsonant-vokal stavelser) blir presentert i hodetelefoner. Pasienten hører alltid to forskjellige lyder og skal avgjøre hvilken lyd han/hun oppfatter. Vanligvis rapporterer friske personer flere korrekte lyder fra høyre enn fra venstre øre, noe som indikerer at lyden prosesseres i den venstre tinninglapp. Pasienter med hallusinasjoner viser en avvikende rapportering, hvilket tyder på at den venstre tinninglapp er affisert ved hallusinasjoner. Dikotisk lytting metoder er blitt validert i fMRI undersøkelser der vi påvist at dikotisk presentasjon av språklyder aktiverer nettopp den venstre tinninglapp. Prosjektet fortsetter i 2005 der vi vil gjennomføre en første fMRI undersøkelse der friske kontrollpersoner og pasienter med hørselshallusinasjoner sammenlignes.

8 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Thomsen T, Rimol LM, Erslund L, Hugdahl K

"Dichotic listening reveals functional specificity in prefrontal cortex: an fMRI study."
Neuroimage. 2004;21(1):211-8

Løberg EM, Jørgensen HA, Hugdahl K

"Dichotic listening in schizophrenic patients: effects of previous vs. ongoing auditory hallucinations."
Psychiatry Res. 2004;128(2):167-74

Johnsen E, Svingen GF, Jørgensen HA

"Practice regarding antipsychotic therapy: a cross-sectional survey in two Norwegian hospitals."
Nord J Psychiatry. 2004;58(4):313-7

Thomsen T, Specht K, Hammar A, Nytingnes J, Erslund L, Hugdahl K

"Brain localization of attentional control in different age groups by combining functional and structural MRI."
Neuroimage. 2004;22(2):912-9

Plessen KJ, Wentzel-Larsen T, Hugdahl K, Feineigle P, Klein J, Staib LH, Leckman JF, Bansal R, Peterson BS

"Altered interhemispheric connectivity in individuals with Tourette's disorder."
Am J Psychiatry. 2004;161(11):2028-37

Rund BR, Egeland J, Sundet K, Asbjørnsen A, Hugdahl K, Landrø NI, Lund A, Roness A, Stordal KI

"Early visual information processing in schizophrenia compared to recurrent depression."
Schizophr Res. 2004;68(2-3):111-8

Hardoy MC, Carta MG, Catena M, Hardoy MJ, Cadeddu M, Dell'Osso L, Hugdahl K, Carpiniello B
"Impairment in visual and spatial perception in schizophrenia and delusional disorder."
Psychiatry Res. 2004;127(1-2):163-6

Hugdahl K, Rund BR, Lund A, Asbjørnsen A, Egeland J, Erslund L, Landrø NI, Roness A, Stordal KI, Sundet K, Thomsen T
"Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression."
Am J Psychiatry. 2004;161(2):286-93

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Løberg EM
"Functional laterality and attention modulation in schizophrenia : effects of clinical variables"
August 2004

Forskningsprosjekt 911032:

Studier på hypotermi-indusert mikrovaskulær væskelekkasje med kartlegging av A: mekanismer, B: følger (ødemdannelse med organdysfunksjon) og C: utvikling av et behandlings- / intervensjonskonsept for implementering i klinisk medisin.

Prosjektansvarlig: **Paul Husby** (paul.husby@helse-bergen.no), Helse Bergen

Temperatur-indusert væskelekkasje med vevsødem og organdysfunksjon

Bruk av hjerte-lunge maskin (CPB) under hjertekirurgi resulterer i betydelig lekkasje av væske fra blodbanen til omliggende vev. Dette fører til vevsødem og av og til ledsagende svikt i organfunksjoner(hjerne, hjerte, GI-traktens organer).

Mekanismene bak denne lekkasjen og tiltak for å begrense slik lekkasje er hovedfokus for våre tidligere og pågående studier. Væskelekkasjen i forbindelse med bruk av hjerte-lunge maskin kan relateres til hemodilusjon (fortynning av blodet med Ringer's løsning), men oppfattes oftest å være et resultat av en generell betennelsesreaksjon som utløses av blodets kontakt med kunstig materiale i hjerte-lunge maskin kretsen.

Vi har tidligere vist at nedkjøling i seg selv er en viktig faktor som bidrar til betydelig væskelekkasje ved bruk av hjerte-lunge maskin. Vi har også studert effekten av betennelsesdempende medisiner (steroider, vitamin C, alpha-trinositol). Disse har liten effekt på væskelekkasjen. Bruk av kolloidale løsninger (løsninger med store molekyler) har imidlertid vist seg effektive i å minimalisere den aktuelle væskelekkasjen (1-3).

Andre faktorer som vil kunne influere på grad av lekkasje er flow/trykk forhold under bruk av hjerte-lunge maskin. Dette er for tiden tema for mer inngående studier. Foreløpige resultater tyder på av senking av arterielt trykk ikke medfører redusert grad av lekkasje.

I tillegg til å undersøke væskelekkasjen generelt har vi studert energistoffskiftet i hjernen ved høyt og lavt blodtrykk og ulik flow. Lavt blodtrykk aksepteres vanligvis ved bruk av hjerte-lunge maskin. Våre resultater tyder imidlertid på at de lavere trykk kan ha uheldig effekt på hjernens energimetabolisme og evt. resultere i vevsskade.

I en egen forsøksserie har vi sett på effekten av nedkjøling i isvann (i kontrast til den sentrale kjøling som benyttes i hjerte-lunge maskin sammenheng). En slik nedkjøling ligner den en ser i forbindelse med utilsiktet (aksidentell) hypotermi. Her har vi påvist en annen type lekkasje, hva gjelder både kvantitet og kvalitet, enn den en ser i relasjon til nedkjøling med hjerte-lunge maskin(4). Ved en slik nedkjøling via overflaten, ser det ut til at den væsken som lekker ut av blodbanen inneholder vann så vel som proteiner i et forhold likt det en ser i plasma. Dette kan være uttrykk for at en generell betennelsesreaksjon ligger til grunn for lekkasjen. Videre studier er underveis for detaljert kartlegging av mekanismer og uttesting av behandlingsstrategier.

Referanser:

- 1: Farstad M, et al., Fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets – effects of hypothermia and different cooling protocols. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003, 47:397-406.
- 2: Farstad M, et al., Can the use of methyl-prednisolone, vitamin C, or alpha-trinositol prevent cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004, 127: 525-534.
- 3: Farstad M, et al., Cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets can be counteracted by use of iso-oncotic prime. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004, in press.
- 4: Hammersborg S, et al., Time-course variations of plasma volume, hemodynamic variables and microvascular fluid exchange following surface cooling: An experimental approach to accidental hypothermia. *Resuscitation* 2005: in press.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Farstad M, Heltne JK, Rynning SE, Onarheim H, Mongstad A, Eliassen F, Husby P
"Can the use of methylprednisolone, vitamin C, or alpha-trinositol prevent cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets?"
J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127(2):525-34

6 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Farstad M, Kvalheim V, Husby P
"Cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets can be counteracted by use of iso-oncotic prime"
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. (2005) accepted, in press

Hammersborg S, Farstad M, Haugen O, Kvalheim V, Onarheim H, Husby P.
"Time course variations of hemodynamics, plasma volume, and microvascular fluid exchange following surface cooling: An experimental approach to accidental hypothermia."
Resuscitation (2005) accepted, in press.

Farstad M, Husby P.
"Fluid management during treatment of immersion hypothermia"
Bierens J. ed. in Handbook on Drowning - Prevention, Rescue, Treatment. Springer-Verlag (2005) in press.

Farstad M, Haugen O, Rynning SE, Onarheim H, Husby P.
"Fluid shifts is moderate and short-lived during acute crystalloid hemodilution and normothermic cardiopulmonary bypass in piglets"
Acta Anaesthesiol Scand 2005 -submitted

Hammersborg S, Farstad M, Haugen O, Onarheim H, Husby P.
"Plasma volume, hemodynamics and fluid shifts during accidental hypothermia"
J. Intensive Care (2004) (Abstract) 539: p.S140

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Hammersborg S, Husby P.
"Blood pressure reduction by nitroprusside does not decrease fluid leakage during hypothermic CPB"
J. Intensive Care (2004) (Abstract) 079: p.S25

Forskningsprosjekt 911014:

Kompetansesenter for binyrebarksvikt og polyendokrine syndromer

Prosjektansvarlig: **Eystein Husebye** (Eystein.husebye@helse-bergen.no), Helse Bergen

Verdens største register og biobank for binyrebarksvikt

Autoimmun primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom) er en modellsykdom for organ-spesifikk autoimmunitet og polyendokrine syndromer. Ved hjelp av et nasjonalt pasientregister og biobank og nasjonale og internasjonale partnere, er målet å forbedre diagnostikk og behandling, samt å finne strategier for sykdomsforebygging.

Prosjektet inneholder følgende hovedelementer:

Pasientregister. Vi har etablert et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister over pasienter med binyrebarksvikt og polyendokrine syndromer med tilhørende serum- og DNA bank godkjent av Datatilsynet. I løpet av 2005 vil flertallet av pasienter i Norge være inkludert i registeret. Registeret vil også inkludere Europeiske pasienter med en spesiell form for polyendokrin svikt kalt autoimmunt polyendokrint syndrom type I (APSI) som del av et nylig EU-finansiert prosjekt (EU sitt 6. rammeprogram). Kompetansesenteret vil danne utgangspunkt for forskning og utvikling av diagnostikk og behandling.

Diagnostikk. Kompetansesenteret har etablert og utfører en rekke autoantistoffanalyser, også i samarbeid med Hormonlaboratoriet. Gendiagnostikk av polyendokrin svikt utføres i samarbeid med Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin. Vi arbeider med å forbedre diagnostikken og utvide repertoaret av autoantistoffanalyser. Målet er å utarbeide nasjonale retningslinjer.

Behandling og monitorering. Vi arbeider videre med å forbedre substitusjonsbehandlingen med kortisol og andre steroider og å utvikle nasjonale retningslinjer for behandling. Dette er nødvendig fordi få leger opparbeider tilstrekkelig erfaring med disse pasientene. Studier av ulike doseringsregimer, nye metoder for steroidtilførsel, utvikling av et behandlingsfølsomt livskvalitetsskjema, monitorering ved hjelp av spyttkortisol og identifisering av klinisk anvendbare markører på adekvat steroidbehandling pågår.

Addisons sykdom er ubehandlet en dødelig sykdom, mens korrekt behandlet har pasienten normale leveutsikter. God behandling og oppfølging av pasientene er avhengig av et kompetansesenter som kan arbeide med forskning av alle sider ved disse sykdommene, både i laboratoriet og ved sykesengen.

7 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Storstein A, Monstad SE, Nakkestad HL, Husebye ES, Vedeler CA
"Paraneoplastic antibodies against HuD detected by a sensitive radiobinding assay."
J Neurol. 2004;251(2):197-203

Myhre AG, Stray-Pedersen A, Spangen S, Eide E, Veimo D, Knappskog PM, Abrahamsen TG, Husebye ES
"Chronic mucocutaneous candidiasis and primary hypothyroidism in two families."
Eur J Pediatr. 2004;163(10):604-11

Blomhoff A, Lie BA, Myhre AG, Kemp EH, Weetman AP, Akselsen HE, Husebye ES, Undlien DE
"Polymorphisms in the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene region confer susceptibility to Addison's disease."
J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(7):3474-6

Söderbergh A, Myhre AG, Ekwall O, Gebre-Medhin G, Hedstrand H, Landgren E, Miettinen A, Eskelin P, Halonen M, Tuomi T, Gustafsson J, Husebye ES, Perheentupa J, Gylling M, Manns MP, Rorsman F, Kämpe O, Nilsson T
"Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I."
J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2):557-62

Bøe AS, Bredholt G, Knappskog PM, Storstein A, Vedeler CA, Husebye ES
"Pyridoxal phosphatase is a novel cancer autoantigen in the central nervous system."
Br J Cancer. 2004;91(8):1508-14

Sköldberg F, Rorsman F, Perheentupa J, Landin-Olsson M, Husebye ES, Gustafsson J, Kämpe O
"Analysis of antibody reactivity against cysteine sulfinic acid decarboxylase, a pyridoxal phosphate-dependent enzyme, in endocrine autoimmune disease."
J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(4):1636-40

Bøe AS, Bredholt G, Knappskog PM, Hjelmervik TO, Mellgren G, Winqvist O, Kämpe O, Husebye ES
"Autoantibodies against 21-hydroxylase and side-chain cleavage enzyme in autoimmune Addison's disease are mainly immunoglobulin G1."
Eur J Endocrinol. 2004;150(1):49-56

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Myhre AG
"Studies of autoimmune adrenocortical failure and polyendocrine syndromes"
Juni 2004

Strategisk satsing 911148:

Endokrinologi

Prosjektansvarlig: **Eystein Husebye** (eyhu@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen

Storsatsing på hormonsykdommer

Autoimmun primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom) er en modellsykdom for organ-spesifikk autoimmunitet og polyendokrine syndromer. Gode forskningsresultater har gitt muligheten til en målrettet innsats for å kartlegge årsaksforholdene. Vi vil benytte en multidisiplinær tilnærming bestående av genetikk, immunologi og pasientnær klinisk forskning.

Ved hjelp av et nasjonalt pasientregister og biobank som er verdens største, vil vi sammen med nasjonale og internasjonale partnere kartlegge årsaken til autoimmun binyrebarksvikt og strategier for sykdomsforebygging. Ny viten vil overføres til forbedret diagnostikk og behandling skreddersydd den enkelte pasients behov.

Primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom) er en modellsykdom for organ-spesifikk autoimmunitet og polyendokrine syndromer. I vår del av verden forårsakes Addisons sykdom i dag hovedsakelig av en autoimmun destruksjon av binyrebarken. Nøkkelenzymer i steroidhormon biosyntesen utgjør de viktigste målene for sirkulerende autoantistoffer, og hyppigst forekommende er autoantistoffer mot enzymet 21-hydroksylase. Målinger av slike autoantistoffer benyttes i dag i diagnostisk øyemed, men man har ikke kunnet påvise at slike autoantistoffer er direkte involvert i destruksjonen av binyrebarken.

Det er kjent at ved beslektede autoimmune sykdommer som type 1 diabetes og autoimmun skjoldbruskkjertelsvikt at autoreaktive T lymfocytter, rettet mot de samme enzymene som autoantistoffene, er hovedaktørene bak selve vevsdestruksjonen. Dette anses også å stemme for Addisons sykdom, men er lite undersøkt. Ved hjelp av musemodeller og pasienter med autoimmun binyrebarksvikt ønsker vi å undersøke egenskaper og funksjoner til autoreaktive T lymfocytter, mekanismene bak tap av toleranse mot eget vev og hvilke autoantigener som er involvert i initiering og/eller progresjon av sykdommen.

Ved hjelp av mikromatrise, sanntids polymerase kjedereaksjon vil en parallelt kartlegge genuttrykket hos pasienter for å generere hypoteser om hvilke gener som er involvert i sykdomsutviklingen. De genene som har endret uttrykk ved sykdom og de proteinene genene koder for vil bli studert nærmere for å kartlegge sykdomsårsakene ved hjelp av verdens største pasientregister og biobank på denne sykdommen.

Resultatene vil bidra til forståelse av årsakene til binyrebarksvikt, og vil kunne bidra til å forbedre diagnostikk og behandling. Denne kunnskapen er også nødvendig for å finne strategier for forebygging av binyrebarksvikt og relaterte sykdommer.

7 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Bøe AS, Bredholt G, Knappskog PM, Hjelmervik TO, Mellgren G, Winqvist O, Kämpe O, Husebye ES
"Autoantibodies against 21-hydroxylase and side-chain cleavage enzyme in autoimmune Addison's disease are mainly immunoglobulin G1."
Eur J Endocrinol. 2004;150(1):49-56

Sköldberg F, Rorsman F, Perheentupa J, Landin-Olsson M, Husebye ES, Gustafsson J, Kämpe O
"Analysis of antibody reactivity against cysteine sulfinic acid decarboxylase, a pyridoxal phosphate-dependent enzyme, in endocrine autoimmune disease."
J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(4):1636-40

Blomhoff A, Lie BA, Myhre AG, Kemp EH, Weetman AP, Akselsen HE, Huseby ES, Undlien DE
"Polymorphisms in the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene region confer susceptibility to Addison's disease."
J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(7):3474-6

Bøe AS, Bredholt G, Knappskog PM, Storstein A, Vedeler CA, Husebye ES
"Pyridoxal phosphatase is a novel cancer autoantigen in the central nervous system."
Br J Cancer. 2004;91(8):1508-14

Myhre AG, Stray-Pedersen A, Spangen S, Eide E, Veimo D, Knappskog PM, Abrahamsen TG, Husebye ES
"Chronic mucocutaneous candidiasis and primary hypothyroidism in two families."
Eur J Pediatr. 2004;163(10):604-11

Söderbergh A, Myhre AG, Ekwall O, Gebre-Medhin G, Hedstrand H, Landgren E, Miettinen A, Eskelin P, Halonen M, Tuomi T, Gustafsson J, Husebye ES, Perheentupa J, Gylling M, Manns MP, Rorsman F, Kämpe O, Nilsson T
"Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I."
J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2):557-62

Storstein A, Monstad SE, Nakkestad HL, Husebye ES, Vedeler CA
"Paraneoplastic antibodies against HuD detected by a sensitive radiobinding assay."
J Neurol. 2004;251(2):197-203

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Myhre AG
"Studies of autoimmune adrenocortical failure and polyendocrine syndromes"
Juni 2004

Forskningsprosjekt 911105:

Etablering av biobank for studier av ADHD hos voksne i Helseregion Vest

Prosjektansvarlig: **Jan Haavik** (jan.haavik@ibmb.uib.no), Universitetet i Bergen

ADHD ("hyperaktivitet") hos voksne

Hyperkinetisk lidelse ("attention deficit hyperactivity disorder", ADHD, tidligere også kalt minimal brain dysfunction, MBD) er en vanlig forekommende, men lite forstått tilstand. Denne tilstanden medfører store belastninger både for enkeltindivider og for samfunnet og det er et stort behov for ny kunnskap om årsaker, diagnostikk og behandling.

En antar at 3-6 % av alle skolebarn i Norge fyller kriteriene for diagnosen ADHD, og minst halvparten av disse pasientene har også symptomer i voksen alder. Det finnes sannsynligvis flere undergrupper av ADHD og årsakene til forstyrrelsene er sammensatte. En forskningsgruppe ved Universitetet i Bergen/Helse Vest ønsker å undersøke betydningen av miljøfaktorer og arvelige faktorer for utvikling av ADHD og beslektede tilstander.

Prosjektet startet våren 2004 med støtte fra Det regionale samarbeidsorganet for Helse Vest og prosjektet har så langt fulgt framdriftsplanen. I løpet av 2004 har vi etablert den nødvendige infrastruktur og startet med rekruttering av pasienter og kontrollpersoner. Innen utgangen av 2005 regner vi med å ha samlet inn blodprøver fra 500 pasienter og 500 kontrollpersoner og ha isolert DNA fra samtlige blodprøver.

Symptomprofil og sykehistorier vil bli kartlagt ved hjelp av skåringsskjema og utvalgte nevropsykologiske tester. Risikofaktorer i forbindelse med graviditet og fødsel for pasienter og kontrollpersoner vil bli analysert ved hjelp av data fra Medisinsk Fødselsregister. Dette vil gjøre det mulig å lage nærmere definerte undergrupper av pasienter som egner for videre analyser.

Vi vil senere gjennomføre genetiske assosiasjonsstudier og koplingsanalyser, samt proteinanalyser på subgrupper av pasienter med nærmere definerte "endofenotyper". Noen pasientgrupper vil også egne seg for videre undersøkelser ved hjelp av strukturell og funksjonell hjerneavbildning (MRI).

Forskningsresultatene vil ha direkte konsekvenser for diagnostikk og behandling av en stor og viktig pasientgruppe i vår helseregion og resten av verden. Psykiatriske lidelser har tradisjonelt fått lite oppmerksomhet og svært små forskningsressurser, men innen dette feltet foreligger det allerede betydelig forskningskompetanse innen Helseregion Vest og vi ønsker å videreutvikle denne kompetansen.

Forskningsgruppen er tverrfaglig sammensatt og samarbeider tett med andre forskningssentra i Europa og USA. Prosjektet er planlagt å vare fram til 2016 og det vil inkludere tverrfaglig forskeropplæring i regi av forskerskolen ved Bergen Mental Helse forskningscenter.

27 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Bruland O, Knappskog PM

"One-tube restriction enzyme digest and fluorescent labeling for restrictionendonuclease fingerprinting single-strand conformational polymorphism."

Biotechniques. 2004;37(6):906, 908, 910 passim

Hugdahl K, Gundersen H, Brekke C, Thomsen T, Rimol LM, Erslund L, Niemi J

"fMRI brain activation in a finnish family with specific language impairmentcompared with a normal control group."

J Speech Lang Hear Res. 2004;47(1):162-72

- Fasmer OB, Oedegaard KJ
 "[Migraine and psychiatric disorders]"
 Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(18):2350-3
- Hardoy MC, Carta MG, Catena M, Hardoy MJ, Cadeddu M, Dell'Osso L, Hugdahl K, Carpiniello B
 "Impairment in visual and spatial perception in schizophrenia and delusional disorder."
 Psychiatry Res. 2004;127(1-2):163-6
- Nydén A, Carlsson M, Carlsson A, Gillberg C
 "Interhemispheric transfer in high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders: a controlled pilot study."
 Dev Med Child Neurol. 2004;46(7):448-54
- Cederlund M, Gillberg C
 "One hundred males with Asperger syndrome: a clinical study of background and associated factors."
 Dev Med Child Neurol. 2004;46(10):652-60
- Sturm H, Fernell E, Gillberg C
 "Autism spectrum disorders in children with normal intellectual levels: associated impairments and subgroups."
 Dev Med Child Neurol. 2004;46(7):444-7
- Ilkjaer K, Kortegaard L, Hoerder K, Joergensen J, Kyvik K, Gillberg C
 "Personality disorders in a total population twin cohort with eating disorders."
 Compr Psychiatry. 2004;45(4):261-7
- Teigen K, Dao KK, McKinney JA, Gorren AC, Mayer B, Frøystein NA, Haavik J, Martinez A
 "Tetrahydrobiopterin binding to aromatic amino acid hydroxylases. Ligand recognition and specificity."
 J Med Chem. 2004;47(24):5962-71
- Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, Faries DE, Zhang S, Biederman J
 "Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study."
 J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004;43(7):896-904
- Elgen I, Lundervold AJ, Sommerfelt K
 "Aspects of inattention in low birth weight children."
 Pediatr Neurol. 2004;30(2):92-8
- Hugdahl K, Ek M, Takio F, Rintee T, Tuomainen J, Haarala C, Hämäläinen H
 "Blind individuals show enhanced perceptual and attentional sensitivity for identification of speech sounds."
 Brain Res Cogn Brain Res. 2004;19(1):28-32
- Løberg EM, Jørgensen HA, Hugdahl K
 "Dichotic listening in schizophrenic patients: effects of previous vs. ongoing auditory hallucinations."
 Psychiatry Res. 2004;128(2):167-74
- Viggedal G, Carlsson G, Hugdahl K
 "Language asymmetry and auditory attention in young adulthood after being born small-for-gestational age or with cardio-pulmonary resuscitation at birth."
 Neuropsychol Dev Cogn C Child Neuropsychol. 2004;10(3):195-200
- Thomsen T, Specht K, Hammar A, Nytingnes J, Ersland L, Hugdahl K
 "Brain localization of attentional control in different age groups by combining functional and structural MRI."
 Neuroimage. 2004;22(2):912-9
- Rund BR, Egeland J, Sundet K, Asbjørnsen A, Hugdahl K, Landrø NI, Lund A, Roness A, Stordal KI
 "Early visual information processing in schizophrenia compared to recurrent depression."
 Schizophr Res. 2004;68(2-3):111-8
- Stordal KI, Lundervold AJ, Egeland J, Mykletun A, Asbjørnsen A, Landrø NI, Roness A, Rund BR, Sundet K, Oedegaard KJ, Lund A
 "Impairment across executive functions in recurrent major depression."
 Nord J Psychiatry. 2004;58(1):41-7
- Kleppe R, Haavik J
 "Different stabilities and denaturation pathways for structurally related aromatic amino acid hydroxylases."
 FEBS Lett. 2004;565(1-3):155-9
- Stahlberg O, Soderstrom H, Rastam M, Gillberg C
 "Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders."
 J Neural Transm. 2004;111(7):891-902

- Myhre AG, Stray-Pedersen A, Spangen S, Eide E, Veimo D, Knappskog PM, Abrahamsen TG, Husebye ES
 "Chronic mucocutaneous candidiasis and primary hypothyroidism in two families."
 Eur J Pediatr. 2004;163(10):604-11
- Thomsen T, Rimol LM, Erslund L, Hugdahl K
 "Dichotic listening reveals functional specificity in prefrontal cortex: an fMRI study."
 Neuroimage. 2004;21(1):211-8
- McKinney J, Knappskog PM, Pereira J, Ekern T, Toska K, Kuitert BB, Levine D, Gronenborn AM, Martinez A, Haavik J
 "Expression and purification of human tryptophan hydroxylase from Escherichiacoli and Pichia pastoris."
 Protein Expr Purif. 2004;33(2):185-94
- Hugdahl K, Rund BR, Lund A, Asbjørnsen A, Egeland J, Erslund L, Landrø NI, Roness A, Stordal KI, Sundet K, Thomsen T
 "Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression."
 Am J Psychiatry. 2004;161(2):286-93
- Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Zuddas A, Becker K, Bouvard M, Fagan J, Gadoros J, Harpin V, Hazell P, Johnson M, Lerman-Sagie T, Soutullo CA, Wolanczyk T, Zeiner P, Fouche DS, Krikke-Workel J, Zhang S, Michelson D, Stomoxetine International Study Group
 "A prospective, multicenter, open-label assessment of atomoxetine in non-NorthAmerican children and adolescents with ADHD."
 Eur Child Adolesc Psychiatry. 2004;13(4):249-57
- Bøe AS, Bredholt G, Knappskog PM, Storstein A, Vedeler CA, Husebye ES
 "Pyridoxal phosphatase is a novel cancer autoantigen in the central nervous system."
 Br J Cancer. 2004;91(8):1508-14
- Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjö B, Söderström H, Råstam M, Johnson M, Rothenberger A, Niklasson L
 "Co-existing disorders in ADHD -- implications for diagnosis and intervention."
 Eur Child Adolesc Psychiatry. 2004;13 Suppl 1:180-92
- Pallesen S, Johnsen BH, Hansen A, Eid J, Thayer JF, Olsen T, Hugdahl K
 "Sleep deprivation and hemispheric asymmetry for facial recognition reaction time and accuracy."
 Percept Mot Skills. 2004;98(3 Pt 2):1305-14

Forskerutdanning 911070:

Molekylære mekanismer og stamcellemarkører ved kreft i bukspyttkjertelen

Prosjektansvarlig: **Heike Immervoll** (hkim@helse-bergen.no), Helse Bergen

Molekylære mekanismer ved kreft i bukspyttkjertelen

Svulster i bukspyttkjertelen forårsaker årlig 5-600 dødsfall i Norge. Hensikten med dette prosjektet er å fremskaffe mer kunnskap om de molekylære mekanismene bak denne sykdommen med tanke på at dette på sikt kan bidra til å bedre diagnostikk og behandling.

Svulst i bukspyttkjertelen (pankreas) er en fryktet kreftsykdom. Den vanligste typen, kalt ductalt adenokarsinom, er svært alvorlig. Mange pasienter kommer sent til behandling og leveutsiktene er dårlige, selv hos dem som kan opereres. Sykdommen er på tolvte plass når det gjelder krefthyppighet i Norge, men på grunn av alvorlighetsgraden er den på femte plass som årsak til at mennesker dør av kreft her i landet. Flere genetiske forandringer er påvist ved pankreaskreft, men hittil har denne kunnskapen ikke ført til gevinster i form av mer treffsikker diagnostikk eller mer effektiv behandling.

Målet med dette prosjektet er å undersøke om en kan knytte nye molekylære markører til pankreaskreft. Slike markører kan være både mutasjoner i arvestoffet og bestemte proteiner som arvestoffet koder for, og de skal brukes til studier av svulstenes vekst og differensiering. Hensikten er å fremskaffe mer kunnskap om mekanismene bak pankreaskreft med tanke på bedret diagnostikk og behandling i fremtiden. Prosjektets ene hoveddel vil inkludere oppbygging av et referansemateriale av pankreassvulster fra kasus operert ved Kirurgisk avdeling og diagnostisert ved Avdeling for patologi, Gades institutt gjennom de siste fem årene. Dette materialet vil bli studert med hensyn til forekomst av mutasjoner i gener som man antar er involvert i kontroll av celledelingen. Også proteiner som kjennetegner stamceller og/eller er uttrykt under fosterutviklingen, vil bli analysert. I prosjektets andre hoveddel vil små biter av pasientsvulster bli dyrket i kultur og undersøkt for tilsvarende markører som referansematerialet. Denne delen av prosjektet omfatter dessuten forsøk på å transplantere pankreassvulstene over i rotter, slik at man får etablert en dyremodell for videre molekylære studier av sykdommen.

Betydningen av foreldreegenskaper på utfall av psykoterapi med barn og ungdom

Prosjektansvarlig: **Pravin Israel** (pravin@uib.no), Rogaland psykiatriske sjukehus, Postboks 1163 Hillevåg, 4095 Stavanger.

Foreldrerollen i behandling av barn og ungdom

Terapeuter har utstrakt kontakt med foreldre av barn og ungdom som er henvist til psykiatrien. Imidlertid vet vi lite av omfanget av foreldrenes deltakelse og om hvilke faktorer som påvirker deres deltakelse i poliklinisk behandling av barn og ungdom.

I en undersøkelse ved Ungdomspsykiatrisk Poliklinikk i Stavanger var terapeutene bedt om å kartlegge kontakten med foreldrene av ungdom i poliklinisk behandling. Åtte terapeuter registrerte all kontakt med foreldrene av 99 ungdom over en tre-måneders periode. Hensikten med kartleggingen var å beskrive omfanget av kontakt med foreldrene og utforske eventuell sammenheng mellom ungdommens alder, kjønn og kontakt med foreldrene. Imidlertid var det usikkert om resultatene kunne generaliseres til barn og ungdom som henvises til BUP. Derfor ble en annen undersøkelse innledet med grunnlag i data fra BUPdata-registeret (felles dataregister for barn og ungdom henvist til psykiatrien). Totalt var det 30, 914 barn i BUPdata-register for 2002 og 2,960 barn var inkludert i undersøkelsen.

Generelt hadde terapeutene like mange konsultasjoner med foreldre som med barnet (0-18 år). Imidlertid var barnets alder et viktig kjennetegn for hvor mye foreldrekontakt man kunne forvente å ha. Terapeuter hadde betydelig mer kontakt med yngre barn (0-12 år) enn med eldre barn (13-18 år). Det var stadig mindre kontakt med foreldre i takt med barnets økende alder. Det var også en forskjell mellom antall konsultasjoner med foreldre av gutter og jenter. Det var mer foreldre konsultasjoner for behandling av gutter enn jenter. Dette kan ha sammenheng med at gutter henvises for bestemte problemområder enn jenter. Data fra den andre undersøkelsen bekreftet at terapeutene hadde mer kontakt med foreldre av barn med eksternaliserende problemer (for eksempel, atferdsproblemer, utagering og ADHD) enn barn med internaliserende problemer (som depresjon, angst og lignende).

På et overordnet plan viser resultatene at omfanget av foreldrenes deltakelse er i tråd med det som forventes i psykiatrien – mer foreldre deltakelse i behandling av mindre barn og mindre i behandling av større barn. Imidlertid hvis man ser på foreldrenes deltakelse basert på barnets problemområde er resultatene oppsiktsvekkende. Riktignok har barn med eksternaliserende problemer en forstyrrende effekt på familien og miljøet og det er stor oppmerksomhet viet til familiebasert behandling av eksternaliserende problemer. Men selv om symptomer hos barn med internaliserende problemer er mindre synlig er konsekvensen av lidelsen minst like ødeleggende for både barnet og familien. Det er en internasjonal bevisstgjøring og satsing på virksomme behandlingsmetoder jfr., familiebasert intervensjon for barn med depresjoner og angst problemer. Det er flere forskningsstudier som har dokumentert god og langvarig effekt av familiebaserte intervensjoner for behandling av internaliserende problemer. På det organisatoriske plan opptrappingsplan for barn og ungdomspsykiatrien satser på utbygging av poliklinikker. Dette er noe som kan åpne for flere henvisninger av barn som tidligere ikke kom gjennom til psykiatrien - nemlig barn med internaliserende problemer. Dermed er det viktig å være i forkant og prioritere utvikling av kompetanse innenfor behandlingsmetoder vis á vis familiebaserte intervensjoner for barn med internaliserende problemer også.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Israel P, Hove Thomsen P, Langeveld JH, Stormark KM
"Parental engagement in psychotherapy with adolescents: a preliminary study."
Nord J Psychiatry. 2004;58(2):133-8

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Israel P, Thomsen PH, Langeveld JH, Stormark KM

"Differential Engagement of Mothers and Fathers in Clinic-based Treatment of Children and Adolescents: The Role of Family Factors"

35th Annual Meeting of the Society for Psychotherapy Research -Rome 2004

Israel,P

"Therapist Perspectives on Parental Involvement in Psychotherapy of Children and Adolescents"

35th Annual Meeting of the Society for Psychotherapy Research -Rome 2004

Forskningsprosjekt 911118:

Etterundersøkelse av bekkenreservoar etter operasjon for ulcerøs colitt og FAP, med spesiell vekt på eventuelle genetiske forandringer i slimhinne

Prosjektansvarlig: **Knut B. Iversen** (knut.iversen@haraldsplass.no), Haraldsplass diakonale sykehus

Etterundersøkelse av pasienter som har fått bekkenreservoar,

Resultater etter anlagt bekkenreservoar med hensyn både til funksjon og livskvalitet. Det er kjent at ikke alle som har anlagt "neorectum" har tilfredsstillende resultater. En del har recidiverende infeksjoner, uten at vi kjenner årsakene til dette. Vi vil med vår undersøkelse se om vi kan komme nærmere en forståelse av disse problemene.

Familiær adenomatøs polyppose er en arvelig sykdom med en rekke polypper i tykktarm, og av og til i andre deler av mage-tarmtractus. Det er kjent at alle med FAP utvikler kreft i tykktarm innen 40 års alder dersom de ikke følges opp og blir operert. Ulcerøs colitt er en inflammatorisk tarmsykdom som av og til trenger operasjon i form av å få fjernet tykktarmen. Begge disse tilstandene får anlagt et bekkenreservoar, og noen utlagt tarm. Resultatene med hensyn til funksjon og livskvalitet varierer, og det er dette vi vil se på hos de pasientene som er operert ved HUS fra 1990. Tilsammen 144 pasienter ble innkalt til etterundersøkelse ved kirurgisk poliklinikk ved HUS. Det ble en samtale om livskvalitet, hvor skjema ST 36 ble brukt. De fleste gjennomgikk også en undersøkelse av reservoaret i form av rectoskopi (kikkertundersøkelse). Ved denne undersøkelsen ble det tatt avføringsprøver og vevsprøver. Vevsprøvene ble frosset ned med tanke på senere analyser. Avføringsprøvene ble delvis analysert der og da med tanke på en spesiell bakterie (*Helicobacter pylori*). Dels ble også avføringsprøvene også frosset ned med tanke på dels analyse av Calprotectin, dels *Helicobacter pylori*. Det viser seg at de som får infeksjoner i reservoaret som oftest har nytte av de samme typer antibiotika som brukes for denne bakterien i magesekken. Er det noen sammenheng? Vevsprøvene er tenkt å analyseres med tanke på genetiske forandringer for å se om de som har hyppige infeksjoner har endret cellenes genetiske materiale, evt. om det er generelle endringer i neorectum. Analysearbeidet er delvis i gang.

Forskningsprosjekt 911033:

Behandling av renal hypertensjon med tetradecylthioacetic syre (TTA)

Prosjektansvarlig: **Bjarne M. Iversen** (bjarne.iversen@med.uib.no), Universitetet i Bergen

Behandling av renal hypertensjon med tetradecylthioacetic syre (TTA).

Nyresykdom medfører ofte høyt blodtrykk. Årsaken kan være manglende evne til å skille ut vann og salt samt med økt produksjon av renin som er et hormon som spaltes til angiotensin II.

Nyresykdom medfører ofte høyt blodtrykk. Årsaken kan være manglende evne til å skille ut vann og salt samt med økt produksjon av renin som er et hormon som spaltes til angiotensin II. Dette proteinet fører til at de små blodårene trekker seg sammen og hjerte må arbeide mot en større motstand. Hensikten med vår forskning har vært å studere hypertensjon og nyreskade fra flere hold. For det første har vi undersøkt mekanismer som er involvert i nyreskade generelt, for det andre har vi undersøkt hvordan reseptorene for angiotensin II i hypertensive nyrer reguleres og for det tredje har vi sett på mekanismer involvert i den blodtrykksenkende effekt av TTA. I et av arbeidene har vi vist at trykkvariasjoner er av stor betydning for utvikling av hypertensiv nyreskade. Det høye trykket er skadelig i seg selv men trykkvariasjoner skader indre del av nyrebarken i betydelig grad. Stabilt blodtrykk har derfor en betydelig beskyttende effekt på nyreskaden.

Vi har også funnet at reseptoren for angiotensin II ikke nedreguleres ved renal betinget hypertensjon og defekten kan da skyldes en unormal intracellulær signaloverføring.

I våre arbeider har vi også testet en fettsyre som er forandret ved at et svovelatom er satt inn i fettsyrekjeden som erstatning for et kullatom. Denne fettsyren benevnes tetradecylthioacetic syre (TTA). Vi har testet TTA på rotter med høyt blodtrykk som skyldes nyreskade. TTA reduserer blodtrykket hos rotter med renal hypertensjon samtidig med at mengden fettstoffer i blodet reduseres. Dette er en meget gunstig kombinasjon fordi pasienter med renal betinget hypertensjon har ofte ugunstige fettprofil i blodet. Våre arbeider har tatt sikte på å kartlegge mekanismer hvordan blodtrykket normaliseres under TTA behandling. De siste resultatene indikerer at TTA reduserer det genetiske signal for reninproduksjon i renin produserende celler og dermed fører TTA til mindre produksjon av angiotensin II som induserer det høyt blodtrykket.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Ofstad J, Iversen BM
"Glomerular and tubular damage in normotensive and hypertensive rats."
Am J Physiol Renal Physiol. 2004

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Bivol LM, Vågnes Ø, Iversen BM
"The renal vascular response to ANG II injection is reduced in the non-clipped kidney of two-kidney, one clip hypertension"
Am J Physiol, in press.

3 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Vågnes ØB: "Studies of renal vasopressin (V <ind>1a) receptors in spontaneously hypertensive rats", Oktober 2004

Christiansen REF: "Studies of the kidney in early and late hypertension", Desember 2004

Vikse BE: "Risk factors in development and progression of renal disease", Desember 2004

Forskningsprosjekt 911100:

Cytokiner i vaskulær/interstitiel inflammasjon (Locus for sirkulasjonsforskning).

Prosjektansvarlig: **Bjarne M. Iversen** (bjarne.iversen@med.uib.no), Universitetet i Bergen

Cytokiner ved vaskulær/interstitiel inflammasjon

Ved betennelsesreaksjoner i ulike organ blir det frigjort en rekke små proteiner som påvirker selve betennelsesprosessen. Disse stoffene benevnes cytokiner og er av sentralbetydning i regulering av en betennelse i alle vev.

Ved betennelsesreaksjoner i ulike organ blir det frigjort en rekke små proteiner som påvirker selve betennelsesprosessen. Disse stoffene benevnes cytokiner og er av sentral betydning i regulering av en betennelse i alle vev. Dersom betennelsen holdes ved like kan denne reaksjonen føre til ombygging av vevet og dermed blir funksjonen til organet endret. Reaksjonsmønsteret er i prinsippet lik for alle organ selv om den funksjonelle betydning er ulik. I vårt arbeid har fire grupper slått seg sammen i en felles metodedel og dette gir grunnlag for et samarbeid over flere fagfelt.

Arbeidet har konsentrert seg om a) høyt blodtrykk og immunologiske nyre skader, b) betennelsesreaksjoner i underhud, c) betennelse i munnhulen og tannrøttene, d) forandringer i hjertemuskel ved nedsatt blodgjennomstrømming.

I studiet av høyt blodtrykk finner man at høye blodtrykket starter en betennelsesreaksjon i interstitiet av nyren og et cytokin, transforming growth factor α ; øker i betydelig grad og bindevev som normalt ikke er tilstede, øker. Et annet cytokin, insulin growth factor blir derimot nedregulert. Samspillet mellom de ulike cytokiner ser dermed ut til å spille en rolle. I tillegg har vi klart å samle lymfe fra nyren, og kan dermed studere cytokiner fra interstitiet direkte.

I studiet av betennelsesreaksjoner fra underhud har man studert konsentrasjonen av cytokiner i blod og observert hvordan denne varierer. Ved bruk av sentrifugeringsteknikk av vev har de vist at vevskonsentrasjonen av flere cytokiner er mangedoblet og har et tidsforløp for frisettning som er svært forskjellig fra det som er observert i plasma.

Gruppen som arbeider med vev fra munnhulen har sett på betydningen av nervefunksjon og betennelsesreaksjoner. De har funnet at frisettning av cytokiner fra nervevev endrer betennelsesprosessen og man får innvandring av celler som produserer antistoff.

En annen gruppe har arbeidet med mikrovaskulær væskebalanse i forbindelse med bruk av hjerte-lunge maskin og redusert kroppstemperatur. Lav temperatur endrer væskebalansen med overgang av væske fra blod til det interstitielle rom. Som resultat sees regelmessig at hjertekirurgi med bruk av hjertelungemaskin og lav temperatur fører til endringer i hjerte, hjerne og lungefunksjon.

19 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Rosengren BI, Rippe B, Tenstad O, Wiig H

"Acute peritoneal dialysis in rats results in a marked reduction of interstitialcolloid osmotic pressure."

J Am Soc Nephrol. 2004;15(12):3111-6

Stuhr LE, Iversen VV, Straume O, Maehle BO, Reed RK

"Hyperbaric oxygen alone or combined with 5-FU attenuates growth of DMBA-induced rat mammary tumors."

Cancer Lett. 2004;210(1):35-40

Markhus CE, Wiig H

"Isolation of interstitial fluid from skeletal muscle and subcutis in mice using a wick method."

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287(5):H2085-90

Nedrebø T, Reed RK, Jonsson R, Berg A, Wiig H

"Differential cytokine response in interstitial fluid in skin and serum during experimental inflammation in rats."

J Physiol. 2004;556(Pt 1):193-202

Uutela M, Wirzenius M, Paavonen K, Rajantie I, He Y, Karpanen T, Lohela M, Wiig H, Salven P, Pajusola K, Eriksson U, Alitalo K

"PDGF-D induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis."
Blood. 2004;104(10):3198-204

Roald AB, Aukland K, Tenstad O
"Tubular absorption of filtered cystatin-C in the rat kidney."
Exp Physiol. 2004;89(6):701-7

Brønstad A, Reed RK, Berg A
"Effect of the cytoskeletal fixation agent phalloidin on transcapillary albumin transport and interstitial fluid pressure following subdermal prostaglandin E1 administration in the rat."
Acta Physiol Scand. 2004;180(2):125-32

Roald AB, Tenstad O, Aukland K
"The effect of AVP-V receptor stimulation on local GFR in the rat kidney."
Acta Physiol Scand. 2004;182(2):197-204

Farstad M, Heltne JK, Rynning SE, Onarheim H, Mongstad A, Eliassen F, Husby P
"Can the use of methylprednisolone, vitamin C, or alpha-trinisolol prevent cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets?"
J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127(2):525-34

Nedrebø T, Karlsen TV, Salvesen GS, Reed RK
"A novel function of insulin in rat dermis."
J Physiol. 2004;559(Pt 2):583-91

Ersvaer E, Bertelsen LT, Espenes LC, Bredholt T, Bøe SO, Iversen BM, Bruserud Ø, Ulvestad E, Gjertsen BT
"Characterization of ribosomal P autoantibodies in relation to cell destruction and autoimmune disease."
Scand J Immunol. 2004;60(1-2):189-98

Hansen FH, Vagnes OB, Iversen BM
"Enhanced response to arginine vasopressin (AVP) in the interlobular artery (ILA) from the spontaneously hypertensive rat (SHR)."
Am J Physiol Renal Physiol. 2004

Brønstad A, Berg A, Reed RK
"Effects of the taxanes paclitaxel and docetaxel on edema formation and interstitial fluid pressure."
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287(2):H963-8

Strømmen K, Stormark TA, Iversen BM, Matre K
"Volume estimation of small phantoms and rat kidneys using three-dimensional ultrasonography and a position sensor."
Ultrasound Med Biol. 2004;30(9):1109-17

Christiansen RE, Tenstad O, Leh S, Iversen BM
"Glomerular charge selectivity is impaired in hypertensive nephropathy."
Nephrol Dial Transplant. 2004;19(5):1083-91

Wiig H, Berggreen E, Borge BA, Iversen PO
"Demonstration of altered signaling responses in bone marrow extracellular fluid during increased hematopoiesis in rats using a centrifugation method."
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;286(5):H2028-34

Vågenes B ØB, Hansen FH, Christiansen RE, Gjerstad C, Iversen BM
"Age-dependent regulation of vasopressin V1a receptors in preglomerular vessels from the spontaneously hypertensive rat."
Am J Physiol Renal Physiol. 2004;286(5):F997-1003

Bakoush O, Tencer J, Torffvit O, Tenstad O, Skogvall I, Rippe B
"Increased glomerular albumin permeability in old spontaneously hypertensive rats."
Nephrol Dial Transplant. 2004;19(7):1724-31

Ofstad J, Iversen BM
"Glomerular and tubular damage in normotensive and hypertensive rats."
Am J Physiol Renal Physiol. 2004

7 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Bivol LM, Vågenes Ø, Iversen BM
"The renal vascular response to ANG II injection is reduced in the non-clipped kidney of two-kidney, one clip hypertension"
Am J Physiol, in press.

Vikse BE, Vollset SE, TEII GS, Refsum H, Iversen BM
"Distribution and determinants of serum creatinine in the general population: the Hordaland Health Study"

Scand J Clin Lab Invest, 2004; 64:1-14

Bletsa A, Heyeraas KJ, Haug SR, Berggreen E

"IL-1 alpha and TNF-alpha expression in rat periapical lesions and dental pulp after unilateral sympathectomy"
Neuroimmunomodulation, 2004;11(6):376-384

Csillag M, Berggreen E, Fristad I, Haug SR, Heyeraas KJ

"Effect of electrical tooth stimulation and blood flow and immunocompetent cells in rat dental pulp after sympathectomy"
Acta Odontol Scand, 2004; 62. In press.

Wiig H, Gyenge CC, Tenstad O

"The contribution of sterical and electrostatistical factors on distribution of macromolecules in the interstitial space"
Physiology News, 2004;56:29-30

Leh Sabine

"Sabine Leh fikk prisen for beste foredrag ved Den norske patolog forenings årsmøte 2004"
Jfr. Tidsskrift for den norske lægeforening no. 2 (125), 7. januar 2005; 203

Borge Bengt

"Bengt Borge fikk pris for beste poster v/ International Conference on Microdialysis"
Wien, Juni 2004

5 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Vikse BE

"Risk factors for development and progression of renal disease".
Desember 2004

Christiansen REF

"Studies of the kidney in early and late hypertension".
Desember 2004

Vågnes ØB

"Studies of Renal Vasopressin (V1a) receptors in spontaneously hypertensive rats."
Oktober 2004

Brønstad A

"Interstitial fluid pressure and transcapillary fluid and solute flux in acute inflammation : modulation by cytoskeletal fixation"
Juni 2004

Nedrebø T

"The effect of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β on interstitial fluid pressure and microvascular exchange in acute inflammation"
November 2004

POST-TIPS. Langtidseffekt av VUP-forkortelse i TIPS-studien.

Prosjektansvarlig: **Inge Joa** (ijo@sir.no), Skadbergveien 13, 4050 Sola.

POST-TIPS. Langtidseffekt av VUP-forkortelse i TIPS-studien

Vi vet at psykose kan oppdages tidlig, men hvilke faktorer er nødvendige for at dette skal oppnås? I TIPS-II studien ser vi på viktigheten av informasjon mot den generelle befolkning for å oppnå tidlig oppdagelse av psykose.

TIPS (1997-2000)(tidlig oppdagelse av psykose)-prosjektet har vist at det er mulig å oppdage psykose svært tidlig i sykdomsforløpet. Varighet av ubehandlet psykose (VUP) ble i TIPS-studien redusert fra 26 til 4,5 uker. TIPS ble avsluttet i 2000, i tiden etterpå har vi ved Stavanger Universitetssykehus etablert lav-terskel tidlig oppdagelsesteam som en integrert del av akuttjenesten, men vi har ikke hatt midler til å annonsere for prosjektet slik vi gjorde i utstrakt grad i TIPS-prosjektet. Vi har derfor fått mulighet til å forske på om det er etableringen av tidlig oppdagelsesteam i seg selv som er årsak til at VUP ble forkortet, eller om bruk av informasjonskampanjer er en nødvendig del av et slikt arbeid. I TIPS-II holdes alle sider av studien lik TIPS-prosjektet - pasienter med første gangs ikke-affektiv psykose i alderen 15-65 som bor i midt-sektor i Stavanger blir inkludert. Disse blir utredet med et bredt batteri av intervjuer som ser på symptomprofil, diagnose, premorbid funksjon, nevropsykologisk funksjon etc. Pasientene som inkluderes følges opp med re-evalueringer ved tidspunkt for 3-måneder, 1,2 og 5 år. Også behandlingen er den samme som i TIPS (støttepreget individuell samtaleterapi, familie-arbeid og antipsykotisk medikasjon). Eneste forskjell er at man ikke lenger har muligheter til å ha informasjonsarbeid mot allmennheten, skolene og primærhelsetjenesten. Per medio januar 2005 er 82 pasienter inkludert, 300 er utredet. Foreløpige analyser viser at VUP øker, gjennomsnittsverdi ligger nå rundt 16 uker (median). Vi ser m.a.o. at opplysningskampanjer som gjentas med regelmessige intervall, er nødvendige for at tidlig intervensjon skal ha langvarig effekt.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Joa, Inge

"TIPS-II; Is intensive information campaigns an important component in the early detection of first-episode psychosis and for the reduction of dup+"

Scizophrenia research. Vol.70. No.1, Supplement, September 2004. page 136

Forskningsprosjekt 911018:

Kronisk inflammasjon

Prosjektansvarlig: **Roland Jonsson** (roland.jonsson@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

Sjögrens syndrom - en kronisk sykdom

Sjögrens syndrom ær en vanlig men underdiagnostisert reumatisk sykdom som møter på store utfordringer i diagnostikken. Mange symptomer er uspesifike, og derfor er behovet av forbedret diagnostikk klart til stede.

Patogenesen ved flere immunmedierte sykdomstilstander/inflammasjoner er som regel meget komplekse. En global analyse av utrykte gener representerer en angrepsmåte, men må i første rekke sees som en screening for å identifisere gener som det er verdt å undersøke nærmere med ulike metoder.

Mekanismene som sørger for toleranse overfor kroppens egne molekyler fungerer vanligvis etter hensikten. I tillegg vil svært få egne peptider presenteres for T celler i konsentrasjoner som muliggjør aktivering. Teoretisk skulle dette tilsi at relativt få peptider noensinne har muligheten for å indusere autoreaktivitet, hvilket igjen innebærer at antallet autoimmune sykdommer er begrenset. Imidlertid er 5-7 % av menneskeheten affisert av autoimmune sykdommer i en eller annen form. I mange tilfeller er dette kroniske sykdommer med alvorlig svekkelse av funksjonsevne og livskvalitet.

Sentrale aktører i en inflammasjon/immunreaksjon er antigenet, men også cytokiner, kemokiner og andre signalstoffer. Hær er det aktuelt å forsøke å påvirke toleransen som er brutt mot eget vev ved autoimmun sykdom. Dette har vært meget fremgangsrikt i modellstudier men har ikke frem til nå vært helt vellykket hos mennesket.

Bruk av multippel cytokinanalyse (Multiplex®) for å studere om danning av flowchart basert på måleresultater fra mange cytokiner kan gi sikker diagnostikk. Her peker Sjögrens syndrom seg ut som en naturlig modellsykdom og en pilotstudie er allerede publisert. Videre vil en hær kunne vurdere sykdomsaktivitet og effekt av behandling.

Vi vil fortsette våre studier mht. arvelighet av Sjögrens syndrom. Funn i forbindelse med denne forskningen vil åpenbart også gi mulighet for nøyaktig diagnostikk, eventuelt undergruppering av sykdommen.

8 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Szodoray P, Jellestad S, Alex P, Zhou T, Wilson PC, Centola M, Brun JG, Jonsson R
"Programmed cell death of peripheral blood B cells determined by laser scanningcytometry in Sjögren's syndrome with a special emphasis on BAFF."
J Clin Immunol. 2004;24(6):600-11

Jarvis N, Dozmorov I, Jiang K, Frank Barton, Szodoray P, Alex P, Centola M
"Novel approaches to gene expression analysis of active polyarticular juvenilerheumatoid arthritis."
Arthritis Res Ther. 2004;6(1):R15-R32

Jonsson MK, Wahren B
"Sexually transmitted herpes simplex viruses."
Scand J Infect Dis. 2004;36(2):93-101

Szodoray P, Alex P, Dandapani V, Nakken B, Pesina J, Kim X, Wallis GL, Wilson PC, Jonsson R, Centola M
"Apoptotic effect of rituximab on peripheral blood B cells in rheumatoid arthritis."
Scand J Immunol. 2004;60(1-2):209-18

Nedrebø T, Reed RK, Jonsson R, Berg A, Wiig H
"Differential cytokine response in interstitial fluid in skin and serum during experimental inflammation in rats."

J Physiol. 2004;556(Pt 1):193-202

Gao J, Cha S, Jonsson R, Opalko J, Peck AB

"Detection of anti-type 3 muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in the sera of Sjögren's syndrome patients by use of a transfected cell line assay."

Arthritis Rheum. 2004;50(8):2615-21

Szodoray P, Alex P, Brun JG, Centola M, Jonsson R

"Circulating cytokines in primary Sjögren's syndrome determined by a multiplex cytokine array system."

Scand J Immunol. 2004;59(6):592-9

Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P

"Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immuneresponse to inactivated and live, attenuated influenza vaccines."

Scand J Immunol. 2004;59(1):1-15

6 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Delaleu N, Jonsson MV, Jonsson R.

"Disease mechanisms of Sjögren's syndrome."

Drug Discov Today 1:329-336, 2004.

Holen E, Jonsson R.

"Dietary nucleotides and intestinal cell lines. I. Modulation of growth."

Nutrition Res 24:197-207, 2004.

Jonsson R.

"Germinal Centres in Sjögren's syndrome."

Proceedings APLAR 2004 pp. 54-56, 2004. MediMedia, Korea. www.aplar2004.com

Jonsson R.

"Tableau clinique et biologique et approche thérapeutique du syndrome de Sjögren."

Quintessence du congrès 2004, Association dentaire française (ADF), pp. 30-32, 2004. ISSN: 1274-8293.

Jonsson R, Bowman S, Gordon TP.

"Sjögren's syndrome."

In: Arthritis and Allied Conditions - A Textbook of Rheumatology, Koopman WJ & Moreland LW, eds. 15th Edit. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, pp: 1681-1705.

Madhun A, Cox R, Haaheim LR, Jonsson R, Brokstad KA.

"The kinetics of the systemic and local immune response to parenteral influenza vaccination."

In: Options for the control of influenza V. International Congress Series 1263 (2004) 515-518.

2 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Salomonsson S

"The role of Ro52 autoantibodies in congenital heart block"

Mai 2004

Nedrebø T

"The effect of tumor necrosis factor- α and interleukin- β on interstitial fluid pressure and microvascular exchange in acute inflammation"

November 2004

Forskningsprosjekt 911012:

The application of DNA microarray technology for the diagnosis and subclassification of acute myeloid leukemia: the development of new diagnostic tools as a basis for risk-adapted therapeutic strategies

Prosjektansvarlig: **Karl-Henning Kalland** (kalland@vir.uib.no), Universitetet i Bergen

Genregulering ved akutt myelogen leukemi (AML)

Feilregulering av gener i kvite blodceller kan gi leukemi. Ulike kombinasjonar av feilregulering av menneskets 35000 gener gir leukemi med ulik prognose og respons på behandling. DNA mikromatriser, sanntids-PCR og bioinformatikk er tatt i bruk for å kartlegge i detalj dei gener som er feilregulerte og konsekvensen for behandling og sjukdomsforløp.

Akutt myelogen leukemi (AML) er ein aggressiv sjukdom. Sjølv med den mest intensive cellegiftbehandling blir mindre enn 50 % av pasientane friske frå sjukdommen. Feilregulering av gener i kvite blodceller kan gi opphav til leukemi. Mennesket har om lag 35000 ulike gener. Forskjellige kombinasjonar av feilregulerte gener gir akutt myelogen leukemi med forskjellig prognose og forskjellig respons på behandling. Dette forskningsprosjektet har tatt i bruk ny teknologi som DNA mikromatriser og sanntids-PCR for å kartlegge i detalj dei gener som er feilregulerte og i kva grad der er feilregulering av gener i leukemiceller. Bioinformatiske dataprogram kan identifisere genetisk feilregulering som er kobla til behandlingssvikt eller forventa forløp av sjukdomen. Det er store og kompliserte datamengder som skal behandlast i dette prosjektet. Ein tett samarbeidskonstellasjon mellom hematologar (leger som er spesialistar på blodsjukdommar), immunologar, molekylærbiologar og bioinformatisk ekspertise er derfor etablert. Med dette teamet og dei nye metoder for genprofilering er der utsikter til ein betre basis for presis og individuell behandling av den enkelte pasient.

Både mikromatriseteknologien og sanntids PCR-teknologi er perfektjonert i dette prosjektet. Ved bruk av glasbrikker med inntil 44000 genfragment (DNA oligonukleotidar) kan nivået på genuttrykket for kvart enkelt av dei aller fleste av menneskets gener bli målte i leukemicellene til den enkelte pasient. Til no er nesten 50 ulike leukemipasientar blitt undersøkte på denne måten ved Haukeland Universitetssjukehus. Ei lang rekke enkeltgener som er feilregulerte ved leukemi, er blitt identifiserte. Arbeid pågår med å verifisere resultatene med sanntids-PCR og andre metoder. Arbeid pågår også for å inkludere fleire pasientar i studien slik at ein sikrere kan konkludere med at der er ein samanheng mellom feilreguleringa av dei identifiserte enkeltgen og behandlingsrespons og forventa forløp av sjukdomen.

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Kalland, Karl-Henning

"Global analysis of gene expression and regulatory modules in cancer tissue."
NorFa RNA meeting proceedings 2004

Stordrange, Laila; Øyan, Anne Margrete; Gjertsen, Bjørn Tore; Bø, Trond Hellem; Bruserud, Øystein; Kalland, Karl-Henning; Jonassen, Inge.

"Discovering candidate genes that distinguish between CML and AML using microarrays"
NBS Nytt (supplement) 2005

Øyan AM, Bø TH, Jonassen I, Gjertsen BT, Bruserud Ø, Kalland KH.

"Global analysis of gene expression and regulatory networks in acute myeloid leukaemia using DNA microarrays."
NorFa RNA meeting proceedings, Amsterdam, 2003.

Forskerutdanning 911079:

Kjemoresistens: Sammenligning av defekter i apoptoseveiene ved malignt melanom og brystkreft

Prosjektansvarlig: **Stian Knappskog** (stian.knappskog@mbi.uib.no), Helse Bergen

Kjemoresistens, malignt melanom og brystkreft

Med dette prosjektet ønsker man å kartlegge genetiske- og epigenetiske forandringer i apoptose- og cellesyklusregulatoriske "nettverk" og signalveier; noe som på en målrettet måte vil gi innsikt i mekanismene for kjemoresistens i ulike kreftformer.

Resistens mot kjemoterapi er hovedårsak til terapivikt ved brystkreft samt de fleste andre solide tumorformer. Selv om man i dag kan redusere langtidsmortalitet ved hjelp av adjuvant kjemoterapi, er en riskreduksjon i størrelsesorden 25 % dokumentasjon på at flertallet av primærsvulster allerede på dette tidspunktet inneholder resistente celler som unnslipper terapien. Metastatisk brystkreft (i likhet med spredning ved de fleste øvrige solide svulstformer) ansees med dagens terapimuligheter som inkurabel.

Vi har i dag lite kunnskap om årsakene til kjemoresistens in vivo. Selv om en rekke mekanismer, som for eksempel endret farmakokinetikk, cellulære pumpefunksjoner, amplifikasjon av onkogener og andre mekanismer har vist å kunne gi resistens i prekliniske modeller, rå det i dag tvil om betydningen av mange av disse mekanismene for resistens in vivo (jf P-glycoprotein som et "klassisk" eksempel).

Vår gruppe har arbeidet med defekter i apoptose-genene som årsak til kjemoresistens, og har blant annet tidligere kunne vise at mutasjoner i p53 genot gir resistens både mot doxorubicin og mitomycin ved primær brystkreft. I prosjektet "Kjemoresistens: Defekter i apoptoseveiene ved malignt melanom og brystkreft" blir det fokusert på mutasjonsanalyser av tumor-biopsier tatt fra metastatisk brystkreft og malignt melanom; arbeidet er således en videreførelse av det gruppen tidligere har utført på primær brystkreft, og vil gi viktig informasjon om i hvilken grad defekter i apoptose-genene også spiller en viktig rolle for kjemoresistens ved metastatisk sykdom og ved kreft i et urelatert organ (malignt melanom).

For å oppnå meningsbærende statistikk, kreves det at relativt store pasientmaterialer analyseres, og det er derfor vanskelig å trekke definitive konklusjoner tidlig i studien. Imidlertid er det allerede, i dette prosjektet, hos pasienter, funnet en rekke interessante defekter i gen som har sin funksjon i sentrale apoptose- og cellesyklusregulatoriske kaskader. Dette tyder på at de samme apoptose-kaskadene som er sentrale for kjemoresistens i primær brystkreft, også er viktige for kjemoresistens i metastatisk brystkreft og malignt melanom.

Forskningsprosjekt 911121:

Intrakranielle svulster. Identifisering av biomarkører for invasivitet og residiv

Prosjektansvarlig: **Per Knappskog** (per.knappskog@helse-bergen.no), Helse Bergen

Intrakranielle svulster

Invasivitet er et sentralt problem for vekst av svulster. Vi benytter moderne mikromatrise teknologi for å identifisere gener involvert i denne prosessen.

Risiko for residiv, vekst og invasivitet er sentrale, uløste kliniske problemer hos intrakranielle svulster. Enkelte typer intrakranielle benigne svulster (meningiomer, hypofyseadenomer, vestibularisschwannomer) kan hos ulike pasienter, til tross for ensartet histologi, variere i vekstpotensiale. Meningiomer og hypofyseadenomer kan dessuten være invasive. Disse uforutsigbare egenskapene skaper diagnostiske og terapeutiske problemer, men gjør at disse tumortypene kan være gode modeller for å forstå invasivitet og vekst i maligne svulster som alltid er invasive. Prosjektets mål er å identifisere gener eller genprodukter som predikerer for residivrisiko og invasivitet hos benigne intrakranielle svulster.

Vi har nå bygget opp en biobank/pasientdatabase med ferskfrosset tumormateriale og blod fra ca. 300 konsekutive pasienter med intrakranielle svulster. Fra disse har vi isolert RNA og DNA fra svulster. Vi har undersøkt RNA ekspresjon i 20 ulike meningiomer (10 invasive og 10 ikke-invasive svulster) ved hjelp av mikromatrise teknologi. Vi valgte å benytte ny teknologi og benytter nå mikromatriser med oligo-prober fra Applied Biosystems som inneholder prober for alle kjente humane gener. Ved hjelp av disse har vi nå identifisert flere gener som har ulik genekspresjon i de ulike svulsttypene. Disse genene blir nå undersøkt med kvantitativ RT-PCR og immunhistokjemi i et utvidet pasientmateriale.

Egenmåling av blodsukker hos diabetikere.

Prosjektansvarlig: **Gunn B.B. Kristensen** (gunn.kristensen@isf.uib.no), Noklus, Universitetet i Bergen, Kalfarveien 31, 5018 Bergen.

Optimalisering av Diabetikernes egenmåling av blodsukker

Egenmåling av blodsukker er i dag anbefalt for å bedre metabolsk kontroll for pasienter med diabetes. Flere store studier har vist at god metabolsk kontroll kan forebygge eventuelle senskader. En viktig forutsetning er imidlertid at målingen utføres korrekt og at utstyret som benyttes har tilfredsstillende kvalitet.

Verdensmarkedet for egenmåling av blodsukker er på \$2,7 billion per år, med en estimert vekst på 10-12 %. I Norge brukes det årlig mer enn 200 mill kroner på refusjon av teststrimler beregnet på egenmåling av blodsukker. For at egenmåling skal ha noen nytteverdi er man imidlertid avhengig av at målingen utføres med tilstrekkelig god kvalitet og at resultatene brukes aktivt i den daglige blodsukkerreguleringen. Doktorgradsprosjektet "Egenmåling av blodsukker hos diabetikere" har som mål å studere og lage modeller for hvordan diabetikernes egenmåling av blodsukker kan optimaliseres.

Som første del av doktorgradsarbeidet ble det utviklet en modell for å teste nytt utstyr beregnet for egenmåling av blodsukker. Hovedmålet var å verifisere at nytt utstyr har en akseptabel kvalitet før det introduseres på generell basis på markedet. I de fleste studier som har evaluert denne typen utstyr er pasienten ikke involvert i testingen til tross for at brukerfeil er årsak til en stor del av feilmålingene. Vår modell inkluderer derfor en brukerundersøkelse i tillegg til testing under profesjonelle forhold. Modellen er evaluert ved å teste to instrument beregnet på egenmåling; Glucometer Dex fra Bayer og Glucomen Glyco fra Menarini. Resultatene ble publisert i Clinical Chemistry i juni 2004. En konsekvens av denne studien har vært at helsemyndighetene i Norge har bestemt at alt utstyr beregnet for egenmåling av blodsukker skal undersøkes av en lignende prosedyre før det blir gitt refusjon fra Rikstrykdeverket.

I det neste delprosjektet har vi prøvd ut et program for å kontrollere og overvåke kvaliteten på diabetikernes egenmåling av blodsukker. I løpet av 3 år ble det gjennomført en studie hvor ca. 150 diabetikere fikk tilsendt kontrollprøver i posten to ganger årlig. Diabetikerne målte kontrollprøvene på sine blodsukkerapparat, sendte svaret tilbake til oss, og fikk så en tilbakemelding med en kvalitetsvurdering av resultatet. Diabetikere med dårlig målekvalitet ble aktivt fulgt opp med veiledning. Vi er nå i gang med å bearbeide resultatene og skrive artikkel om studien.

Tredje del av prosjektet har vært en studie hvor vi har undersøkt lot variasjon mellom ulike lot/produksjonsnumre av teststrimler som benyttes til blodsuktermåling. Vi har utført en studie hvor vi har inkludert fire av de mest brukte blodsukkerapparatene og sammenlignet resultater av blodsukker målinger utført med forskjellige lot av test strimler og forskjellige testmaterialer. Hensikten med studien har vært å undersøke om de lot forskjeller vi finner ved å bruke kontrollmateriale i våre kvalitetssikringsprogram, reflekterer lot variasjon når andre kontrollmaterialer brukes, eller når kapillær fullblod brukes. Vi ønsket også å undersøke om lot variasjonen har betydning for de kvalitetsvurderinger som blir gitt til deltakerne. Resultatene viste at når man brukte kontrollmateriale som ikke var pasientlik ga de ulike lot til dels store forskjeller i blodsukkerverdi, og at dette hadde betydning for de kvalitetsvurderingene som ble gitt. Det som er viktig er imidlertid å undersøke hvilken klinisk relevans den lot variasjon man finner ved å bruke et slikt kontrollmateriale har. I en slik situasjon bør den avvikende lot undersøkes ved å bruke pasientmateriale. Datamaterialet er bearbeidet og artikkel innsendt for publisering.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Kristensen GB, Nerhus K, Thue G, Sandberg S

"Standardized evaluation of instruments for self-monitoring of blood glucose by patients and a technologist."

Clin Chem. 2004;50(6):1068-71

Forskningsprosjekt 911119:

Identification of Genes behind inherited Dental Defects in Norwegian Families in Western Norway

Prosjektansvarlig: **Inger Hals Kvinnsland** (inger.kvinnsland@iac.uib.no), Universitetet i Bergen

Identification of Genes behind inherited Dental Defects in Norwegian Families

I Norge blir det hvert år født over 3000 barn som mangler en eller flere tenner eller har andre utviklingsavvik i tenner. Anomaliene er ofte genetisk betinget og mange familier har en betydelig belastning på grunn av slike avvik gjennom generasjoner. Målet av undersøkelsen er å identifisere gener som forårsaker slike utviklingsavvik i Norge.

RAPPORT – Identification of Genes behind inherited Dental Defects in Norwegian Families.

I Norge blir det hvert år født over 3000 barn som mangler en eller flere tenner eller har andre utviklingsavvik i tenner. Anomaliene er ofte genetisk betinget og mange familier har en betydelig belastning på grunn av slike avvik gjennom generasjoner. Målet av undersøkelsen er å identifisere gener som forårsaker slike utviklingsavvik i Norge.

Manglende tenner er det vanligste utviklingsavvik hos menneske. 6-9 % av befolkningen mangler en eller flere tenner. Det kan beregnes at det blir hvert år født over 3000 barn som mangler en eller flere tenner eller har andre utviklingsavvik i tenner i Norge. Noen har også forsinket tannframbruddet. Dette utgjør en stor pasientgruppe på nasjonal basis. Pasientgruppen presenterer et variert klinisk bilde og krever tverrfaglig spesialistkompetanse og en langvarig behandling. Generelt vet en lite om gener som forårsaker slike utviklingsavvik. Målet av undersøkelsen er å identifisere gener som forårsaker slike utviklingsavvik i tenner og tannsett i norske befolkning.

Det langsiktige hovedmålet med prosjektet er å finne fram generelle molekylære reguleringsmekanismer som styrer utvikling av ulike organer og utvikle metoder til framstilling av biologiske organer liksom tenner for å erstatte syke eller skadde organer, eller organer som en mangler på grunn av genfeil.

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Vallenius T, Scharm B, Vesikansa A, Luukko K, Schäfer R, Mäkelä TP

"The PDZ-LIM protein RIL modulates actin stress fiber turnover and enhances the association of alpha-actinin with F-actin." *Exp Cell Res.* 2004;293(1):117-28

Kvinnsland IH, Luukko K, Fristad I, Kettunen P, Jackson DL, Fjeld K, von Bartheld CS, Byers MR

"Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) from adult rat tooth serves a distinct population of large-sized trigeminal neurons."

Eur J Neurosci. 2004;19(8):2089-98

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

K Fjeld, Luukko K, Løes S, Furmanek T, Kvinnsland IH, Kettunen P.

"Identification of a novel putative signaling center, the tertiary enamel knot in the developing mouse molar tooth."

P. Gordon Research Conference, Craniofacial Morphogenesis & Tissue Regeneration January 18-23, 2004, Ventura, CA (Abstract)

K Fjeld, Luukko K, Løes S, Furmanek T, Kvinnsland IH, Kettunen P.

"Identification of a novel putative signaling center, the tertiary enamel knot in the developing mouse molar tooth."

TMD and COST 08 International Conference on Tooth Morphogenesis and Differentiation, York, England (Abstract)

Luukko K, Kvinnsland IH, Kettunen P.

"Framstilling av tenner ved hjelp av stamceller - en nyvinning for klinisk odontologi i framtiden?"
Den Norske Tannlegeforenings Tidende (2004) 114:872-874. (Artikkel)

Kettunen P, Furmanek T, Løes S, Kvinnsland IH, Luukko K

"Identification of novel putative signaling areas, the ameloblast-free ridge and tertiary enamel knot, in the developing molar tooth"
Society for Developmental Biology, 63rd Annual Meeting 2004 University of Calgary, Alberta, Canada (Abstract)

Forskningsprosjekt 911104:

Klinisk infeksjonsmedisinsk forskning i U-land

Prosjektansvarlig: **Nina Langeland** (nina.langeland@helse-bergen.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer (sammen med Ullevål sykehus).

Klinisk infeksjonsmedisinsk forskning i U-land

Nasjonalt kompetansesenter for tropemedisin har ansvar for klinisk kompetanse i tropesykdommer. I tillegg ønsker Tropesenteret å være en base for klinisk forskning rundt infeksjonssykdommer i U-land. De pågående prioriterte prosjektene omfatter tuberkulose og HIV, samt resistensfaktorer ved bakterielle infeksjoner på sykehus i U-land.

Tropesenteret ble etablert høsten 2001 og har sammen med Ullevål Universitetssykehus delt landsfunksjon som klinisk kompetansesenter for U-landssykdommer. I tillegg til klinisk kompetanseoppbygging tar senteret mål av seg til å drive forskning i og med utviklingsland. Klinisk forskning, forskning om årsaker til sykdom og forskning i grenseflaten mellom molekylærbiologi og klinisk infeksjonsmedisin blir fokusert. To hovedsatsingsområder vil bli prioritert:

1. HIV og tuberkulose, og interaksjonen mellom disse. Tuberkulose er den vanligste årsak til sykdom og død hos HIV infiserte pasienter i den 3. verden. Molekylærbiologiske og immunologiske metoder benyttes som redskap for bedre diagnostikk både av latent tuberkulose, og av samtidig infeksjon med HIV og tuberkulose. Prøver fra blod og væske fra lungesekken benyttes til å undersøke pasienter med og uten sam-infeksjon, for å studere immunparametre i sykdomsutviklingen av HIV og tuberkulose.
2. Studier av nye resistensmekanismer og deres betydning ved bakterielle infeksjoner i U-land. En klinisk kohort av barn innlagt i sykehus i Tanzania danner grunnlaget for studier av sykkelighet og dødelighet hos disse pasientene. Vi har gjort funn av plasmider som kan overføres mellom ulike arter av bakterier, og påvist slik resistensoverføring i en klinisk setting på en barneavdeling og en intensivavdeling i Dar es Salaam. Det er påvist at genelementer, kalt plasmider, kan overføre resistens mot mange klasser av antibiotika, slik at vanlige mikrober som gir alvorlige infeksjoner hos barn, blir resistente, og svært vanskelige eller umulig å behandle. Disse genelementene spres raskt på overfylte sykehusavdelinger.

5 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Lugada ES, Mermin J, Asjo B, Kaharuza F, Downing R, Langeland N, Ormaasen V, Bruun J, Awor AC, Ulvestad E
"Immunoglobulin levels amongst persons with and without human immunodeficiencyvirus type 1 infection in Uganda and Norway."
Scand J Immunol. 2004;59(2):203-8

Blomberg B, Mwakagile DS, Urassa WK, Maselle SY, Mashurano M, Digranes A, Harthug S, Langeland N
"Surveillance of antimicrobial resistance at a tertiary hospital in Tanzania."
BMC Public Health. 2004;4(1):45

Rekand T, Körv J, Farbu E, Roose M, Gilhus NE, Langeland N, Aarli JA
"Lifestyle and late effects after poliomyelitis. A risk factor study of twopopulations."
Acta Neurol Scand. 2004;109(2):120-5

Vaagland H, Blomberg B, Krüger C, Naman N, Jureen R, Langeland N
"Nosocomial outbreak of neonatal Salmonella enterica serotype Enteritidis meningitis in a rural hospital in northern Tanzania."
BMC Infect Dis. 2004;4(1):35

Lugada ES, Mermin J, Kaharuza F, Ulvestad E, Were W, Langeland N, Asjo B, Malamba S, Downing R
"Population-based hematologic and immunologic reference values for a healthy Ugandan population."
Clin Diagn Lab Immunol. 2004;11(1):29-34

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Mustafa T and Sviland L.

"Role of FasLigand/Fas system and Apoptosis in the Pathogenesis of Tuberculosis."

Tuberculosis: Current Research Trends. Eds. Pawan Sharma. Allied Publishers Pvt. Limited, India.

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Eric S. Lugada

"Affordable alternatives for managing HIV infected patients in a resource-poor country, Uganda"

Juni 2004

Forskningsprosjekt 911106:

Non-invasiv diagnostikk av koronar hjertesykdom med 3T høyfelt magnettomografi

Prosjektansvarlig: **Terje H. Larsen** (tjla@helse-bergen.no), Helse Bergen

Non-invasiv diagnostikk av koronar hjertesykdom med 3T høyfelt MRI

Bruk av magnettomografi i utredningen av pasienter med angina pectoris. Et alternativ til diagnostisk hjertekateterisering.

Koronar hjertesykdom utgjør en stor og viktig sykdomsgruppe. Tidlig og god diagnostikk er viktig for å forebygge videre sykdomsutvikling og for å optimalisere behandlingen. Direkte påvisning av forsnævring i kransarterien (koronarkar) utføres med invasiv, selektiv koronar angiografi som innebærer kateterisering og bruk av røntgenkontrastmiddel og røntgengjennomlysning.

Undersøkelsen er ressurskrevende og kan en sjelden gang (mindre enn 1 %) være forbundet med til dels alvorlige komplikasjoner. De alvorlige komplikasjonene varierer fra dødsfall, hjerneslag, hjerteinfarkt eller blødninger. I tillegg begrenses metoden av å kunne fremstille de store blodkarene, mens perfusjonen på kapillærnivå i hjertemusklaturen i liten grad blir fremstilt og om hvorvidt det er potensiale for å vitalisere affisert hjertemuskelatur. Det har blitt økende interesse for "non-invasive" metoder som er ufarlige og som kan erstatte diagnostisk angiografi. Magnettomografi er en aktuell non-invasive metode. Ved introduksjon av magnettomografer med 3T feltstyrke og høye gradienter, økes kapasiteten til denne metoden betydelig mht. å påvise også forandringer i kransarterier og for å kartlegge funksjonell potensiale ved hjertemuskelene. Det er nå blitt installert en 3T magnettomograf ved Haukeland Universitetssykehus i 2004, og det er viktig å teste ut dette meget avanserte verktøyet mht. å etablere metoder og protokoller som fullgodt kan kartlegge koronar hjertesykdom hos pasienter uten bruk av invasive prosedyrer.

Prosjektets hovedmål er å etablere MR-metodikk for non-invasiv diagnostikk av koronar hjertesykdom som gir tilsvarende eller bedret sensitivitet og spesifisitet i forhold til koronar angiografi. Denne utviklingen er knyttet opp til etablering av en avansert 3T magnettomograf ved Haukeland universitetssykehus. Delprosjektene vil være å prøve ut MR-angiografi av koronar kar, perfusjons-, viabilitets-, funksjonsopptak samt spektroskopi på pasienter og sammenholde disse funnene med resultatene av konvensjonell utredning som innbefatter belastningsEKG, invasiv angiografi og scintigrafi samt en nyere metode: kontrastforsterket ekkografi. Det vil være sentralt å finne frem til rasjonelle protokoller som innbefatter kombinasjoner av de mest nyttige sekvensene og optimalisering av postprosesseringsverktøy.

Forskningsprosjekt 911045:

Post-tips

Prosjektansvarlig: **Tor Ketil Larsen** (tklarsen@online.no), Helse Stavanger

POST-TIPS. Langtidseffekt av VUP-forkortelse i TIPS-studien

Vi vet at psykose kan oppdages tidlig, men hvilke faktorer er nødvendige for at dette skal oppnås? I TIPS-II studien ser vi på viktigheten av informasjon mot den generelle befolkning for å oppnå tidlig oppdagelse av psykose.

TIPS (tidlig oppdagelse av psykose)-prosjekter har vist at det er mulig å oppdage psykose svært tidlig i sykdomsforløpet. Varighet av ubehandlet psykose (VUP) ble i TIPS-studien redusert fra 26 til 4,5 uker. TIPS ble avsluttet i 2007, i tiden etterpå har vi ved Stavanger Universitetssykehus etablert tidlig oppdagelsesteam som en integrert del av akuttjenesten, men vi har ikke hatt midler til å annonsere for prosjektet slik vi gjorde i utstrakt grad i TIPS-prosjektet. Vi har derfor fått mulighet til å forske på om det er etableringen av tidlig oppdagelsesteam i seg selv som er årsak til at VUP ble forkortet, eller om bruk av informasjonskampanjer er en nødvendig del av et slikt arbeid. I TIPS-II holdes alle sider av studien lik TIPS-prosjektet - pasienter med første gangs psykose i alderen 15-65 som bor i midt-sektor i Stavanger blir inkludert, blir utredet med et bredt batteri av intervjuer som ser på symptomprofil, diagnose, premorbid funksjon, nevropsykologisk funksjon etc. Også behandlingen er den samme som i TIPS (støttepreget individuell samtaleterapi, familiearbeid og antipsykotisk medikasjon). Eneste forskjell er at man ikke lenger har muligheter til å ha informasjonsarbeid mot allmennheten, skolene og primærhelsetjenesten. Per medio januar 2005 er 82 pasienter inkludert, 300 er utredet. Foreløpige analyser viser at VUP øker, gjennomsnittsverdi ligger nå rundt 16 uker (median). Vi ser m.a.o. at opplysningskampanjer er nødvendige for at tidlig intervensjon skal ha langvarig effekt. For detaljer angående dette arbeidet, vennligst se prosjektbeskrivelsen av forskningsstipendiat Inge Joa: POST-TIPS. Langtidseffekt av VUP-forkortelse i TIPS-studien

5 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Friis S, Melle I, Larsen TK, Haahr U, Johannessen JO, Simonsen E, Opjordsmoen S, Vaglum P, McGlashan TH
"Does duration of untreated psychosis bias study samples of first-episode psychosis?"
Acta Psychiatr Scand. 2004;110(4):286-91

Larsen TK, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, Melle I, Opjordsmoen S, Rund BR, Simonsen E, Vaglum PV, McGlashan TH
"Premorbid adjustment in first-episode non-affective psychosis: distinct patternsof pre-onset course."
Br J Psychiatry. 2004;185:108-15

Melle I, Larsen TK, Haahr U, Friis S, Johannessen JO, Opjordsmoen S, Simonsen E, Rund BR, Vaglum P, McGlashan T
"Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinicalpresentation."
Arch Gen Psychiatry. 2004;61(2):143-50

Larsen TK
"[Can we understand psychoses?]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(10):1371

Rund BR, Melle I, Friis S, Larsen TK, Midbøe LJ, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T
"Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms,premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis."
Am J Psychiatry. 2004;161(3):466-72

Akutt stråleskade i tarm: Ny diagnostikk og forebygging av bivirkninger i tarm

Prosjektansvarlig: **Annette Larsen** (annette.larsen@helse-bergen.no), Helse Bergen

Akutt stråleskade i tarm: Ny diagnostikk og forebygging av senskader

Mange av pasientene som får kreft i prostata, livmorhalsen, urinblæren eller andre organer i buken, har behov for strålebehandling. Selv om det stadig gjøres tekniske framskritt for hvordan strålebehandlingen skal gis til den enkelte pasient, er det ikke til å unngå at vev i nærheten av svulstvevet også får en viss stråledose.

For flertallet av pasientene er dette uten problemer. Noen pasienter får bivirkninger av strålebehandlingen mens den pågår, slik som diaré og kvalme. Vanligvis er dette forbigående, men hos noen pasienter kan tarmplager fortsette, eller oppstå, i lang tid etter strålebehandlingen. Disse senskadene i tarmen kan være svært plagsomme for pasienten, og det er ikke alltid at noen fullgod behandling kan tilbys. Siden mange pasienter har blitt friske fra sin kreftsykdom av strålebehandlingen, vil det være noen av dem som lever lenge med bivirkningene av strålebehandlingen.

Ved Haukeland Universitetssykehus har det blitt forsket på de symptomene som oppstår mens strålebehandlingen pågår, og det undersøkes om det er en sammenheng mellom disse plagene og senskadene i tarm (1-3). Ved å studere forandringene som inntreffer underveis i strålebehandlingstiden, er målet å forstå tilstanden bedre. Kunnskapen håper vi kan brukes til å forhindre at senskadene oppstår.

Diagnosen av akutte strålereaksjoner har bygget på symptomene som oppstår samt grad av betennelse i vevsprøvene fra tarmslimhinnen i endetarmen. Symptomene, vevsprøvene og nye mål for tarmbetennelse skal analyseres sammen med opplysninger om pasientens kosthold og røykestatus. Den første undersøkelsen i prosjektet viste at to proteiner i leukocytter, calprotectin og lactoferrin, kan være et nytt, objektivt mål for betennelsen som oppstår av strålebehandlingen. Disse har blitt målt i avføringsprøver av pasientene (4). I 2004 har vi utvidet undersøkelsene av pasientene, og vi analyserer nå resultatene fra pasienter som har fått strålebehandling for prostatakreft. I tillegg til avføringsprøvene som undersøkes for leukocytproteinene, undersøkes blodprøver og vevsprøvene fra tarmslimhinnen. Ulike markører for betennelsesprosessen som strålebehandlingen gir, undersøkes i et samarbeid med Avdeling for Mikrobiologi og Immunologi og Avdeling for Patologi. Analysen av fettsyrer, noen vitaminer, inflammasjonsmediatorer samt kostholdsanamesen, gjøres i samarbeid med Nasjonalt Institutt for Ernærings- og Sjømatforskning, Bergen. Dette kan gi informasjon om hvilke pasienter som er disponert for utvikling av senskader av strålebehandlingen, og en mulighet for å finne tiltak for å forebygge strålereaksjonene hos framtidens pasienter.

Relaterte vitenskapelige publikasjoner

1. Hovdenak N, Fajardo LF, Hauer-Jensen M. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Nov 1;48(4):1111-7.
2. Hovdenak N, Karlsdottir A, Sorbye H, Dahl O. Profiles and time course of acute radiation toxicity symptoms during conformal radiotherapy for cancer of the prostate. *Acta Oncol* 2003;42(7):741-8.
3. Karlsdottir A, Johannessen DC, Muren LP, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Acute morbidity related to treatment volume during 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004 Apr;71(1):43-53.
4. Larsen A, Hovdenak N, Karlsdottir A, Wentzel-Larsen T, Dahl O, Fagerhol MK. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers of acute radiation proctitis: a pilot study of eight stool markers. *Scand J Gastroenterol* 2004 Nov;39(11):1113-8.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Larsen A, Hovdenak N, Karlsdottir A, Wentzel-Larsen T, Dahl O, Fagerhol MK
"Faecal calprotectin and lactoferrin as markers of acute radiation proctitis: a pilot study of eight stool markers."
Scand J Gastroenterol. 2004;39(11):1113-8

Forskningsprosjekt 911129:

Effect of biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure and left bundle branch block

Prosjektansvarlig: **Alf Inge Larsen** (laai@sir.no), Helse Stavanger

Biventrikkulær pacing ved alvorlig hjertesvikt og venstre grenblokk.

Evaluering av inflammasjonsrespons og perifer muskelmetabolisme hos pasienter med hjertesvikt, med undersøkelse umiddelbart før og 6 måneder etter implantasjon av hjertesvikt-pacemaker.

Hjertesvikt defineres som manglende pumpeevne i hjertet og fører til aktivering av en rekke kompenseringmekanismer. På grunn av svekket pumpekraft blir forsyningen av oksygen til muskulaturen mindre, melkesyre-nivåene stiger og arbeidskapasiteten reduseres betydelig. Imidlertid har det nå vist seg at pumpeevnen fører til en ond sirkel med aktivering av en rekke biologiske mekanismer. Muskulaturen hos hjertesvikt-pasienter endres etter hvert som sykdommen utvikler seg. Muskelfibrene blir tynnere og endrer karakter slik at tilført oksygen ikke utnyttes optimalt. Betennelse med henfall av muskulatur er også typisk for langt kommet hjertesvikt.

En ny teori som tar utgangspunkt i forhøyede verdier av cytokiner har de siste år kastet nytt lys over progresjonen av hjertesvikt. Cytokiner er en samlebetegnelse på små peptider som virker på en eller annen måte i betennelsesprosessen. Forhøyede verdier kan være markører for alvorlig hjertesvikt med muskelsvinn (kakeksi), men har også vist seg å spille en viktig rolle i mekanismene ved progresjon av hjertesvikt. Nyere forskning viser at adekvat behandling og trening kan redusere denne inflammasjonsresponsen.

Biventrikkulær pacing

Pasienter med hjertesvikt og venstresidig blokkering av den elektriske impuls i hjertet (venstre grenblokk mønster med forlenget QRS bredde på EKG) har ofte en dys-synkron sammentrekning og dermed en lite hensiktsmessig utnyttelse av pumpekraften. I tillegg vil denne dys-synkrone sammentrekningen føre til større lekkasje tilbake i lungekreisløpet i stedet for at blodet pumpes videre ut i hovedpulsåren. Alt i alt fører altså dette til en ytterligere forverring av hjertekammerets funksjon med reduksjon av det volumet som pumpes ut i kroppen for hjerteslag. I tillegg er tilstedeværelsen av venstre grenblokk mønster en sterk prediktor for tidlig død uavhengig av grad av hjertesvikt eller utbredelse av kronsåre sykdom.

Tidligere studier har vist bedring av hemodynamiske data og funksjonsnivå etter biventrikkulær pacing. Selv om to kammer pacing med kort overledning fra forkammer til hjertekammer er blitt rapportert å være gunstig for pasienter med hjertesvikt, er den hemodynamiske gevinst ved biventrikkulær pacing mer relatert til en signifikant resynkronisering av det regionale bevegelsesmønsteret i venstre hjertekammer.

Studiemål

Det primære mål i denne studien er å evaluere effekten av biventrikkulær pacing på nevro-endokrin aktivering, inflammasjonsrespons og forandringer i skjelett muskel karakteristika hos pasienter med stabil hjertesvikt. I tillegg vil se på forholdene mellom disse parametrene og endring av funksjonsnivå og livskvalitet.

Status pr januar 2005.

Vi har så langt inkludert 3 av 20 pasienter. Studien administreres gjennom Stavanger Helseforskning som har lang rutine i dette arbeidet. Vi samarbeider også med Universitet i Tromsø for analyse av muskelbiopsiene og har et utmerket samarbeid med kirurgisk arbeidsavdeling for biopsitaking og håndtering av prøvene.

Forskningsprosjekt 911022:

Parkinsonprosjektet i Stavanger

Prosjektansvarlig: **Jan P. Larsen** (jpl@sir.no), Helse Stavanger

Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.

Parkinsonprosjektet i Stavanger

Parkinsonprosjektet i Stavanger ble oppstartet i 1992. Den opprinnelige hensikt med studien var å kartlegge og dessuten bedre forstå ikke-motoriske problemer hos pasienter med Parkinsons sykdom. Basert på den pasientpopulasjon som opprinnelig ble undersøkt, er det gjort en rekke delundersøkelser.

Utgangspunktet for prosjektet var en undersøkelse av alle pasienter med Parkinsons sykdom i Sør-Rogaland 01.01.93. Senere har disse pasientene blitt fulgt prospektivt med undersøkelser i 1997, 2001 og etter det en gang per år. Informasjon som samles inn i prosjektet gir opplysninger om hvordan det naturlige forløp og prognose ved Parkinsons sykdom er. Dette gjelder både hvordan de motoriske problemer utvikler seg og hvordan en rekke andre problemer for pasientene oppstår. Dessuten gir prosjektet informasjon om hvordan forskjellige risikofaktorer ved førstegangsundersøkelsen påvirker utviklingen av det kliniske bildet. Prosjektet kartlegger også risikoen for død og behov for sykehjem for denne pasientgruppen.

Det er i 2004 publisert to artikler basert på arbeid finansiert av Helse Vest. Den første artikkelen diskuterer i hvilken grad sigarettøyking kan påvirke utviklingen og risikoen for Parkinsons sykdom. Det er gjennom tidligere studier funnet at parkinson-pasienter røyker langt sjeldnere enn normalbefolkningen. Likeledes er det også vist at blant ikke-røykere er det en høyere risiko for å utvikle Parkinsons sykdom enn blant røykere. I vår undersøkelse kunne vi bekrefte at det blant parkinson-pasientene var hyppigheten av røykere 50 % lavere enn i en kontrollgruppe av friske eldre. Betydningen av denne observasjon har vært omdiskutert. Det har vært hevdet at sigarettøykingen eller en substans i denne kan forebygge utviklingen av Parkinsons sykdom og derfor bremse utviklingen også hos de som allerede har fått påvist sykdommen. Andre alternative forklaringer har også vært fremsatt. For å avklare om utviklingen av sykdommen ville bli annerledes hos røykere enn hos ikke-røykere har vi gjennomført en 8-års oppfølging av disse to undergrupper av parkinson-pasienter. Undersøkelsen viste at utviklingen av de motoriske problemer hos pasienter med Parkinsons sykdom var helt identisk enten man var røyker eller ikke-røyker. Likeledes var det ikke høyere risiko for å utvikle andre komplikasjoner som demens hos røykere enn hos ikke-røykere. Alt i alt viste undersøkelsen at røyking ikke hadde noen påvirkning på sykdomsprosessen hos de som allerede hadde fått påvist Parkinsons sykdom. Disse funn svekker hypotesen om at stoffer i sigarettøyking kan ha en forebyggende effekt mot Parkinsons sykdom.

Det er vist at pasienter med Parkinsons sykdom har en overhyppighet for følelse av redusert energi. Denne energisvikt har man vært usikker på om hadde relasjon til sykdomsprosessen som ligger bak Parkinsons sykdom eller om andre faktorer var avgjørende. For å belyse dette har vi gjennomført en undersøkelse der vi ønsket å se på om energisvikten hang sammen med andre kliniske faktorer eller om den kom uavhengig av slike faktorer som for eksempel depresjon eller økt søvnighet på dagtid. Igjen ble undersøkelsen gjennomført ved å studere utviklingen av sviktende energi over en 8-års periode hos i utgangspunktet 245 pasienter med Parkinsons sykdom. I denne undersøkelsen kunne vi bekrefte den høye forekomsten av mental energisvikt hos pasienter med Parkinsons sykdom. Hos mer enn halvdelen av pasientene var energisvikten til stede fra første observasjon og til siste måling etter 8 år og synes å opptre som et uavhengig symptom som kom parallelt med den progressive utvikling av hjernesykdommen. Funnene tyder på at energisvikten er forårsaket av de hjerneorganiske forandringer som selve sykdomsprosessen forårsaker.

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP

"Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson's disease?"
Neurology. 2004;63(10):1908-11

Alves G, Kurz M, Lie SA, Larsen JP

"Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression."
Mov Disord. 2004;19(9):1087-1092

Restenoser og reokklusjoner etter karkirurgiske inngrep: En prospektiv studie av sero og rheologiske faktorer hos karkirurgiske pasienter og deres betydning for langtidsresultater etter karkirurgiske inngrep

Prosjektansvarlig: **Elin Hanna Laxdal** (elin.laxdal@helse-bergen.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

Restenoser og reokklusjoner etter karkirurgiske inngrep.

Gjendannelse av ny forsnevring eller tiltetting av blodårer etter behandling er et sentralt problem i karkirurgien. Forskningsprosjektet tar sikte på å kartlegge sammenhengen mellom restenoser/reokklusjoner og intimemedierte så vel som endogene sero/rheologiske faktorer. Formålet er å utforske mulige forebyggende tiltak.

I 2004 er der publisert 2 arbeider i delprosjekt II:

I den 1. studien: Laxdal E, Eide GE, Amundsen SR, Dregelid EB, Pedersen G, Jonung T, Aune S. Homocysteine levels, haemostatic risk factors and restenosis after carotid thrombend- arterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004 Sep; 28 (3):323-8. ble der påvist en signifikant sammenheng mellom lav homocystein verdi (< 10.0 umol/l) i blodet og risiko for å utvikle en ny fortetning etter operasjon på halspulsåren (arteria carotis interna). Dette resultatet er det motsatte av forventet, men studien gav ikke svar på årsaken til det.

I den 2. studien: Laxdal E, Eide GE, Wirsching J, Jenssen GL, Jonung T, Pedersen G, AmundsenSR, Dregelid E, Aune S. Homocysteine levels, haemostatic risk factors and patency rates after endovascular treatment of the above-knee femoro-popliteal artery. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004 Oct; 28(4):410-7. ble der ikke funnet sammenheng mellom homocystein nivå og risiko for å utvikle nye fortetninger etter utblokking i hovedpulsåren på låret. Følgende forhold medførte signifikant økt risiko for nye fortetninger:

- typen av fortetning som ble behandlet (okklusjon)
- hvis pasienten ikke fikk blodfortynnende behandling med Albyl- E etter utblokking
- hvis der blev funnet forhøyet D-dimer verdi i pasientens blod
- hos pasienter med diabetes mellitus

I denne studien ble det funnet, at forhøyet homocystein medført signifikant økt risiko for utviklingen av koldbrann hos pasienter med dårlig sirkulasjon i blodårene til underekstremitetene.

I 2004 er der innsendt, til Eur J Vasc Endovasc Surg, den 3je publikasjonen i denne delstudien: Homocysteine levels, haemostatic risk factors and patency rates after endovascular treatment of the common iliac artery. Her har man funnet en signifikant sammenheng mellom meget lave homocystein verdier i blodet (< 8umol/l) og økt risiko for nye fortetninger etter utblokking i bekkenpulsåren.

I delstudie 1 gjorde man ferdig pilotprosjekt med blodprøvetaking før, under og etter utblokking i hovedpulsåren på låret. Det ble vist, at der var stor variasjon i respons på behandling med Albyl-e. Man vil gå videre med å dette delprosjektet ved å kartlegge den platehemmende responsen på Albyl-e nærmere, og hvilke konsekvenser det har for behandlingsresultatet. I den samme studien vil man gjøre forsøk på randomisert behandling av pasienter med Albyl-e + placebo imot Albyl-e og en ny platehemmer: clopidogrel, med henblikk på å forbedre resultatene etter behandling.

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Laxdal E, Eide GE, Wirsching J, Jenssen GL, Jonung T, Pedersen G, Amundsen SR, Dregelid E, Aune S
"Homocysteine levels, haemostatic risk factors and patency rates after endovascular treatment of the above-knee femoro-popliteal artery."
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;28(4):410-7

Laxdal E, Eide GE, Amundsen SR, Dregelid EB, Pedersen G, Jonung T, Aune S
"Homocysteine levels, haemostatic risk factors and restenosis after carotid thrombendarterectomy."
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;28(3):323-8

Forskningsprosjekt 911111:

Mors og barnets bidrag til preeklampsi: Analyse av genetiske risikofaktorer ved bruk av et mor-far-barn triade design.

Prosjektansvarlig: **Rolv Terje Lie** (rolv.lie@smis.uib.no), Universitetet i Bergen

Maternelt og føtalt bidrag til risiko for preeklampsi

Det er kjent at både mor og foster bidrar til risiko for preeklampsi (svangerskapsforgiftning). Ved å studere genetisk materiale fra mor, far og barn fra rundt 100 klinisk godt karakteriserte preeklampsisvangerskap i Rogaland undersøker vi både maternelle og føtale effekter.

I en artikkel publisert i 2004 i tidsskriftet *Epidemiology* rapporterte prosjektet at mutasjon i to såkalte trombofilgener ikke hadde betydning for risiko dersom barnet var bærer av disse, men at mødre som var bærere kunne ha økt risiko. Det ene av disse mutasjonene, C677T i MTHFR-genet, er relatert til folat- og homocysteinmetabolisme. Det andre er Faktor V Leiden mutasjonen. En mulig effekt av disse mutasjonene hos mor er delvis konsistent med tidligere funn basert på pasient-kontroll data. Vi tolker dette slik at det er sannsynlig at en eventuell effekt av trombofili først og fremst er en maternell risikofaktor.

Vårt videre arbeid fokuserer særlig på blodtrykksregulerende gener og gener som er relevante for etablering av god morkakefunksjon. Det er kjent at fosteret og morkaken kan spille en aktiv rolle under svangerskapet i reguleringen av mors blodtrykk. Mulig samspill mellom fosterets Renin-gener og mors Angiotensin-gener er tidligere påvist i en mus-modell, og vi ønsker å undersøke dette for preeklampspasienter ved et mor-far-barn triadedesign.

I tillegg et prosjektet arbeider med konkrete hypoteser om bestemte biologiske effekter og med et konkret og godt beskrevet datasett, har prosjektet viktige metodologiske sider. Prosjektet arbeider med å sette opp effektive genetiske analyser lokalt som skal kunne håndtere et relativt stort antall prøver med en lav feilprosent. Ved hjelp av nyere informasjon om "haplotype tagging SNPs" velger vi ut en sett av SNPer som vi tror utspenner haplotypevariasjonen i de aktuelle genene.

Prosjektet arbeider også med statistiske modeller for separering av maternelle og føtale genetiske effekter ut fra et mor-far-barn triadedesign. Modeller for interaksjon mellom føtale og maternelle gener utvikles også. Metodene som utvikles kan rekonstruere og studere haplotyper fra SNP-data. Dette er metodologisk arbeid som kan få stor generell betydning.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Vefring H, Lie RT, ØDegård R, Mansoor MA, Nilsen ST
"Maternal and fetal variants of genetic thrombophilias and the risk of preeclampsia."
Epidemiology. 2004;15(3):317-22

Forskningsprosjekt 911098:

Optimalisering av tamoxifendoseringsregimer ved behandling og forebygging av cancer.

Prosjektansvarlig: **Ernst A. Lien** (ernst.lien@helse-bergen.no), Helse Bergen

Optimalisering av tamoxifendosering ved behandling av brystkreft

Antiøstrogenet tamoxifen er det legemiddel som er mest brukt i kreftbehandling. Utrolig nok er det aldri utført gode studier for å finne fram til optimal dosering av dette legemiddelet som er mye brukt ved behandling av brystkreft

Antiøstrogenet tamoxifen ble tatt i bruk i behandling av brystkreft i 1973. Det brukes nå også som tilleggsbehandling etter operasjon for brystkreft. I tillegg benyttes det også for å forebygge brystkreft hos kvinner som har høy risiko for å utvikle denne sykdommen. Brystkreft rammer mer enn 10 % av alle norske kvinner. I dag er tamoxifen det legemiddel som er mest brukt i kreftbehandling. Utrolig nok er det aldri utført gode studier for å finne fram til optimal dosering av dette legemiddelet. Dessverre har det noen alvorlige bivirkninger som for eksempel blodpropp og livmorkreft. Noen av bivirkningene er doseavhengig. Vi arbeider ut fra den hypotese at en kan redusere bivirkningene ved å redusere dosene betraktelig uten at effekten på kreftsykdommen går tapt. Våre resultater hittil styrker hypotesen.

Hormonlaboratoriet er et av de få steder hvor tamoxifen og dets metabolitter kan måles. Metoden ble utviklet ved Institutt for Farmakologi, UiB. Anvendelse av metoden i forskningsammenheng kan bidra til optimalisering av behandlingen. Hormonlaboratoriet samarbeider med "European Institute of Oncology" i Milano og resultater av samarbeidet er publisert i gode internasjonale tidsskrift. Arbeidene har fått betydelig oppmerksomhet og ble omtalt i ledere i de samme tidsskriftene. Den ene lederen hadde tittelen: "Tamoxifen: Too much of a good thing". Resultatene følges nå opp i videre studier.

Noen tamoxifenmetabolitter er høyaktive selv om de kun forekommer i meget lave konsentrasjoner. Vi har utviklet en mer sensitiv metode for måling av disse ved hjelp av et LCMSMS-instrument som er delfinansiert med forskningsmidler fra Helse Vest. Ved hjelp av dette instrumentet klarer vi å måle de ønskete parametre med større grad av nøyaktighet og således øke kvalitet og utsagnskraft av pågående og planlagte studier.

Patentet på tamoxifen er for lengst gått ut. Legemiddelindustrien er derfor ikke interessert i å støte denne type prosjekter. Det er et mål at kompetanse bygget opp gjennom forskning også skal kunne taes i bruk i rutineaktiviteten ved laboratoriet. Dette er absolutt mulig ved anvendelse av LCMSMS-instrumenter med høy sensitivitet

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Kisanga ER, Gjerde J, Guerrieri-Gonzaga A, Pigatto F, Pesci-Feltri A, Robertson C, Serrano D, Pelosi G, Decensi A, Lien EA "Tamoxifen and metabolite concentrations in serum and breast cancer tissue during three dose regimens in a randomized preoperative trial." Clin Cancer Res. 2004;10(7):2336-43

Lien EA, Ueland PM, Lønning PE "Re: Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine." J Natl Cancer Inst. 2004;96(11):884; author reply 884-5

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Kisanga ER "1. Pharmacology of Low-Dose Tamoxifen Regimens in Breast Cancer Treatment." November 2004

Strategisk satsing 911142:

FUGE - Senter for translasjonell forskning

Prosjektansvarlig: **James Lorens** (Jim.Lorens@ibmb.uib.no), Universitetet i Bergen

Nytt senter for translasjonell medisinsk forskning

Et planutvalg arbeider med en skisse til hvordan et senter for translasjonell medisinsk forskning kan organiseres. Dette er et nytt samarbeidsprosjekt mellom Helse Bergen og Universitetet i Bergen

- Hensikten med det planlagte senteret er å legge til rette for at forskningsmiljøene skal kunne få tilgang til kjernefasiliteter inkludert en klinisk utprøvningsenhet, sier forskningsleder Ernst Omenaas.

I translasjonell forskning fokuserer man på et samspill mellom laboratorieforskning og pasientnær forskning. Helse Bergen og Universitetet i Bergen har etter åpningen av Bygg for biologiske basalfag høsten 2003 ønsket å styrke samhandlingen mellom medisinske basalfag og de kliniske forskningsmiljøene ved sykehuset.

Noe av bakgrunnen er at translasjonsforskning i fremtiden vil få et økt fokus og bli sentralt verktøy for å frembringe ny kunnskap innen diagnostikk og pasientbehandling. Økt samarbeid mellom forskningsmiljøene ved universitetssykehuset og på universitetet kan være nøkkelen til å fremme translasjonsforskning.

- Et første ledd i arbeidet med å legge til rette for økt forskningsaktivitet er forslaget om å opprette et eget senter for translasjonell medisinsk forskning, sier professor James Lorens.

Ledelsen ved Helse Bergen og Universitetet i Bergen har oppnevnt et utvalg ledet av professor James Lorens, Institutt for biomedisin, UiB. Mandatet til utvalget er å fremlegge en innstilling til organiseringsform for senteret. Rapporten skal legges frem i mars 2005.

Planutvalget består av:

- Professor James Lorens, Institutt for biomedisin, UiB (leder)
- Viseadministrerende direktør Stener Kvinnsland, Helse Bergen
- Professor, overlege Bjarne Iversen, Institutt for indremedisin, UiB og Medisinsk avdeling, Helse Bergen
- Prodekanus for forskning Helge Wiig, Institutt for biomedisin, UiB
- Forskningsleder, professor Ernst Omenaas, Helse Bergen
- Forsker, dr. med. Bjørn Tore Gjertsen, Institutt for Indremedisin, UiB og Medisinsk avdeling, Helse Bergen
- Professor og styrer Rolf Bjerkvig, Institutt for biomedisin, UiB
- Seniorrådgiver Ivar Lossius, Forskningsavdelingen, UiB

Arbeidet med å styrke metodeplattformer som støtter translasjonsforskning er påbegynt. Et eget rådgivende panel med internasjonale ekspertrådgivere skal rekrutteres og utnevnes av direktørene ved Helse Bergen og Universitetet i Bergen.

- Sentralt i det planlagte senteret, som skal sikre sammensmelting av klinikk og forskning, vil være en fase I enhet med egne sykehussenger, poliklinisk enhet, utstyr og spesialtrent personale som på en trygg og maksimalt kunnskapsfrembringende måte skal bidra til gjennomføre studier av nye diagnostiske og behandlingmessige muligheter. Fase I enheten, i første omgang for voksne, skal organiseres som en avdelingsovergrepene enhet.

- Helse Bergen skal budsjettbehandle opprettelsen av en slik enhet med tanke på oppstart i 2005. Det er avgjørende for driften av denne enheten at det er lederen for det enkelte forskningsprosjekt som er

ansvarlig for forberedelse og gjennomføring av prøvningene samt prosjektkostnadene, sier
viseadministrerende direktør Stener Kvinnsland.

- Et pilotprosjekt skal startes for å teste ut prinsippene og mulighetene som et slikt senter kan gi. Planutvalget vil gjennom en utlysning invitere forskningsmiljø tilknyttet universitetssykehuset og universitetet til å foreslå prosjekter som kan nyttiggjøre seg av fasilitetene som et slikt senter kan tilby.

Ta gjerne kontakt med planutvalgets leder James Lorens (tel: 55 58 67 76, e-post: jim.lorens@biomed.uib.no) eller Ernst Omenaas (tel: 55 97 55 36, e-post ernst.omenaas@helse-bergen.no)

Forskningsprosjekt 911056:

Acusticusnevrinomer - strålekniv eller kirurgi?

Prosjektansvarlig: **Morten Lund-Johansen** (Morten.lund-johansen@helse-bergen.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Strålekniv.

Vestibularisschwannomer: Strålekniv, kirurgi eller ingen behandling

Haukeland Universitetssykehus har en spesialisert nevrokirurgisk-nevrootologisk gruppe som kontrollerer og behandler pasienter med vestibularisschwannom. Pasientene inngår i prospektive kliniske studer med mål å langtidsoppfølge behandlingsresultater og helse-relatert livskvalitet.

Den nevro-otologiske gruppen utgående fra Øre-Nese-Hals og Nevrokirurgisk avdeling ved HUS behandlet fra 1988-1999 219 pasienter for vestibularisschwannom. 106 ble operert, og 113 fikk strålekniv. Pasientene ble etterundersøkt i en retrospektiv studie som nå er akseptert for publikasjon. Denne studien har siden gitt grunnlag for prospektiv registrering av nye pasienter. Fra 2001 og ut 2004 har den nevrokirurgisk-nevro-otologiske gruppen ved HUS mottatt ca 210 henvisninger på pasienter med ubehandlet vestibularisschwannom. 45 pasienter er operert, 62 er stråleknivbehandlet. De øvrige pasienter observeres for små svulster, og vil bli behandlet kun dersom svulsten viser tegn til vekst. Pasientene blir forelagt behandlingsalternativene, og gis anledning til å velge behandlingsform selv dersom ikke spesielle forhold tilsier noe annet.

Den rådende kontrovers internasjonalt er hvorvidt pasientene skal opereres eller stråleknivsbehandles. Det hersker også uenighet rundt konservativ oppfølging av pasientene, idet enkelte sentre hevder at pasientene bør behandles selv om tumor er liten.

Den kliniske vurdering av pasientene er kompleks, og involverer vurdering av balanseevne, hørsel, svimmelhet og øresus. Pasientene fyller ut standardiserte spørreskjemaer for å dokumentere helse-relatert livskvalitet. Vi utfører oppfølgingsstudier der hensikten er å kartlegge behandlingseffekt med henholdsvis strålekniv og kirurgi. Våre foreløpige resultater på 200 ubehandlede pasienter viser at disse har nedsatt livskvalitet i forhold til aldersjusterte kontroller, og at nedsatt balanseevne ser ut til å være den parameter som slår kraftigst ut i forhold til reduksjonen. Pasientene følges på sykehuset med årlige kontroller, for at vi skal kunne observere endringer i sykdommen og behandlingsbehov hos de ubehandlede, og effekten av behandlingen over tid. Prosjektet må regnes som en langtidsstudie, hvor fem- og tildels tiårsdata er av stor verdi for å gi ny viten.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Myrseth E, Møller, P Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M
"Vestibular Schwannomas: An evaluation of Clinical Results and Quality of Life after Microsurgery or Gamma Knife Treatment"
4th International Skull Base Congress 31.10-4.11.04, Sydney, Australia.

Lund-Johansen M, Myrseth E, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Møller P
"Acusticusnevrinomer: Strålekniv eller Kirurgi"
Kirurgiske Forhandlinger, Norsk Nevrokirurgisk Forening 2004

Forskningsprosjekt 911007:

Genforandringer som årsak til kjemoresistens med hovedvekt på behandling av brystkreft med antracycliner

Prosjektansvarlig: **Per Eystein Lønning** (per.lonning@helse-bergen.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for genterapi.

Genforandringer som årsak til kjemoresistens ved brystkreft

Resistens mot kjemoterapi er det største problemet i dagens kreftbehandling. Begge våre stipendiater som lønnes av Helse Vest, arbeider med resistens mot terapi ved brystkreft innen vårt hovedprosjekt, der vi har publisert forandringer i gener som p53 og nylig CHEK2 som nøkkelgener for resistensutvikling.

Resistens mot kjemoterapi er det største problemet i dagens kreftbehandling og hovedårsak til at pasienter dør av sin sykdom. Vår gruppe har arbeidet med problemstillinger rundt kjemoresistens i mange år, og spesielt konsentrert seg om mulige resistensmekanismer for antracycliner ved brystkreft. Dette dreier seg om de mest brukte former for kjemoterapi ved en av de mest utbredte kreftsykdommer. I vår forskning har vi så langt kunne vise at mutasjoner i apoptose-genet p53 men og et av de viktigste "oppstrøms-genene for dette", det såkalte CHEK2-genet, finnes hyppigere i svulster med resistens mot antracycliner enn de som responderer på behandling. Prosjektet har nå konsentrert seg om å identifisere ytterligere gener av betydning for resistensutvikling, idet vi har satt opp en funksjonell hypotese som går ut på at resistens ikke skyldes skade i et enkelt-gen men i gener som er involvert i direkte funksjonelle kaskader. Slik arbeidet har forløpt i 2004 antar vi at vi i løpet av 2005 vil publisere svært interessante nye funn med tanke på hvilke nøkkelgener som er involvert her, og etter hvert kunne sette sammen; "et funksjonelt konsept" som vil gi en ny forklaring på resistensmekanismen. Kan vi gjøre dette for antracycliner vil det også ha stor innvirkning på forståelsen av resistens mot andre typer cellegift og også for vår forståelse av behandlingssvikt ved andre kreftsykdommer enn brystkreft.

11 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Lønning PE

"Genes causing inherited cancer as beacons to identify the mechanisms of chemoresistance."
Trends Mol Med. 2004;10(3):113-8

Staalesen V, Falck J, Geisler S, Bartkova J, Børresen-Dale AL, Lukas J, Lillehaug JR, Bartek J, Lønning PE
"Alternative splicing and mutation status of CHEK2 in stage III breast cancer."
Oncogene. 2004;23(52):8535-44

Staalesen V, Leirvaag B, Lillehaug JR, Lønning PE

"Genetic and epigenetic changes in p21 and p21B do not correlate with resistanceto doxorubicin or mitomycin and 5-fluorouracil in locally advanced breast cancer."
Clin Cancer Res. 2004;10(10):3438-43

Lien EA, Ueland PM, Lønning PE

"Re: Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministrationof tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine."
J Natl Cancer Inst. 2004;96(11):884; author reply 884-5

Troester MA, Hoadley KA, Sørlie T, Herbert BS, Børresen-Dale AL, Lønning PE, Shay JW, Kaufmann WK, Perou CM
"Cell-type-specific responses to chemotherapeutics in breast cancer."
Cancer Res. 2004;64(12):4218-26

Lønning PE

"Aromatase inhibitors in breast cancer."
Endocr Relat Cancer. 2004;11(2):179-89

Jul-Larsen A, Visted T, Karlsen BO, Rinaldo CH, Bjerkvig R, Lønning PE, Bøe SO

"PML-nuclear bodies accumulate DNA in response to polyomavirus BK and simianvirus 40 replication."
Exp Cell Res. 2004;298(1):58-73

Usary J, Llaca V, Karaca G, Presswala S, Karaca M, He X, Langerød A, Kåresen R, Oh DS, Dressler LG, Lønning PE, Strausberg RL, Chanock S, Børresen-Dale AL, Perou CM

"Mutation of GATA3 in human breast tumors."
Oncogene. 2004;23(46):7669-78

Lønning PE

"Oestrogen suppression--lessons from clinical studies."
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18(1):33-45

Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, Intergroup Exemestane Study

"A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer."
N Engl J Med. 2004;350(11):1081-92

Lønning PE, Helle SI

"IGF-1 and breast cancer."
Novartis Found Symp. 2004;262:205-12; discussion 212-4, 265-8

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Lønning, PE

"Role of endocrine therapy in breast cancer - where are we going?"
Baillieres Best Pract Res; Clin Endocrinol Metab 18:182-195,2004

Lønning, PE

"Understanding chemoresistance - the ultimate challenge in cancer therapy."
Breast Cancer Online (BCO), 7,4,2004

Magnetic resonance imaging, myocardial infarction and development of heart failure

Prosjektansvarlig: **Cord Manhenke** (maco@sir.no), Helse Stavanger

Kollagenomsetning og hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt

Selv ved optimal pasientbehandling i forbindelse med et akutt hjerteinfarkt er man ikke i stand til å forhindre utvikling av hjertesvikt hos alle pasientene. Formålet med dette forskningsprosjektet er å undersøke sammenhengen mellom skaden etter hjerteinfarkt, utviklingen av hjertesvikt og blodmarkører på bindevevsomsetningen i hjertet.

Hypotesedannende var resultatene fra en av våre tidligere studier i OPTIMAAL-populasjonen (233 pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt) der vi fant at en sammenheng mellom forhøyelse av "C-terminal telopeptide of type I collagen" (ICTP) og død. ICTP er en markør på nedbrytning av modent bindevev (kollagen type I). Dessuten kunne vi påvise at en forhøyelse av "tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1" (TIMP-1), en hemmer av enzymer som nedbryter bindevevet rundt hjertemuskelcellene, ble funnet tidlig etter infarkt i pasienter som senere dør av kardiovaskulære årsaker. Vi fant dessuten statistisk betydningsfulle tidsavhengige forandringer i andre markører av bindevevsomsetningen i denne pasientgruppen.

Basert på forliggende internasjonal vitenskapelig dokumentasjon og våre egne resultater designet vi en prospektiv oppfølgingsstudie der vi holder på å inkludere 60 pasienter innlagt med akutt hjerteinfarkt. Alle pasientene som inkluderes skal ha blitt behandlet med akutt hjertekateterisering og utblokking av den tilstoppede kranspulsåren som er ansvarlig for infarkt. Pasientene tar blodprøver på fem forskjellige tidspunkt (før utblokking, etter 48t, 7 dager, 2 måneder og ett år). Det blir tatt ultralyd av hjertet ved hvert av disse fem tidspunktene, mens magnet ressonans (MR) undersøkelser blir gjennomført ved de fire siste. Ved hjelp av MR-undersøkelsen kan vi eksakt kvantifisere skadens omfang og følge utviklingen av arret i relasjon til hjertefunksjonen og blodprøvene. På denne måten vil vi kunne identifisere faktorer som er assosiert med ugunstige forandringer i hjertets form og funksjon over tid, noe som kalles for "adverse remodelling". Vi er spesielt interessert i om forekomsten av et MR fenomen som kalles mikrovaskulær obstruksjon er av betydning for kollagenomsetningen. Mikrovaskulær obstruksjon ved MR er en tilstand der kontrast ikke trenger inn i de sentrale delene av hjerteinfarkt. Tidligere studier har vist at denne tilstanden er assosiert med hjertesvikt utvikling.

Studien ble startet i september 2004 og har så langt inkludert 10 pasienter. Blodprøvene blir frosset ned og analyseres samlet når oppfølgingen avsluttes. Forventet avslutning er 2006.

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Manhenke C, Ørn S, Radauceanu A, Alla F, Zannad F, Dickstein K
"The longitudinal profile of markers of cardiac extracellular matrix turnover in patients following acute myocardial infarction."
European Heart J Abstr. Suppl (2004);P3492 (poster presentation)

Ørn S, Squire I, Manhenke C, Ng L, Dickstein K, Omland T
"Relative impact of renal function on circulating levels of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with postinfarction heart failure"
European Heart J Abstr. Suppl (2004), (poster presentation)

Ørn S, Manhenke C, Nagel E, Squire I, Dickstein K
"The relationship between the extent of myocardial scarring and left ventricular ejection fraction assessed by cardiac magnetic resonance in 57 patients with previous myocardial infarction"
European Heart J Abstr. Suppl (2004) P3494 (poster presentation)

Manhenke C, Orn S, Zannad F, Aarsland T, Dickstein K for the OPTIMAL trial study group
"Early elevation of C-terminal telopeptide of type I collagen is highly correlated with 30 day-mortality in patients with myocardial infarction regardless of infarct localization."
J Am Coll Cardiol Abstr. Suppl 2004 (Oral presentation)

Manhenke C, Orn S, Zannad F, Aarsland T, Dickstein K for the OPTIMAL trial study group.
"Early serum levels of TIMP-1 but not MMP-1 are associated with cardiovascular death after complicated myocardial infarction."
J Am Coll Cardiol Abstr. Suppl 2004 (Poster presentation)

Forskningsprosjekt 911128:

Screening of polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene in South Asians and Norwegians

Prosjektansvarlig: **M Azam Mansoor** (azam@ext.sir.no), Helse Stavanger

Nitrogenoksid syntase genet hos personer fra Sør Asia og Nordmenn.

NO bidrar til at kar muskelceller slapper av. Nitrat (NO₃) konsentrasjoner i plasma gjenspeiler nivået av NO i blodet. Dannelsen av NO i endotelceller er avhengig av enzymet nitrogenoksid syntase (genet NOS3). Mye tyder på at polymorfismer i NOS3 genet kan bidra til å redusere dannelsen av NO.

Blodårenes endotelceller spiller en viktig rolle for å hindre utvikling av hjerte- og karsykdommer. De er en del av homeostasen. Endotelceller danner bl.a. gassen nitrogenoksid (NO). NO bidrar til at kar muskelceller slapper av. NO hindrer både at aggregering av blodplater forekommer i blodårene og blodplater fester seg på overflaten av endotelceller. Nitrat (NO₃) konsentrasjoner i plasma gjenspeiler nivået av NO i blodet.

Dannelsen av NO i endotelceller er avhengig av enzymet nitrogenoksid syntase. Det er oppdaget flere polymorfismer (varianter) av i genet for nitrogenoksid syntase (NOS3). Mye tyder på at polymorfismer i NOS3 genet kan påvirke enzymaktivitet og derfor kan bidra til å redusere dannelsen av NO.

Det er kjent at røyking, hyperlipemi og hyperhomocysteinemi skader endotelceller. Økt dannelsen av frie radikaler på grunn av røyking, hyperlipemi og hyperhomocysteinemi kan også bidra til å ødelegge NO. Adhesjonsmolykyler dannes i økt omfang på overflaten av endotelceller og blodplater når disse er stimulert. Dette er mindre gunstig for homeostase. Skaden på endotelceller estimeres ved måling av serum konsentrasjoner av celle adhesjonsmolykyler.

I denne undersøkelsen, ønsker vi å sammenligne polymorfisme i NOS3 genet hos personer med etnisk bakgrunn fra Sør Asia og Nordmenn. Vi ønsker også å måle NO₃, adhesjonsmolykyler samt andre biokjemiske stoffer i blod hos de samme personer. Vi håper at analyseresultatene kan gi oss ny informasjon om hvordan polymorfismer i NOS3 genet påvirker endotelcellers skader.

Vi ønsker å foreta denne undersøkelsen fordi mye tyder på at personer fra Sør Asia bosatt i Norge, får hjerte- og kar sykdommer hyppigere enn Nordmenn. Denne forskjellen er ikke forklart vha. tradisjonelle risikofaktorer som kolesterol og røyking.

Hva har vi gjort:

Vi har satt opp en PCR metode for å se på variasjoner i genet for NOS3. Vi har test metoden. Den fungerer. Ca. 50 personer med hjerte- og karsykdommer er testet.

Vi holder også på med å utvikle en metode for å analyser nitrat (et produkt av NO) i plasma prøver. Det er gjort fremskritt i dette arbeidet.

Forskningsprosjekt 911002:

Hypertermibehandling ved kreft

Prosjektansvarlig: **Olav Mella** (olav.mella@helse-bergen.no), Helse Bergen

Hypertermibehandling ved kreft

Prosjektet kartlegger effekten av å bruke moderat temperaturforhøyelse for å øke effekten av cellegift og stråling eller kombinasjonen hos pasienter med avanserte kreftsvulster. Varmebehandlingen blir gitt enten mot en region av kroppen med radiobølger, eller som helkroppsoppvarming til 41,8 grader Celsius.

Som det eneste senter i Norden deltar kreftavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus i utprøving av moderat oppvarming(hypertermi) gitt enten mot en region av kroppen med radiobølger, eller som helkroppsoppvarming til 41,8 grader. Bakgrunnen er at effekten av noen cellegifter og strålebehandling kan økes med hypertermi. Dette er vist på dyr og ved noen former for overfladiske svulster det har vært mulig å varme opp. Det arbeides dels innenfor internasjonale, multisenter protokoller (bindevevssvulster og livmorhalskreft), dels med lokale protokoller hos pasienter med endetarmskreft, kreft i eggstokker og lymfekreft. Den regionale oppvarmingen foregår gjennom bruk av radiobølgeantennaer sirkulært anordnet omkring pasienten, hvor et komplisert samvirke mellom antennaene kan styres for å gi så god energiavsetning i kroppen til pasienten som mulig. Ved helkroppshypertermi får pasienten en lettere narkose, mens kroppen legges i et kammer med høy temperatur og 100 % fuktighet, hvilket gir en langsom oppvarming til ønsket temperatur. Cellegift gis samtidig med oppvarmingen, hvor målet er å forsterke effekten av medikamentet på svulstvevet. Foruten mangeårige studier for å avklare nytteverdi i form av kontroll av svulstene i forhold til mulige bivirkninger, gjøres det studier av hva som skjer på det cellulære og genetiske nivå i svulstvevet etter den gitte behandling. Dette gjøres ved å ta systematiske blodprøver og vevsprøver på gitte tidspunkt før og etter behandlingen, med umiddelbar nedfrysing av vevet til senere analyse. Disse analysene pågår p.t.

De foreløpige analyser viser svært god kontroll av lokalavanserte svulster i livmorhals og endetarm. I protokollen for bindevevssvulster er det inkludert over 250 pasienter og lokal sykdomskontroll i den ene gruppen pasienter er klart bedre enn den andre, men det er ikke avslørt foreløpig om det er gruppen med varmebehandling som klarer seg best. Helkroppshypertermi er fortsatt nokså utprøvende av natur, men vi har demonstrert at vi kan gjennomføre behandlingen med lite komplikasjoner og interessant respons.

10 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Schem BC, Frøystein T, Hjertaker BT, Larsen A, Mella O.

"Trimodality treatment with regional hyperthermia, radiotherapy and chemotherapy in primary, inoperable and recurrent rectal carcinoma."

ICHO 2004 Meeting abstr., St. Louis, Miss.

Westermann AM, Jones EL, Schem BC, van der Steen-Banasik Elzbieta M, Koper P, Mella O, Uitterhoeve Apollonia LJ, de Wilt R, van der Velden J, Burger C, van der Wilt CL, Dahl O, Prosnitz LR, van der Zee J.

"First results of triple modality treatment by combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of Stage IIB-III-IVA cervical cancer"

Cancer, in press.

Hjertaker BT, Frøystein T, Schem BC

"A thermometry system for quality assurance in whole body hyperthermia"

Int Journal of Hyperthermia, in press

Mella O

"Initiated and potential Phase III trials of hyperthermia based on Phase I-II trials"

Invited plenary lecture, ICHO 2004 Meeting abstr. , St. Louis, Miss.

Schem BC, Dahl O, Mella O
"Hyperthermia for cervical cancer"
5th Nordic Conference on Radiation Oncology, Meeting abstract, Bergen

Mella O, Dahl O, Schem BC
"Hyperthermia for advanced sarcomas"
5th Nordic Conference on Radiation Oncology, Meeting abstract, Bergen

Dahl O
"Experimental and clinical hyperthermia in Bergen"
Invited lecture, Academisch Medisch Center, Amsterdam

Dahl O
"European clinical studies on hyperthermia and radiation"
ICHO 2004 Meeting abstract, St. Louis, Miss.

Dahl O
"Metronomic chemotherapy with cyclophosphamide is enhanced by hyperthermia in the BT4An rat tumour model"
ICHO 2004 Meeting abstract, St. Louis, Miss.

Dahl O
"Status for clinical hyperthermia in Europe"
Invited lecture at the opening of a centre for regional hyperthermia, Erlangen/Germany

Forskningsprosjekt 911042:

Analyse av proteinkomplekser involvert i transkripsjon og signaloverføring ved endokrin proliferasjon og steroidogenese

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@helse-bergen.no), Helse Bergen

Genregulering og steroidhormoner

Prosjektet fokuserer på steroidhormoner og hvordan disse hormonene regulerer uttrykket av gener. Betydningen av ulike koregulator proteiner er kartlagt, og en har identifisert en mekanisme for å bremse eller slå av en hormonell respons.

Steroidhormoner er av livsviktig betydning for organismen og benyttes til behandling av en rekke ulike sykdommer. Prosjektet har fokusert på signalveier inne i cellen og hvordan slike hormoner virker på gennivå. En har studert såkalte koregulator proteiner som påvirker aktiviteten til en rekke intracellulære hormonreseptorer og dermed uttrykket av ulike gener. Binding av koregulator proteiner til intracellulære hormonreseptorer og betydning av celledesignaler har blitt studert. Den siste tiden har en kartlagt hvordan en annen type hormoner, peptidhormoner, kan påvirke aktiviteten til koaktivator proteiner og dermed virkningen av ulike intracellulære hormonreseptorer. Steroidhormoner som f.eks. østrogen og testosteron virker gjennom intracellulære hormonreseptorer. En har funnet ut at et viktig koaktivator protein som stimulerer effekten av flere steroidhormoner, Glucocorticoid Receptor Interacting Protein 1 (GRIP1), blir regulert av peptidhormoner. Denne reguleringen innebærer en styrt form for protein nedbrytning, såkalt ubiquitin-proteasom mediert degradering, en prosess som er involvert i en rekke forskjellige sykdommer. Dette er den første studien som har påvist en slik kobling mellom peptidhormoner og steroidhormoners virkning i celler, og hypotesen er at dette kan representere en mekanisme for å bremse eller slå av en hormonell respons som kan ha generell gyldighet. For øvrig arbeider forskningsgruppen med to andre medisinske problemstillinger; genregulering av betydning for endokrin behandling av brystkreft og i fettvev til pasienter med alvorlig overvekt.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Hoang T, Fenne IS, Cook C, Børud B, Bakke M, Lien EA, Mellgren G

"cAMP-dependent protein kinase regulates ubiquitin-proteasome-mediated degradation and subcellular localization of the nuclear receptor coactivator GRIP1."

J Biol Chem. 2004;279(47):49120-30

6 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Hoang T, Fenne IS, Cook C, Børud B, Bakke M, Lien EA, Mellgren G

"Regulation of the Glucocorticoid Receptor Interacting Protein 1 (GRIP1) by cAMP-Dependent Protein Kinase"

ENDO 2004; 16.06.2004 - 19.06.2004

Hoang T, Fenne IS, Cook C, Børud B, Bakke M, Lien EA, Mellgren G

"cAMP-dependent protein kinase regulates ubiquitin-proteasome mediated degradation of the nuclear receptor coactivator GRIP1."

Nuclear Receptors 2004; 10.10.2004 - 13.10.2004.

Mellgren G

"Hormonal regulation of nuclear receptor coactivator GRIP1"

The Biomedical and Biosciences Lectures Series; 2004

Mellgren G

"Intracellulære hormonreseptorer - betydning av nye koregulator proteiner."

Vårnøte, Norsk Selskap for klinisk kjemi og klinisk fysiologi; 02.06.2004 - 04.06.2004

Mellgren G

"Nuclear Receptor Interacting Proteins as Molecular Targets in Breast Carcinoma"
, European Institute of Oncology, Milan; 01.04.2004 - 02.04.2004

Mellgren G

"Hormonal regulation of the Glucocorticoid receptor interacting protein 1 (GRIP1)"
Vintermøtet, Norsk Selskap for Endokrinologi; 14.03.2004 - 16.03.2004

Forskerutdanning 911074:

Livskvalitet hos norske brannskadepasienter

Prosjektansvarlig: **Asgjerd Litlere Moi** (Asgjerd.moi@isf.uib.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Avansert brannskadebehandling.

Helse og livskvalitet hos norske brannskadepasienter

Brannskadepasienter kan få livet endret på en dramatisk måte, med tap av funksjonsevne, utseende, uavhengighet, roller og sosiale relasjoner. Dette kan igjen få store konsekvenser for pasientenes totale livssituasjon, og i dette prosjektet undersøkes hvordan brannskadepasienter subjektivt evaluerer sin helse og livskvalitet.

Omtrent 600 personer blir innlagt hvert år i norske sykehus på grunn av brannskader. Av disse blir ca. 10 % overført til Brannskadeavsnittet, Haukeland Universitetssykehus. Avdelingen har landsfunksjon for behandling av større brannskader og av brannskader lokalisert til områder som spesielt truer funksjon og utseende. Det terapeutiske mål for behandlingen er i første omgang å redde liv, dernest å forebygge komplikasjoner og til sist å redusere funksjonsnedsettelse på grunn av senfølger av skaden.

Overlevende etter større brannskader kan oppleve store belastninger som kan relateres til fysiske, psykologiske og sosiale seneffekter. For å kunne lære mer om langtidsvirkningene av det å ha gjennomgått en brannskade, og samtidig få informasjon som kan være av nytte i oppfølgingen av denne pasientgruppen er det viktig å vite noe om hvordan pasientene selv evaluerer sin helse og tilfredshet med livet. I dette prosjektet benyttes derfor kvantitative (spørreskjema) og kvalitative (intervjuer) metoder for å kartlegge norske brannskadepasienters livskvalitet.

Vi har tidligere oversatt til norsk og validert et brannskadespesifikt livskvalitetsskjema, "Helseskala for brannskadde". Dette ble senere benyttet i en kvantitativ livskvalitetsmåling hos 95 norske brannskadepasienter. Samtidig besvarte pasientene også et generelt helserelatert livskvalitetsskjema, "SF 36" og ett globalt livskvalitetsskjema, "QOLS". Resultatene av denne undersøkelsen viser så langt at pasientene som gruppe har klart nedsatt helse, med redusert fysisk og sosial funksjon. Flere sosiodemografiske faktorer som det å være uten arbeid og bo alene er assosiert med redusert helse. Det samme er det å ha gjennomgått tredjegrads brannskade. Resultatene viser imidlertid at pasientenes tilfredshet med livet ikke skiller seg fra den generelle befolkning. Dette er både overraskende og gledelig, og indikerer at pasientene som gruppe har vært i stand til å tilpasse seg sin nye livssituasjon og opplever god livskvalitet.

Det er imidlertid flere forhold som fortjener videre studier, og for om mulig i ennå større grad å fange den subjektive opplevelsen til brannskadepasientene vil vi i løpet av kommende år starte en fenomenologisk studie. Her benyttes intervjuer til å kartlegge pasientenes erfaringer, opplevelser, meninger og verdier knyttet til det å ha gjennomgått en brannskade. Siden kvalitative metoder ikke tidligere er benyttet for å studere livskvalitet hos brannskadepasienter vil dette kunne gi kunnskap som kan supplere allerede eksisterende viten. Det er et håp at slik kunnskap kan gi grunnlag for å øke kvaliteten på den omsorg, pleie, behandling og oppfølging som disse pasientene får i det norske helsevesenet.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Moi AL

"Health status and quality of life in Norwegian burn patients."

Abstrakt til Instituttets dag, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen, Bergen, 12 mai, 2004.

Moi A

"Health and quality of life in Norwegian burn patients."

Abstrakt til European Association of Nursing Science, 1st year Course, Bergen, June 16-24, 2004.

Forskningsprosjekt 911054:

Ortopedisk bensement: Utvikling av nye testprosedyrer med klinisk relevans

Prosjektansvarlig: **Anders O. Mølster** (aomo@helse-bergen.no), Helse Bergen

Bensementer - forhåndsprøving av egenskaper

Er det mulig å prøve ut bensementer i laboratoriet, slik at man unngår at problemer blir synlige først etter lang tids klinisk bruk?

Bensementer brukes først og fremst til å feste leddproteser. Det er materialer som er mye brukt, men som fremdeles har utilstrekkelige funksjonelle egenskaper. Forsøk på å introdusere nye typer bensementer har i ett tilfelle resultert i et høyt antall kliniske havarier, med mulig rettslige etterspill. Dette reiser spørsmålet om forhåndsprøvingen er tilstrekkelig for denne produktgruppen. Vi arbeider med å karakterisere tilgjengelige bensementtyper i laboratoriet og validere ulike egenskaper i forhold til sementer som har vært i funksjon hos pasienter. Resultatene vil bli sammenholdt med data fra Nasjonalt leddproteseregister, blant annet for å unngå at evt. dårlige sementer først blir avslørt etter langvarig klinisk anvendelse.

Dette gjøres ved å 1) utføre mekanisk karakterisering under simulerte fysiologiske forhold 2) utvikle nye metoder som benytter utmattingstesting (repeterte belastninger). 3) identifisere evt. karakteristiske trekk ved sementer der protese-komponenten er blitt skiftet ut. 4) Bruke metodene til å sammenligne sementtyper med god og dårlig ytelse i henhold til data fra leddproteseregisteret (standard høy-viskøs sement mot lav-viskøse typer). Vi har til nå utført forsøk som viser at nåværende godkjenningsskrav ikke er adekvate.

Prøvepreparering, bearbeiding og testing gjøres ved spesialisert metodikk og utstyr, og krever høy teknisk kompetanse, noe som vi har oppnådd i løpet av prosjektperioden. Dette er forsøk som vil måtte fortsette, spesielt med tanke på koplingen til klinisk ytelse. Dette er data som er tilgjengelige ved Nasjonalt register for leddproteser.

Prosjektet gjennomføres i under prosjektet Ortopediske biomaterialer, ved Helse Bergen/Innovest i nært samarbeid med Odontologiske biomaterialer ved Det odontologiske fakultet.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Nottrott M, Mølster A, Ohlen Moldestad I, Gjerdet NR

"Short and long term changes of mechanical properties of a bone cement under physiological conditions"
Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society ; San Francisco, USA, 2004

Nottrott M, Mølster A, Moldestad I, Gjerdet NR

"Ortopedisk bensement: Sammenligning av mekaniske egenskaper etter oppbevaring i vann eller plasma"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening, Oslo, 2004

Forskningsprosjekt 911027:

Evaluation of activated factor XII as a prognostic marker

Prosjektansvarlig: **Dennis W T Nilsen** (dnilsen1@chello.no), Helse Stavanger

Aktivert Faktor XII som prognostisk markør for akutt koronar syndrom.

Vi har vist at infarktpasienter med økt aktivert Faktor XII (FXIIa) har forhøyet risiko for nye akutt-koronare hendelser. I vår nye studie som omfatter nærmere 900 pasienter innlagt med akutte brystmerter, viser øvre kvartils nivå av FXIIa, 7.2 ganger økt risiko for nye koronare hendelser mellom utskrivelse og 30-dagers oppfølging.

Det er utviklet et monoklonalt antistoff mot FXIIa. Dette er et nøkkelprotein med innvirkning på komplementbindingsystemet, betennelsesprosessen og blodproppsdannelse.

I begynnelsen av 2004 publiserte vi en artikkel i Am Heart J, hvor vi viser at øvre kvartil av FXIIa målt hos 300 pasienter 4-6 dager etter et akutt hjerteinfarkt, er beheftet med 2 ganger økt risiko for en ny akutt koronar hendelse i løpet av halvannet års oppfølging.

I vår nye studie RACS (Risk in Acute Coronary Syndromes) har vi målt FXIIa ved innkomst hos nærmere 900 pasienter innlagt med akutte brystmerter. Halvparten av disse pasientene har fått påvist en forhøyet troponin-T verdi som utrykk for et akutt hjerteinfarkt eller ustabil angina pectoris. Vi har målt en hel rekke sentrale risikomarkører i tillegg til FXIIa, og blant disse kan vi nevne BNP, ultrasensitiv CRP, fibrin monomer og D-dimer. Målinger er gjentatt 4-6 dager etter et hjerteinfarkt. Samtlige pasienter følges opp over 2 år. "Baseline" data og resultater ved 30 dager og 6 måneders oppfølging er lagt inn i databasen og vi har hittil gjort flere interessante observasjoner som vil danne grunnlag for 1-2 nye doktorgrader ved Institutt for Indremedisin, Universitetet i Bergen.

I vårt abstrakt i Circulation i 2004 har vi vist at RACS-pasienter med FXIIa i øvre kvartil har 7.2 ganger økt risiko for nye koronare hendelser mellom utskrivelse og 30 dagers kontrolloppfølging sammenlignet med nedre kvartil, og det fremkommer en jevn økning av risikogradienten fra første til fjerde kvartil.

Det utgikk 1 doktorgradsarbeid, delvis basert på FXIIa, fra denne forskningsgruppen i 2004.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Grundt H, Nilsen DW, Hetland Ø, Valente E, Fagertun HE
"Activated factor XII (FXIIa) predicts recurrent coronary events after an acutemyocardial infarction."
Am Heart J. 2004;147(2):260-6

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Pønitz V, Pritchard D, Grundt H, Nilsen DW.
"Activated Factor XII predicts troponin-T positive cardiac events at 30 days follow-up after hospitalization with acute chest pain."
Circulation 2004; 110(17): Abstract 2123.

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Grundt H.
"Risk evaluation in atherothrombogenic populations receiving a high dose of n-3 fatty acids, with special reference to homocysteine, tissue factor, activated factor XII and peroxidation."
April 2004

Functional genomics and diabetes in Norway

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (Pal.njolstad@helse-bergen.no), Helse Bergen

Funksjonell genomikk og diabetes i Norge

Seinere års forskning har medført at man nå vet mer om de genetiske årsakene til diabetes. Dette har stor betydning for diagnose og behandling.

Diabetes har dramatisk økende hyppighet og derfor økende sykkelighet og dødelighet. Genetiske faktorer er viktige for hvorfor og hvordan diabetes utvikles, men er fortsatt vesentlig ukjente. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) er en arvelig diabetes-type med redusert insulin-utskillelse. Studier av MODY er viktige for presis diagnose, behandling og prognose, og fordi MODY er en modell for folkesykdommen type 2 diabetes.

Målene for våre molekylære og epidemiologiske studier av MODY i et familie- og populasjonsbasert perspektiv er å fastslå forekomsten av MODY ved å bruke Norsk MODY-register og HUNT-studien fra Nord-Trøndelag, å finne nye diabetesgener, ved hjelp av SNP-typing og assosiasjonsstudier å undersøke om vanlige varianter i MODY-gener kan føre til en økt risiko for type 2 diabetes, og å undersøke funksjonelle aspekter av MODY-genvarianter for å finne mekanismer som kan forbedre diagnostikk og dermed behandling. Forskningsgruppen, lokalisert hovedsakelig til Barneklubben og Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus, Universitetet i Bergen, har etablert samarbeid med leger ved regionale sykehus, NTNU i Trondheim (HUNT), Ullevål-Aker Diabetesforskningssenter, FUGE-plattformen CIGENE på Ås, og forskningsgrupper i Chicago, Philadelphia, Exeter, København og Boston.

Med utgangspunkt i MODY-registeret, har vi studert forekomst av mutasjoner i ulike MODY-gener i Norge. Gendefektene ble også undersøkt ved funksjonelle analyser som oftest kunne forklare hvordan den normale funksjonen til genproduktene var forstyrret. Studiene inngikk i en doktorgrad avlagt i 2003 (Bjørkhaug) og flere publikasjoner (Bjørkhaug, JCEM, 2003; Sagen et al, Diabetes Care, i press; Sagen et al, Diabetic Medicine, in press).

Registeret har også vært et redskap for at vi i samarbeid med forskere i ulandet har funnet en helt ny årsak til at nyfødte kan få diabetes. Resultatene ble trykket i det prestisjetunge tidsskriftet New England Journal of Medicine (Gloyn et al, NEJM, 2004). Ved testing av barn med tilsynelatende insulin-krevende diabetes viste det seg at cellene som produserer insulin kunne la seg stimulere med tabletter i stedet for insulinsprøyter, noe som er av vitenskapelig og praktisk betydning (Sagen et al, Diabetes, 2004).

Ved en systematisk undersøkelse av hele arvematerialet til en stor familie fra Bergensregionen med MODY-diabetes, har vi funnet et nytt diabetesgen. Det er utført detaljerte genetiske og kliniske studier av denne familien, og funnene kaster nytt lys over forholdet mellom ulike celler med ulike funksjoner i bukspyttkjertelen (Ræder et al, innsendt til vurdering). Vi undersøker også hvordan diabetes kan oppstå på grunn av denne genfeilen. Samarbeid om funksjonelle studier av normalt og mutert genprodukt er initiert med forskere i Marseille og Boston, hvor to fra gruppen vil ha forskningsopphold i 2004-2005 (Njølstad og Ræder). Funnene kan ha betydning for forståelsen av mekanismene bak utvikling av både type 1 og type 2 diabetes.

Det omvendte av diabetes er lavt blodsukker. Fordi studier av for lavt blodsukker kan ha behandlingsmessig betydning også for diabetes, har vi studert en pakistansk familie med for lavt blodsukker. Omfattende genetiske og kliniske studier resulterte i at vi kunne påvise at sykdommen meget interessant var årsaket i en feil i genet som koder for enzymet SCHAD som inngår i fettsyreoksyderingen i mitokondriene (Molven et al, Diabetes, 2004).

8 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeförening er publisert i 2004:

Graue M, Wentzel-Larsen T, Bru E, Hanestad BR, Søvik O

"The coping styles of adolescents with type 1 diabetes are associated with degree of metabolic control."
Diabetes Care. 2004;27(6):1313-7

Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JP, Sumnik Z, van Rhijn A, Wales JK, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njølstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT

"Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes."

N Engl J Med. 2004;350(18):1838-49

Akbari M, Skjelbred C, Følling I, Sagen J, Krokan HE

"A gel electrophoresis method for detection of mitochondrial DNA mutation (3243tRNA(Leu (UUR))) applied to a Norwegian family with diabetes mellitus and hearing loss."

Scand J Clin Lab Invest. 2004;64(2):86-92

Stene LC, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group

"Atopic disorders and risk of childhood-onset type 1 diabetes in individuals."

Clin Exp Allergy. 2004;34(2):201-6

Ramsli HM, Therkelsen SP, Søvik O, Thordarson H

"[Unexpected and unexplained deaths among young patients with diabetes mellitus]"

Tidsskr Nor Lægeforen. 2004;124(23):3064-5

Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, Abuelo D, Phornphutkul C, Molnes J, Bell GI, Gloyn AL, Hattersley AT, Molven A, Søvik O, Njølstad PR

"Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy."

Diabetes. 2004;53(10):2713-8

Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njølstad PR, Jellum E, Søvik O

"Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation."

Diabetes. 2004;53(1):221-7

Joner G, Stene LC, Søvik O, Norwegian Childhood Diabetes Study Group

"Nationwide, prospective registration of type 1 diabetes in children aged 1;15 years in Norway 1989-1998: no increase but significant regional variation in incidence."

Diabetes Care. 2004;27(7):1618-22

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Njølstad PR.

"Etablering av mastergradstudium i Molekylærmedisin ved Medisinsk fakultet, Universitetet i Bergen."

In: Nordmo I: Universitetspedagogisk utviklingsarbeid i Bergen. UPED-skrift nr 1, 2004. Program for læringsforskning, Universitetet i Bergen.

Njølstad PR, Søvik O, Matschinsky FM, Bell GI.

"Permanent Neonatal Diabetes mellitus due to Glucokinase Deficiency."

In: Matschinsky FM, Magnusson M (eds): Glucokinase and Glycemic Disease: From basics to novel therapeutics. Front Diabetes. Basel, Karger, 2004, vol 16, pp 65-74.

Gloyn AL, Odili S, Buettger C, Njølstad PR, Shiota C, Magnusson MA, Matschinsky FM.

"Glucokinase and the regulation of blood sugar: A mathematical model predicts the threshold for glucose stimulated insulin release for GCK gene mutations that cause hyper- and hypoglycemia."

In: Matschinsky FM, Magnusson M (eds): Glucokinase and glycemic disease: From basics to novel therapeutics. Front. Diabetes. Basel, Karger 2004, vol 16, pp 92-109.

Strategisk satsing 911143:

Pediatri

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (Pal.Njolstad@pedi.uib.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen

Ny årsak til og behandling av spedbarnsdiabetes

Ved Barneklubben er et viktig mål å kunne kombinere basalfaglig og klinisk forskning. Diabetesforskningsgruppen hadde et gjennomslag i 2004 ved å være med på å kartlegge en ny årsak til nyfødt diabetes. Videre fant gruppen ut at denne typen kan behandles med tabletter i stedet for insulinsprøyter.

Diabetes er en folkesykdom med dramatisk økende forekomst. Sentralt i prosessen som leder til diabetes, er en svikt i de såkalte betacellene i bukspyttkjertelen. Det er disse cellene som produserer insulin. De inneholder proteinet Kir6.2 som har som oppgave å måle hvor mye energi det er i cellene. Når man nettopp har spist, er energitilgangen god, og da sender Kir6.2 et signal videre for at insulin skal bli skilt ut i blodet.

Vel 20 barn med nyfødt diabetes der årsaken var ukjent ble studert. Omtrent halvparten viste seg å ha mutasjoner i Kir6.2. Barna hadde litt lavere fødselsvekt enn vanlig. De fikk diabetes før seks måneders alder og var blitt oppfattet å være helt avhengige av daglige insulinsprøyter. I de fleste tilfellene var foreldrene friske og genfeilen nyoppstått. "Man skal derfor alltid tenke på en mulig genetisk forklaring på diabetes som oppstår i første leveår, selv om det ikke er diabetes hos andre i familiene" sier prosjektleder Njølstad.

Spedbarnsdiabetes er en sjelden tilstand, slik at internasjonale kontakter og samarbeid var nødvendig. Forskningsgruppen inkluderer leger og forskere ved Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus, Seksjon for pediatri og Seksjon for medisinsk genetikk og klinisk molekylærmedisin, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen, samt Gades institutt og inkluderer blant andre legene Jørn V. Sagen og Helge Ræder samt professorene Anders Molven og Oddmund Søvik. Studien er utført i samarbeid med forskere bl.a. fra USA, Israel, Brasil og England.

Mutasjonen førte til at Kir6.2 ikke funksjonerte som det skulle. Proteinene hadde mistet evnen til å varsle cellen når energitilgangen var god. Signalet videre og dermed insulinutskillelsen stoppet opp, og konsekvensen var diabetes. I den første studien (publisert i New England Journal of Medicine i mai 2004) ble det gjort funn som tydet på at effekten av genfeilen hos pasientene kunne oppheves med legemiddelet sulfonylurea. Det ble i neste studie (publisert i Diabetes i oktober 2004) gjort et behandlingsforsøk. Først ble en pasient fra Bergen testet. Det ble raskt klart at det var mulig å gjenopprette insulinproduksjonen hos henne, og en internasjonal behandlingsprotokoll ble igangsatt. Tre barn har hittil gjennomført denne. De bruker nå bare tabletter og har sluttet med insulinsprøytene. Blodprøver viser at kontrollen over blodsukkeret faktisk er minst like god som før. "Dette har stor praktisk betydning for barna og familiene deres siden man slipper de hyppige insulinsprøytene. Det er en gammel erfaring at enkelte spedbarn med diabetes kan behandles med blodsukkersenkende tabletter, men det nye er at slike barn kan identifiseres ved en enkel gentest, slik at de slipper injeksjoner med insulin. Det å påvise den genetiske defekten kan således ha stor betydning for behandlingen av diabetes som oppstår i første leveår" sier Njølstad som nå er gjesteprofessor ved Joslin Diabetes Center ved Harvard Medical School i Boston.

Haukeland Universitetssykehus/Innovest og Universitetet i Bergen har bidratt til finansiering av studien.

23 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeförening er publisert i 2004:

Brustad M, Alsaker E, Engelsen O, Aksnes L, Lund E
"Vitamin D status of middle-aged women at 65-71 degrees N in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation."
Public Health Nutr. 2004;7(2):327-35

Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njølstad PR, Jellum E, Søvik O
"Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation."
Diabetes. 2004;53(1):221-7

Sugiyama H, Veldtman GR, Norgard G, Lee KJ, Chaturvedi R, Benson LN
"Balloon angioplasty for peripheral pulmonary artery stenosis."
Catheter Cardiovasc Interv. 2004;62(1):71-7

Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, Abuelo D, Phornphutkul C, Molnes J, Bell GI, Gloyn AL, Hattersley AT, Molven A, Søvik O, Njølstad PR
"Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy."
Diabetes. 2004;53(10):2713-8

Brustad M, Sandanger T, Aksnes L, Lund E
"Vitamin D status in a rural population of northern Norway with high fish liver consumption."
Public Health Nutr. 2004;7(6):783-9

Øymar K, Aksnes L
"Urinary 9alpha,11beta-prostaglandin F(2) in children with atopic eczema/dermatitis syndrome: an indicator of mast cell activation?"
Acta Derm Venereol. 2004;84(5):359-62

Graue M, Wentzel-Larsen T, Bru E, Hanestad BR, Søvik O
"The coping styles of adolescents with type 1 diabetes are associated with degree of metabolic control."
Diabetes Care. 2004;27(6):1313-7

Ingebø A, Norgård G, Helgheim V, Røksund OD, Segadal L, Greve G
"Exercise capacity in young adults with hypertension and systolic blood pressure difference between right arm and leg after repair of coarctation of the aorta."
Eur J Appl Physiol. 2004;93(1-2):116-23

Brønstad A, Berg A, Reed RK
"Effects of the taxanes paclitaxel and docetaxel on edema formation and interstitial fluid pressure."
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287(2):H963-8

Dorlöchter L, Carlsson M, Olafsdottir EJ, Røksund OD, Rosendahl K, Fluge G
"Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and lung disease in cystic fibrosis."
J Cyst Fibros. 2004;3(3):179-83

Veldtman GR, Sugiyama H, Norgard G, Mikailian H, Lee KJ, Benson LN
"Native right ventricular outflow stent implantation in patients with unsalvageable extracardiac conduits."
Catheter Cardiovasc Interv. 2004;61(2):256-8

Ingebø A, Norgård G, Helgheim V, Røksund OD, Segadal L, Greve G
"Exercise capacity in young adults with hypertension and systolic blood pressure difference between right arm and leg after repair of coarctation of the aorta."
Eur J Appl Physiol. 2004

Bjørke Monsen AL, Vollset SE, Refsum H, Markestad T, Ueland PM
"Hematological parameters and cobalamin status in infants born to smoking mothers."
Biol Neonate. 2004;85(4):249-55

Joner G, Stene LC, Søvik O, Norwegian Childhood Diabetes Study Group
"Nationwide, prospective registration of type 1 diabetes in children aged 15 years in Norway 1989-1998: no increase but significant regional variation in incidence."
Diabetes Care. 2004;27(7):1618-22

Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JP, Sumnik Z, van Rhijn A, Wales JK, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njølstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT
"Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes."
N Engl J Med. 2004;350(18):1838-49

Ramsli HM, Therkelsen SP, Søvik O, Thordarson H
"[Unexpected and unexplained deaths among young patients with diabetes mellitus]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(23):3064-5

Waalder PE, Sommerfelt K
"[Paediatric neurology and habilitation in Norway]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(19):2486-7

Angell-Andersen E, Tretli S, Bjerknes R, Forsén T, Sørensen TI, Eriksson JG, Räsänen L, Grotmol T
"The association between nutritional conditions during World War II and childhood anthropometric variables in the Nordic countries."
Ann Hum Biol. 2004;31(3):342-55

Brønstad A, Reed RK, Berg A
"Effect of the cytoskeletal fixation agent phalloidin on transcapillary albumin transport and interstitial fluid pressure following subdermal prostaglandin E1 administration in therat."
Acta Physiol Scand. 2004;180(2):125-32

Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Carlsen KH, Bakke P
"Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study."
Acta Paediatr. 2004;93(10):1294-300

Elgen I, Lundervold AJ, Sommerfelt K
"Aspects of inattention in low birth weight children."
Pediatr Neurol. 2004;30(2):92-8

Kildahl-Andersen O, Raeder H
"[Too narrow boot]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(15):1935-7

Stene LC, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group
"Atopic disorders and risk of childhood-onset type 1 diabetes in individuals."
Clin Exp Allergy. 2004;34(2):201-6

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Njølstad PR, Søvik O, Matschinsky FM, Bell GI.
"Permanent Neonatal Diabetes mellitus due to Glucokinase Deficiency."
In: Matschinsky FM, Magnusson M (eds): Glucokinase and Glycemic Disease: From basics to novel therapeutics. Front Diabetes. Basel, Karger, 2004, vol 16, pp 65-74.

Gloyn AL, Odili S, Buettger C, Njølstad PR, Shiota C, Magnusson MA, Matschinsky FM.
"Glucokinase and the regulation of blood sugar: A mathematical model predicts the threshold for glucose stimulated insulin release for GCK gene mutations that cause hyper- and hypoglycemia."
In: Matschinsky FM, Magnusson M (eds): Glucokinase and glycemic disease: From basics to novel therapeutics. Front. Diabetes. Basel, Karger 2004, vol 16, pp 92-109.

2 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Elgen IB
"Low birthweight children: Long-term neuro-impairments."
Februar 2004

Bjørke MAL
"Metabolic Markers of Cobalamin and Folate Status in a Pediatric Setting."
Mai 2004

Forskningsprosjekt HVR910020:

Etablering og drift av nasjonale og regionale diabetesregistre

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (Pal.njolstad@helse-bergen.no), Helse Bergen

Etablering og drift av nasjonale og regionale diabetesregistre

Helse Bergen har to nasjonale og det planlegges et regionalt diabetesregister. Et Kvalitetsregister for diagnostikk og behandling av diabetes kan samordne og styrke disse og bli et nyttig forskningsverktøy med bedret diagnostikk og behandling.

Bergen har tradisjoner innen diabetesepidemiologi. Avhandlingene til Per Hanssen (1946), Rolf Jorde (1962) og Geir Joner (1992) springer ut fra dette miljøet. Epidemiologisk forskning baserer seg på systematisk sykdomsregistrering. Bergen har utviklet et fremragende miljø ved Det medisinske fødselsregister. Det norske barnediabetesregister har sitt utspring i Bergen. Seinere år er det vokst fram et livskraftig miljø for studier av diabetesformen MODY. Det er etablert et nasjonalt MODY-register. Registerkobling kan fremskaffe interessante og viktige opplysninger eksemplifisert av en nylig gjennomført kobling av data fra Fødselsregisteret og Barnediabetesregisteret. Denne danner fundamentet i Lars Chr Stenes avhandling i 2002. To av delarbeidene ble publisert i 2001 i British Medical Journal. Registerne danner grunnlag for viktig epidemiologisk forskning og er samtidig basis for helsepolitiske tiltak. Registerepidemiologi er særlig velegnet i en regional sammenheng. Registerne er dessuten et meget godt redskap til ny kunnskap om årsaker til og behandling av diabetes.

Vitenskapelig og praktisk betydning 2004

Med midler fra Helse Vest har vi hatt tilsatt Bente Merete Berge i 80 % sekretærstilling. Hun har arbeidet med å etablere rutiner for begge registre når det gjelder innlegging av data i database og purring. Nasjonal samarbeid har medført ny kunnskap om miljøfaktorer og type 1 diabetes (Stene et al, Clin Exp Allergy, 2004) og nye tall for insidensen av type 1 diabetes i Norge (Joner et al, Diabetes Care, 2004). Registerne har også vært til hjelp for livskvalitetsstudier (Graue et al, Diabetes Care, 2004). De første resultatene av systematiske kliniske og molekylærgenetiske studier på MODY-registeret er utført (Bjørkhaug et al, JCEM, 2004; Sagen et al, Diabetic Medicine, in press; Sagen et al, Diabetic Care, in press). Våre studier nyfødtdiabetes (Njølstad et al, N Engl J Med 2001) ble videreført ved kliniske, molekylærgenetiske og funksjonelle analyser av flere familier (Njølstad et al, Diabetes 2003). Med utgangspunkt i MODY-registeret har vi nå funnet en ny årsak til nyfødtdiabetes (Gloyn et al, N Engl J Med, 2004). Dette genfunnet har ført til endret behandling for slike pasienter fra insulin til bare å bruke tablett (Sagen et al, Diabetes, 2004).

Videre arbeid

Driften av de etablerte registerne, MODY-registeret og Det norske barnediabetesregister må sikres. Dette vil konsolidere og styrke både lokale, regionale og nasjonale fagmiljøer. De gir samtidig inngangsbillett til viktige internasjonale prosjekter. Vi arbeider med tilknytning til Locus for registerepidemiologi ved UiB og NOKLUS.

En spesiell oppgave blir å følge utviklingen når det gjelder type 2 diabetes hos yngre individer og en prospektiv registrering av diabetes hos individer i voksen alder (18 +). Et samarbeid om dette vil kunne utvikle en modell som senere kan appliseres på hele landet. Registrering av type 2 diabetes er særlig viktig fordi dette er en sykdom på sterk fremmarsj. HUNT-undersøkelsen har vist en økning av type 2 diabetes og overvekt. Det trengs nå data fra andre deler av landet som kan belyse denne utviklingen. Helseregion vest har her gode forutsetninger.

8 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Ramsli HM, Therkelsen SP, Søvik O, Thordarson H
"[Unexpected and unexplained deaths among young patients with diabetes mellitus]"
Tidsskr Nor Lægeforen. 2004;124(23):3064-5

Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njølstad PR, Jellum E, Søvik O
"Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation."
Diabetes. 2004;53(1):221-7

Stene LC, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group
"Atopic disorders and risk of childhood-onset type 1 diabetes in individuals."
Clin Exp Allergy. 2004;34(2):201-6

Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, Abuelo D, Phornphutkul C, Molnes J, Bell GI, Gloyn AL, Hattersley AT, Molven A, Søvik O, Njølstad PR
"Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy."
Diabetes. 2004;53(10):2713-8

Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JP, Sumnik Z, van Rhijn A, Wales JK, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njølstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT
"Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes."
N Engl J Med. 2004;350(18):1838-49

Joner G, Stene LC, Søvik O, Norwegian Childhood Diabetes Study Group
"Nationwide, prospective registration of type 1 diabetes in children aged 1;15 years in Norway 1989-1998: no increase but significant regional variation in incidence."
Diabetes Care. 2004;27(7):1618-22

Akbari M, Skjelbred C, Følling I, Sagen J, Krokan HE
"A gel electrophoresis method for detection of mitochondrial DNA mutation (3243tRNA(Leu (UUR))) applied to a Norwegian family with diabetes mellitus and hearing loss."
Scand J Clin Lab Invest. 2004;64(2):86-92

Graue M, Wentzel-Larsen T, Bru E, Hanestad BR, Søvik O
"The coping styles of adolescents with type 1 diabetes are associated with degree of metabolic control."
Diabetes Care. 2004;27(6):1313-7

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Njølstad PR, Søvik O, Matschinsky FM, Bell GI.
"Permanent Neonatal Diabetes mellitus due to Glucokinase Deficiency."
In: Matschinsky FM, Magnusson M (eds): Glucokinase and Glycemic Disease: From basics to novel therapeutics. Front Diabetes. Basel, Karger, 2004, vol 16, pp 65-74.

Gloyn AL, Odili S, Buettger C, Njølstad PR, Shiota C, Magnusson MA, Matschinsky FM.
"Glucokinase and the regulation of blood sugar: A mathematical model predicts the threshold for glucose stimulated insulin release for GCK gene mutations that cause hyper- and hypoglycemia."
In: Matschinsky FM, Magnusson M (eds): Glucokinase and glycemic disease: From basics to novel therapeutics. Front. Diabetes. Basel, Karger 2004, vol 16, pp 92-109.

Forskningsprosjekt 911026:

Akutt behandling og oppfølging ved akutt hjerteinfarkt

Prosjektansvarlig: **Jan Erik Nordrehaug** (jeno@helse-bergen.no), Helse Bergen

Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

Sykepleieoppfølging etter akutt hjerteinfarkt

Prosjektet har sammen med andre prosjekt på Hjernteavdelingen som hovedmål å redusere dødelighet og sykkelighet ved akutt hjerteinfarkt. Dette prosjektet har ved bruk av eksperimentelt design undersøkt effekten av telefonisk etteroppfølging etter utskrivning på sykkelighet og livskvalitet.

I prosjektet undersøker vi effekten av sykepleiebasert etteroppfølging på sykkelighet og livskvalitet hos pasienter som har gjennomgått akutt hjerteinfarkt. Oppfølgingen innebærer å gi informasjon, støtte og råd gjennom individuell pasientoppfølging per telefon samt etablering av "åpen telefonlinje" etter utskrivning fra sykehuset. Alle pasienter som fra september 2001 er innlagt med akutt hjerteinfarkt som hoveddiagnose, er over 20 år, dvs. i prinsippet med ingen øvre aldersgrense, har telefon, er klar og orientert og er i stand til å uttrykke seg skriftlig og muntlig på norsk, har av prosjektsykepleier fått utdelt informasjonsskriv med forespørsel om å delta i studien. Pasienter som har samtykket til deltagelse er randomisert til hhv kontroll og eksperimentgruppe. Kontrollgruppen har fått den oppfølging som har vært standard. Dette innebærer kontroll ved hjernteavdelingen etter ca 8 uker og deretter oppfølging av primær/ fastlege. Eksperimentgruppen har i tillegg til standard behandling fått tilbud om en intervensjon som består av oppfølging per telefon fra 1.- 24. uke etter utskrivning, av sykepleier med erfaring og kunnskap om hjerteinfarktpasienter. Telefonoppfølgingen har hatt som hensikt å gi informasjon, støtte og veiledning i forhold til å mestre dagliglivet etter gjennomgått hjerteinfarkt. I tillegg er det etablert en åpen telefonlinje til sykepleieren som både pasienter og pårørende har kunnet benytte seg av for å få informasjon og støtte. Datainnsamlingen foregår hovedsakelig gjennom utdelte og utsendte standardiserte spørreskjema fra 1 uke etter utskrivning og ved fem andre måletidspunkt til og med 18 måneder etter utskrivning.

Inklusjonen av pasienter ble avsluttet 31/12 2003 og totalt er 288 pasienter inkludert i prosjektet. Telefonoppfølgingen og åpen telefonlinje varte til og med juni 2004. Datainnsamlingen har foregått også i 2004 og vil avsluttes juni 2005. Innsamlede data er under bearbeiding og de første resultat fra evalueringen av intervensjonen vil være klar i løpet av 2005.

Erfaringene fra prosjektet vil ha overføringsverdi til andre sykehus og kunne være modell for oppfølging av andre pasientgrupper med kroniske sykdommer. Prosjektet er et foregangsprosjekt for hvordan bruke forskning i praksis for å utvikle, implementere og evaluere nye tiltak.

Forskningsprosjekt 911028:

Wenbit

Prosjektansvarlig: **Ottar Nygård** (ottar.nygard@helse-bergen.no), Helse Bergen

Vestnorsk B-vitamin studie WENBIT

Bruk av vitamin- og kosttilskudd er utstrakt i befolkningen selv om det foreligger liten dokumentasjon på at dette bedrer helsen. I denne studien på 3000 hjertepasienter undersøker vi om tilskudd av B-vitamin bedrer helsen til hjertepasienter.

Ved Haukeland Universitetssykehus har vi tidligere vist at høyt blodnivå av aminosyren homocystein er forbundet med redusert levetid for hjertepasienter. Høyt homocystein kan skyldes genetiske faktorer, ulike sykdommer, usunn livsstil (røyking) eller mangel på enkelte B-vitaminer. Motivert av dette startet vi i samarbeid med Sentralsykehuset i Rogaland i år 2000 WENBIT studien der vi undersøker om tilskudd av B-vitaminer gir helsegevinst blant 3000 hjertepasienter. Studien ventes avsluttet ved utgangen av år 2005. Hovedhensikten er å undersøke om behandlingen forebygger dødsfall, hjerteinfarkt, hjerneslag, tilbakefall etter ballongblokkering og stenting eller bypassoperasjon. Ved hjelp av ultralyd fra innsiden av kransårene og måling av blodstrøm, trykk og elastisitet av åreveggen studerer vi også om behandlingen virker direkte på selve grunnsykdommen i kransårene. WENBIT samarbeider med andre forskere som undersøker hvordan hjertesykdommen påvirker livskvaliteten til pasientene, og vi undersøker også betydningen av kostholdet for hjertesykdommen. WENBIT samarbeider også med en annen stor norsk B-vitamin studie NORVIT. I denne studien er pasienter behandlet med B-vitaminer like etter akutt hjerteinfarkt. Resultatene fra denne studien vil trolig foreligge allerede våren 2005, og vil kunne gi en pekepinn på hvordan resultatene i WENBIT vil bli. Begge disse norske studiene samarbeider forøvrig med en forskergruppe i Oxford som vil sammenstille flere internasjonale B-vitamin studier for å avdekke om tilskudd av B-vitaminer kan beskytte mot andre sykdommer. Behandlingsstudier med andre typer vitaminer har hittil gitt skuffende resultater, men vi synes det er svært viktig å gjennomføre slike studier for å dokumentere om den utstrakte bruken av vitamintilskudd har effekt eller ikke.

3 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Bleie Ø, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE, Guttormsen AB, Nexø E, Schneede J, Nordrehaug JE, Nygård O
"Changes in basal and postmethionine load concentrations of total homocysteine and cystathionine after B vitamin intervention."
Am J Clin Nutr. 2004;80(3):641-8

Holm PI, Bleie Ø, Ueland PM, Lien EA, Refsum H, Nordrehaug JE, Nygård O
"Betaine as a determinant of postmethionine load total plasma homocysteine before and after B-vitamin supplementation."
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(2):301-7

Staal EM, Nygård OK, Omvik P, Gerds E
"Blood pressure measurements by the Keito machine. Evaluation versus office blood pressure by physicians."
Blood Press Monit. 2004;9(3):167-72

Legesøkningsatferd og pasientpreferanser for valg av behandling belyst ved tilstanden urinkontinens hos kvinner

Prosjektansvarlig: **Máire O`Donnell** (maire.odonnell@isf.uib.no), Universitetet i Bergen

Urinary incontinence: studies in treatment decisions

The purpose of this study is to increase our knowledge about help-seeking behaviour and preferences for involvement in treatment decision-making among women with urinary incontinence.

Urinary incontinence (UI) is a common condition among women with as many as 25-40% of adult women having UI. UI can be treated successfully leading to an improvement in the quality of life of those with the condition. Different treatment options exist which can be provided either in a general practice or hospital setting depending on the type of treatment proposed.

Despite treatment options being available only a fourth of women with UI have consulted a doctor about their condition. Many of the explanations given to explain why women do not seek help for UI relate to women's lack of knowledge of UI and treatment options. It is important for clinicians and health care planners to know how many women seek help about their UI and what factors characterise them as a group so that they can estimate patient load and consider more active ways of informing women with UI about their condition and treatment options.

In recent years there has been a move towards involving patients more in decisions about their health care. Previous research on people's preferences for involvement in health-care decisions has provided conflicting results. Some studies have found that people want to be more involved in treatment decision-making and others have reported that many people prefer to leave treatment decisions to their doctors. It is therefore important to ask people if they want to be involved in decisions about their health care and what factors might influence people's preferences for involvement. Health care professionals' awareness of patients' preferences for involvement in decision-making can help improve communication between doctors and patients and the quality of care provided.

In this study, using data collected from postal questionnaires in different European countries we plan to look at:

- The number of women with UI who consult a doctor about their condition and factors associated with help-seeking behaviour
- The types of health care professionals women consult about their UI, and
- Patients' preferences for involvement in treatment decision-making and factors associated with these preferences.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

O'Donnell M, Hunskaar S, Sykes D, Voss S

"Helpseeking behaviour and associated factors amongst women with urinary incontinence in France, Germany, Spain and the UK"

(Poster). The International Continence Society's Conference, Paris, 2004.

Forskningsprosjekt 911102:

Utvikling av en ny behandlingsmetode for atrieflimmer: Elektrisk isolasjon av lungevenene med kateterablasjon

Prosjektansvarlig: **Ole-Jørgen Ohm** (ole-jorgen.ohm@med.uib.no), Universitetet i Bergen

Utvikling av en ny behandlingsmetode for atrieflimmer

De siste fire år har vi behandlet over 260 pasienter med atrieflimmer med isolasjon av lungevenene. Resultatene fra de første 72 pasienter viser i oppfølgingsperioden (10 måneder) at 61 % var helbredet og vel 81 % rapporterte om betydelig bedring. Komplikasjoner var sjeldne. Lengre oppfølgingstid er nødvendig for å se full nytte av behandlingen.

Atrieflimmer (flimmerhjerter) forekommer hyppig i befolkningen, er ofte sterkt symptomgivende og har store personlige og samfunnsmessige konsekvenser. Selv uten at det foreligger annen hjertelidelse enn rytmeforstyrrelsen, øker risikoen for hjerneslag 3 – 5 ganger og fordobler dødeligheten i de aktuelle aldersgrupper.

Fra år 2001 har vi tatt opp en ny metode for behandling av pasienter med atrieflimmer. Ny viten om mekanismene for atrieflimmer viser at hos et stort antall av disse pasientene, særlig i aldersgruppen 40 – 60 år, oppstår rytmeforstyrrelsen rundt innmunningen av samleårene (lungevenene) i venstre forkammer. Dette har gitt muligheter for en ny behandlingsmetode (radiofrekvensablasjon) med varig helbredelse.

Ved å føre tynne ledninger inn i hjertet fra blodårene i lyskene kan man med avansert datateknologi kartlegge impulsutbredelsen og mekanismen for rytmeforstyrrelsen. Deretter føres en spesialledning inn i hjertet. Ledningen kobles til en datastyrt generator som leverer høyfrekvent elektrisk energi (radiobølger) som ledes gjennom ledningen. Derved oppvarmes spissen av ledningen, og de elektriske ledningsbanene som forårsaker rytmeforstyrrelsen, brytes.

De siste fire år har vi behandlet over 260 pasienter med atrieflimmer med denne metoden. Hensikten med prosjektet er at vi med ny teknologi bedre kan forstå mekanismene for rytmeforstyrrelsene, sikrere lokalisere de elektriske ledningsbanene i hjertet og dermed gi tilbud om helbredelse for en stor pasientgruppe.

Prosjektets hovedmål er å utvikle nye metoder (lungevene og venstre forkammer isolasjon med radiobølgeablasjon) for kurativ behandling av atrieflimmer. Hos en del av pasientene vil 3-dimensjonalt registreringsutstyr og intrakadial utralyd anvendes som et hjelpemiddel ved isolasjonsprosedyren. Ved å belyse basale arytymekanismer vil en kunne anvende disse for å studere de kliniske resultater som inkluderer suksessrate, tilbakefall, komplikasjoner og livskvalitetsundersøkelser. Resultatene fra de første 72 pasienter er publisert i 2004. I oppfølgingsperioden på gjennomsnittlig 10 måneder i dette materialet, var 61 % helbredet for atrieflimmer og vel 81 % rapporterte om betydelig bedring. Komplikasjoner var sjeldne. Lengre oppfølgingstid er nødvendig for å se full nytte av behandlingen.

I 2004 ble det behandlet 94 pasienter med denne metoden. Resultatene vil fortløpende bli analysert ved langtidsoppfølging og risikofaktorer relatert til klinisk tilbakefall. Derved vil en bedre kunne velge ut hvilke pasienter som kan behandles med denne metoden og hvilke pasienter som er mindre egnet for en slik prosedyre. Prosjektet er mangeårig.

Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus har hittil hatt nasjonalt ansvar for denne behandlingsmetoden.

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Hoff PI, Chen J, Erga KS, Rossvoll O, Ohm OJ
"[Curative treatment of paroxysmal atrial fibrillation with radiofrequency ablation]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(5):625-8

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Chen J, Hoff PI, Erga KS, Rossvoll O, Ohm O-J.
"A clinical study of patients with and without recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation."
Europace 6 (suppl) 100P/26, 2004

Chen J, Hoff PI, Erga KS, Rossvoll O, Ohm O-J.
"Signals recorded at ostia of the pulmonary veins can be clearly discriminated by different-site pacing and ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation."
Europace 6 (suppl) 4/4, 2004

Chen J, Hoff PI, Erga KS, Rossvoll O, Ohm O-J.
"Interpretation of the morphologies of atrial flutter waves aided by three-dimensional noncontact mapping."
Europace 6 (suppl) 43/3, 2004.

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Chen J
"Radio-frequency catheter ablation of atrial flutter: Clinical results and studies of mechanisms using conventional and noncontact mapping techniques"
Februar 2004

Forskningsprosjekt 911107:

Oppgradering av utstyr for Felles Forskningscenter

Prosjektansvarlig: **Jan Olofsson** (jan.olofsson@helse-bergen.no), Helse Bergen

Utstyrsbevilgning til Felles Forskningscenter

Felles Forskningscenter (FFS) ved Haukeland Universitetssykehus (HUS) er tilgjengelig for alle kvalifiserte brukere ved HUS og samtlige institutt ved Det medisinske fakultet.

Felles forskningscenter (FFS) er en sentral enhet for klinisk forskning ved Haukeland Universitetssykehus. FFS har de seneste årene gjennomgått gjennomgripende organisasjons- og strukturelle forandringer med bl.a. oppretting av så vel micro-array som proteomics plattformer sentralt i FFS' lokaler og finansiert via FUGE-midler. På denne måten har FFS fått muligheter for fremragende frontlinjeforskning innen molekylærbiologien. FFS anvendes i dag av flere institutter ved Haukeland Universitetssykehus, liksom av kliniske avdelinger.

Utstyret ved FFS krever en kontinuerlig oppdatering. Takket være de midler som ble stilt til rådighet i 2004 har en betydelig opprustning av rutineutstyret kunnet utføres. Det har vært et verdifullt tilskudd for driften ved FFS.

De utstyrsmidler på kr. 500.000 som ble bevilget 2004 for FFS ved HUS er bl.a. brukt til anskaffelse av utstyr til vårt vevkulturlaboratorium. Følgende utstyrsenheter ble innkjøpt innen bevilget ramme:

- Sentrifuge (Beckman Coulter) med rotor, kr. 66.696
- UV-kabinett, kr. 19.000
- Stereomikroskop og digitalt mikroskopsystem med kamera og bærbar PC, kr. 213.633
- CO2 inkubatorskap, kr. 61.478
- Medimachine, kr. 17.360
- LAF-sterilbenk, kr. 86.330
- Minisentrifuger, mikser, pipettesett og pipetter, kr. 22.192
- Stasjonær PC, kr. 12.276

Bevilgningen var en meget velkommen styrkning av budsjettet for FFS. Ytterligere noen års bevilgninger i samme størrelse er nødvendige for å oppgradere basisutstyret ved FFS. Dessverre fikk man ingen midler for 2005. Det er dog et håp at midler vil bli bevilget kommende år.

Forskerutdanning 911066:

Cellulærimmunologiske og cellebiologiske studiar ved Akutt myelogen leukemi (AML). Delprosjekt: Kjemikinnettverk ved AML.

Prosjektansvarlig: **Astrid M. Olsnes** (asmr@helse-bergen.no), Helse Bergen

Kjemokinnettverket ved akutt myelogen leukemi (AML)

Kjemokin er signalmolekyl som er viktige for kommunikasjon mellom kroppens celler, både mellom kreftceller og mellom kreftceller og normale naboceller. I prosjektet vil ein studere korleis kjemokin er viktige både for sjukdomsutviklinga og behandlingsrespons ved kutt myelogen leukemi.

Akutt myelogen leukemi er ein aggressiv kreftsjukdom som krev rask igangsetting av intensiv cellegiftbehandling. Leukemicellene veks fram i beinmargen i eit felles miljø med normale (ikkje-leukemiske) beinmargceller. Denne samverknaden mellom normale celler og kreftceller er viktige både for sjukdomsutviklinga og for responsen på cellegift-terapi.

Løyselege signalmolekyl er med på å regulere kreftcellenes vekst og overleving. Normale naboceller kan frisette signalmolekyl som stimulerer veksten og dermed også sjukdomsutviklinga. Kjemokina er ei gruppe av slike signalmolekyl (meir enn 50 ulike kjemokin er påvist) som synest viktige for å stimulere leukemicellenes vekst; samstundes er dei også sentrale for å sikre leukemicellenes blodforsyning slik at dei får tilstrekkeleg næringsstoff og surstoff. Ein siste effekt av kjemokin er at dei kan regulere immunsystemet og dermed føre til at kreftceller kan unngå angrep frå kroppens forsvarsceller.

I dette prosjektet vil vi undersøke:

- Korleis kjemokin direkte påverkar AML cellenes vekst og overleving
- Korleis kjemokina er viktige for at cellegift-terapi skal verke mest mulig effektivt
- Korleis kjemokin fører til at beinmargens blodkar vekst og dermed aukar tilførsla av næringsstoff til leukemicellene
- Korleis leukemicellene friset kjemokin og dermed påverkar kroppens immunsystem.

Målet med prosjektet er å kartlegge desse biologiske effektane for å få ei betre forståing av sjukdommen, og på den måten avdekke mulige nye angrepspunkt for framtidig behandling.

3 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Bruserud Ø, Ryningen A, Wergeland L, Glenjen NI, Gjertsen BT
"Osteoblasts increase proliferation and release of pro-angiogenic interleukin8 by native human acute myelogenous leukemia blasts."
Haematologica. 2004;89(4):391-402

Bruserud Ø, Wendelbo Ø, Paulsen K
"Lipoteichoic acid derived from Enterococcus faecalis modulates the functional characteristics of both normal peripheral blood leukocytes and native human acute myelogenous leukemia blasts."
Eur J Haematol. 2004;73(5):340-50

Glenjen N, Ersvaer E, Ryningen A, Bruserud Ø
"In vitro effects of native human acute myelogenous leukemia blasts on fibroblasts and osteoblasts."
Int J Cancer. 2004;111(6):858-67

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Wendelbo Ø
"Risk of infections in hospitalized patients receiving intensive chemotherapy for hematologic malignancies. Immunological characterization, microbiological studies and possible effects of infections on leukemic cells." November 2004

Forskningsprosjekt 911059:

Revmatisk sykdom og nervesystemet

Prosjektansvarlig: **Roald Omdal** (omro@sir.no), Helse Stavanger

Revmatisk sykdom og nervesystemet

Forskjellige revmatiske (immunologiske) sykdommer kan angripe både det sentrale og det perifere nervesystemet. Omlag 10% av pasienter med Lupus utvikler hjerneslag, men en rekke andre fenomener kan også opptre. Prosjektet forsøker å finne sykdomsmekanismene for endel av disse fenomenene.

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en "modellsykdom" for andre immunologiske sykdommer. Det er velkjent at hos pasienter med SLE vil det opptre hjerneslag hos ca 10%. Videre vil enkelte utvikle psykoser og epileptiske anfall, selv om dette er sjelden.

Prosjektet "Revmatisk sykdom og nervesystemet" retter seg i første hånd mot mer vanlig forekommende problemer som pasienter med SLE kan oppleve. Dette er bl.a. forstyrrelser av kognisjonen (hukommelse, konsentrasjonsevne, rom-orientering, etc), samt lettere psykiske forstyrrelser slik som f.eks. depresjon. Videre undersøkes fatigue (sykelig tretthet/utmattethet). Sistnevnte er meget vanlig forekommende og ofte årsaken til at pasienter med immunologisk sykdom ikke kommer tilbake i arbeidslivet. Ved Sjøgrens syndrom er dette velkjent.

Vi identifiserer alle pasienter med SLE og primært Sjøgrens syndrom som er hjemmehørende i Sør-Rogaland. Pasientene gjennomgår en omfattende klinisk undersøkelse med MR-granskning (undersøkelse i "kroppsoyet"), kartlegging av elektrisk aktivitet i hjerne og perifere nerver, nevropsykologiske tester, samt måling av fatigue. Det tas blodprøver samt prøver fra cerebrospinalvæsken (ryggmargsvæsken). På dette viset får vi et "øyeblikksbilde" av det som foregår av kjemiske og immunologiske prosesser i hjernen. I tillegg undersøkes en gruppe med friske personer av samme alder og kjønn som pasientene for å ha et sammenligningsgrunnlag.

Prosjektet er ennå i en tidlig fase. Vi har undersøkt 60-70 pasienter med SLE, og et noe mindre antall med Sjøgrens syndrom. Vi har utviklet en blodprøve som påviser et antistoff (NR2-antistoff) som reagerer med hjerneceller hos mennesker. Dette antistoffet kan vi påvise hos noen pasienter med SLE, og tilstedeværelsen synes å være assosiert bl.a. med redusert kort-tids hukommelse.

Prosjektet "Revmatisk sykdom og nervesystemet" er et forskningsprosjekt som vil strekke seg over mange år framover, og som vil undersøke en rekke aspekter av psykisk og nevrologisk påvirkning av hjernen hos slike pasienter.

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Gøransson LG, Mellgren SI, Lindal S, Omdal R
"The effect of age and gender on epidermal nerve fiber density."
Neurology. 2004;62(5):774-7

Omdal R, Sjøholm H, Koldingsnes W, Sundsfjord JA, Jacobsen EA, Husby G, Mellgren SI.
"Fatigue in patients with lupus is not associated with disturbances in cerebral blood flow as detected by SPECT"
J Neurol. 2005 Jan;252(1):78-83.

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI.
"Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors"
Eur Neurol 2004;11:1-17.

Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI.
"Anti-NR2 glutamate receptor antibodies in systemic lupus erythematosus – associations with clinical findings"
J Neuroimmunol 2004;154:138 (458)

Gøransson LG, Tjensvoll AB, Herigstad A, Mellgren SI, Omdal R
"Small-fiber neuropathy in systemic lupus erythematosus"
J Neuroimmunol 2004;154:146 (484).

Forskningsprosjekt 911130:

Stråleknivsbehandling av hormonproduserende hypofysesvulster - en retrospektiv case control-studie

Prosjektansvarlig: **Paal Henning Pedersen** (phpe@helse-bergen.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Strålekniv.

Gammaknivsbehandling av hormonproduserende hypofysesvulster

Gamma kniv, Stålekniv, Hypofysesvulster, Hormonproduksjon, Acromegali, Cushings, Prolaktinom, Nelson, Tsh produserende hypofysesvulster

Haukeland Universitetssykehus har landsfunksjon i bruk av strålekniv(gamma-kniv). Vi behandlet vår første pasient med hypofysesvulst i strålekniven allerede i 1989. Etter den tid har vi behandlet stadig flere pasienter med denne diagnose i gamma kniven. Vi har lang erfaring i behandling av hypofysesvulster med strålekniv. Vi har derfor gått igjennom resultatene hos pasienter behandlet i årene 1989-2002. 89 pasienter, 42 menn og 47 kvinner var behandlet i dette tidsrommet. 80 var i live og 9 var døde. Når det gjelder diagnosene hadde 61 acromegali, 10 Cushings sykdom, 7 Nelsons syndrom, 8 prolaktinom og 3 hadde TSH produserende svulstervinner. Alle pasienter er etterundersøkt med hormonverdier, synsfunksjon, klinisk tilstand, livskvalitet og MR undersøkelser. Våre resultater viser at ingen svulster vokste videre etter behandling. 87 % av pasientene ble kurert eller fikk mindre overproduksjon av hormoner. Bivirkningene var relativt få idet kun 1-2 % fikk redusert synsfunksjon og så mange som 10 % faktisk fikk bedring av synsfunksjonen. 85 % av pasientene ikke hadde behov for tilførsel av hypofysehormoner 5 år etter behandlingen. Etter 10 år var imidlertid andelen pasienter som ennå ikke hadde behov for tilførsel av hypofysehormoner sunket til 70 %. Våre resultater viser at effekten på hormonproduksjonen er langsom og at det tar et par år før verdiene begynner å falle og at kun et sted mellom 30-40% av pasientene vil få helt normale verdier. Vår etterundersøkelse er den mest omfattende som er gjort av pasienter behandlet for denne tilstanden i strålekniven. Analysen av alt materiale vil avsluttes 2005.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

E.O.Vik-Mo, M. Øksnes, E. Rødal, S Aanderud, F. Thorsen, P-H. Pedersen, M. Lund-Johansen
"GAMMA KNIFE RADIOSURG. OF SECR. PITUITARY ADENOMAS IN 89 PAT."
ABSTRACT: ENEA 2004 NAPOLI

Forskningsprosjekt 911094:

Studier på kobalaminmetabolisme in vitro og in vivo. Farmakologisk modulering med lystgass og kombinerte østrogen-gestagen-preparater

Prosjektansvarlig: **Bettina Riedel** (bmri@helse-bergen.no), Helse Bergen

Basale og kliniske aspekter ved transport og omsetning av vitamin B12

Vitamin B12 er nødvendig for normal cellevekst, og mangel på vitaminet kan føre til alvorlige skader. Omsetning av vitamin B12 i kroppen er en omfattende prosess, og forholdene er ikke kartlagt fullstendig. Ved hjelp av det aktuelle prosjektet avdekkes mekanismer som gir økt innsikt i hvordan vitaminets funksjon kan vurderes.

Vitamin B12 (kobalamin) er kjent som kofaktor hos mennesker i kun to enzymatiske reaksjoner. Metioninsyntasereaksjonen bruker metylkobalamin og fører til omdannelse av homocystein (Hcy) til den essensielle aminosyren metionin. Den andre enzymatiske reaksjonen trenger adenosylkobalamin og omdanner L-metylmalonyl-CoA til suksinyl-CoA vha metylmalonyl-CoA mutase (MCM). Kofaktorene metylkobalamin og adenosylkobalamin dannes vha et komplekst intracellulært enzymsystem. Mangel på vitamin B12 kan hemme begge vitamin B12-avhengige enzymer, og økte konsentrasjoner av substratene Hcy eller metylmalonsyre (MMA) i blodet er følsomme markører for dette. Vitamin B12 transporteres i blodbanen bundet til to forskjellige proteiner, haptokorrin (HC) og transkobalamin (TC). Vitamin B12 bundet til TC (holoTC) er blitt oppfattet som den biologisk aktive fraksjonen, siden det er kun denne som kan tas opp i cellene via en reseptor-mediert prosess. Lav holoTC har blitt foreslått til å være en tidlig markør for vitamin B12-mangel.

I arbeidet presenteres en kromatografisk metode som muliggjør en fullautomatisk analyse av enzymaktiviteten til MCM i celleekstrakter. Ved hjelp av en cellemodell viser vi hvordan vitamin B12 omsettes i cellen og hvilke reguleringsmekanismer som har betydning for aktiviteten til begge vitamin B12-avhengige enzymer under betingelser som fremkaller metabolsk stress både i form av lystgass-indusert vitamin B12-mangel og høy konsentrasjon av Hcy. I et klinisk arbeid vurderes effekten av preventiv og terapeutisk behandling med kvinnelige kjønnshormoner på transport og funksjon av vitamin B12.

Våre funn avdekker et regulatorisk nettverk, der mangel på vitamin B12 ledsaget av enten høy intracellulær Hcy konsentrasjon eller lav metionin konsentrasjon trigget en økning i aktiviteten av vitamin B12-reseptorene på celleoverflaten og stimulerte cellulært vitamin B12-opptak. Samtidig økte aktiviteten av enzymet som syntetiserer forstadier til de respektive kofaktorene. Dette indikerer at intracellulære metabolittkonsentrasjoner kan regulere proteinsyntese og muligens genekspressjon av både reseptor og enzymer knyttet til intracellulær vitamin B12-metabolisme.

Aktiviteten til begge kobalamin-avhengige enzymer er avhengig av kofaktor tilgjengelighet. Adenosylkobalamin og metylkobalamin lages av felles forstadier, og våre funn tyder på at fordelingen av kofaktor er underlagt visse lovmessigheter. Både under og etter lystgasseksponering avtegnet det seg et bilde på en koordinert omfordeling av kobalamin-kofaktorer mellom MS og MCM, der MS reaksjonen ble prioritert såfremt selve enzymet hadde evne til katalytisk aktivitet. Data fra det kliniske arbeidet støtter opp under en slik fortolkning.

Kjønnshormoner påvirker vitamin B12-bindingsproteiner, og det er kjent at spesielt p-piller reduserer den totale konsentrasjonen av vitamin B12 i plasma. Resultatene fra vår studie viser at bruk av p-piller eller hormonell substitusjonsterapi ikke fører til funksjonell vitamin B12-mangel, og at lave konsentrasjoner av kobalamin og holoTC i plasma hos p-pille brukere heller tyder på en generell omfordeling av vitamin B12 i kroppen.

Til sammen viser våre funn at vi må utvide vårt syn på hvordan aktiviteten av de to vitamin B12-avhengige enzymene reguleres. Samtidig har vi avdekket faktorer som kan påvirke plasmakonsentrasjoner av MMA, Hcy og holoTC og som vil kunne være til hjelp ved diagnostiske vurderinger av vitamin B12-status.

Forskerutdanning 911078:

Mekanistiske studier av mitokondriets rolle i vekstregulering av brystkreft

Prosjektansvarlig: **Therese Halvorsen Røst** (therese.rost@med.uib.no), Helse Bergen

Vekstregulering av brystkreftceller

TTA er en kunstig fettsyre med egenskaper som minner om en sterk omega-3 fettsyre. TTA virker veksthemmende på kreftceller og et ønske om å finne virkningsmekanismene til denne fettsyren har ledet oss til en studie konsentrert rundt mitokondriene og lipidmetabolismen, samt reguleringen av disse.

Brystkreft er den mest vanlige kreftformen i Norge og rammer 13 % av alle norske kvinner. Mer enn 2400 nye tilfeller blir registrert hvert år. Mange pasienter har relativt gode muligheter for å bli kurert ved behandling, men en stor andel av pasientene får tilbakefall og omtrent 30 % dør av metastatiske sykdommer. Det er derfor et stort behov for nye forbindelser mot brystkreft for å forbedre de kliniske resultatene i disse pasientene.

Ulike lipidregulerende forbindelser får en stadig økende oppmerksomhet innen forskning på forebygging og behandling av ulike krefttyper. I laboratoriet har vi produsert en kunstig fettsyre, tetradecylthioacetic acid (TTA), som i flere sammenhenger kan betegnes som en meget kraftig omega-3 fettsyre, samtidig som den har andre særegne egenskaper. Vi har vist at TTA er en meget potent regulator av mange aspekter innen lipidmetabolismen, og TTA-behandling er vist å gi veksthemming og induksjon av celledød i flere typer kreftceller, både i cellekulturer, dyremodeller og leukemiceller isolert fra pasienter.

De virkningsmekanismene som ligger til grunn for den krefthemmende effekten av TTA, synes å delvis bli medierte via mitokondriene, som er cellenes kraftstasjon og som har en viktig rolle innen regulering av celledød. Men TTA virker også til dels via transkripsjonsfaktorer kalt peroksisomproliferator-aktiverede reseptorer (PPAR). Det finnes tre ulike PPAR og alle spiller en sentral rolle i reguleringen av lipidmetabolismen. Det er også blitt vist at aktivering av PPAR kan ha et terapeutisk potensiale innen kreftbehandling.

Vi har funnet at TTA gir en god aktivering av alle PPAR i humane brystkreftceller, og at denne aktiviteten kan forbedres betydelig når vi tilsetter TTA sammen med kofaktorer, som er proteiner som kan jobbe sammen med transkripsjonsfaktorene og dermed øke effektiviteten av disse. En av disse kofaktorene, PPAR-gamma koaktivator-1 (PGC-1), har i den senere tid blitt fokusert på som en viktig faktor innen regulering av mitokondrielle og lipid-relaterte funksjoner. PGC-1 ser ut til å øke PPAR aktiviteten kraftig sammen med TTA. Denne observasjonen antyder at tilstedeværelse av PGC-1 kan potensiere de mitokondrierettede og PPAR avhengige effektene av TTA på kreftceller.

Videre vil vi studere PPAR uavhengige mekanismer av TTA når det gjelder hemming av kreft, med konsentrasjon rundt mitokondriene og lipidmetabolismen. Samtidig er vi i gang med utprøving av nye kunstige forbindelser som vi ønsker å prøve å sammenligne med TTA for å se om vi kan finne en forbindelse som er enda mer potent. Avhengig av positive resultater fra disse studiene vil vi være ett skritt nærmere en mulig klinisk utprøving i brystkreftpasienter.

2 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Røst TH, Mellgren G, Berge RK

"TETRADECYLTHIOACETIC ACID (TTA) INDUCES LIGAND DEPENDENT COACTIVATION OF PPARs BY SRC COACTIVATORS AND PGC-1"

Foredrag på konferanse (International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids) i Brighton, England i juli 2004

Røst T H, Gudbrandsen O A, Tronstad K J, Mellgren G, Berge R K

"PPAR delta activation in relation to reduction of adipose tissue"

Poster på konferanse (45th International Conference on the Bioscience of Lipids) i Ioannina, Hellas, i mai 2004

Forskningsprosjekt 911113:

Nordisk/europeisk porfyriregister

Prosjektansvarlig: **Sverre Sandberg** (sverre.sandberg@helse-bergen.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i porfyrisykdommer (NAPOS).

Nasjonalt porfyriregister

Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) har nå etablert et register over personer som er diagnostisert med porfyrisykdom. Registeret er tildelt konsesjon fra Datatilsynet. Registerets formål er hovedsakelig forskning og utvikling, men vil også være et nyttig verktøy ved utredning, behandling og forebygging av sykdom.

Kort om porfyri

Porfyrier er en gruppe sjeldne sykdommer som vanligvis er arvelige. Plagene ved disse sykdommene skyldes en økt mengde porfyriener i kroppen. I Norge er det registrert fem ulike porfyrisykdommer. Plager som f.eks. magesmerter, psykiske symptomer, lammelser, unormal lysømfintlighet eller blemmer/sår på huden kan forekomme ved de ulike porfyriene. Slike symptomer kan til forveksling likne dem som finnes ved en rekke andre sykdommer og det kan ofte være vanskelig å stille en porfyridiagnose.

Hva er NAPOS?

NAPOS er tilknyttet Laboratorium for klinisk biokjemi (LKB) ved Haukeland Universitetssykehus, og arbeider for å bedre diagnostikk, behandling og forebyggende behandling for porfyri pasienter i hele landet. Leger ved NAPOS rådgir både helsepersonell og pasienter om porfyri. Mer informasjon om NAPOS og porfyri finnes på www.napos.no

Nasjonalt porfyriregister

For å få stort nok pasientmateriale til epidemiologisk forskning er det en stor fordel å kunne samle inn data til et register. NAPOS har derfor etablert et landsdekkende porfyriregister. Registerets formål er hovedsakelig forskning og utvikling, men vil også være et nyttig verktøy ved utredning, behandling og forebygging av sykdom. Registeret ble tildelt konsesjon fra Datatilsynet i juni 2002.

Datainnsamlingen består hovedsakelig av at pasientene fyller ut et spørreskjema. Det er utarbeidet egne spørreskjemaer for de ulike sykdommene. Hver enkelt pasient mottar en pakke som inneholder et invitasjonsbrev, spørreskjema, informasjonsskriv, samtykkeerklæring, brosjyre, personlig ID-kort samt en frankert svarikonvolutt. Alle opplysninger innhentes etter skriftlig informert samtykke fra den registrerte. Registeret har også en egen forskningsbiobank som inneholder urinprøver fra registrerte personer. Porfyriregisteret er nå i full drift, og det er hittil registrert over 320 personer med porfyri-sykdom i registerets database. I løpet av 2004 er det etablert rutiner for utsending av spørreskjema til alle nye personer som får porfyridiagnose. Det er også utarbeidet et oppfølgings skjema som sendes til alle registrerte pasienter hvert andre år, for oppdatering av allerede registrerte opplysninger.

Registerforskning ved NAPOS

Flere forskningsprosjekter er startet opp, og NAPOS har knyttet til seg både doktorgradskandidat, forsker og i tillegg medisinstudenter, både fra forskningslinjen og for særopp-gaveprosjekt. Forskningsprosjektene omfatter både flere av porfyrisykdommene og også flere typer forskning. En gruppe forskningsprosjekter følger et utvalg av pasienter i registeret for å se hvordan porfyri-utskillelsen varierer med pasientens tilstand. Dette er av stor verdi for å avgjøre diagnostisk og klinisk hva som egentlig er et porfyrianfall og for å kartlegge karakteristika ved anfallene. En annen gruppe prosjekter ser på relasjonen mellom kliniske data og biokjemiske - og molekylærbiologiske funn ved ulike porfyrisykdommer. Eksempler: Hva avgjør den kliniske penetrans ved porfyri? Norge har en høy prevalens av porfyria cutanea tarda (PCT), spesielt den arvelige typen – kan dette tilskrives to founder mutasjoner, når oppstod disse og hvor? Kan vi vha. klinikk og biokjemi skille arvelig fra sporadisk PCT? Kan man ut fra kliniske, biokjemiske og molekylærbiologiske data predikere hvilke pasienter med erythropoietisk protoporfyri som får leversvikt? Dette er noen av problemstillingene vi ønsker å belyse ved hjelp av data fra registeret.

Hvordan forbedre blodplatekonsentrater for transfusjon?

Prosjektansvarlig: **Esben Seljeskog** (sees@ext.sir.no), Helse Stavanger

Hvordan forlenge levetiden til blodplater?

Blodplater kan i dag oppbevares i inntil 7 dager i blodbanken før de må kasseres. Er det noen sammenheng mellom antioksidant-status hos blodgiveren og holdbarheten til blodplatene? Esben Seljeskog ved Stavanger universitetssjukehus skal sammenlikne blodplatekonsentrater fra røykere og ikke-røykere for å studere biokjemiske mekanismer.

Sentralt i prosjektet står kvantifisering av stoffet malondialdehyd (MDA):

Frie radikaler, svært reaktive molekyler, som kan reagere med bl.a. flerumettede fettsyrer i plasma eller i cellemembraner, starter en prosess som kalles lipid peroksidasjon. I denne prosessen dannes forskjellige reaksjonsprodukter – blant annet malondialdehyd. Hvis en person har lite MDA i plasma indikerer det at vedkommendes antioksidantforsvar klarer å ta hånd om alle de frie radikalene kroppen blir utsatt for. Om man derimot finner mye MDA i plasma, kan det indikere at personen får i seg flere frie radikaler enn det kroppens forsvar klarer å uskadeliggjøre. I denne sammenheng bruker man gjerne begrepet oksidativt stress, og man sier at MDA er en biomarkør for oksidativt stress. Økte konsentrasjoner av MDA i plasma finner en gjerne ved forhold som de fleste av oss har hørt om før i forbindelse med helse og kosthold; lite inntak av fisk, frukt og grønnsaker, redusert fysisk aktivitet eller røyking.

Hvordan er så forholdet mellom lipid peroksidasjon og blodplatekonsentrater? Har noen blodgivere, f.eks. røykere, et svekket antioksidantforsvar, og vil dette gi en kortere levetid for denne gruppens blodplater? Finnes det genetiske faktorer eller miljøfaktorer som spiller inn?

Metodeutvikling for kvantifisering av MDA har stått i fokus for forskningsarbeidet i 2004. HPLC (High Performance Liquid Chromatography) – metodikken utarbeides ved systematisk å prøve ut forskjellige forhold ved prøvetillaging- og analysering; syretype, konsentrasjoner og volumer, pH, inkubasjonstid, kolonnetype, mobilfasesammensetning, antikoagulant ved blodinnsamling og lignende. Metoden skal valideres ved stabilitet, linearitet, følsomhet, gjenfinning og kalibrering samtidig som kromatogrammene som produseres skal se fine ut og komme raskest mulig.

Fra blodbankene i Stavanger og Bergen skal det samles inn blodplatekonsentrater fra ca. 80 personer. Platekonsentratene fra disse skal så undersøkes, og målingene skal deretter forhåpentligvis kunne brukes til å lage blodplatekonsentrater med lengre holdbarhet. Hensikten med prosjektet er således ytterst målrettet: Hvis man kan få blodplatekonsentratene til å holde seg lenger før de må kasseres, vil pasienten få bedre og økt tilgjengelighet av blodplatekonsentrater. Samtidig vil kostnadene bli redusert fordi kassasjonen reduseres.

Forskningsprosjekt HVR910009:

Lungekreft på Haugalandet

Prosjektansvarlig: **Knut Skaug** (dr.knut@skaug.no), Helse Fonna
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

Medikamentell behandling i terminalfasen av lungekreft

Forekomsten av lungekreft er økende, og langtidsoverlevelsen er lav. Det er lite viten om hvordan hvilken behandling disse pasientene får i sluttstadiet av sykdommen, og om det er forskjell på behandlingen gitt i sykehus og utenfor sykehus.

Metode.

Vi har undersøkt retrospektivt alle pasienter som fikk diagnostisert lungekreft i Haugesund sykehusområde 7 år fra 1.1.90. Journaler fra primærleger, sykehjem og sykehus ble gjennomgått. Vi fant opplysninger om den siste fasen hos 240 pasienter av i alt 251 som var døde. 19 pasienter som fortsatt var i live ble ekskludert fra denne delen av studien.

Resultater.

Av 240 døde var 22 % kvinner, 23 % hadde småcellet lungekreft, og på diagnosetidspunkt var 30 % under 65 år. 21 % hadde TNM stadium I og II (begrenset sykdomsutbredelse), og 43 % var i så god almenntilstand at de kunne utføre lettere arbeidsoppgaver. I så henseende var det ingen forskjell på de 145 pasientene som døde på sykehus sammenlignet med de 67 som døde på sykehjem eller 28 som døde hjemme. I løpet av de siste 8 ukene før de døde fikk 20 % antidepressiva, 35 % diazepam og 47 % andre medisiner mot angst og/eller sovemedisiner. Det var ingen forskjell på de som ble behandlet i eller utenfor sykehus. Morfin eller perifert virkende smertestillende medisiner ble gitt til henholdsvis 67 % og 18 % av pasientene. Det var ikke forskjell i hyppigheten mellom pasienter behandlet i eller utenfor sykehus i bruk av morfinpumpe (11 %). Imidlertid var andre morfinpreparater signifikant mindre brukt utenfor enn i sykehus (40 % vs. 67 %, $P=0,000$).

Konklusjon.

I et norsk sykehusdistrikt var det ingen forskjell på den medikamentelle behandlingen mot depresjon, angst og søvnløshet i og utenfor sykehus i den terminale fasen av lungekreft, men morfin ble oftere brukt i sykehus.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Skaug K, Eide GE, Gulsvik A

"Terminal pharmacological treatment of lung cancer of hospitalized and non-hospitalized patients."

Abstract på ATS (American Thoracic Society) årlig kongress, Orlando 2004

Forskningsprosjekt 911015:

Funksjonell genomforskning ved schizofreni og manisk-depressive sinnslidelse

Prosjektansvarlig: **Vidar M. Steen** (vste@helse-bergen.no), Helse Bergen

Ny viten om schizofreni og manisk-depressiv sykdom

De psykiatriske sykdommene schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse utgjør et alvorlig helseproblem. Ved hjelp av moderne metoder i funksjonell genomforskning har vi identifisert nye mekanismer for sykdomssårbarhet og terapieffekt som kan gi håp om bedre behandling.

Schizofreni og manisk-depressiv (bipolar) sinnslidelse rammer hver for seg omkring en prosent av befolkningen. Medikamentell behandling vil hos et flertall av pasientene gi bedring av symptomene, med tilhørende økt funksjonsnivå og livskvalitet. De aktuelle antipsykotiske-, antidepressive- og stemningsstabiliserende medikamentene kan imidlertid gi alvorlige bivirkninger (bl.a. vektøkning), og mange pasienter opplever terapivikt. Epidemiologiske studier har vist at arvelige faktorer har stor betydning for sykdomsrisikoen ved schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse, men vi har fortsatt mangelfull kunnskap om slike predisponerende genetiske faktorer. Vi har likeledes begrenset kjennskap til hvilke faktorer som bestemmer terapirespons og utvikling av bivirkninger ved medikamentell behandling.

I det aktuelle prosjektet har vi, i nært samarbeid med Bergen Mental Health Research Center (BMH-senteret) og FUGE-plattformen Norsk Mikromatrisekonsortium, etablert multidisiplinære strategier for å identifisere nye potensielle genetiske og molekylære sykdomsmekanismer. Vi benytter moderne genteknologiske metoder innenfor funksjonell genomforskning, med bl.a. DNA-mikromatriser ("DNA microchips") som kan analysere aktiviteten i alle genene i en organisme i ett enkelt forsøk. Målet er å bringe klinisk relevant kunnskap fra laboratoriet og ut til pasientene.

Ved hjelp av studier i hjerne- og levercellekulturer har vi funnet at en rekke antipsykotiske- og antidepressive medikamenter fører til økt aktivering av en stor gruppe gener i kolesterol- og fettsyreproduksjonen. Denne stimuleringen, som styres av bestemte transkripsjonsfaktorer kalt SREBP, fører til økt nivå av kolesterol og fettstoffer i cellene. Disse resultatene er spennende, ettersom kolesterol er en meget viktig komponent i isoleringen av nerveceller og hjernevev. Kolesterol er også en nødvendig "vekstfaktor" for dannelsen av normale kontakter mellom nervecellene. Vi har vist at det er stor forskjell i hvordan de ulike medikamentene kan aktivere kolesterolsyntesen, der det synes å være samsvar mellom evnen til høy aktivering og god klinisk effekt av medikamentene. Dette gjelder særlig for det antipsykotiske middelet klozapin. Det er således mulig at disse effektene kan representere en ny virkningsmekanisme for psykofarmaka. I tillegg er det sannsynlig at den medikament-induserte stimuleringen av fettdannelse kan ha betydning for utviklingen av bivirkninger. Mange antipsykotiske- og antidepressive legemidler kan føre til uttalt vektøkning, høyt blodtrykk, hjerte-karsykdommer og diabetes hos pasientene. Våre studier i leverceller viser generelt sett at de medikamentene som i størst grad gir metabolske forstyrrelser også er mest potente til å øke kolesterol- og fettproduksjonen. Prosjektet videreføres nå med studier i dyremodeller (rotter) og vi arbeider med å finne mekanismene for de ulike medikamenteffektene.

Det siste året har vi ellers publisert at bestemte varianter i IMPA2-genet kan være assosiert med risiko for manisk-depressiv sinnslidelse. Disse resultatene er interessante, ettersom IMPA2-enzymet er et mulig angrepspunkt for litium, som benyttes i behandlingen av manisk-depressive pasienter. Vi har videre beskrevet de funksjonelle konsekvensene av en DNA-forandring i dopamin-D2-reseptorgenet (Ser9Gly-polymorfismen) som har betydning for utvikling av bivirkninger ved antipsykotika-behandling av schizofrene pasienter.

2 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Sjøholt G, Ebstein RP, Lie RT, Berle JØ, Mallet J, Deleuze JF, Levinson DF, Laurent C, Mujahed M, Bannoura I, Murad I, Molven A, Steen VM

"Examination of IMPA1 and IMPA2 genes in manic-depressive patients: association between IMPA2 promoter polymorphisms and bipolar disorder."

Mol Psychiatry. 2004;9(6):621-9

Hellstrand M, Danielsen EA, Steen VM, Ekman A, Eriksson E, Nilsson CL

"The ser9gly SNP in the dopamine D3 receptor causes a shift from cAMP related to PGE2 related signal transduction mechanisms in transfected CHO cells."

J Med Genet. 2004;41(11):867-71

4 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Raeder MB, Løvlie R, Breilid H, Steen VM

"Lithium-induced differential gene expression in PC12 cells"

17th Norwegian Research Conference on Mental Health, Hafjell, 16-18 February 2004

Fernø J, Løvlie R, Skrede S, Stansberg C, Vik-Mo AO, Steen VM

"Neuroleptic-induced differential gene expression in human (GaMg) and rat (BT4C) glioma cell lines investigated by microarray technology and real-time PCR"

Norwegian Biochemical Society Contact Meeting, Hafjell, 15-18 January 2004

Fernø J, Raeder MB, Skrede S, Vik-Mo AO, Glambek M, Løvlie R, Stansberg C, Steen VM

"Neuroleptic-induced differential gene expression in human and rat neuronal cell-lines investigated by microarray technology and real-time PCR"

XIIth World Congress on Psychiatric genetics, Dublin, 9-13 October 2004. Am J Med Genet 2004; 130B: 148

Fernø J, Raeder MB, Skrede S, Vik-Mo AO, Glambek M, Løvlie R, Jørgensen HA, Stansberg C, Steen VM

"Antipsychotic-induced changes in global gene expression: Demonstration of novel mechanisms of drug action based on clustering and verification of differentially expressed genes"

XIIth World Congress on Psychiatric genetics, Dublin, 9-13 October 2004. Am J Med Genet 2004; 130B: 148

Forskningsprosjekt 911116:

Kvinnelige kjønnshormoner og astma/allergi

Prosjektansvarlig: **Cecilie Svanes** (cecilie.svanes@med.uib.no), Helse Bergen

Asthma, allergi og hormonelle forhold hos kvinner.

Asthma og allergi øker i forekomst og medfører betydelige plager, høyt medisinförbruk og sykefravær. Litteraturen gir en rekke holdepunkter for at kvinnelige kjønnshormoner er av betydning for astma og allergi. Imidlertid er litteraturen motstridende og mangelfull, og mye av vår kunnskap om astma og allergi er basert på undersøkelser av menn.

Asthma og allergi øker i forekomst og medfører betydelige plager, høyt medisinförbruk og sykefravær. Årsaksforholdene er sammensatte og kun delvis forstått. Litteraturen gir en rekke holdepunkter for at kvinnelige kjønnshormoner er av betydning for astma og allergi. Imidlertid er litteraturen motstridende og mangelfull, og mye av vår kunnskap om astma og allergi er basert på undersøkelser av menn. Vi vil undersøke hvordan astma og allergi varierer med naturlige og medikamentelle hormonelle forhold hos kvinner, slik som graviditet, menstruasjonssyklus, p-piller og hormon substitusjonsterapi (HRT), samt med aktuelle kjønnshormonnivåer. Dessuten vil vi beskrive disse faktorenes variasjon i Europa. Vi er en internasjonal forskergruppe med gynekologer, lungemedisinere og epidemiologer, som arbeider med data fra to internasjonale EU-finansierte befolkningsundersøkelser, European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) og Respiratory Health in Northern Europe (RHINE), omfattende 27.000 menn og kvinner fra 29 senter i den vestlige verden.

I løpet av 2004 har over 2000 blodprøver fra hele Europa (inklusive Bergen) blitt analysert for kvinnelige kjønnshormoner (østradiol, progesteron, DHEA, cortisol, FSH og LH) ved et laboratorium i Paris. Fortsatt mangler analyse av 600 prøver. ECRHS datasettet om kvinnelige kjønnshormoner er blitt rensert og ferdigstilt for analyse. Vi har startet foreløpige analyser om HRT og om uregelmessige menstruasjoner, og kommet så langt at vi har publisert et abstrakt basert på ECRHS data. Videre har vi etablert samarbeid med en sveitsisk søsterstudie, SAPALDIA, som har data og blodprøver for 3200 kvinner. Det vil bli aktuelt å analysere disse data sammen med ECRHS og RHINE ved behov for større antall i enkelte analyser.

Basert på RHINE data, har vi i 2004 skrevet en artikkel som viser hvordan kvinner med uregelmessig menstruasjon har øket forekomst av både astma og høysnue. Dette har aldri blitt undersøkt tidligere, og funnet reiser flere viktige spørsmål. Er astma og allergi forbundet med lavere fruktbarhet? Har astma/ allergi og uregelmessig menstruasjon (ofte uttrykk for poly-cystisk ovarie syndrom) felles sykdomsmekanismer? Disse spørsmålene arbeider vi videre med. Vi har videre skrevet en artikkel som viser at HRT ser ut til å gi øket astmarisiko, men kun hos slanke kvinner. Dette tyder på at HRT og fedme gir astma delvis via felles sykdomsmekanismer. Disse mekanismene er sannsynligvis de samme som ligger til grunn for sammenhengen mellom astma og uregelmessig menstruasjon. Studien er ikke designet som en legemiddelstudie, men ut fra de resultatene vi har, kan vi likevel med ganske stor sikkerhet si at noen slanke kvinner får astma som bivirkning til HRT.

7 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeförening er publisert i 2004:

Torén K, Gislason T, Omenaas E, Jögi R, Forsberg B, Nyström L, Olin AC, Svanes C, Janson C, RHINE Group
"A prospective study of asthma incidence and its predictors: the RHINE study."
Eur Respir J. 2004;24(6):942-6

Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Olin AC, Jögi R, Jensen EJ, Lindberg E, Björnsson E, Franklin K, Janson C, Gulsvik A, Laerum B, Svanes C, Torén K, Tunsäter A, Lillienberg L, Gislason D, Blöndal T, Björnsdóttir US, Jörundsdóttir KB, Talvik R, Forsberg B, Franklin K, Lundbäck B, Söderberg M, Ledin MC, Boman G, Norbäck D, Wieslander G, Spetz-Nyström U, Cashelunge KS, Rydén E, RHINE Study Group
"Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms."
Eur Respir J. 2004;24(1):116-21

de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F, Künzli N, Leynaert B, Janson C, Gislason T, Vermeire P, Svanes C, Anto JM, Burney P, European Community Respiratory Health Survey Study Group
"An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages."
Thorax. 2004;59(2):120-5

Svanes C, Omenaas E, Jarvis D, Chinn S, Gulsvik A, Burney P
"Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey."
Thorax. 2004;59(4):295-302

Chinn S, Jarvis D, Burney P, Luczynska C, Ackermann-Liebrich U, Antó JM, Cerveri I, De Marco R, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Künzli N, Leynaert B, Neukirch F, Schouten J, Sunyer J, Svanes C, Vermeire P, Wjst M
"Increase in diagnosed asthma but not in symptoms in the European Community Respiratory Health Survey."
Thorax. 2004;59(8):646-51

Laerum BN, Svanes C, Gulsvik A, Iversen M, Thorarinsdottir HR, Gislason T, Jögi R, Norrman E, Gunnbjörnsdottir M, Wentzel-Larsen T, Janson C, Omenaas E
"Is birth weight related to lung function and asthma symptoms in Nordic-Baltic adults?"
Respir Med. 2004;98(7):611-8

de Marco R, Pattaro C, Locatelli F, Svanes C, ECRHS Study Group
"Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life."
J Allergy Clin Immunol. 2004;113(5):845-52

5 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Svanes C, Real F, Kony S, Leynaert B, Jarvis D, Zemp E, Jansson C, Neukirch F, Omenaas E.
"Irregular menstruation is associated with reduced lung function in women"
ERJ 2004, Abstract.

DeMarco R, Pattaro C, Locatelli F, Svanes C
"Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life."
AJRCCM 2004; abstract.

Gomez Real F, Svanes C, Gislason T, Jansson C, Juul-Jensen E, Jögi R, Kiserud T, Norrman E, Torén K, Omenaas E.
"Use of HRT is associated with asthma and allergy"
ECBOG 2004. Abstract.

Gomez Real F, Svanes C, Björnsson E H, Franklin K, Gislason D, Gislason T, Gulsvik A, Janson C, Jögi R, Kiserud T, Norbäck D, Nyström L, Torén K, Wentzel-Larsen T, Omenaas E.
"Hormone replacement therapy, obesity and asthma in peri-menopausal women."
Manuscript in first revision with Thorax.

Svanes C, Real F, Gislason T, Norrman E, Thorén K, Jögi R, Juul-Jensen E, Jansson C, Omenaas E.
"Women with irregular menses have more asthma."
Manuscript in second revision with Thorax.

Forskningsprosjekt 911021:

Regional hjernefusjon med blind dekonvolusjon ved infarkt, karmalformasjoner og carotisstenose

Prosjektansvarlig: **Torfinn Taxt** (Torfinn.taxt@helse-bergen.no), Helse Bergen

Regional hjerneperfusjon med blind dekonvolusjon

En blind dekonvolusjonsmetode som gir voksellespesifikke arterielle inputfunksjoner og perfusjonsparametere er utviklet og testet på slagpasienter.

I 2004 utviklet vi en klar forbedring av metodene for estimering av voksellespesifikke arterielle inputfunksjoner og perfusjonsparametere som vi hadde laget i 2003. Den nye metoden er basert på en iterativ, vokselbasert estimering av vevsresidualfunksjoner og arterielle inputfunksjoner. Det er søkt om patentering av metodene i USA (File no. 444.82986/000) og tre artikler om metodene er nå sendt til publisering i J. of Magnetic Resonance Imaging og i Magnetic Resonance in Medicine. De to første artiklene har fått gode refereuttalelser. De må imidlertid slås sammen til en før publisering.

Metoden fra 2004 er implementert i en spesial-versjon av den kommersielle softwarepakken nICE fra Nordic Neurolab, og brukt i evalueringen av perfusjonsdata fra slagpasienter med meget lovende resultater. Resultatene er klart bedre enn det andre publiserte metoder gir. Infarkter, flowforandringer og tidsforsinkelser i flow fremtrer svært tydelig og i overensstemmelse med andre observasjoner og a priori kunnskap.

Evalueringen er utført av nevrolog Håkon Nordli, som fikk lønn av prosjektet for 3 måneder i 2004. Resultatene er sendt til publisering i Stroke nettopp:

H. Nordli, R. Gruner and T. Taxt: Voxel specific estimation of dynamic susceptibility contrast MRI-data: Introducing high resolution maps of arterial input function in stroke patients.

Evalueringen vil fortsette for andre pasientgrupper i 2005.

Skandinavisk pneumothoraxstudie

Prosjektansvarlig: **Andreas Thelle** (athe@helse-bergen.no), Helse Bergen

Hva er den beste primærbehandlingen ved spontan pneumothorax?

Det er fortsatt ikke klarlagt hvilken rolle eksuflering/aspirasjon har i behandlingen av spontan pneumothorax

Spontan pneumothorax (punktert lunge) er en ansamling av luft i pleurahulen uten forutgående traume. Haukeland Universitetssykehus leder en klinisk multisenterstudie av pasienter med spontan pneumothorax.

Forekomst per år (insidensen) av spontan pneumothorax er i en amerikansk befolkningsstudie oppgitt til 6-7 per 100 000 pr år for menn og 1-2 per 100 000 for kvinner. Man ser liknende tall fra Norden. Primærbehandlingen er avhengig av størrelsen og symptomer fra pneumothorax. Pneumothorax mindre enn ca 15-20 % uten ledsagende tung pust kan behandles konservativt ved observasjon da luft absorberes spontant fra pleurahulen med 1,2-1,8 % per døgn. Effektivt oksygentilskudd kan øke absorpsjonshastigheten med 3-4 ganger.

Pneumothorax større enn 20 %, eller som gir tung pust, krever tradisjonelt intervensjon for å evakuere luften som er "fanget" i brysthulen. De to mest aktuelle behandlingsalternativene er drenbehandling eller eksuflering (aspirasjon) av luften intrapleuralt.

Drenbehandling har vært sett på som en gullstandard og regnes som den sikreste måte, spesielt ved pneumothorax med overtrykk. Eksuflering gjennom nålespiss eller sentralt venekateter er hevdet å være raskt, enkelt og mindre plagsomt for pasienten. Ulempen kan være manglende effekt dersom det fortsatt foreligger en åpen bronkopleural luftlekkasje.

Britiske og amerikanske retningslinjer gir motstridende anbefalinger og det etterlyses prospektive studier på emnet. Vi gjennomfører derfor en prospektiv randomisert klinisk multisenterstudie av behandling ved spontan pneumothorax. Hensikten er å sammenlikne eksuflering og drenbehandling med liggetid på sykehus som primært effektparameter. Andre effektvariabler er behandlingsrespons, komplikasjoner, symptomer, sykemeldingstid, kostnader, tilbakefall og dødelighet.

Vi ønsker også å finne prediktorer for (faktorer som kan forutsi) positiv behandlingsrespons av de to behandlingsformene. Randomisering gjøres til intervensjon med eksuflering eller dren. Randomisering er adskilt for hvert senter og i primær eller sekundær pneumothorax. Studien krever inklusjon av minimum 130 pasienter for å påvise forskjeller i liggetid med ønsket styrke.

Tre norske og ett dansk sykehus inkluderer pasienter til studien. Ett svensk senter har gitt positive signaler om deltakelse. Studien startet høsten 2002 og inklusjon av pasienter er beregnet å pågå til høst 2005. Med mål for inklusjon av 150 pasienter vil studien være 2-2,5 ganger større enn tidligere studier og med åpenbare fordeler til å komme til signifikante resultater.

Vi regner dette som en unik studie av behandlingsprosedyrer felles mellom thoraxkirurgi og lungemedisin, som integrerer pasientmedvirkning og som også vil ha kvalitetshevende aspekter for pasientgruppen.

Studien gjennomføres helt uavhengig av kommersielle interesser.

Relaterte forskningspublikasjoner

Thelle A, Wentzel-Larsen T, Duellien T, Andersen F, Bakke P
Intra- and inter observer reliability in estimation of pneumothorax size
Abstract ERS. Wien sept.2003

The role of mitochondria in disease development

Prosjektansvarlig: **Karl Johan Tronstad** (karl.tronstad@med.uib.no), Universitetet i Bergen

Mitokondriene som nye angrepspunkt i sykdomsbehandling.

Mitokondriene er viktige i energiomsetningen og i reguleringen av celledød. Mitokondrielle endringer kan dermed knyttes til sykdommer som stoffskifteforstyrrelser og kreft. Vi undersøker samspillet mellom disse prosessene i håp om å finne faktorer som er felles. Resultatene kan få betydning for forståelsen av sykdom og utvikling av ny av terapi.

Bakgrunn:

Mitokondriene blir ofte omtalt som cellenes kraftverk siden de står for omdanning av næringsstoffer til energi som kan benyttes av cellene. Det er også her forbruket av oksygen (som vi puster inn) skjer. Mitokondriene har historisk sett vært gjenstand for mye oppmerksomhet på grunn av deres viktige rolle i stoffskiftet. Nyere funn viser imidlertid også at mitokondriene spiller en viktig rolle i reguleringen av celledød, noe som har ført til mye fokus på dette feltet. Avvik i mitokondrielle prosesser kan dermed knyttes til en rekke ulike sykdommer, deriblant livsstilssykdommer som det metabolske syndrom, diabetes og kreft. Nye resultater viser at det kan være en sammenheng mellom mitokondrienes rolle i celledød og deres funksjon som energiproducenter.

Målsetning:

Hovedmålet vårt er å undersøke om det er samspill mellom mitokondrienes roller som energiproducenter og dødsregulatorer, og forsøke å identifisere faktorer som er avgjørende i begge prosesser. Det er derfor her hensiktsmessig å knytte denne forskningsaktiviteten til sykdommer som metabolske forstyrrelser og kreft, som hver for seg i utgangspunktet synes å berøre ulike mitokondrielle funksjoner. I dette arbeidet benyttes bioaktive stoffer, deriblant modifiserte fettsyrer, som påvirker mitokondrielle egenskaper. Resultatene kan ha betydning for den mekanistiske forståelsen av metabolske forstyrrelser og kreft, samt virkningen av terapi.

Fremgang og resultater 2004:

Basert på internasjonale rapporter det siste året synes det enda mer klart at mitokondrielle forhold er meget viktig innenfor metabolske forstyrrelser så vel som kreft. Vi har gjort funn som styrker denne forståelsen.

En har etablert nye metoder for studier av mitokondriell respirasjon (High resolution respirometry, oxygraph) i isolerte mitokondrier, cellekultur og vevsbiopsier. Resultater er under bearbeiding, men det synes klart at induserte endringer i lipidmetabolismen påvirker mitokondriens oksygenforbruk.

Studier på genuttrykk er utført i lever fra rotter som har fått behandling med den bioaktive modifiserte fettsyren TTA. Disse analysene gjøres vha microarray teknikker og RT-PCR. Tilsvarende studier er gjort kulturer med fettceller. Resultatene analyseres i relasjon til den positive virkningen av TTA på kroppens fettstoffskifte.

Det er utført forsøk hvor en studerer proteinprofilen i isolerte lever mitokondrier fra TTA-behandlede rotter hva av proteomikk metoder. Resultatene er interessante og en vil utføre nye undersøkelser. Dataene relateres til genuttrykk og detaljerte funksjonelle og molekylære analyser.

Reguleringen av mitokondriell energimetabolisme undersøkes i ulike leukemi-modeller som behandles med konvensjonelle leukemimedisiner og nye mitokondrie-målrettede stoffer (for eksempel TTA). Basert på våre tidligere funn undersøker vi nå virkningen av TTA i kombinasjon med cAMP. Det synes klart at de krefthemmende egenskapene til disse stoffene forsterkes når de gis i kombinasjon. De molekylære og biokjemiske mekanismene som ligger til grunn undersøkes nå i detalj.

Vi er partnere i EU-prosjektet LIPGENE (<http://www.lipgene.tcd.ie/>), hvor vi vil studere mitokondrielle funksjoner i eksperimentelle modeller og muskel- og fettvevsbiopsier fra pasienter med det metabolske syndrom.

9 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Tronstad KJ

"Mitochondrial-targeted modified fatty acid induces apoptosis with selective loss of mitochondrial glutathione in leukaemia cells"
Abstract/oral presentation, International Course and Workshop on High-Resolution Respirometry, Schroecken, Austria

Tronstad KJ

"Apoptosis induced by a mitochondrial-targeted modified fatty acid."
Abstract/poster, Mitochondria and Cancer, Beatson Institute for Cancer Research, Glasgow, Scotland

Tronstad KJ, Berge RK

"Book review: Lipid Biochemistry - An Introduction, 5th edn., edited by Michael I. Gurr, John L Harwood and Keith N. Frayn.
Blackwell Science Ltd., Oxford (UK) 2002."
Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2004, 106(7): 452

Berge RK, Tronstad KJ, Berge K, Røst TH, Wergedahl H, Gudbrandsen OA, Skorve J.

"The hepatic fatty acid drainage hypothesis and the metabolic syndrome"
Biochimie, in press

Bruserud Ø, Tronstad KJ, Berge RK.

"In vitro culture of human osteosarcoma cell lines: A comparison of functional characteristics for cell lines cultured in medium without and with fetal calf serum"
J Cancer Res Clin Oncol, in press

Bruserud Ø, Tronstad KJ, McCormack E, Gjertsen BT.

"New strategies in the treatment of chronic lymphocytic leukemia - what are the alternatives to immunotherapy?"
Cancer Immunol Immunother, submitted

Fernø J, Ræder MB, Vik-Mo A, Skrede S, Tronstad KJ, Breilid H, Løvlie R, Berge RK, Stansberg C, Steen V.

"Antipsychotic drugs induce SREBP-regulated transcriptional activation of the cholesterol- and lipogenic biosynthetic pathways in glial cells"
submitted

Røst TH, Gudbrandsen OA, Tronstad KJ, Mellgren G, Berge RK.

"PPAR δ activation in relation to reduction of adipose tissue"
Abstract/Poster, 5th International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL), Ioannina Greece

Tronstad KJ

"Mitochondrial-targeted modified fatty acid induces apoptosis with selective loss of mitochondrial glutathione in leukaemia cells"
Oral presentation, Scandomit 2004, Solstrand Hotel, Osøyro, Norway

Forskningsprosjekt 911124:

Langtidsoppfølging av pasienter med alvorlige skader behandlet ved Haukeland Universitetssykehus (HUS)

Prosjektansvarlig: **Atle Ulvik** (atle.ulvik@helse-bergen.no), Helse Bergen

Langtidsoppfølging av pasienter med alvorlig skade behandlet ved HUS

Alvorlige skader kan få betydelige konsekvenser for den skadede både på kort og lang sikt. Samfunnsøkonomisk er det knyttet store omkostninger til behandling, rehabilitering og langtidseffekter etter alvorlige skader.

Pasienter med de alvorligste skadene behandles initialt i en intensiv avdeling. Slike skader skyldes som oftest trafikkulykker, og har en betydelig dødelighet under sykehusoppholdet (fra 10 – 30 %). De som overlever får gjerne varige fysiske mén.

Ved Haukeland Universitetssykehus har man siden 1999 arbeidet med oppfølging av tidligere intensivpasienter med særlig fokus på overlevelse, livskvalitet og funksjonsnivå. Undersøkelser viser at opptil 20 % av pasientene dør under intensivoppholdet, og at de som overlever har redusert livskvalitet og nedsatt funksjonsevne sammenlignet med gjennomsnittet i befolkningen.

For intensivpasienter generelt er det beskrevet problemer med depresjon, langvarig sorg, økt forekomst av stresslidelse, mareritt og hallusinasjoner. Dette er forhold som i seg selv kan føre til redusert livskvalitet og funksjonsnivå uavhengig av den primære skaden. Disse langtidsvirkningene er mindre påaktet, og fanges som regel ikke opp ved de ordinære polikliniske etterkontroller.

I dette prosjektet skal vi undersøke voksne pasienter med alvorlige skader. Årlig behandles 50 – 60 traumepasienter ved intensivmedisinsk seksjon. Denne pasientgruppen skiller seg fra den generelle intensivpasient ved at de gjerne er yngre og tidligere friskere. Hensikten med prosjektet er å finne ut hvordan det går med disse pasientene de første årene etter skaden, og dermed få økt kunnskap om hva som kan gjøres bedre både med tanke på behandling og rehabilitering. Selve studien omfatter pasientintervjuer, utfylling av enkle spørreskjemaer og søk i intensivmedisinsk seksjons egen pasientdatabase. Overlevelse, livskvalitet, funksjonsnivå og psykisk helse skal undersøkes.

I løpet av 2004 ble prosjektet godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk. Vi har systematisert og supplert en database over alle traumepasienter behandlet ved intensivmedisinsk seksjon i perioden 1998 – 2003; til sammen 328 pasienter i disse seks årene. Foreløpige analyser av dette materialet tyder på at den fysiologiske respons på et traumet er mer avgjørende for overlevelse enn traumets størrelse i seg selv. Pasienter med samtidig alvorlig hodeskade har dårligere prognose enn multitraumepasienter uten hodeskade. Tidligere undersøkelser har vist en overdødelighet for den generelle intensivpasient i opptil to år etter intensivoppholdet. For traumepasienter ser denne overdødeligheten ut til å være over allerede etter tre måneder. Pasienter med alvorlige skader som overlever den akutte fasen bør derfor aktivt rehabiliteres, da de har forventet levetid lik normalbefolkningen.

Planen videre er å gjennomføre et telefonintervju med de som fortsatt er i live (253 personer av 328). Databasen skal deretter analyseres for å finne mulige prognostiske faktorer for utfallet etter alvorlig skade. I januar 2005 startet vi den prospektive delen av prosjektet. Her skal vi følge intensivbehandlede traumepasienter i ett år. Hensikten er å kartlegge forløpet det første året etter alvorlig skade. I denne gruppen skal vi også undersøke psykisk helse. Studien avsluttes etter planen i 2007.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Ulvik A, Hansen KS, Flaatten H

"Outcome in multitraumatized patients with and without severe head injury", ESICM Berlin 2004

Strategisk satsing 911144:

Nevrologi

Prosjektansvarlig: **Christian Vedeler** (cved@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen

Nevroimmunologi/genetikk

Nevrologisk avdeling fikk meget god evaluering av Forskningsrådet innen nevroimmunologi/ genetikk. Denne forskning innbefatter i hovedsak laboratoriebaserte studier av multippel sklerose, myasthenia gravis, paraneoplastiske nevrologiske sykdommer og mitokondrie-sykdommer.

Forskningsmidlene ble tildelt sent i 2004 og er i hovedsak overført til 2005. Midler har medgått til videre immun-genetiske studier:

Multippel sklerose: Her arbeides det bl.a. med immuologiske reseptorer for IgG (FcR). Det finnes ulike genotyper som er karakterisert og vist å være assosiert med sykdomsprognose. FcR ekspresjon på leukocytter studeres i sammenheng med ulike immun-modulerende behandlingsformer. IFN-beta brukes bl.a. som immun-modulerende behandling. Noen pasienter utvikler neutraliserende antistoffer, og assay for dette er utviklet og planlegges tatt opp som rutinediagnostikk. Videre studeres immunpatologiske forandringer i hjernevev og det er vist at bla cortical demyelinisering er utbredt ved multippel sklerose.

Myasthenia gravis: Antistoffer mot AChR, titin og ryanodin-reseptor er korrelert til sykdom og deres funksjonelle egenskaper studeres. Det er etablert muskel-celler i kultur og antistoffene påvirker cellenes viabilitet. Videre karakterisering av dette pågår.

Paraneoplastiske sykdommer: Ulike autoantistoffer er assosiert med cancer og kan påvises serologisk. Det er utviklet ny assay for dette. Antistoffene kan også påvises i ryggmargsvæske. Nye paraneoplastiske antistoffer er karakterisert. Antistoffenes funksjonelle egenskaper studeres, samt egenskaper i tumor som kan disponere for utvikling av paraneoplastisk sykdom.

Mitokondriesykdommer: Nye mitokondrie-assosierte mutasjoner er påvist. Dette gjelder bl.a. defekt i et kjerne-gen (polymerase gamma). Dette kan brukes diagnostisk og skal videreføres i funksjonelle studier.

Det vises forøvrig til egne rapporter vedrørende de ulike prosjektene.

17 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeförening er publisert i 2004:

Bindoff L
"[Muscular diseases in the sun]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(13-14):1754

Maniura-Weber K, Taylor RW, Johnson MA, Chrzanowska-Lightowlers Z, Morris AA, Charlton CP, Turnbull DM, Bindoff LA
"A novel point mutation in the mitochondrial tRNA(Trp) gene produces a neurogastrointestinalsyndrome."
Eur J Hum Genet. 2004;12(6):509-12

Harbo HF, Lie BA, Sawcer S, Cellius EG, Dai KZ, Oturai A, Hillert J, Lorentzen AR, Laaksonen M, Myhr KM, Ryder LP, Fredrikson S, Nyland H, Sørensen PS, Sandberg-Wollheim M, Andersen O, Svejgaard A, Edland A, Mellgren SI, Compston A, Vartdal F, Spurkland A
"Genes in the HLA class I region may contribute to the HLA class II-associated genetic susceptibility to multiple sclerosis."
Tissue Antigens. 2004;63(3):237-47

Bøe AS, Bredholt G, Knappskog PM, Storstein A, Vedeler CA, Husebye ES
"Pyridoxal phosphatase is a novel cancer autoantigen in the central nervous system."
Br J Cancer. 2004;91(8):1508-14

- Beiske AG, Pedersen ED, Czujko B, Myhr KM
 "Pain and sensory complaints in multiple sclerosis."
 Eur J Neurol. 2004;11(7):479-82
- Monstad SE, Drivsholm L, Storstein A, Aarseth JH, Haugen M, Lang B, Vincent A, Vedeler CA
 "Hu and voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies related to the prognosis of small-cell lung cancer."
 J Clin Oncol. 2004;22(5):795-800
- Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, Hansen HJ, Mellgren SI, Myhr KM, Sandberg-Wollheim M, Soelberg Sørensen P
 "Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis."
 J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(5):706-10
- Bidooki S, Jackson MJ, Johnson MA, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Taylor RW, Venables G, Lightowlers RN, Turnbull DM, Bindoff LA
 "Sporadic mitochondrial myopathy due to a new mutation in the mitochondrial rRNA gene."
 Neuromuscul Disord. 2004;14(7):417-20
- Oturai AB, Ryder LP, Fredrikson S, Myhr KM, Celius EG, Harbo HF, Andersen O, Akesson E, Hillert J, Madsen HO, Nyland H, Spurkland A, Datta P, Svejgaard A, Sorensen PS
 "Concordance for disease course and age of onset in Scandinavian multiple sclerosis coaffected sib pairs."
 Mult Scler. 2004;10(1):5-8
- Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE
 "Asymptomatic myasthenia gravis influences pregnancy and birth."
 Eur J Neurol. 2004;11(8):559-62
- Storstein A, Knudsen A, Bjørge L, Meri S, Vedeler C
 "Heterogeneous expression of CD59 on human Purkinje cells."
 Neurosci Lett. 2004;362(1):21-5
- Ulvestad E, Aarseth JH, Vedeler C, Nyland H, Myhr KM
 "The effects of interferon-alpha2a on concentrations of immunoglobulins, complement and lymphocytes in patients with multiple sclerosis."
 Scand J Immunol. 2004;59(1):103-8
- Dahl OP, Aarseth JH, Myhr KM, Nyland H, Midgard R
 "Multiple sclerosis in Nord-Trøndelag County, Norway: a prevalence and incidence study."
 Acta Neurol Scand. 2004;109(6):378-84
- Storstein A, Monstad SE, Nakkestad HL, Husebye ES, Vedeler CA
 "Paraneoplastic antibodies against HuD detected by a sensitive radiobinding assay."
 J Neurol. 2004;251(2):197-203
- Storstein A, Monstad SE, Honnorat J, Vedeler CA
 "Paraneoplastic antibodies detected by isoelectric focusing of cerebrospinal fluid and serum."
 J Neuroimmunol. 2004;155(1-2):150-4
- Romi F, Gilhus NE, Aarli JA
 "[Thymectomy and muscle antibodies in myasthenia gravis]"
 Tidsskr Nor Lægeforen. 2004;124(5):629-31
- Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S, Schon EA, Zeviani M, Mariotti C, Carrara F, Lombes A, Laforet P, Ogier H, Jaksch M, Lochmüller H, Horvath R, Deschauer M, Thorburn DR, Bindoff LA, Poulton J, Taylor RW, Matthews JN, Turnbull DM
 "Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder."
 Lancet. 2004;364(9434):592-6

Forskningsprosjekt 911004:

Nevro-onkologiske laboratorieanalyser

Prosjektansvarlig: **Christian Vedeler** (christian.vedeler@helse-bergen.no), Helse Bergen

Nevro-onkologiske laboratorieanalyser

Paraneoplastiske nevrologiske syndromer opptrer som fjerneffekt av kreft. Påvisning av nevro-onkologiske antistoffer kan føre til tidlig diagnostikk av kreft og derved best mulig behandlingsrespons. Flere slike antistoffer er påvist og kan og brukes i klinisk diagnostikk. Antistoffenes betydning ved utvikling av nevrologisk sykdom studeres.

Påvisning av nevro-onkologiske antistoffer er meget viktig fordi det viser entydig at pasienten har kreft. Svært ofte har kreftsykdommen ikke gitt andre symptomer eller funn enn den paraneoplastiske manifestasjonen. Derfor kan påvisning av slike antistoffer føre til tidlig diagnostikk av kreft og derved best mulig behandlingsrespons. Flere antistoffer er identifisert og noen er vist å ha betydning for sykdomsutvikling. Haukeland Universitetssykehus er det eneste sykehus i Skandinavia som tilbyr nevro-onkologiske laboratorieanalyser.

Forskningsgruppen har etablert en meget sensitiv og spesifikk in vitro transkripsjons og translasjonstest for påvisning av flere paraneoplastiske antistoffer: anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-amphiphysin, anti-Ma og anti-CRMP5. Forekomst av antistoffer er korrelert til ulike typer kreft, og småcellet lungekreft er hyppigst assosiert med paraneoplastiske antistoffer. Anti-Hu og anti-VGCC er ikke korrelert til prognose av lungekreft.

Vi har påvist nye paraneoplastiske antistoffer ved å screene cDNA bibliotek fra hjernevev med sera fra pasienter med kreft og nevrologiske syndromer. Antistoff mot pyridoksalfosfat er assosiert med ulike former for cancer, antistoff mot CRMP3 er påvist hos pasienter med thymom og et nytt Purkinje-celle assosiert antistoff er påvist ved ovarial cancer. Videre er det utviklet en meget sensitiv isoelektrisk fokuseringsteknikk for å påvise spesifikk intratekal produksjon av paraneoplastiske antistoffer. Antistoffene kan aktivere komplement, og vi har vist at nevroner har ulike egenskaper for komplement regulering som derved kan disponere for paraneoplastisk sykdom.

Funksjonelle studier av paraneoplastiske antistoffer studeres videre. Dessuten undersøkes ulike egenskaper ved ovarial cancer for å kunne påvise disponerende faktorer for utvikling av paraneoplastisk sykdom.

Forskningsgruppen har nært samarbeid med flere avdelinger ved Haukeland Universitetssykehus, og har nasjonalt og internasjonalt samarbeid, bl.a. innen EU-prosjekt. Nevro-onkologiske laboratorieanalyser rekvireres ved Nevro-revma laboratoriet, Laboratorium for klinisk biokjemi.

6 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeförening er publisert i 2004:

Storstein A, Monstad SE, Honnorat J, Vedeler CA
"Paraneoplastic antibodies detected by isoelectric focusing of cerebrospinalfluid and serum."
J Neuroimmunol. 2004;155(1-2):150-4

Bøe AS, Bredholt G, Knappskog PM, Storstein A, Vedeler CA, Husebye ES
"Pyridoxal phosphatase is a novel cancer autoantigen in the central nervous system."
Br J Cancer. 2004;91(8):1508-14

Storstein A, Knudsen A, Bjørge L, Meri S, Vedeler C
"Heterogeneous expression of CD59 on human Purkinje cells."
Neurosci Lett. 2004;362(1):21-5

Storstein A, Monstad SE, Nakkestad HL, Husebye ES, Vedeler CA
"Paraneoplastic antibodies against HuD detected by a sensitive radiobinding assay."

J Neurol. 2004;251(2):197-203

Monstad SE, Drivsholm L, Storstein A, Aarseth JH, Haugen M, Lang B, Vincent A, Vedeler CA
"Hu and voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies related to the prognosis of small-cell lung cancer."
J Clin Oncol. 2004;22(5):795-800

Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuur JJ, Vincent A, Voltz R.
"Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes".
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Aug; 75 (8):1090.

1 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Vedeler CA
"Blodprøve avslører kreft"
Bergens Tidende 13.03.04

Forskningsprosjekt 911035:

Tverrfaglig diagnostikk og forskning ved sarkomer, lymfomer og residivsykdom ved lymfatisk neoplasi

Prosjektansvarlig: **Olav Karsten Vintermyr** (Olav.vintermyr@helse-bergen.no), Helse Bergen

Nye molekulære analyser ved kreft i bløtvev og lymfeknuter

I dette prosjektet etableres nye molekulære analyser til bruk ved forskning og utredning av pasienter med kreft. Dette blir mer og mer viktig for (1) å stille en sikker diagnose, (2) å gi bedre informasjon om prognose og (3) å velge riktig behandling. I første fase gjelder prosjektet pasienter med lymfekreft, blodkreft og bløtvevskreft.

Generell forskning har i senere år gitt oss mye ny kunnskap om forandringer i cellenes arvestoff (DNA / RNA) ved utvikling av ulike typer kreftsvulster. Dette gjenspeiles i stadig nye krav til molekylær utredning av kreftsvulster også i diagnostisk patologi. Dette er ikke bare viktig for å kunne stille en riktig diagnose, men også for å gi nødvendig informasjon til behandlende lege om forventinger til prognose (livsutsikter) og til riktig valg av behandling. I noen tilfeller vil også slike analyser kunne brukes til å kontrollere om pasienten forblir sykdomsfri etter behandling.

Fra små mengder tumorvev kan man i dag isolere DNA (eller RNA) og så bruke dette materialet til å gjøre en rekke ulike diagnostiske analyser. I første rekke er slike metoder tatt i bruk ved utredning av pasienter med lymfekreft, blodkreft (leukemi) og kreft i bløtvev. Disse alvorlige sykdommer utgjør nær 10 % av nyoppdagede krefttilfeller i Norge, og pasientene er ofte barn og yngre mennesker.

I stadig flere internasjonale protokoller for kreftbehandling stilles det nå krav om molekulære analyser. Avdeling for patologi, Gades institutt, har opprettet et eget laboratorium for molekylærpatologi hvor tilbud om slik utredning er under oppbygging. Så langt i prosjektperioden kan vi tilby molekylære analyser for å påvise (1) kreft i lymfoid vev basert på klonalitet- og translokasjonsanalyser, (2) kreft i bløtvev (Ewing sarkom, seneskjede svulster, og typer av fett og skjelettmuskel svulster) ved å undersøke for spesifikke translokasjoner og (3) spesifikke mutasjoner i grupper av bløtvevskreft og blodkreft.

Et viktig innsatsområde i prosjektet er å utvikle diagnostisk og forskningsmessig spisskompetanse innenfor en gruppe av bløtvevssvulster kalt gastrointestinal tumor (GIST). Slike svulster opptrer i hele mage-tarm regionen. Molekulære analyser har vist at disse ofte har aktiverende mutasjoner i genet KIT. Normalt påvises økt aktivitet av KIT i svulstcellen, men der er også en undergruppe av GIST hvor KIT er lavt uttrykt. Informasjon om mutasjoner i KIT-genet synes å være viktig for å kunne si noe om svulstens aggressivitet og om forventet respons på behandling med nye typer av kreftmedisin, de såkalte "designed drugs".

Forskningsprosjekt HVR910015:

Hjerte- Kar- og Slagregisteret (HKS-registeret), Helse Vest

Prosjektansvarlig: **Stein Emil Vollset** (stein.vollset@smis.uib.no), Universitetet i Bergen

Færre som får hjerte- og karsykdommer eller flere som overlever?

Hjerte- Kar- og Slagregisteret henter inn data fra sykehusene i Helseregion Vest og har tall på forekomst, behandling og dødelighet for regionen. Det eksisterer ikke noe nasjonalt register med tilsvarende data.

Data fra Statistisk sentralbyrå viste at hjerte- og karsykdommer forårsaket 41 prosent av alle dødsfall i Norge i 2001. Til tross for bedret forebygging og behandling, er hjerte- og karsykdom fremdeles den viktigste dødsårsak i Norge og mottar en stor andel av helseressursene. Dødeligheten for hjerteinfarkt er halvert over de siste 25 år, mens dødeligheten for hjerneslag har gått gradvis ned over de siste 50 årene. Pga manglende sykdomsregistrering vet vi ikke om denne nedgangen skyldes fall i sykdomsforekomst eller bedret behandling.

Hjerte-, kar- og slag(HKS)-registeret for Helseregion Vest kan knyttes til pågående epidemiologiske undersøkelser og registre (for eksempel, Nasjonalt folkehelseinstituttets befolkningsdata, Homocysteinundersøkelsen i Hordaland, Medisinsk fødselsregister, og hjerteprosedyre-registeret ved Haukeland sykehus og Sentralsykehuset i Rogaland). Hovedmålsettingene for HKS-registeret er 1) å kartlegge og overvåke forekomst av hjertekarsykdom, 2) å muliggjøre studier av langtidsresultater (prognose) av dagens sykehusbehandling og nye prosedyrer, 3) å muliggjøre forskning på årsaker til hjertekarsykdom, 4) å følge opp befolkningsstudier og legge til rette for helsetjenesteforskning og kvalitetssikring vedrørende hjertekarsykdom.

HKS-registerets data viser en økning i hjerteinfarktinnleggelser siden 1999. I dette tidsrommet er det i Norge innført skifte av system for koding av diagnoser (fra ICD-9 til ICD-10). I tillegg er kriteriene for diagnosen hjerteinfarkt endret ved at det er tatt i bruk nye blodprøver med troponinmålinger som er mer følsomme for hjertemuskelskade. Mens man før ga en person diagnosen ustabil angina pectoris – kan man nå etter de nye kriteriene få diagnosen hjerteinfarkt. Dette viser at en økning i antall hjerteinfarktinnleggelser ikke nødvendigvis er en økning i forekomst av hjerteinfarkt.

To nye doktorgradsprosjekt ved Haukeland Universitetssykehus og Sentralsykehuset i Rogaland vil ved gjennomgang av til sammen 3500 pasientjournaler fra årene 1995 og 2002 vurdere om økningen i antall hjerteinfarkt nettopp skyldes endret diagnosestilling eller om den er reell og har annen årsak.

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Lie M, Graff Iversen S, Tell GS, Njølstad I.
"På høy tid med et nasjonalt hjerte- og karregister"
Tidsskr Nor Lægeforen nr. 3, 2004; 124: 367–8

Vollset SE
"Er Norge nå et middelhavsland?"
Norsk forening for epidemiologi, den tolvte norske epidemiologikonferansen i Bergen 11.-12. november 2004

Igland J, Bruu HG, Juul K, Nygård O, Vollset SE, Øyen N.
"Foreløpig Hjerte-, Kar- og Slag-rapport, inkludert validering mot Norsk Pasientregister"
15. september 2004, intern rapport

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Nurk E
"Homocysteine, related factors and disease"
September 2004

Strategisk satsing 911140:

Registerforskning

Prosjektansvarlig: **Stein Emil Vollset** (Stein.Vollset@smis.uib.no), Universitetet i Bergen

Registersatsing i Helse Vest

Universitetet i Bergen har sterke forskergrupper knyttet til det registerepidemiologiske miljø. I Norges forskningsråds evaluering av epidemiologisk forskning ble miljøet evaluert som fremragende. Miljøet har videre status som Locus for registerepidemiologi.

Universitetet i Bergen har sterke forskergrupper knyttet til det registerepidemiologiske miljø. I Norges forskningsråds evaluering av epidemiologisk forskning ble miljøet evaluert som fremragende. Miljøet har status som Locus for registerepidemiologi ved Det medisinske fakultet. Viktige aktiviteter er Medisinsk fødselsregister, Hjerne-, kar og slagregisteret for Helse Vest, Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK), Homocysteinundersøkelsen i Hordaland, Mor og barn studien, og Svangerskap, arv og miljøstudien. En viktig samarbeidspartner i Helse Vest er Nasjonalt register for leddproteser (Hofteregisteret).

HKS (Hjerne-, kar- og slagregisteret) samler inn data på alle innleggelser for hjertekarsykdom og sukkersyke i Helseregion Vest. HKS-registeret utgjør et viktig forskningsverktøy for årsaksstudier av hjertekarsykdom og også et hjelpemiddel til å vurdere endringer i hjertekarsykdommens forekomst i befolkningen over tid.

Registermiljøet har omfattende aktivitet knyttet til biobanker for Homocysteinundersøkelsen i Hordaland og Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK). Denne forskningen og aktiviteten er formalisert i LOCUS for homocystein og relaterte vitaminer som ved sitt internasjonalt ledende forskningslaboratorium innen B-vitamin området gir registermiljøet et viktig fortrinn i epidemiologisk forskning. Viktige studier er knyttet til B-vitaminer og hjertekarsykdom og dødelighet. Vi har også studier av B-vitaminer og svangerskap og fødsel. Vi har nettopp avsluttet de første studiene av B-vitamingener og kreft i tykk- og endetarm ved hjelp av blodprøver samlet inn i den store norske JANUS biobanken.

Ved Hjernteavdelingen på Haukeland Universitetssykehus er det de senere årene bygget opp et omfattende kvalitetssikringssystem og biobank som vil danne grunnlaget for viktige etiologiske studier i de kommende år. HKS-registeret er et viktig utfallsregister for disse studiene og Haukeland Universitetssykehus er også kandidat for et nasjonalt Hjernteintervensjons(PCI) - register som vil passe godt inn i Universitetet i Bergen og Helse Vests registerepidemiologiske satsing. Forskningen ved Medisinsk fødselsregister er knyttet til vitaminer, spesielt folat, svangerskapsforgiftning, risiko for helseproblemer i svangerskap og ved fødsel i søskenflokker og gjennom generasjoner. Store undersøkelser med biobanker er SAM (Svangerskap, Arv og miljø) og Mor og barn studien som drives i samarbeid med Nasjonalt folkehelseinstitutt. SAM - studien er en av de største studier på årsaker til leppe-gane-spalte som er gjennomført internasjonalt. Den vil studere kosthold, røyking, andre miljøfaktorer i samspill med gener som årsaker til leppe-ganespalte. Mor og barn studien er den største epidemiologiske undersøkelse som er gjennomført i Norge og har som mål å samle inn data på 100,000 gravide kvinner, deres barn og partnere. Formålet er å undersøke livsstil og miljøfaktorens betydning for helseproblemer i svangerskapet, ved fødsel og i barneårene. Medisinsk fødselsregister og HKS-registeret samarbeider om studier av medfødte hjertemisdannelser som ikke er komplett til Medisinsk fødselsregister. Denne aktiviteten vil bli supplert med historiske/aktuelle data fra både Haukeland Universitetssykehus og Rikshospitalet. Dette arbeidet vil vise nytten av å innhente opplysninger fra sykehusopphold for barn under 1 år når det gjelder registrering av medfødte misdannelser og det vil danne grunnlag for studier av årsaker til medfødte hjertefeil i Mor og barn studien.

37 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Staal EM, Nygård OK, Omvik P, Gerdtts E

"Blood pressure measurements by the Keito machine. Evaluation versus office blood pressure by physicians."
Blood Press Monit. 2004;9(3):167-72

Blaasaas KG, Tynes T, Lie RT

"Risk of selected birth defects by maternal residence close to power lines during pregnancy."
Occup Environ Med. 2004;61(2):174-6

Vatten LJ, Skjaerven R

"Is pre-eclampsia more than one disease?"
BJOG. 2004;111(4):298-302

Sanne B, Mykletun A, Moen BE, Dahl AA, Tell GS

"Farmers are at risk for anxiety and depression: the Hordaland Health Study."
Occup Med (Lond). 2004;54(2):92-100

Gjesdal CG, Aanderud SJ, Haga HJ, Brun JG, Tell GS

"Femoral and whole-body bone mineral density in middle-aged and older Norwegian men and women: suitability of the reference values."
Osteoporos Int. 2004;15(7):525-34

Hannestad YS, Lie RT, Rortveit G, Hunskaar S

"Familial risk of urinary incontinence in women: population based cross sectional study."
BMJ. 2004;329(7471):889-91

Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, England PD, Fleming P, Huber J, Jorch G, Schreuder P

"Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study."
Lancet. 2004;363(9404):185-91

Salem M, Rotevatn S, Stavnes S, Brekke M, Vollset SE, Nordrehaug JE

"Usefulness and safety of percutaneous myocardial laser revascularization for refractory angina pectoris."
Am J Cardiol. 2004;93(9):1086-91

Lie M, Iversen SG, Tell GS, Njølstad I

"[Time to establish a national registry of cardiovascular diseases]"
Tidsskr Nor Lægeforen. 2004;124(3):367-8

Stene LC, Midthjell K, Jenum AK, Skeie S, Birkeland KI, Lund E, Joner G, Tell GS, Schirmer H

"[Prevalence of diabetes mellitus in Norway]"
Tidsskr Nor Lægeforen. 2004;124(11):1511-4

Vatten LJ, Skjaerven R

"Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation."
Early Hum Dev. 2004;76(1):47-54

Häger RM, Daltveit AK, Hofoss D, Nilsen ST, Kolaas T, Øian P, Henriksen T

"Complications of cesarean deliveries: rates and risk factors."
Am J Obstet Gynecol. 2004;190(2):428-34

Lie SA, Engesaeter LB, Havelin LI, Gjessing HK, Vollset SE

"Dependency issues in survival analyses of 55,782 primary hip replacements from 47,355 patients."
Stat Med. 2004;23(20):3227-40

Lehmann S, Vollset SE, Nygaard HA, Gulsvik A

"Factors determining performance of bronchodilator reversibility tests in middle-aged and elderly."
Respir Med. 2004;98(11):1071-9

Lie SA, Havelin LI, Furnes ON, Engesaeter LB, Vollset SE

"Failure rates for 4762 revision total hip arthroplasties in the Norwegian Arthroplasty Register."
J Bone Joint Surg Br. 2004;86(4):504-9

Hustad S, Nedrebø BG, Ueland PM, Schneede J, Vollset SE, Ulvik A, Lien EA

"Phenotypic expression of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C>>T polymorphism and flavin cofactor availability in thyroid dysfunction."
Am J Clin Nutr. 2004;80(4):1050-7

Kazaura MR, Lie RT, Irgens LM, Didriksen A, Kapstad M, Egenaes J, Bjerkedal T

"Increasing risk of gastroesophageal reflux in Norway: an age-period-cohort analysis."
Am J Epidemiol. 2004;159(4):358-63

- Kristensen P, Bjerkedal T, Irgens LM
"Birthweight and work participation in adulthood."
Int J Epidemiol. 2004;33(4):849-56
- Nurk E, Tell GS, Vollset SE, Nygård O, Refsum H, Nilsen RM, Ueland PM
"Changes in lifestyle and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine Study."
Am J Clin Nutr. 2004;79(5):812-9
- Ulvik A, Vollset SE, Hansen S, Gislefoss R, Jellum E, Ueland PM
"Colorectal cancer and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C -gt; T and methionine synthase 2756A -gt; G polymorphisms: a study of 2,168 case-control pairs from the JANUS cohort."
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(12):2175-80
- Aschim EL, Haugen TB, Tretli S, Daltveit AK, Grotmol T
"Risk factors for hypospadias in Norwegian boys - association with testicular dysgenesis syndrome?"
Int J Androl. 2004;27(4):213-21
- Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE
"Asymptomatic myasthenia gravis influences pregnancy and birth."
Eur J Neurol. 2004;11(8):559-62
- Fevang BT, Fevang J, Lie SA, Søreide O, Svanes K, Viste A
"Long-term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction."
Ann Surg. 2004;240(2):193-201
- Ueland PM, Vollset SE
"Homocysteine and folate in pregnancy."
Clin Chem. 2004;50(8):1293-5
- Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T
"Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis."
Int J Epidemiol. 2004
- Meyer HE, Berntsen GK, Sogaard AJ, Langhammer A, Schei B, Fønnebø V, Forsmo S, Tell GS, Norwegian Epidemiological Osteoporosis Studies (NOREPOS) Research Group
"Higher bone mineral density in rural compared with urban dwellers: the NOREPOS study."
Am J Epidemiol. 2004;160(11):1039-46
- Sjøholt G, Ebstein RP, Lie RT, Berle JØ, Mallet J, Deleuze JF, Levinson DF, Laurent C, Mujahed M, Bannoura I, Murad I, Molven A, Steen VM
"Examination of IMPA1 and IMPA2 genes in manic-depressive patients: association between IMPA2 promoter polymorphisms and bipolar disorder."
Mol Psychiatry. 2004;9(6):621-9
- Olsen ØE, Lie RT, Rosendahl K
"Ultrasound estimates of gestational age among perinatally demised: a population-based study."
Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83(2):149-54
- Holm PI, Bleie Ø, Ueland PM, Lien EA, Refsum H, Nordrehaug JE, Nygård O
"Betaine as a determinant of postmethionine load total plasma homocysteine before and after B-vitamin supplementation."
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(2):301-7
- Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE
"Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study."
Am J Med. 2004;117(1):26-31
- Bjørke Monsen AL, Vollset SE, Refsum H, Markestad T, Ueland PM
"Hematological parameters and cobalamin status in infants born to smoking mothers."
Biol Neonate. 2004;85(4):249-55
- Hill SA, Hjelmeland B, Johannessen NM, Irgens LM, Skjaerven R
"Changes in parental risk behaviour after an information campaign against sudden infant death syndrome (SIDS) in Norway."
Acta Paediatr. 2004;93(2):250-4
- Bleie Ø, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE, Guttormsen AB, Nexø E, Schneede J, Nordrehaug JE, Nygård O
"Changes in basal and postmethionine load concentrations of total homocysteine and cystathionine after B vitamin intervention."
Am J Clin Nutr. 2004;80(3):641-8
- Daltveit AK
"[Prevention of neural tube defects with folic acid]"

Tidsskr Nor Lægeforen. 2004;124(17):2274

Vefring H, Lie RT, ØDegård R, Mansoor MA, Nilsen ST
"Maternal and fetal variants of genetic thrombophilias and the risk of preeclampsia."
Epidemiology. 2004;15(3):317-22

Kazaura M, Lie RT, Skjaerven R
"Paternal age and the risk of birth defects in Norway."
Ann Epidemiol. 2004;14(8):566-70

Daltveit AK, Vollset SE, Lande B, Øien H
"Changes in knowledge and attitudes of folate, and use of dietary supplements among women of reproductive age in Norway 1998-2000."
Scand J Public Health. 2004;32(4):264-71

3 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Vollset SE
"Er Norge nå et middelhavsland?"
Norsk forening for epidemiologi, den tolvte norske epidemiologikonferansen i Bergen 11.-12. november 2004

Lie M, Graff Iversen S, Tell GS, Njølstad I.
"På høy tid med et nasjonalt hjerte- og karregister"
Tidsskr Nor Lægeforen nr. 3, 2004; 124: 367-8

Iglund J, Bruu HG, Juul K, Nygård O, Vollset SE, Øyen N.
"Foreløpig Hjerte-, Kar- og Slag-rapport, inkludert validering mot Norsk Pasientregister"
15. september 2004, intern rapport

5 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Kazaura MR
"Birth Defects and Age Effects"
April 2004

Bjelland I
"Anxiety and depression in the general population. Issues related to assessment, comorbidity, and risk factors"
Juni 2004

Sanne B
"Anxiety, depression and work life: The Hordaland Health Study"
Juni 2004

Nurk E
"Homocysteine, related factors and disease"
September 2004

Høllund BE
"Healthy Hairdressers? Airway symptoms and allergy among female hairdressers."
August 2004

Hjerneslag og inflammasjon

Prosjektansvarlig: **Ulrike Waje-Andreassen** (uwan@helse-bergen.no), Helse Bergen

Langtidsresultater etter hjerneinfarkt i ung alder

Studien følger opp 232 pasienter i Hordaland med første gangs hjerneinfarkt i alderen 15 – 49 år i årene 1988-1997. Gruppen ble tidligere evaluert 5,7 år fra debut av hjerneinfarkt til klinisk kontroll i forbindelse med studien eller død. Den aktuelle studien skal beskrive dødelighet, funksjonsstatus og sykdomsprosesser.

Den aktuelle pasientgruppen ble tidligere identifisert fra Hordalands 5 sykehus med akuttmedisinsk beredskap: Voss, Odda, Stord, DSH (Diakonissehjemmets sykehus Haraldsplass) og Haukeland Universitetssykehus.

Den første evalueringen ble utført for noen år siden. Gjennomsnittlig tid fra debut av hjerneinfarkt til klinisk kontroll i forbindelse med studien eller død var 5,7 år. Dødeligheten til første oppfølgende undersøkelse var 9,9 %, tilsvarende 23 pasienter, hvorav 14 døde pga akutt hjerne-, hjerteinfarkt eller plutselig død. På nåværende tidspunkt er det ytterligere 19 personer som er død i motsetning til kontrollgruppen med 217 personer hvor kun 2 personer døde i samme tidsrommet. En vil undersøke dødsårsakene til disse personene, spesiell i henhold til opptreden av nye hjerneslag og hjertekarsykdom.

Hjerneinfarkt er en diagnose som deler pasienter i en gruppe som dør, en gruppe som forblir avhengig av hjelp og en gruppe som blir selvhjulpne igjen. Tilstanden, hvordan disse pasientene fungerer i dag skal beskrives.

Hos de pasientene som deltok i studien tidligere, ble det tatt forskjellige blodprøver som antas å spille en rolle i betennelsesprosesser (FcR- og IL-10 polymorfismer, SR og CRP). Tidligere undersøkelser har vist at betennelse spiller en rolle i utviklingen av karsykdom. Disse blodprøveresultater skal derfor undersøkes i relasjon til sykehistorien om evt. nye tilfeller med TIA eller hjerneinfarkt, utvikling av evt. angina pectoris og/ eller hjerteinfarkt og opptreden av perifer karsykdom (claudicatio intermittens). Sykdomsprosessen hos pasientene skal også relateres til målinger av veggtykkelsen av de 2 fremre hovedpulsårene (carotisarterien) etter et standardisert oppsett.

Livsstilen vurderes via opplysninger om høyde, vekt, røykevaner, bruk av kosttilskudd og mosjon, regelmessige tannlegebesøk og bruk av influensavaksine.

Relaterte vitenskapelige publikasjoner:

For mer informasjon om forskningsprosjektet henvises det til følgende vitenskapelige artikler, offentliggjort i internasjonale tidsskrift:

Incidence and short-term outcome of cerebral infarction in young adults in western Norway. Næss H et al.: Stroke 2002;33:2105-2108

Etiology of and risk factors for cerebral infarction in young adults in western Norway: a population-based case-control study. Næss H et al.: Eur J Neurol 2004;11:25-30.

Long-term outcome of cerebral infarction in young adults. Næss H et al.: Acta Neurol Scand

1 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Pedersen ED, Waje-Andreassen U, Vedeler CA, Aamodt G, Mollnes TE
"Systemic complement activation following human acute ischaemic stroke."
Clin Exp Immunol. 2004;137(1):117-22

Forskningsprosjekt 911009:

Utvikling av avanserte metoder og kliniske applikasjoner innen gastroenterologisk ultralyd

Prosjektansvarlig: **Svein Ødegaard** (Svein.odegaard@helse-bergen.no), Helse Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.

Ultralydundersøkelse ved fordøyelsessykdommer

Utvendig ultralydundersøkelse er en nyttig og skånsom metode til undersøkelse av sykdommer i fordøyelseskanalen, lever, galleveier, bukspyttkjertel, blodårer og andre organer i bukhulen. Innvendig ultralyd (endoskopisk ultralyd) er blitt en viktig metode til detaljundersøkelse av bl.a. små svulster.

En ultralydtransducer inneholder krystaller som kan sende bølger inn i kroppen. Vi arbeider med ulike ultralydmetoder som bl.a. kalles: endosonografi, tre-dimensjonal ultralyd, funksjonsundersøkelser, sonoenterologi, sonoelastografi og kontrastforsterket UL. Et ultralydbilde vises ved bruk av en gråtoneskala. Ved endoskopisk ultrasonografi kombineres endoskopi med ultralydavgivning. Ultralydtransduceren føres da inn i kroppens hulrom. Høye frekvenser kan brukes, og det oppnås en god avbildning av hulorganets vegg og nære omgivelser. Vi har evaluert flere interne ultralydssystemer metodologisk og funnet at de bidrar til forbedret diagnostikk ved flere ved kliniske problemstillinger. Utvendig ultrasonografi brukes innen en rekke kliniske disipliner. Ultralyd kan avbilde bevegelser i bl.a. mage-tarmsystemet og kan derved brukes til å undersøke normale og sykelige bevegelser som forstyrrelser i fordøyelsessystemets håndtering av et måltid. Vi har utviklet helt originale metoder for skanning av magesekk og oppdaget flere dysfunksjoner hos pasienter med stressmage. Betennelser i tarmen kan på en "enkel" måte vurderes både anatomisk og funksjonsmessig ved bruk av avanserte ultralydmetoder. Vi har også utviklet og evaluert tre-dimensjonale ultralydmetoder, som anvendes på ulike problemstillinger. Vi har også tatt i bruk og studert metoder som kan brukes til å analysere vevets hardhetsgrad og tøyning. Vi utforsker også detaljert svulstdiagnostikk med anvendelse av kontrastforsterket ultralyd.

Nye behandlingsformer muliggjør en mer individuelt tilpasset behandling, avhengig av sykdomstype, pasientens alder og allmenntilstand. Derved øker viktigheten av god kartlegging av sykdommens utbredelse ved bruk av ultrasonografi.

Ultralyd bruker vi til å styre vevsprøvetaking og andre inngrep både fra utsiden og innsiden. Dette øker sikkerheten for pasienten. Ofte kan pasienten spares for andre, mer belastende undersøkelser. Vi studerer nå sikkerheten og anvendbarheten til endosonografisk prøvetaking. Ved vårt nasjonale senter (NSGU) ble det i 2004 utført over 1000 spesialundersøkelser med avanserte ultralydmetoder. Mange av disse undersøkelsene utføres ikke ved andre skandinaviske sykehus (UL-funksjons-undersøkelser), og mange pasienter henvises fra andre norske sykehus. Det er stor forskningsaktivitet ved NSGU, flere stipendiater arbeider med avanserte ultralydmetoder for studier av fysiologi og bedre forståelse av ultralydbilder. Metodene kombineres med andre bilde- og diagnostiske metoder. NSGU's ansatte er representert i faglige og administrative organer nasjonalt og internasjonalt. I løpet av første kvartal i 2005 vil vår internasjonale lærebok i gastrointestinal ultrasonografi (World Scientific Publishers) komme på markedet.

3 vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift eller tidsskrift for Den norske lægeforening er publisert i 2004:

Liao D, Gregersen H, Hausken T, Gilja OH, Mundt M, Kassab G
"Analysis of surface geometry of the human stomach using real-time 3-D ultrasonography in vivo."
Neurogastroenterol Motil. 2004;16(3):315-24

Hjelland IE, Ofstad AP, Narvestad JK, Berstad A, Hausken T
"Drink tests in functional dyspepsia: which drink is best?"
Scand J Gastroenterol. 2004;39(10):933-7

Fockens P, Bruno MJ, Gabbrielli A, Odegaard S, Hatlebakk J, Allescher HD, Rösch T, Rhodes M, Bastid C, Rey J, Boyer J, Muehldorffer S, van den Hombergh U, Costamagna G
"Endoscopic augmentation of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease: multicenter study of the Gatekeeper Reflux Repair System."
Endoscopy. 2004;36(8):682-9

17 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Ødegaard S, Gilja O.H., Gregersen H.
"Basic and New aspects of Gastrointestinal Ultrasonography."
World Scientific. ISBN 981-238-845-1.

Gilja OH, Martin R.
"Three-dimensional Ultrasonography in Gastroenterology. Chapter 7 in book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. ."
Publisher: World Scientific. In press

Heimdal A, Gilja OH.
"Strain Rate Imaging. A new tool for studying the GI tract."
Chapter 6 in book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Martens D, Gilja OH.
"The EchoPac 3D software for 3D analysis."
Chapter 8 in book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Berstad A, Gilja OH.
"Ultrasound in functional dyspepsia."
Chapter 10 in book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Pedersen OM, Ødegaard S.
"Clinical applications of ultrasonography."
In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Ødegaard S, Gregersen H.
"Ultrasonographic Assessment of Esophageal Morphology and Function."
In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Hausken T, Ødegaard S.
"Gastric Emptying and Duodeno-gastric Reflux assessed by Duplex Sonography."
In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Folvik G, Hausken T.
"Hydrosonography."
In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Nesje LBN, Ødegaard S.
"The Value of Endoscopic Ultrasound in Diagnosis of Gastrointestinal Disease with special reference to tumor staging."
In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Tefera S, Hatlebakk JG.
"Ultrasound in Patients with Reflux Esophagitis."
In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Matre K, Dahl H.P.
"Basic Technologies in Ultrasound"
In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Gregersen H, Matre K. .
"The use of Ultrasound in Biomechanics"
In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Kimmey MB, Ha Hwang Joo.
"Assessment of the Layered Structure of the Gastrointestinal Tract."
In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Hveem K, Gregersen H.
"Simultaneous recordings of manometry and ultrasound."

In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Martin RW, Ha Hwang Joo.

"Theurapeutic Potential and Consideration of High Intensity Focused Ultrasound in Gastroenterology."

In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

Andersen T, Gregersen H. .

"Applications of acoustic microscopy in gastroenterology"

In book: Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography. Publisher: World Scientific. In press.

1 doktorgrader er avlagt i 2004 med tilknytning til prosjektet:

Arslan G

"Subjective Food Hypersensitivity: Pathophysiology, Symptoms and Diagnosis"

November 2004

Forskningsprosjekt 911093:

Complicated peptic ulcer disease after the introduction of Helicobacter pylorus eradication

Prosjektansvarlig: **Kjell Kåre Øvrebø** (kovr@helse-bergen.no), Helse Bergen

Complicated peptic ulcer disease

Eradikasjon av Helicobacter pylori(Hp) helbreder sår i magesekk og tolvfingertarm. Sår som blør til tarm eller perforerer til bukhule er kompliserte og krever akutt intervensjon. Frekvensen av Hp er lavere blant pasienter med kompliserte sår og det er derfor usikkert om Hp eradikasjon har påvirket opptreden eller dødelighet av kompliserte sår.

Ulcus sykdom i ventrikkel og duodenum kan kompliseres av blødning til tarm eller perforasjon til bukhulen. Begge situasjoner er assosiert med høy dødelighet til tross for omfattende medisinsk og kirurgisk behandling. Insidens ratene for blødende og perforert ulcus er henholdsvis 22/100 000 og 10/100 000 personer pr. år. Ratene er bemerkelsesverdig konstant over tid. Letalitet ved blødende og perforert ulcus er ca 10 – 15 %, men overskrider 20 % for komplisert ulcus i magesekken. De fleste ulcus blødninger kan behandles uten kirurgi. Perforert ulcus som ikke opereres har imidlertid en dødelighet nær 50 %. Relativt få pasienter har hatt ulcus sykdom tidligere (24 - 50 %) og andelen pasienter med mer enn en måned sykehistorie er usikker (31-75%). Komplisert ulcus kan være første tegn på ulcus sykdom hos 25-38% av pasientene.

Ulcus sykdom er i hovedsak tilskrevet tilstedeværelsen av Helicobacter pylori (Hp) som finnes hos flertallet av pasientene med kronisk ulcus sykdom. Residiv av ulcus sykdom etter perforert ulcus er svært lav ved vellykket behandling av Hp infeksjon. Imidlertid har flere studier vist at prevalens av Hp hos pasienter med ulcus perforatum er lav (47 %) og ikke er høyere enn i bakgrunnsbefolkningen (50 %). Gjennomsnittlig prevalens av HP ved blødende ulcus er ca 80 % og eradikasjon av Hp hindrer tilbakefall av ulcus sykdom og reblødning. Røyking, ulike medisiner (NSAID, ASA, steroider) og sykdom som krever intensivmedisinsk behandling er andre kjente risikofaktorer både for komplisert og ukomplisert ulcus sykdom.

Prof. Arnold Berstad introduserte Hp eradikasjon for ulcus sykdom ved Haukeland sykehus i 1990 og Bergensregionen fulgte tidlig etter og fra 1992 var HP eradikasjon enerådende behandling for ulcus sykdom i Bergensregionen. Introduksjon av Hp eradikasjon ved kronisk ulcus sykdom var et paradigmeskifte som betydde svært mye for pasienter med kronisk ulcus sykdom og andelen pasienter som henvises til sykehus for ulcus sykdom er redusert. Men det er ikke observert noen sikker reduksjon av antallet pasienter med kompliserte ulcus sykdom de siste 10 år. Gitt den varierende frekvens av Hp blant pasienter med komplisert ulcus sykdom er det uklart i hvilken grad utbredt Hp eradikasjon har påvirket opptreden, forløp eller dødelighet av komplisert ulcus sykdom i gunstig retning.

Vår hypotese er at Hp eradikasjon ikke har påvirket opptreden eller forløpet av komplisert ulcus sykdom. Dersom hypotesen viser seg å være riktig, er det viktig å identifisere andre risikofaktorer eller strategier for å redusere dødelighet av komplisert ulcus sykdom. Vi studerer derfor i en rekke delprosjekter betydningen av Hp eradikasjon for opptreden, sykkelighet og dødelighet av blødende og perforert ulcus i en periode (1982 – 1993) før og en periode (1993 – 2003) etter introduksjon av Hp eradikasjon.

Hode/halskreft: Forsvar og behandling

Prosjektansvarlig: **Hans Jørgen Aarstad** (hjaa@helse-bergen.no), Helse Bergen

Hode/hals kreft: Forsvar og behandling

Vi arbeider med studier omkring hode/hals kreft og immunsystemets funksjon. Vi har vist at det naturlige immunsystemets funksjon hos hode/hals kreftpasienter er avhengig av tilstedeværelse av kreftsykdom, sykdomsutbredelse og spesielt prognose. Mononucleære fagocytter (monocytter og makrofager) har spesifikk interaksjon mot tumorceller som hovedsakelig ser ut til å stimulere til vekst, men slike celler kan sannsynlig også drepe tumorceller ved medikamentell stimulerende behandling.

Gruppen har over mange år arbeidet med betydningen av det naturlige immunsystem ved kreftsykdom. Vi har tidligere funnet en generelt endret funksjon hos T lymfocytter og monocytter hentet fra perifert blod hos hode/hals kreftpasienter sammenlignet med kontroller. Pasienter med begrenset sykdom hadde høyere *in vitro* T lymfocytt funksjon enn pasienter med avansert sykdom. I løpet av det siste året har vi funnet at tegn til aktivering av T lymfocytter hentet fra perifert blod hos kreftpasienter indikerer dårlig prognose. Det samme gjelder hvis monocytter i hentet fra perifert blod har høy aktiverbarhet *in vitro* målt ved Interleukin (IL)-6 sekresjon.

For å studere spredning av hode/hals kreft har vi fremstilt sferoider med celler fra enten svulstvev eller godartet kontrollvev som vi så har ko-kultivert (dyrket) med pasientens egne (autologe) monocytter. Det ser ut til at autologe monocytter aktiveres *in vitro* av sferoider. Aktiveringen gir IL-6 og Monocyte Chemoattractant Protein (MCP)-1 produksjon. Samme cytokiner produserer også fra svulstvevet. Her har vi nylig vist at denne sekresjonen hovedsakelig kommer fra tumor assosierte makrofager, og ikke tumorceller som det vanligvis hevdes.

Receptorer på monocyttoverflaten ved tumorkontakt er blant annet $\alpha 1$ integrin, lectin og mannose-receptor. Vi har nylig vist at viktige intracellulær overføring skjer via *Syk* og *Mek* veiene. Dette kan åpne nye veier for medikamentell behandling av kreftsykdom. Vi har også vist at det i ko-kultur systemet sekreseres både Epidermal Growth Factor (EGF) og Transforming Growth Factor (TGF)- β som begge virker hemmende på ko-kultur responsen. Dette er interessant fordi medikamentell hemming av EGF receptor hos hode/hals kreftpasienter bedrer prognosen.

Vi arbeider også for å studere om farmaka kan brukes som behandling for hode/hals kreft ved å stimulere monocytter til å produsere tumor nekrose faktor (TNF) eller andre cytotoxiske substanser ved kontakt med hode/hals tumorceller. Vi konsentrer oss om OK-432 som er en substans fremstilt av *steptococcus pyogenes*, og som brukes som kreftbehandling i Japan. OK-432 stimulerer monocytter direkte blant til sekresjon av cytotoxiske cytokiner. Ko-kultur med sferoider øker denne responsen. Vi tenker ytterligere å øke effekten ved bruk av generell stimulering via medikamentell heving av intracellulær cAMP hos monocyttene. Når vi har funnet virksomme medikamentkombinasjoner vil vi teste dem på mennesker.

6 forskningspublikasjoner (inkl. abstracts) er publisert i 2004:

Heimdal, J.H., Aarstad, H.J., Olsnes, C., Olofsson, J.
"Monocytes in head and neck carcinoma"
Clinical Otolaryngol vol 29 s. 465

Kross, K.W., Heimdal, J.H., Olsnes, C., Olofsson, J., Aarstad, H.J.
"HNSCC spheroid monokine secretion and autologous monocyte co-culture activation vs TNM stage, inflammatory stage and macrophage density"
Clinical Otolaryngology vol 29 s. 465

Kross, K.W., Heimdal, J.H., Olsnes, C., Olofsson, J., Aarstad, H.J.
"HNSCC spheroids monokine secretion and autologous monocyte co-culture activation vs TNMK stage, inflammatory stage and macrophage density"
European Archives of Otolaryngology vol 261 s. 339

Olofsson, J., Heimdal, J.H., Aarstad, H.J.
"Immunological aspects in patients with head and neck carcinoma"
European Archives of Otolaryngology vol261 s. 338.

Aarstad, H.J., Olsnes, C., Heimdal, J.H., Kross, K., Olofsson, J.
"HNSCC spheroids stimulate in vitro autologous monocyte MCP-1 secretion"
6th International Conference on Head and Neck Cancer. Washington, USA

Kross, K.W., Heimdal, J.H., Olsnes, C., Olofsson, J., Aarstad, H.J.
"Carcinoma spheroids and tumor associated macrophages"
6th International Conference on Head and Neck Cancer. Washington, USA.

Manglende rapportering

Flere prosjekter som har fått forskningsmidler fra Helse Vest i 2004, har ikke rapportert. Noen av disse har fått aksept for dette. I hovedsak dreier det seg om prosjekter som fikk overført mindre beløp fra 2003 til 2004, og der det ikke har vært vesentlig aktivitet ut over det som ble rapportert for 2003. Noen prosjekter har rapportert samlet. For andre mangler vi begrunnelse for manglende rapportering.

Følgende prosjekter ikke levert (egen) rapport, begrunnelse i parentes:

Forskningsprosjekt 911117: **Overflatemarkører på tuberkelbasiller B**

Prosjektansvarlig: **Harald G Wiker** (harald.wiker@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
(Inngår i rapporten fra prosjekt 911077).

Forskerutdanning 911153: **Ledelse av endring i foretak**

Prosjektansvarlig: **Kari Gulbrandsøy** (Kari.Gulbrandsøy@rokkan.uib.no), Universitetet i Bergen
(Inngår i rapporten fra prosjekt 911147).

Forskningsprosjekt HVR910019: **Blodbanksamarbeid - Helseregion Vest**

Prosjektansvarlig: **Gunn Kristoffersen** (krgu@sir.no), Helse Stavanger
(Fikk overført et mindre beløp fra 2003, ingen vesentlig aktivitet i 2004. For mer informasjon, se 2003-rapporten).

Forskningsprosjekt 911057: **Klinisk bruk av autologt platerikt plasma**

Prosjektansvarlig: **Knut Tornes** (knto@helse-bergen.no), Helse Bergen
(Fikk overført et mindre beløp fra 2003, ingen vesentlig aktivitet i 2004. For mer informasjon, se 2003-rapporten).

Forskningsprosjekt 911055: **Analyser av humane hematopoietiske stamceller i forbindelse med høydosebehandling og transplantasjon av kreftpasienter**

Prosjektansvarlig: **Jenny Foss Abrahamsen** (jfab@helse-bergen.no), Helse Bergen
(Fikk overført et mindre beløp fra 2003, ingen vesentlig aktivitet i 2004. For mer informasjon, se 2003-rapporten).

Forskningsprosjekt 911031: **Legemiddelallergi - Alvorlige reaksjoner under anestesi**

Prosjektansvarlig: **Torkel Harboe** (harb@helse-bergen.no), Helse Bergen
(Fikk overført et mindre beløp fra 2003. For mer informasjon, se 2003-rapporten).

Forskerutdanning 911082: **Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie**

Prosjektansvarlig: **Ellen Merete Hagen** (ehag@helse-bergen.no), Helse Bergen
(Forhindret fra å rapportere).

Forskningsprosjekt 911097: **Effects of antiretroviral triple combination therapy on viral burden, CD4 levels and T-cell apoptosis in lymphoid tissue in HIV-1 infected individuals**

Prosjektansvarlig: **Pål Voltersvik** (pal.voltersvik@vir.uib.no), Universitetet i Bergen.
(Ikke mulig å prioritere rapportering på nåværende tidspunkt).

Forskningsprosjekt 911038: **Prognose ved avansert rectum cancer**

Prosjektansvarlig: **Helgi Kjartan Sigurdson** (sihk@sir.no), Helse Stavanger
(Ingen begrunnelse. For mer informasjon, se 2003-rapporteringen)

Forskningsprosjekt 911127: **Insulinresistens ved elektiv tarmkirurgi**

Prosjektansvarlig: **Arne-Christian Mohn** (arne.christian.mohn@helse-fonna.no), Helse Fonna
(Ingen begrunnelse).

Tematisk stikkordliste i henhold til forskningsområde

Arvestoff	Side
Akslen , Genmarkører og nye behandlingsstrategier ved urogenital kreft (GATES) (911005)	97
Bakke , GenKOLS: Nye risikogener og biomarkører for KOLS (911020)	102
Bolstad, AI Gene and protein expression profiling in Sjögren`s syndrome (911125)	113
Bruserud , Onkologi og hematologi (NFR-evaluering) (911146)	115
Chrisanthar , Identifisering av genforandringer, epigenetiske forandringer og gene slicing i relasjon til kjemoresistens ved primær-, samt metastatisk brystkreft. (911080)	123
Fladmark , Fosfoprotein-proteomikk for identifikasjon av nye behandlingsmål. Flt3 reseptor-tyrosinkinase som modell for feilregulert proteinfosorylering i akutt myelogenleukemi (911006)	138
Houge , Klinisk genomforskning (911123)	166
Immervoll , Molekylære mekanismer og stamcellemarkører ved kreft i bukspyttkjertelen (911070)	180
Iversen, K Etterundersøkelse av bekkenreservoar etter operasjon for ulcerøs colitt og FAP, med spesiell vekt på eventuelle genetiske forandringer i slimhinne (911118)	183
Lønning , Genforandringer som årsak til kjemoresistens med hovedvekt på behandling av brystkreft med antracycliner (911007)	213
Mellgren , Analyse av proteinkomplekser involvert i transkripsjon og signaloverføring ved endokrin proliferasjon og steroidogenese (911042)	220
Njølstad , Functional genomics and diabetes in Norway (911008)	225
Ben, muskler, ledd og rygg	Side
Furnes , Charnley vs Spectron / Reflection, en sammenlignende, prospektiv randomisert RSA-studie av 3 hofteproteser (911024)	142
Gjerdet , Ortopediske biomaterialer: Metallfrigjøring fra implantater (911120)	148
Hagen , Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie (911082)	274
Mølster , Ortopedisk bensement: Utvikling av nye testprosedyrer med klinisk relevans (911054)	223
Blod og immunforsvar	Side
Berentsen , Kronisk kuldeagglutinin sykdom: Klinisk-hematologiske, immunologiske, patogenetiske og terapeutiske aspekter, med særlig vekt på effekt av behandling med monoklonalt antistoff mot CD20 (911081)	103
Bindoff , A Diagnostic Centre for mitochondrial disease (911010)	107

Bruserud , Cellebiologisk karakterisering av akutt myelogen leukemi (AML) celler. (911011)	115
Do , Fish hypersensitivity: Immunological and molecular studies of allergens from Atlantic salmon, Atlantic cod and Alaska pollack (911091)	129
Ekanger , Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) - utprøvende behandling (911001)	132
Flatekvål , Overflatemarkører på tuberkelbasiller (911077)	140
Gøranson , Tynnfibernevropati ved immunologisk sykdom (911063)	154
Jonsson , Kronisk inflammasjon (911018)	189
Kalland , The application of DNA microarray technology for the diagnosis and subclassification of acute myeloid leukemia: the development of new diagnostic tools as a basis for risk-adapted therapeutic strategies (911012)	191
Langeland , Klinisk infeksjonsmedisinsk forskning i U-land (911104)	198
Olsnes , Cellulærimmunologiske og cellebiologiske studiar ved Akutt myelogen leukemi (AML). Delprosjekt: Kjemikinnettverk ved AML. (911066)	238
Sandberg , Nordisk/europeisk porfyriregister (911113)	245
Seljeskog , Hvordan forbedre blodplatekonsentrater for transfusjon? (911019)	246
Tronstad , The role of mitochondria in disease developement (911103)	254
Vintermyr , Tverrfaglig diagnostikk og forskning ved sarkomer, lymfomer og residivsykdom ved lymfatisk neoplasi (911035)	261
Wiker , Overflatemarkører på tuberkelbasiller B (911117)	140

Hjerne	Side
Beyer , Hjerteatrofi ved Parkinsons sykdom (911085)	106
Bjerkvig , Eksperimentell terapi og biologiske mekanismer relatert til hjernesvulsters vekst og spredning (911099)	109
Bø , Multiple Sclerosis. Gene expression profiling of histopathological and clinical heterogeneity (911109)	121
Helland , Klinisk, radiologisk og nevropsykologisk evidens for at intrakraniale araknoidale cyster bør opereres (911065)	164
Husby , Studier på hypotermi-indusert mikrovaskulær væskelekkasje med kartlegging av A: mekanismer, B: følger (ødemdannelse med organdysfunksjon) og C: utvikling av et behandlings- / intervensjonskonsept for implementering i klinisk medisin. (911032)	171

Knappskog, P Intrakranielle svulster. Identifisering av biomarkører for invasivitet og residiv (911121)	193
Larsen, JP Parkinsonprosjektet i Stavanger (911022)	204
Lund-Johansen , Acusticusnevrinomer - stråkekniv eller kirurgi? (911056)	212
Omdal , Revmatisk sykdom og nervesystemet (911059)	239
Pedersen , Stråleknivsbehandling av hormonproduserende hypofysesvulster - en retrospektiv case control-studie (911130)	241
Taxt , Regional hjernefusjon med blind dekonvolusjon ved infarkt, karmalformasjoner og carotisstenose (911021)	252
Vedeler , Nevrologi (NFR-evaluering) (911144)	257
Vedeler , Nevro-onkologiske laboratorieanalyser (911004)	259
Waje-Andreassen , Hjerneslag og inflammasjon (911075)	267

Hjerte	Side
Bruvik , Effekt av 16 ukers veiledet treningsopplegg (911043)	118
Cooper , Diabetes og dødelighet (911048)	125
Dickstein , The role of collagen turnover in the development of remodelling in patients following myocardial infarction, assessed by cardiac magnetic resonance. (911017)	127
Haugen , Vevsødem og hjernefunksjon. Studier på normoterm og hypoterm væskelekkasje og cerebral ischemi ved bruk av hjertelunge maskin og forskjellige trykk og flow strategier (911068)	157
Larsen, AI Effect of biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure and left bundle branch block (911129)	203
Larsen, TH Non-invasiv diagnostikk av koronar hjertesykdom med 3T høyfelt magnettomografi (911106)	200
Laxdal , Restenoser og reokklusjoner etter karkirurgiske inngrep: en prospektiv studie av sero og rheologiske faktorer hos karkirurgiske pasienter og deres betydning for langtidsresultater etter karkirurgiske inngrep (HVR910003)	206
Manhenke , Magnetic resonance imaging, myocardial infarction and development of heart failure (911064)	215

Mansoor , Screening of polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene in South Asians and Norwegians (911128)	217
Nilsen , Evaluation of activated factor XII as a prognostic marker (911027)	224
Nordrehaug , Akutt behandling og oppfølging ved akutt hjerteinfarkt (911026)	232
Nygård , Wenbit (911028)	233
Ohm , Utvikling av en ny behandlingsmetode for atrieflimmer: Elektrisk isolasjon av lungevenene med kateterablasjon (911102)	235
Vollset , Hjerte- Kar- og Slagregisteret (HKS-registeret), Helse Vest (HVR910015)	262

Hud, plastikk-kirurgi og brannskade Side

Geisner , Mekanismer for å indusere tilheling av psoriasis med fokus på somatostamin og hveteproteiners rolle i patogenesen (HVR910010)	145
Moi , Livskvalitet hos norske brannskadepasienter (911074)	222

Kjønnsorganer Side

Brydøy , Senvirkninger etter behandling for testikkelkreft med vekt på fertilitet og hørsel. (HVR910001)	119
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Lunge og bryst Side

Baak , Specific chromosomal aberrations as prognosticators in lymphnode negative breast cancer (911108)	102
Dorløchter , Sammenhenger mellom ernæring, energiforbruk og lungesykdom ved cystisk fibrose (911084)	130
Gulsvik , Lungemedisin (NFR-evaluering) (911145)	152
Knappskog, S Kjemoresistens: Sammenligning av defekter i apoptoseveiene ved malignt melanom og brystkreft (911079)	192
Lien , Optimalisering av tamoxifendoseringsregimer ved behandling og forebygging av cancer. (911098)	209
Røst , Mekanistiske studier av mitokondriets rolle i vekstregulering av brystkreft (911078)	244
Skaug , Lungekreft på Haugalandet (HVR910009)	247
Svanes , Kvinnelige kjønnshormoner og astma/allergi (911116)	250

Thelle, Skandinavisk pneumothoraxstudie (HVR910014) 253

Mage, fordøyelse og stoffskifte Side

Berstad, Matoverfølsomhet; patogenetiske mekanismer og ny diagnostikk (911112) 105

Bolstad, M Kan MR av colon vise tykktarmskreft og forstadier til dette med like god nøyaktighet som colonoskopi? (911051) 112

Erichsen, K Jernbehandling av Crohns sykdom (19917) 135

Erichsen, MM Nasjonal studie av Addisons sykdom med vekt på epidemiologi, dødsårsaker, assosiert sykdom og subjektiv helse (911083) 134

Fadnes og Dale, Apipocyt genespresjon før og etter overvektsoveroperasjon (bileopancreatisk diversjon med duadenal switch). (911122) 137

Graue, Mestring av diabetes hos unge med type 1 diabetes - betydningen av selvbilde, selvpåfatning, familierelasjoner og sosial støtte for de unges helse, livskvalitet og tilpasning (911114) 150

Hausken, Effekt av laks, fiskeoljer og fiskeprotein på pasienter med lipidrelaterte sykdommer (911110) 158

Hausken, Utstyr til C13-pusteprobeanalyser og til malabsorbsjonsundersøkelser (911089) 159

Heikkilä, Mikrometastaser til vaktpost-lymfeknuter ved tykktarmskreft (911115) 162

Husebye, Endokrinologi (NFR-evaluering) (911148) 175

Husebye, Kompetansesenter for binyrebarksvikt og polyendokrine syndromer (911014) 173

Larsen, A Akutt stråleskade i tarm: Ny diagnostikk og forebygging av bivirkninger i tarm. (911073) 202

Njølstad, Etablering og drift av nasjonale og regionale diabetesregistre (HVR910020) 230

Njølstad, Pediatri (NFR-evaluering) (911143) 227

Sigurdson, Prognose ved avansert rectum cancer (911038) 274

Ødegaard, Utvikling av avanserte metoder og kliniske applikasjoner innen gastroenterologisk ultralyd (911009) 268

Øvrebø, Complicated peptic ulcer disease after the introduction of Helicobacter pylorus eradication (911093) 271

Nyre og urinveier

Christiansen , Nyrenes rolle i tidlig og sen hypertensjon (911095)	124
Iversen, B Behandling av renal hypertensjon med tetradecylthioacetic syre (TTA) (911033)	184
Iversen, B Cytokiner i vaskulær/interstitiel inflammasjon (Locus for sirkulasjonsforskning). (911100)	185
O'Donnell , Legesøkningsatferd og pasientpreferanser for valg av behandling belyst ved tilstanden urinkontinens hos kvinner (911067)	234

Psykatri

Bjørkvik , Symptomer og symptomendringer hos pasienter i en offentlig poliklinikk innen psykisk helsevern (911126)	111
Ehrt , Depresjon ved Parkinsons sykdom (911062)	131
Gillberg , Barn i Bergen (911025)	146
Havik , Forskningsprogram innen psykiatri og psykisk helse (911134)	160
Hugdahl , Frontal and temporal lobe dysfunction in schizophrenia: Functional and structural MR imaging (911101)	169
Hugdahl , Molekylær psykiatri (911141)	167
Haavik , Etablering av biobank for studier av ADHD hos voksne i Helseregion Vest (911105)	177
Israel , Betydningen av foreldreegenskaper på utfall av psykoterapi med barn og ungdom (HRV19901)	181
Joa , POST-TIPS. Langtidseffekt av VUP-forkortelse i TIPS-studien. (HVR910004)	188
Larsen, TK Post-tips. (911045)	201
Steen , Funksjonell genomforskning ved schizofreni og manisk-depressive sinnslidelse (911015)	248

Svangerskap, fødsel og gynekologi

Engelsen , Tumor markers Predicting Lymph Node Metastases in Endometrial Carcinoma (911069)	133
Lie, RT Mors og barnets bidrag til preeklampsi: Analyse av genetiske risikofaktorer ved bruk av et mor-far-barn triade design. (911111)	208

Øre, nese og hals

Goplen , Dykkerrelaterte sykdommer i balansesystemet (911052)	149
Aarstad , Hode/halskreft: Forsvar og behandling (911047)	272

Øye og kjeve

Kvinnslund , Identification of Genes behind inherited Dental Defects in Norwegian Families in Western Norway (911119)	196
Tornes , Klinisk bruk av autologt platerikt plasma (911057)	274

Annet forskningsområde

Askildsen , Helseøkonomi (911136)	99
Berge , Forskning og utprøvende behandling av bioaktive fettsyrer (911016)	104
Byrkjeflot , Ledelse og organisasjon (911147)	120
Dauidsen , Logistikk (911137)	126
Flaatten , Norsk intensivregister (911152)	141
Førland , Yrkesløp og yrkesverdier for sykepleiere i Helse Vest-området (HVR910017)	143
Giske , Å vente på å få ein diagnose (911087)	147
Halstensen , Væskestrømscytometer (911088)	156
Kristensen , Egenmåling av blodsukker hos diabetikere. (HVR910002)	194
Lorens , FUGE - Senter for translasjonell forskning (911142)	210
Mella , Hypertermibehandling ved kreft (911002)	218
Olofsson , Oppgradering av utstyr for Felles Forskningscenter (911107)	237
Riedel , Studier på kobalaminmetabolisme in vitro og in vivo. Farmakologisk modulering med lystgass og kombinerte østrogen-gestagen-preparater (911094)	242
Ulvik , Langtidsoppfølging av pasienter med alvorlige skader behandlet ved Hus (911124)	256
Vollset , Registerforskning (911140)	263