FORSKNINGSPROSJEKTER - NASJONALE FUNKSJONER - NASJONALE OG REGIONALE KOMPETANSESENTRE

Faglig rapportering 2008

HELSE **VEST**

Universitetet i Stavanger

UNIVERSITAS BERGENSIS

Forord

Helse Vest har i 6 år benyttet elektronisk rapporteringssystem for faglig årsrapportering. Dette gir oss en god mulighet til å aggregere innsamlede data og følge utviklingen over år.

Ved fjorårets rapportering ble det fokusert på den kraftige økningen i rapporterte, avlagte doktorgrader. Fjorårsrekorden er imidlertid ettertrykkelig slått i 2008 gjennom en økning på over 50 %. De siste årenes fokus på forskerutdanning har gitt resultater.

Alle regionale helseforetak benytter nå eRapport for forskningsrapportering for 2008, og på bakgrunn av dette vil det våren 2009 bli presentert en samlet rapport med fokus på organisering av og trekk ved forskningsaktivitet i de fire regionale helseforetakene.

Rapporten er som tidligere år basert på elektronisk innsamlet informasjon fra landsfunksjoner, flerregionale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre, samt fra forskningsprosjekter som har fått midler fra Helse Vest i 2008.

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

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

http://forskningsprosjekter.ihelse.net

De høyspesialiserte tjenestene har en egen nettside med data fra og med 2007:

http://hoyspesial.ihelse.net/HSliste.aspx

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning v/seniorrådgiver Sølvi Lerfald og IS-rådgiver Reidar Thorstensen har det redaksjonelle ansvaret for *Faglig rapportering 2008*.

Helse Vest RHF
6. februar 2009

Odd Søreide
Fagdirektør
Leder for Det regionale samarbeidsorganet

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

Forord **1**

Del 1 Hovedinntrykk fra årsrapportering 2007

Hovedinntrykk – forskningsprosjekter og høyspesialiserte tjenester **11**
Tidsskrift 12
Årets topplister 13

Høyspesialiserte tjenester **15**
Forskning 15
Undervisning, informasjons- og veiledningsvirksomhet 16
Kvalitetsverktøy 17
Årets topplister for nasjonale og regionale funksjoner 17

Helse Vests forskningsmidler 2008 ..... **19**
Prosjekttyper og vitenskapelig produksjon 19
Klassifisering av prosjektene 20
Finansiering av forskningsprosjektene 25
Administrasjon av prosjektene 26
Lover og forskrifter 27

Belønningsmidler for forskningsproduksjon **28**

Landsfunksjoner

Avansert brannskadebehandling 31
Behandling med keratoprotese 34
Strålekniv 35
Landsfunksjon i elektiv hyperbarmedisinsk behandling 36

Flerregionale funksjoner

Cochlea implantat – behandling av voksne 40
Episkleral brachyterapi 41
Intersex 44
Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte 46
Kateterbasert ablasjonsbehandling av hjertearytmier 49
Standard allogen benmargstransplantasjon 52

Nasjonale kompetansesentre

Nasjonalt kompetansesenter i hyperbarmedisin 43
Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom) 54
Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling 58
Nasjonalt kompetansesenter i vestibulære sykdommer 65
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose 68
Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi 79
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) 82
Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer 86
Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi 90
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser 94

Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI) 98
Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser 108
Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer 114

Regionale kompetansesentre

Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri 124
Regionalt kompetansesenter i lindrende behandling 128
Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft 134
Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene 138
Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning 141
Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS) 148
Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering 152
Regionalt kompetansesenter for tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelavhengige 155

Andre

Senter for genterapi 159
Norsk senter for maritim medisin 163

Del 3 Forskningsprosjekter 2008

Forskerutdanning - doktorgradsstipend

Torunn Oveland **Apelseth** 168
Trygve **Brügger-Andersen** 169
Anniken Hamang **Carlsson** 171
Julie **Dahl**. 172
Yngvild Sørebø **Danielsen** 174
Eva **Dybvik** 176
Signe Karen **Dørheim**. 177
Cathrine **Ebbing** 178
Torbjørn Moe **Eggebø** 180
Uwe **Ehrt** 181
Ingeborg Bø **Engelsen** 182
Martina Moter **Erichsen** 183
Jennifer **Gjerde** 184
Solveig Bergliot **Glad** 185
Karsten **Gravdal** 187
Thomas Blix **Grydeland**. 189
Eugene **Guribye** 190
Ellen Merete **Hagen** 191
Ingfrid Salvesen **Haldorsen** 193
Thomas **Haug** 194
Anne **Haugstvedt** 195
Wenche ten Velden **Hegelstad** 197
Christian Andre **Helland** 198
Asle **Hirth** 199
Oddbjørn **Hove** 200
Michael **Hultstrøm** 202
Meysan **Hurmuzlu** 204

Liv Bolstad **Hysing** 206
Heike **Immervoll** 208
Nina Louise **Jebsen** 209
Pétur B. **Júlíusson** 210
Svetlana **Konstantinova** 211
Sabine **Leh** 213
Katrine Tyborg **Leversen** 215
Kristine **Lillestøl** 216
Linn-Heidi **Lunde** 217
Birger N. **Lærum** 218
Ingrid **Moen** 219
Helga **Myrseth** 220
Robert **Maat** 221
Sabine Piepenstock **Nore** 222
Tone Merete **Norekvål** 223
Bergithe **Oftedal** 225
Jone Furlund **Owe** 226
Sharad **Pathak** 227
Volker **Pönitz** 228
Silje Endresen **Reme** 230
Arvid **Rongve** 232
Elvira **Semaeva** 234
Helgi Kjartan **Sigurdsson** 236
Ruth **Stavrum** 237
Øyvind Sverre **Svendsen** 239
Heidi **Syre** 241
Håvard **Søiland** 243
Cecilie **Totland** 245
Jone **Trovik** 246
Charalampos **Tzoulis** 248
Gyri **Veiby** 250
Marianne **Voll-Aanerud** 251
Gro Janne Henningsen **Wergeland** 252
Stian Langeland **Wesnes** 253
Mads **Aarhus** 254
Hildegunn **Aarsetøy** 256
Margrethe **Aase** 257

Forskerutdanning - korttidsstipend

Harald **Aurlien** 424
Kari **Guldbrandsøy** 425
Dag Arne Lihaug **Hoff** 426
Helle **Lybæk** 427
Tor **Melberg** 429
Janne **Molnes** 430
Sissel Evy **Monstad** 432
Carla **Olsnes** 433
Mette **Vesterhus** 434

Forskerutdanning - postdoktor

Thomas **Arnesen** 258
Ingvild **Aukrust** 260

Tomas Mikal Lind **Eagan**..... 262
Frank **Helle**. 263
Peter **Huszthy**..... 264
Paul Johan **Høl**..... 265
Synnøve Lian **Johnsen** 267
Tine Veronica **Karlsen**..... 268
Jørg **Kessler** 270
Elisabeth **Norman**..... 271
Cecilie Brekke **Rygh** 272
Tone **Sandal** 273
Åse **Sivertsen** 275
Ingunn **Stefansson** 276
Anette **Storstein** 278
Eva Marianne **Staal** 279
Bjørn Egil **Vikse** 280
Jian **Wang**..... 282
Ketil Joachim **Ødegaard**..... 284

Flerårige forskningsprosjekter

Lars A. **Akslen**..... 286
Anna **Aragay**..... 289
Ingeborg M. **Bachmann**..... 290
Per **Bakke**..... 292
Ansgar **Berg** 293
Rolf K. **Berge**..... 294
Arnold **Berstad**..... 296
Laurence **Bindoff**..... 300
Rolf **Bjerkvig** 302
Bjørn **Bjorvatn**..... 304
Anne Isine **Bolstad** 306
Clive **Bramham** 308
Øystein **Bruserud** 310
Lars **Bø**..... 312
Olav **Dahl**..... 314
Kenneth **Dickstein**..... 317
Stein Ove **Døskeland**..... 319
Per Øyvind **Enger**..... 321
Lars Birger **Engesæter**..... 322
Eva **Gerdts**..... 323
Odd Helge **Gilja** 324
Bjørn Tore **Gjertsen** 327
Harleen **Grewal** 329
Donald **Gullberg**..... 331
Espen **Hartveit**..... 332
Trygve **Hausken**..... 333
Kenneth **Hugdahl** 335
Steinar **Hunskår** 336
Paul **Husby** 337
Eystein S. **Husebye**..... 339
Jan **Haavik**..... 341
Bjarne M. **Iversen** 343
Roland **Jonsson**..... 346
Hugo Arild **Jørgensen**..... 348
Karl-Henning **Kalland**..... 349

Ute **Kessler** 351
Per M. **Knappskog** 352
Alf Inge **Larsen** 354
Jan Petter **Larsen** 355
Ernst Asbjørn **Lien** 358
James **Lorens** 359
Astri **Lundervold** 360
Ole Didrik **Lærum** 362
Per Eystein **Lønning** 363
Trond **Markestad** 365
Aurora **Martinez** 367
Emmet **Mc Cormack** 369
Anne Elisabeth Christensen **Mellgren** 371
Gunnar **Mellgren** 372
Hrvoje **Miletic** 374
Pål Rasmus **Njølstad** 375
Rolf K. **Reed** 378
Jan Henrik **Rosland** 379
Lars Jørgen **Rygh** 380
Eyvind **Rødahl** 381
Jarle **Rørvik** 383
Helga B **Salvesen** 384
Jaakko **Saraste** 386
Vidar M **Steen** 388
Cecilie **Svanes** 390
Torfinn **Taxt** 392
Frits **Thorsen** og Per Øyvind Enger 393
Rune J. **Ulvik** 394
Jan Erik **Varhaug** 396
Christian. A. **Vedeler** 397
Asgaut **Viste** 398
Aina Basilier **Vaage** 399
Svein **Ødegaard** 400
Dag **Årsland** 402

Korttidsprosjekt

Eva **Biringer** 404
Tor **Hervig** 405
Kenneth **Hugdahl** 406
Petur B. **Juliusson** 407
Hugo **Jørgensen** 408
Jan A **Marcusson** 409
Janice **Nigro** 410
Inger Hilde **Nordhus** 412
Maura **Pugliatti** 414
Sumit **Roy** 416
Lisbet **Sviland** 417
Jon Arne **Søreide** 418
Anni **Vedeler** 420
Ingvard **Wilhelmsen** 421
Knut **Øymar** 422
Birgitta **Åsjö** 423

Strategiske forskningsprosjekter

Afsaneh **Bjorvatn** 478
Per Arne **Bjørkum** 455
Olav **Dahl** og Øystein Bruserud..... 437
Amund **Gulsvik**..... 441
Alfred **Halstensen** 457
Åsa **Hammar**..... 462
Odd **Havik**..... 463
Einar **Heiervang**..... 436
Kenneth **Hugdahl** 479
Eystein **Husebye** 445
Jan Olav **Johannessen** 464
Ute **Kessler**..... 467
Tor Ketil **Larsen**..... 469
James **Lorens**..... 481
Anders **Lund**..... 470
Pål Rasmus **Njølstad** 447
Kerstin von **Plessen** 472
Eldar **Søreide** 473
Grethe S. **Tell** 484
Christian **Vedeler**..... 450
Marius **Veseth** 475
Villy **Våge**..... 476

Utenlandsstipend

Torunn Oveland **Apelseth** 490
Frode S. **Berven** 491
Tomas Mikal Lind **Eagan**..... 492
Hans Petter **Eikesdal** 493
Eystein **Husebye** 494

Del 4 Lister og registre

Tematisk oversikt over forskningsprosjektene..... 496
Medisinske kvalitetsregistre 507
Forskningsbiobanker 508
Avlagte doktorgrader 2008 509
Manglende rapportering 511

Figurer

Figur 1: Vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner 2003 - 2008 12
Figur 2: Prosjekttype etter prosjektansvarliges hovedtilknytning 20
Figur 3: Andel forskningsprosjekter 2006 – 2008 innen hver forskningskategori, (%) 21
Figur 4: Prosjekter tilknyttet nasjonale strategiområder - fordeling på områdene, 2006 - 2008..... 22
Figur 5: Finansieringskilder for alle forskningsprosjekter (N=208) 26
Figur 6: Bruk av personopplysninger etter prosjektleders hovedtilknytning 27

Tabeller

Tabell 1: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2008 11
Tabell 2: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2008..... 11
Tabell 3: Høyspesialiserte tjenester - fordelt på kategori og tilhørighet..... 15
Tabell 4: Høyspesialiserte tjenester – antall vitenskapelige artikler i perioden 2006-2008..... 16
Tabell 5: Målgrupper for aktiviteter innen veiledning, formidling og informasjon, 2007 og 2008..... 17
Tabell 6: Forskningsprosjektene etter prosjekttype..... 19
Tabell 7: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2008, prosjekter 20
Tabell 8: Antall prosjekter pr forskningskategori, 2006 - 2008 21
Tabell 9: Tildelte midler pr forskningskategori, 2006 – 2008..... 22
Tabell 10: Forskningsprosjekter pr. ISI fagfelt – antall, beløp og produksjon 23
Tabell 11: Forskningsprosjekter pr. NLM fagfelt – antall, beløp og produksjon 24
Tabell 12: Faginndeling: ISI versus NLM - kreftforskning 25
Tabell 13: Midler fra andre finansieringskilder fordelt på prosjekttype 25

Lister

Liste 1: Oversikt over publikasjoner pr. tidsskrift 13
Liste 2: Topplister innen forfatterskap 2008 – basert på innrapporterte artikler..... 14
Liste 3: Topplister 2008 – høyspesialiserte tjenester..... 17
Liste 4: Regnskapsinstitusjoner som håndterer Helse Vests forskningsmidler 2008 26

Lerfald S, Thorstensen RC

Faglig rapportering 2008, Forskningsprosjekter,
Nasjonale funksjoner, Nasjonale og regionale kompetansesentre

Forskningsrapport 2009-02, ISBN 978-82-8045-018-0

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

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

ISSN 1502-6140
ISBN 978-82-8045-018-0

Del 1:

Hovedinntrykk fra årsrapportering 2008

Hovedinntrykk – forskningsprosjekter og høyspesialiserte tjenester

Data fra årsrapportene 2008 for forskningsprosjekter og høyspesialiserte tjenester i Helse Vest presenteres innledningsvis i rapporten. Prosjekter og høyspesialiserte tjenester blir senere presentert hver for seg, både i form av hovedinntrykk fra hvert av de to områdene og som rapporter fra hvert enkelt tjeneste (del 2) og prosjekt (del 3).

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

Hovedkonklusjon: Resultatet fra 2008-rapporteringen viser en kraftig økning i rapportert forskningsproduksjon, selv i forhold til fjorårets gode resultater. For antall innmeldte doktorgrader er økningen 55 %. Rapportens del 4 inneholder en oversikt over de innrapporterte doktorgradene, med tilleggsinformasjon om doktorandens faglige bakgrunn og hovedveileders navn.

Tabell 1: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2008

	Vitenskapelige artikler	Doktorgrader
2003	172	15
2004	267	32
2005	416	30
2006	404	32
2007	441	40
2008	536	62

Tabell 2: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2008

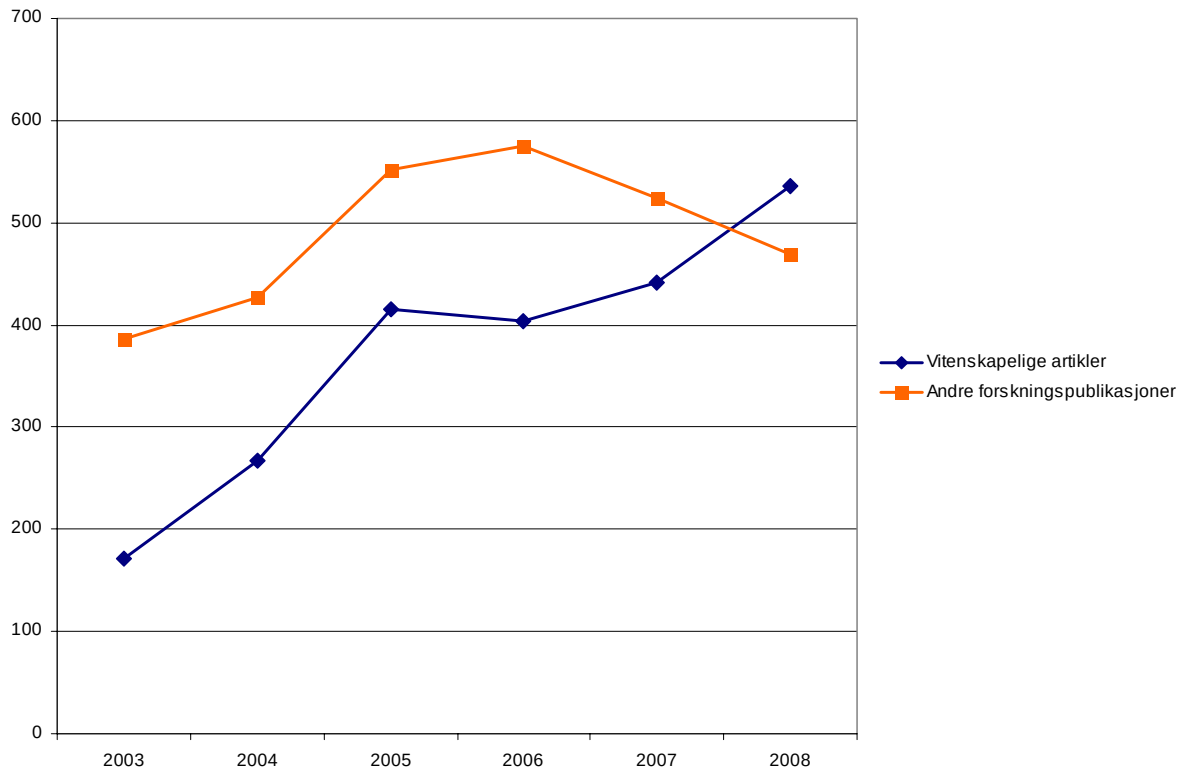
	Vitenskapelige artikler		Doktorgrader	
	Rapportert	Forskjellige[1]	Rapportert	Forskjellige[1]
Funksjoner	240	230	35	33
Prosjekter	663	409	70	44
Totalt	903	**536**	105	**62**

Det er en økning på over 20 % i antall unike vitenskapelige artikler i forhold til fjorårets rapportering, og økningen er klart størst for forskningsprosjekter.

Innsamling av forskningsproduksjonsdata har vært lik siden den elektroniske rapporteringen startet i 2003. Figur 1 viser utviklingen i antall rapporterte unike vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner[2] de siste 6 årene. For første gang etter at rapporteringen startet er det rapportert flere vitenskapelige artikler enn andre forskningspublikasjoner.

[1] Tallene i kolonnene merket "Forskjellige" kan ikke summeres, fordi flere artikler og doktorgrader er innmeldt fra både prosjekter og funksjoner, noe som for øvrig er en indikasjon på forskningssamarbeid.
[2] Publikasjoner som ikke finnes i PubMed.

Figur 1: Vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner 2003 - 2008



Denne trenden startet i 2006 og kan ha flere forklaringer: 1) fokus og insentiver har de siste årene i stor grad vært knyttet opp mot vitenskapelige artikler, 2) det er et betydelig merarbeid å registrere andre forskningspublikasjoner i forhold til vitenskapelige artikler, der det holder å skrive inn PubMed-nummeret ved registrering av vitenskapelige artikler, og 3) antall innmeldte abstracts har gått ned etter at det ikke lenger er spurt spesifikt om dette.

Tidsskrift

De 536 vitenskapelige artiklene fordeler seg på 329 forskjellige tidsskrift. Det har vært en kraftig økning i antall ePub-artikler de senere årene, og for 2008 er 336 av de vitenskapelige artiklene publisert elektronisk før de, i de fleste tilfellene, publiseres også i tidsskriftets papirutgave.

De 536 artiklene har til sammen 3482 forfattere, dvs. gjennomsnittlig 6,5 forfattere pr. artikkel. Femti artikler hadde 12 eller flere forfattere. En artikkel hadde 35 forfattere, mens 21 artikler hadde kun én forfatter.

Nedenfor gis en oversikt over tidsskriftene med 3 eller flere artikler:

Liste 1: Oversikt over publikasjoner pr. tidsskrift

Tidsskrift	Antall unike artikler	Tidsskrift	Antall unike artikler
Tidsskr Nor Laegeforen	20	Acta Physiol (Oxf)	3
J Neurol	8	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	3
Eur J Neurol	7	BMC Cancer	3
Scand J Gastroenterol	6	Diabet Med	3
Scand J Immunol	6	Diabetes	3
Acta Neurol Scand Suppl	5	Diabetologia	3
Acta Orthop	5	Eur Respir J	3
APMIS	5	Expert Opin Investig Drugs	3
J Neuroimmunol	5	Genes Immun	3
N Engl J Med	**5**	Health Qual Life Outcomes	3
PLoS ONE	5	Int J Cancer	3
Am J Epidemiol	4	Int J Cardiol	3
Clin Cancer Res	4	Int J Hyperthermia	3
Dement Geriatr Cogn Disord	4	J Biol Chem	3
Eur J Endocrinol	4	J Clin Endocrinol Metab	3
Int J Radiat Oncol Biol Phys	4	J Neurol Neurosurg Psychiatry	3
J Affect Disord	4	Mol Psychiatry	3
Mov Disord	4	Neurosci Lett	3
Mult Scler	4	Parkinsonism Relat Disord	3
Neuroimage	4	**Proc Natl Acad Sci U S A**	**3**
Neurology	4	Respir Med	3
Scand J Psychol	4	Resuscitation	3
Scand J Public Health	4	Thorax	3
Acta Oncol	3		

Det regionale samarbeidsorganet mellom Helse Vest og universitetene i regionen har utarbeidet retningslinjer for kreditering og retningslinjer for belønning for forskningsproduksjon. Retningslinjene er tilgjengelig på Samarbeidsorganets nettside http://samarbeidsorganet.helse-vest.no. Åtte av de innrapporterte artikler er publisert i 2A-tidsskrifter (uthevet), som i henhold til retningslinjene genererer belønningsmidler så sant det er benyttet en eller flere adresser til et sykehus i regionen:

- Fem av artiklene genererer i utgangspunktet ingen belønningsmidler. Tre av disse artiklene gjør bruk av tvetydig adressering, dvs at retningslinjene for kreditering ikke er fulgt (eksempel på tvetydig adresse: *Haukeland University Hospital, University of Bergen, Bergen, Norway).* Det betyr at det er usikkert hvilken institusjon som får uttelling for artiklene. Dersom de tvetydige adressene ikke blir godkjent av Helse- og omsorgsdepartementet som sykehusadresser, går to forfattere glipp av kr. 50 000 hver i belønningsmidler, mens to andre går glipp av kr 100 000 hver.
- De øvrige tre artiklene genererer kr. 550 000 i belønningsmidler, fordelt på 9 personer, der 2 personer vil få kr. 100 000 hver pga plassering i forfatterlisten (første- eller sisteforfatter). De resterende får kr. 50 000 hver.

Belønningsmidlene utbetales når godkjente lister fra Helse- og omsorgsdepartementet foreligger. Publikasjonslistene er vanligvis klare tidlig på høsten.

Årets topplister

Det er rundt 420 forskjellige førsteforfattere blant de innrapporterte artiklene mot 360 i 2007. I tillegg til de som er kommet med på årets toppliste (fra og med tre publikasjoner som førsteforfatter), er det ytterligere rundt 60 som har 2 publikasjoner som førsteforfatter.

For å komme på årets toppliste for sisteforfattere må man ha 5 artikler (mot fire de to foregående årene). I tillegg til de som har kommet med på topplisten, er det ytterligere rundt 20 forfattere som har 3 eller 4 artikler som sisteforfatter. Alle topplistene gjenspeiler økningen totalt sett i antall rapporterte vitenskapelige artikler i 2008.

Liste 2: Topplister innen forfatterskap 2008 – basert på innrapporterte artikler

Førsteforfatter	Antall	Sisteforfatter	Antall	Uansett plassering	Antall
Lønning P E	8	Hugdahl K	11	Hugdahl K	21
Aarsland D	5	Lie R T	9	Lie R T	18
Torkildsen Ø	5	Akslen L A	8	Aarsland D	18
Søiland H	5	Dahl O	8	Akslen L A	17
Krohn J	5	Lønning P E	8	Dahl O	16
Hugdahl K	4	Aarsland D	7	Eide G E	16
Delaleu N	4	Njølstad P	7	Myhr K M	15
Baba K	4	Myhr K M	6	Lønning P E	15
Brügger-Andersen T	3	Husebye E S	6	Njølstad P	15
Dahl O	3	Ueland Per M	6	Molven A	14
Ebbing C	3	Bruserud O	6	Langeland N	14
Engelsen I B	3	Bindoff L A	6	Irgens L M	14
Gudbrandsen OA	3	Irgens L M	5	Vollset SE	14
Habib N A	3	Gilhus N E	5	Specht K	13
Tzoulis C	3	Berstad A	5	Husebye E S	13
Ulvik B	3	Jonsson R	5	Wentzel-Larsen T	13
Valeur J	3	Bø L	5	Gilhus N E	12
Vesterhus M	3	Nilsen D W T	5	Larsen J P	12
Westerhausen R	3	Iversen BM	5	Ueland PM	12
				Tell G	12
				Bjorvatn B	11
				Bruserud O	11
				Knappskog P	11
				Bindoff L A	10
				Berge Rolf	10
				Berstad A	10
				Jonsson R	10

Øverst på listen over publikasjoner uansett plassering på forfatterlisten er Kenneth Hugdahl. Han har også førsteplassen på topplisten for sisteforfattere, og er inne på topplisten over førsteforfattere. Årets klare vinner. Vi gratulerer!

Høyspesialiserte tjenester

Begrepet høyspesialiserte tjenester er benyttet i rundskriv I-19/2003[3] for landsfunksjoner, flerregionale tjenester og nasjonale kompetansesentre. Flere av de nasjonale kompetansesentrene driver virksomhet som favner bredere enn begrepet høyspesialisert medisin. I forbindelse med RHFenes gjennomgang av høyspesialiserte tjenester, der det skal leveres en sluttrapport til Helse- og omsorgsdepartementet innen oktober 2009, er derfor begrepet *nasjonale tjenester* introdusert. *Nasjonale behandlingstjenester* er landsfunksjoner og flerregionale funksjoner, dvs. tjenester der pasientbehandlingen er sentralisert til ett eller to steder i landet med den henvisnings- og behandlingsplikt som derved følger med. *Nasjonale kompetansetjenester* omfatter de nasjonale kompetansesentrene, inkl. sentre for sjeldne og lite kjente funksjonshemninger. Helse Vest har i 2008 4 landsfunksjoner, 6 flerregionale funksjoner og 13 nasjonale kompetansesentre.

I tillegg rapporterer 8 regionale kompetansesentre, samt to andre sentre gjennom eRapport. I rapporten benyttes høyspesialiserte tjenester som fellesbegrep for nasjonale tjenester, regionale kompetansesentre og de øvrige sentrene med rapporteringsplikt.

Rapportene for hver enkelt tjeneste følger i rapportens del 2. Ved innlevering av rapporten publiseres disse automatisk på en egen nettportal: http://hoyspesial.ihelse.net/HSliste.aspx. I nettportalen kan man enkelt få tilgang til årsrapportene også fra tidligere år. 19 av de høyspesialiserte tjenestene har egne nettsider. Disse kan nås via årsrapporten på nettet.

Tabell 3: Høyspesialiserte tjenester - fordelt på kategori og tilhørighet

Kategori	Helse Bergen	Helse Stavanger	Antall
Landsfunksjoner	4	0	**4**[4]
Flerregionale funksjoner	6	0	**6**
Nasjonale kompetansesentre	12	1	**13**
Regionale kompetansesentre	6	2	**8**
Andre[5]	2	0	**2**
Sum	**30**	**3**	**33**

Gjennom rundskriv I-19/2003 pålegges landsfunksjoner og nasjonale kompetansesentre å opprette referansegrupper med representasjon fra alle de regionale helseforetakene, og det enkelte regionale helseforetak har et ansvar for å sørge for at dette gjennomføres for egne nasjonale tjenester. Årets rapporter viser at det fortsatt gjenstår arbeid på dette feltet.

Forskning

De høyspesialiserte tjenestene rapporterer 240 vitenskapelige artikler, hvorav 230 forskjellige artikler i 2008, en økning på over 10 % fra 2007, og økningen er i stor grad knyttet til de nasjonale kompetansesentrene.

---

[3] Rundskriv I-19/2003: Se www.regjeringen.no under Helse- og omsorgsdepartementet
[4] Innen hyperbarmedisin har Helse Vest både landsfunksjon og nasjonalt kompetansesenter. Det sendes felles rapport fra disse to funksjonene.
[5] ”Andre” er Senter for maritim medisin og Forskningssenter for genterapi.

Tabell 4: Høyspesialiserte tjenester – antall vitenskapelige artikler i perioden 2006-2008

Kategori	2006	2007	2008
Landsfunksjoner	2	3	4
Flerregionale funksjoner	4	11	11
Nasjonale kompetansesentre	104	116	150
Regionale kompetansesentre	50	68	54
Andre	0	18	21
Sum	**160**	**216**	**240**

Det er rapportert 33 ulike doktorgrader som er faglig relatert til en høyspesialisert tjeneste, en økning på nærmere 60 % fra 2007.

De høyspesialiserte tjenestene rapporterer om 331 pågående forskningsprosjekter, hvorav 239 prosjekter ved de nasjonale kompetansesentrene og dette er omtrent som på samme nivå som 2007.

44 av 208 forskningsprosjektene som har fått midler fra Helse Vest (se senere i oppsummeringen, samt rapportens del 3), har rapportert at de er tilknyttet en landsfunksjon, flerregional funksjon eller et nasjonalt kompetansesenter i regionen. Dette er en økning på 4 % fra 2007. Totalt fikk disse 44 prosjektene kr. 21,6 mill.[6] fra Helse Vest.

Undervisning, informasjons- og veiledningsvirksomhet

28 av 33 høyspesialiserte tjenester har oppgitt at de bidrar inn til grunn-, videre- og/eller etterutdanning av helsepersonell. Nasjonale tjenester har, som navnet indikerer, et nasjonalt ansvar også i forhold til undervisning. Ved årets rapportering var det mulig å registrere undervisningsaktivitet (grunn, etter, videreutdanning av helsepersonell) som gjennomføres i andre regioner. Av de nasjonale tjenestene har 18 av 23 tjenester slik aktivitet:

- 10 av 13 nasjonale kompetansesentre
- 3 av 4 landsfunksjoner
- 5 av 6 flerregionale funksjoner

I hovedsak er det snakk om etterutdanning, men flere er også involvert i grunnutdanningen av helsepersonell.

De høyspesialiserte tjenestene registrerer informasjons- og veiledningsvirksomhet i form av konferanser, kurs, seminarer, veiledningsmateriell, intervjuer og nettmøter. For hver aktivitet er det valgt primær målgruppe, som velges basert på et sett forhåndsdefinerte kategorier. 29 av 33 høyspesialiserte tjenester har rapportert informasjons- og veiledningsvirksomhet i 2008, og spesielt høy er aktiviteten blant nasjonale kompetansesentre. *Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling* og *Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer* topper listen, med henholdsvis 251 og 118 rapporterte informasjons- og veiledningsaktiviteter i 2008.

I tabellen nedenfor gis en oversikt over type målgruppe ut fra hvilke som er hyppigst nevnt.

[6] Tildelte midler i 2008, samt overført fra forrige år.

Tabell 5: Målgrupper for aktiviteter innen veiledning, formidling og informasjon, 2007 og 2008

Målgruppe	Andel av aktivitet	
	2008	2007
Helsepersonell	39 %	38 %
Spesialisthelsetjenesten	26 %	31 %
Media	13 %	3 %
Pasienter og pårørende	12 %	18 %
Kommunehelsetjenesten	10 %	7 %
Politikere	1 %	1 %

Kurs, konferanser og seminarer utgjør over 80 % av aktivitetene innen formidling, veiledning og informasjonsspredning.

Kvalitetsverktøy

De høyspesialiserte tjenestene har rapportert inn 71 ulike kvalitetsverktøy fordelt på kvalitetsregistre (15), biobanker (7) og faglige retningslinjer (49). Dette er en økning på 20 % fra 2007, og økningen er knyttet til faglige retningslinjer.

24 av 33 høyspesialiserte tjenester har rapportert inn kvalitetsverktøy. 3 har rapportert biobank, 21 har rapportert faglige retningslinjer, og 11 har rapportert medisinske kvalitetsregistre. I rapportens del 4 finnes en oversikt over hvilke medisinske kvalitetsregistre som er rapportert.

Årets topplister for nasjonale og regionale funksjoner

Liste 3: Topplister 2008 – høyspesialiserte tjenester

	Antall
5 på topp - vitenskapelige artikler	
1. Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	34
2. Kompetansesenter for klinisk forskning	30
2. Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser	30
4. Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	27
5. Senter for genterapi	21
5 på topp - andre forskningspublikasjoner	
1. Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	44
2. Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	27
3. Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer	25
4. Kompetansesenter for klinisk forskning	19
4. Kompetansesenter i lindrende behandling	19
5 på topp – pågående forskningsprosjekter	
1. Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)	62
2. Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer	49
3. Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	48
4. Kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri	18
5. Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap	16

Toppnoteringen for vitenskapelige artikler er lavere enn i fjor (34 vs 40). Den kraftige økningen i antall rapporterte, vitenskapelige artikler fra de høyspesialiserte tjenestene indikerer derfor at økningen er spredt på flere høyspesialiserte tjenester.

Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose og *Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)* er inne på alle listene, og årets vinner er **fMRI-senteret** med førsteplass i antall vitenskapelige artikler, andreplass i andre forskningspublikasjoner og med hele 62 pågående forskningsprosjekter. Vi gratulerer!

Det er også gledelig å registrere at *Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser* har kommet høyt inn på topplisten for vitenskapelige publikasjoner, og at *Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri* er inne på topplisten over pågående forskningsprosjekter.

Helse Vests forskningsmidler 2008

Helse Vests forskningsmidler fordeles av Det regionale samarbeidsorganet mellom helseforetakene og universitetene i regionen. Det er innsendt rapporter fra i overkant av 200 prosjekter. Noen få prosjekter har ikke sendt inn rapport innen fristen eller det er gitt annen type informasjon om prosjektet, se liste bak i rapporten. Antall prosjekter med rapporteringsplikt er omtrent på nivå med 2007-rapporteringen.

Forskningsprosjektene har rapportert forskningsproduksjon i form av vitenskapelige artikler (PubMed-registrerte), avlagte doktorgrader og andre forskningspublikasjoner. Det er også gitt informasjon om prosjektenes bruk av personopplysninger og dyreforsøk, samt om prosjektets finansieringskilder i 2008.

Prosjektlederne har selv klassifisert eget prosjekt i forhold til fagområde, satsinger i Norsk helseplan og forskningskategori (klinisk forskning, translasjonsforskning m.v.), samt om prosjektet er relatert til en høyspesialiserte tjeneste, (se under kapitlet om høyspesialiserte tjenester for mer informasjon om dette). I 2008-rapporteringen er det benyttet to fagområdeklassifiseringer: 1) Klassifisering etter ISI fagfelt, en klassifisering som er benyttet for 3. året på rad, og 2) National Library of Medicine Classification (NLM), et klassifiseringssystem som blant annet benyttes av PubMed. Sammenligning mellom de to klassifiseringssystemene og hvordan dette har slått ut ved årets rapportering blir nærmere behandlet senere i rapporten.

Alle regionale helseforetak benytter det elektroniske rapporteringssystemet eRapport for rapporteringsåret 2008, og tre av klassifiseringskategoriene er felles for alle regioner. På bakgrunn av dette vil det våren 2009 bli presentert en samlet rapport med fokus på organisering av og trekk ved forskningsaktivitet i de fire regionale helseforetakene.

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

Prosjekttyper og vitenskapelig produksjon

Forskningsmidlene tildeles ulike prosjekttyper. I del 3 av rapporten, der hvert enkelt prosjekt presenteres, er prosjekttype benyttet som inndeling (se innholdsfortegnelsen for nærmere oversikt). Prosjektene som har hatt midler fra Helse Vest i 2008 fordeler seg slik på prosjekttype:

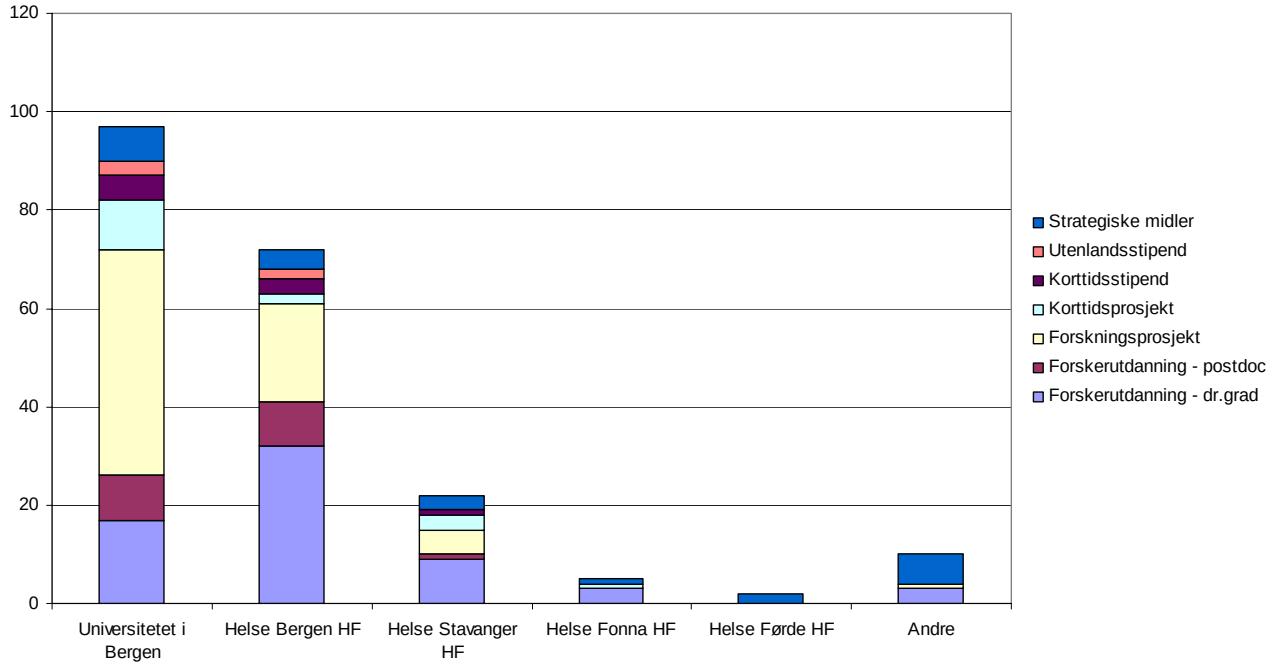
Tabell 6: Forskningsprosjektene etter prosjekttype

Prosjekttype	Antall prosjekter 2008
Forskningsprosjekt (flerårige)	72
Forskerutdanning - dr.grad	64
Strategiske midler (alle typer)	23
Forskerutdanning - postdoc	19
Korttidsprosjekt	16
Korttidsstipend	9
Utenlandsstipend	5
Totalt	**208**

Mange av de som ikke har levert rapport innen fristen er stipendiater (se rapportens del 4). Utover dette er fordelingen mellom prosjekttypene omtrent lik tidligere år.

Figuren nedenfor gir en oversikt over prosjekttype fordelt på den prosjektansvarliges hovedtilknytning[7]. Universitetet i Bergen har størst andel prosjektansvarlige for større forskningsprosjekter (flerårige), og er trolig en indikasjon på at hovedstilling i klinikk er vanskeligere å kombinere sammen med ansvar for større, flerårige forskningsprosjekter.

Figur 2: Prosjekttype etter prosjektansvarliges hovedtilknytning



Det er rapportert inn 663 vitenskapelige artikler fra prosjektene, hvorav 409 er forskjellige. I tillegg er det rapportert 70 doktorgrader, hvorav 44 forskjellige. I tabellen nedenfor ser vi utviklingen av antall innrapporterte, unike vitenskapelige artikler i perioden 2003 – 2008.

Tabell 7: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2008, prosjekter

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Vitenskapelige artikler	102	215	314	321	335	409
Doktorgrader	10	28	24	22	29	44

Klassifisering av prosjektene

Som nevnt innledningsvis har prosjektlederne selv klassifisert prosjektene i ulike kategorier. I rapporteringen for 2008 er fem ulike klassifiseringsspørsmål benyttet. Fire av disse gjennomgås nærmere nedenfor.

[7] Kategorien "Andre" inkluderer blant annet prosjektansvarlige tilknyttet Høgskolen i Bergen, Universitetet i Stavanger, Haraldsplass Diakonale Sykehus samt de som har oppgitt både Helse Bergen og Universitetet i Bergen som hovedtilknytning (50/50-stillinger).

Forskningskategori

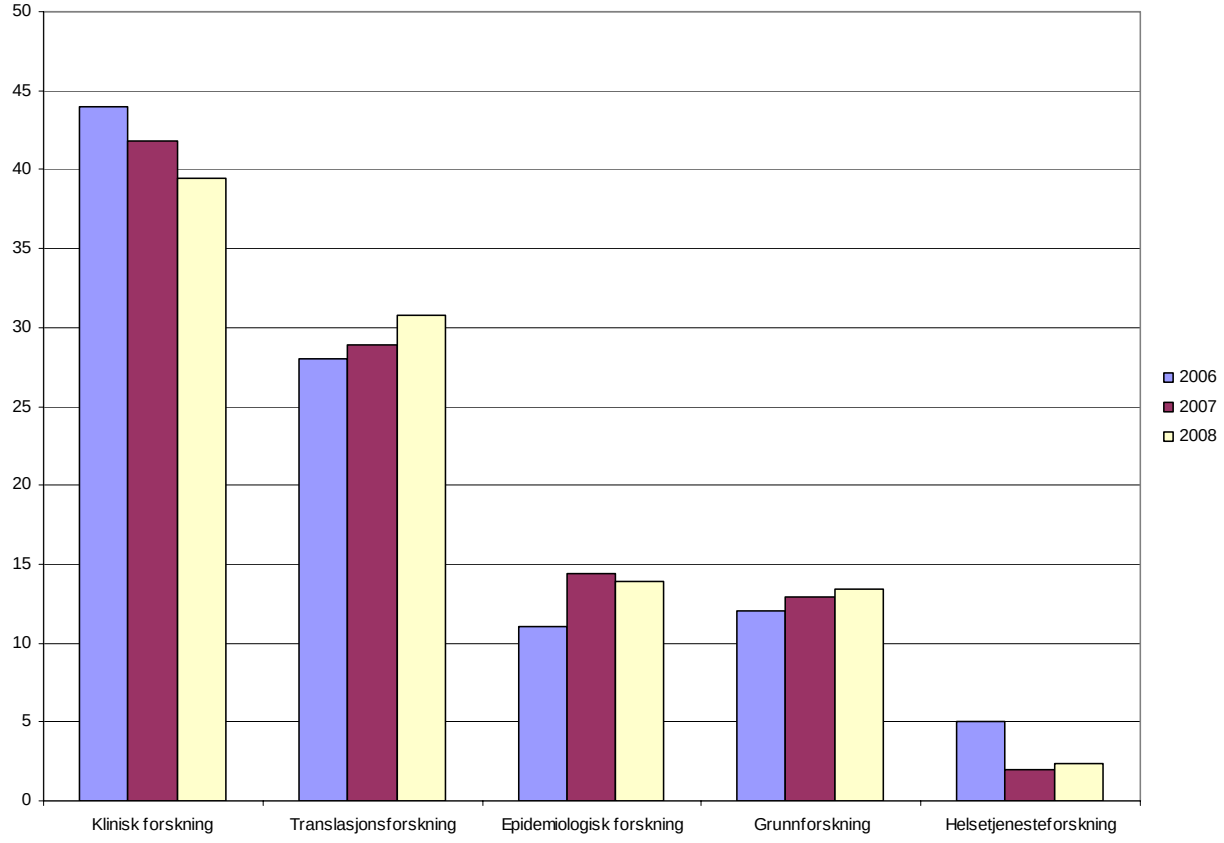
Denne klassifiseringen er benyttet for 3. år på rad. Prosjektene som har rapportert fordeler seg slik på forskningskategori i 2008 sammenlignet med de to forgående årene:

Tabell 8: Antall prosjekter pr forskningskategori, 2006 - 2008

	2008	2007	2006
Klinisk forskning	82	84	92
Translasjonsforskning	64	58	59
Epidemiologisk forskning	29	29	23
Grunnforskning	28	26	25
Helsetjenesteforskning	5	4	10
Totalt	208	201	209

I figuren nedenfor er dette gjengitt i prosent av totalt antall prosjekter som har rapportert i perioden 2006-2008. Diagrammet viser at andelen prosjekter klassifisert som klinisk forskning og helsetjenesteforskning har gått ned i perioden, mens spesielt kategorien translasjonsforskning har økt. Noe av endringen kan nok forklares med det økte fokuset på translasjonsforskning[8] som område, herunder definisjonen av hvilken forskning som hører inn under dette begrepet.

Figur 3: Andel forskningsprosjekter 2006 – 2008 innen hver forskningskategori, (%)



Tabellen nedenfor viser tildelte midler pr. forskningskategori i perioden 2006 – 2008, og den viser at selv om andelen prosjekter innen klinisk forskning har gått ned, har tildelingen til disse prosjektene

[8] Definisjon benyttet i veiledningen til søknadsskjemaet: Translasjonsforskning er brobyggerforskning mellom grunnforskning og klinisk eller epidemiologisk forskning.

økt. Gjennomsnittlig tildeling pr. prosjekt innen klinisk forskning har økt fra kr 378 000 pr prosjekt i 2006 til kr 487 000 i 2007 og kr 490 000 i 2008.

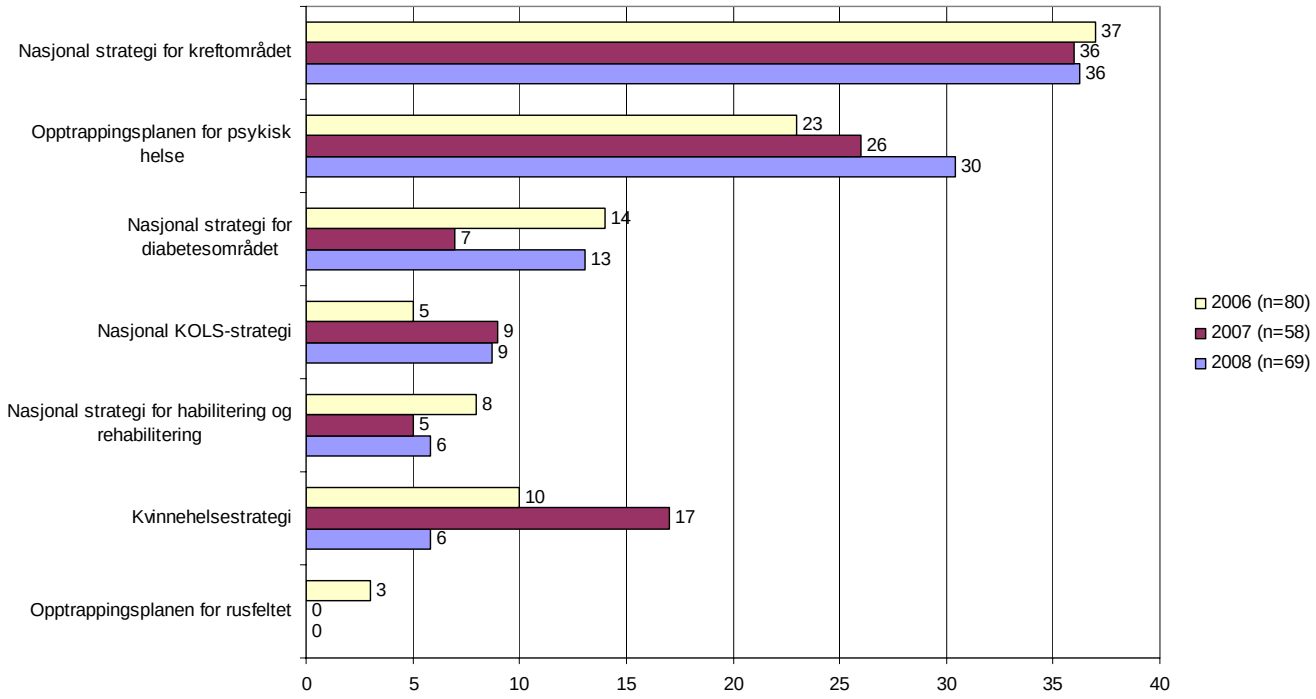
Tabell 9: Tildelte midler pr forskningskategori, 2006 – 2008

Tildelte midler i millioner av kroner[9]			
	2008	2007	2006
Klinisk forskning	40,2	40,9	34,8
Translasjonsforskning	36,7	34,6	32,2
Grunnforskning	15,2	13,6	14,9
Epidemiologisk forskning	13,2	13,6	13,7
Helsetjenesteforskning	2,1	2,6	4,7

Klassifisering ut fra strategiområder i Nasjonal helseplan

69 av de 208 prosjektene har rapportert at de er tilknyttet et av strategiområdene i Nasjonal helseplan, dette er en økning fra 2007, men et stykke bak toppnoteringen i 2006 da 80 prosjekter (av 209) oppga slik tilknytning. Figuren nedenfor viser prosentvis fordeling av prosjekter på de ulike strategiområdene i perioden 2006 – 2008.

Figur 4: Prosjekter tilknyttet nasjonale strategiområder - fordeling på områdene, 2006 - 2008



Andelen prosjekter innen opptrappingsplanen for psykisk helse har økt jevnt i perioden. Den mest markante endringen finner vi i strategiområdet kvinnehelse, der antall prosjekter har gått kraftig ned fra 17 prosjekter i 2007 til 6 prosjekter i 2008. Dette må i hovedsak bety at en større antall kvinnehelseprosjekter ble avsluttet i løpet av 2007 uten at det er tildelt midler til nye prosjekter innen strategiområdet. Figuren viser også at det fortsatt er utfordringer innen rusfeltet.

[9] Tildelt beløp inkluderer tildelt beløp fra Helse Vest i 2008 + overført beløp fra 2007.

Det regionale samarbeidsorganet tildelte 39,6 millioner (37 %) i 2008 til prosjekter som er tilknyttet Nasjonal helseplan, en økning på 10,3 % i forhold til 2007.

Klassifisering etter fagfelt

Som nevnt innledningsvis er forskerne i år bedt om å klassifisere seg i to ulike klassifiseringssystemer: ISI fagfelt, som er benyttet som fagfeltklassifisering de tre siste årene, og klassifiseringen til National Library of Medicine (NLM), et klassifiseringssystem som blant annet benyttes av PubMed. Bakgrunnen for utprøvingen av sistnevnte system er et ønske fra alle regionale foretak og Helse- og omsorgsdepartementet om å finne en fagfeltinndeling som er hensiktsmessig både for forskere og overordnede myndigheter, og som kan gi sammenlignbare data mellom ulike institusjoner nasjonalt og internasjonalt. Ulike typer av fagfeltinndeling er diskutert og i desember ble det enighet om å benytte ISI fagfelt, som er benyttet av Helse Vest og Helse Nord ved tidligere rapporteringer, samt å prøve ut NLM-klassifiseringen. I presentasjonen av hvert enkelt prosjekt (se rapportens del 3) er begge fagfeltinndelingene synliggjort nederst på hver side.

ISI fagfelt

Klassifiseringen er basert på inndelingen av tidsskrifter i ISI-databasen, samt NIFU Steps gjennomgang av inndelingen i forhold til helseforetakenes andel av alle norske artikler i fagfeltene. Samme faginndeling er benyttet de siste tre årene, med noen få variasjoner. Tabellen nedenfor viser hvordan prosjektlederne i Helse Vest har plassert sin forskning innen fagfeltene i 2008. I tillegg er det også gitt informasjon om tildelt beløp for prosjektene samlet innenfor hvert fagfelt, og informasjon om forskningsproduksjon i form av rapporterte vitenskapelige artikler og avlagte doktorgrader.

Tabell 10: Forskningsprosjekter pr. ISI fagfelt – antall, beløp og produksjon

ISI-fagfelt	Antall prosjekter	Midler fra Helse Vest (mill.)	Helse Vests andel av finansiering (%)	Vit. art.	Antall dr. grader
Anesthesia & Intensive Care	4	2,1	42,3	4	1
Cardiac & Cardiovascular Systems	**17**	8,6	60,3	98	9
Dermatology & Veneral Diseases	1	0,1	100,0	0	0
Endocrinology & Metabolism	**12**	6,1	64,3	47	6
Gastroenterology & Hepatology	5	2,2	100,0	12	1
Geriatrics & Gerontology	2	1,0	100,0	3	0
Health Care Science & Services	5	3,2	82,5	3	3
Hematology	6	3,1	51,4	23	4
Immunology	3	2,1	15,9	15	3
Infectious Diseases	7	2,5	52,6	17	0
Nephrology	3	1,1	100,0	7	0
Neurology	**20**	8,6	78,5	90	7
Obstetrics & Gynecology	7	3,2	81,2	9	1
Oncogenesis & Cancer Research	**34**	16,2	42,5	126	10
Ophthalmology	4	2,0	92,8	5	0
Ortopedics	2	1,2	60,8	3	0
Otorhinolaryngology	1	0,6	100,0	0	0
Pathology	3	1,1	100,0	7	0
Pediatrics	**10**	5,0	88,4	47	0
Psychiatry & Clinical Psychology	**38**	25,8	66,2	56	2
Public, Environmental & Occupational Health	3	2,4	57,2	35	9
Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging	5	2,2	64,5	14	1
Rehabilitation	2	0,4	100,0	2	0
Respiratory diseases and allergy	8	5,0	32,4	28	9
Rheumatology	1	0,3	100,0	0	1
Surgery	4	0,6	94,9	11	3
Urology	1	0,8	100,0	1	0

Fagområder med 10 eller flere prosjekter er uthevet på listen. De fem største fagfeltene er de samme som de to foregående årene, og i tillegg har fagfeltet pediatri kommet inn på topplisten.

Det er flest prosjekter innen fagfeltene *Oncogenesis & Cancer Research* og *Psychiatry & Clinical Psychology*. Kreftforskning har vært dominerende i flere år, mens forskning innen psykisk helse har kommet sterkt de senere årene. Dette ser også ut til å gjenspeile seg i forhold til finansieringskilder og forskningsproduksjon: Prosjektene innen psykisk helse har en større del av finansieringen fra Helse Vest, 66 % mot 42 % innen fagfeltet kreft. Forskningsproduksjonen er langt mindre innen psykisk helse enn kreft. Det er dobbelt så mange innrapporterte vitenskapelige publikasjoner innen fagfeltet kreft, og fem ganger så mange innmeldte doktorgrader.

NLM Classification (PubMed)

Faginndelingen legger hovedvekt på fagområder og organsystemer, mens ISI fagfelt er en blanding av fag- og sykdomsinndeling. I motsetning til ISI foreligger det for NLM definisjoner og underkategorier for hvert av fagfeltene, og denne informasjonen ble gjort tilgjengelig for de som rapporterte i 2008 gjennom en lenke til nettsiden til National Network of Libraries of Medicine[10]. I tabellen under gjengis den samme informasjonen som for ISI inndelingen ovenfor:

Tabell 11: Forskningsprosjekter pr. NLM fagfelt – antall, beløp og produksjon

NLM Classification	Antall prosjekter	Midler fra Helse Vest (mill.)	Helse Vests andel av finansiering (%)	Vit.art.	Dr. grader
NLM Biochemistry	**11**	5,44	81,5	21	3
NLM Cardiovascular System	**15**	6,00	84,0	44	3
NLM Clinical Pathology	4	1,17	100,0	9	1
NLM Digestive System	7	3,35	100,0	12	1
NLM Disorders of Systemic, Metabolic or Environmental origin etc	5	2,97	36,5	47	11
NLM Endocrine System	**12**	5,59	76,8	71	2
NLM Geriatrics. Chronic Disease	3	0,91	72,4	4	0
NLM Gynecology	3	1,57	85,2	9	2
NLM Health Professions	1	0,32	10,0	2	1
NLM Hemic and Lymphatic Systems	3	1,88	39,9	23	4
NLM Hospitals and Other Health Facilities	1	0,55	75,0	0	0
NLM Microbiology - Immunology	9	3,19	99,2	16	0
NLM Musculoskeletal System	4	2,96	20,0	14	3
NLM Nervous System	**27**	12,46	38,8	97	11
NLM Obstetrics	4	2,05	100,0	6	1
NLM Ophthalmology	3	1,19	88,3	4	0
NLM Pathology	9	2,91	35,9	33	2
NLM Pediatrics	8	3,93	100,0	6	0
NLM Pharmacology	1	0,02	5,0	4	0
NLM Physiology	**10**	5,95	54,8	11	2
NLM Practice of Medicine	6	3,12	52,8	69	2
NLM Psychiatry	**31**	22,18	73,6	38	0
NLM Public Health	**10**	7,70	93,9	60	8
NLM Radiology. Diagnostic Imaging	6	3,57	74,5	17	1
NLM Respiratory System	7	4,21	28,8	28	9
NLM Surgery	5	1,57	69,7	13	3
NLM Urogenital System	3	0,78	51,1	5	0

[10] http://wwwcf.nlm.nih.gov/class/OutlineofNLMClassificationSchedule.html

Det er flere prosjekter som plasserer seg under kategorien *NLM Nervous system* enn *Neurology* – 27 vs 20. Innen hjerte/kar er det imidlertid mindre forskjeller: *NLM Cardiovascular System* (15) vs *Cardiac & Cardiovascular Systems* (17). Andre områder er vanskeligere å sammenligne ettersom det er til dels svært forskjellige betegnelser, samtidig med at antall prosjekter innen hvert felt er små.

En åpenbar forskjell mellom de to inndelingene, som også kan forklare mye av forskjellene nevnt ovenfor, er kreftforskning som er et eget fagfelt i ISI, men ikke i NLM-inndelingen. Prosjektene som i ISI-fagfelt er klassifisert som *Oncogenesis & Cancer Research* klassifiserer seg slik i NLM-inndelingen:

Tabell 12: Faginndeling: ISI versus NLM - kreftforskning

ISI fagfelt: Oncogenesis & Cancer Research (N=34)	Antall
NLM Nervous System	8
NLM Biochemistry	5
NLM Pathology	4
NLM Physiology	3
NLM Practice of Medicine	3
NLM Digestive System	2
NLM Surgery	2
NLM Musculoskeletal System	2
NLM Gynecology	2
NLM Radiology. Diagnostic Imaging	1
NLM Disorders of Systemic, Metabolic or Environmental origin etc	1
NLM Clinical Pathology	1

På en del områder gir de to klassifiseringene utfyllende informasjon, og en rask gjennomgang av de ulike prosjektene kan tyde på at dette gjelder også på andre felt enn kreftforskning. Ett diskusjonstema vil derfor måtte bli om man skal velge enkelhet/hensiktmessighet eller utdypende informasjon om enkeltprosjekter. For flere faginndelinger er antall prosjekter for små til å trekke holdbare konklusjoner. Diskusjonen rundt ulike fagfeltinndelinger vil bli grundigere behandlet når data fra alle de regionale helseforetakene foreligger.

Finansiering av forskningsprosjektene

Av de 208 prosjektene som har rapportert fikk kr 107,52 millioner fra Helse Vest. I tillegg har prosjektene rapportert inn kr 82,17 millioner fra andre finansieringskilder. Ikke uventet er det de større forskningsprosjektene som har finansiering fra andre kilder:

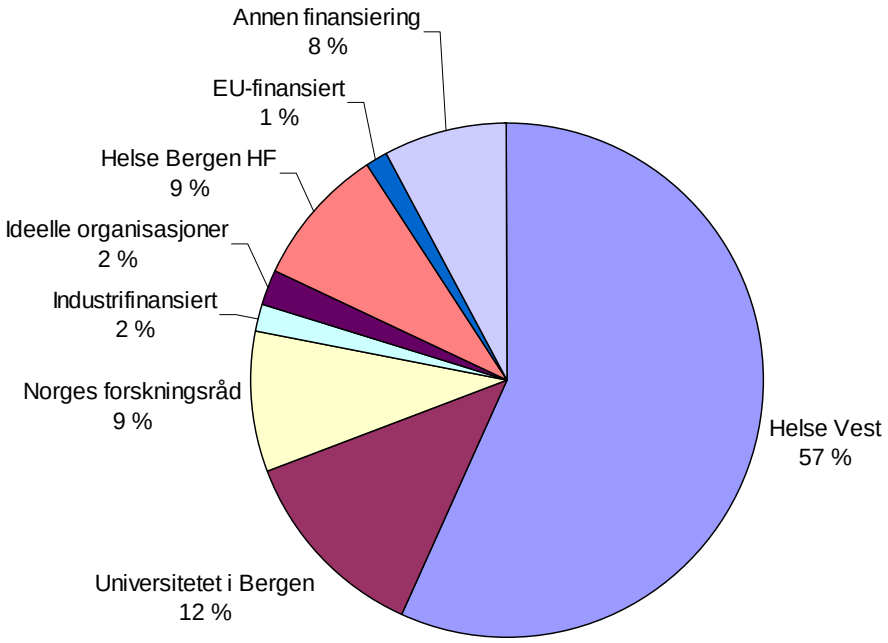
Tabell 13: Midler fra andre finansieringskilder fordelt på prosjekttype

Prosjekttype	mill. kr
Forskningsprosjekt	55,0
Strategiske midler	23,3
Forskerutdanning - dr.grad	1,5
Korttidsprosjekt	1,2
Forskerutdanning - postdoc	0,7
Utenlandsstipend	0,5
Korttidsstipend	0

Det er ikke spurt spesifikt om dekking av infrastrukturkostnader.

I 2007 ble det for første gang stilt spørsmål om finansiering og finansieringskilder. Figuren nedenfor er laget med utgangspunkt i den oppgitte, prosentvise fordelingen mellom finansieringskilder og regnskapstall fra Helse Vest, og viser andre finansieringskilder og deres prosentvise bidrag til de forskningsresultatene som presenteres i rapportens del 3.

Figur 5: Finansieringskilder for alle forskningsprosjekter (N=208)



Endringer fra 2007-tallene er i første rekke knyttet til en nedgang i Helse Vests andel av finansieringen (70 % i 2007), og kan ha sin forklaring i reelle endringer eller at datakvaliteten har blitt bedre.

Administrasjon av prosjektene

Oversikten nedenfor viser hvem som administrerer prosjektene som har fått midler fra Helse Vest i 2008. Prosjektene som benytter Innovest og UiB som regnskapsfører er også prosjekter som har en høy grad av finansiering fra andre enn Helse Vest.

Liste 4: Regnskapsinstitusjoner som håndterer Helse Vests forskningsmidler 2008

Regnskapsinstitusjon	Beløp	i %
Innovest AS	43,96	40,9
Universitetet i Bergen	23,45	21,8
Helse Bergen HF	23,16	21,5
Stavanger Helseforskning AS	8,65	8,0
UNIFOB AS	4,90	4,6
Helse Fonna HF	1,45	1,3
Universitetet i Stavanger	0,54	0,5
Høgskolen i Bergen	0,54	0,5
Haraldsplass Diakonale Sykehus	0,46	0,4
Helse Førde HF	0,24	0,2
Helse Stavanger HF	0,19	0,2

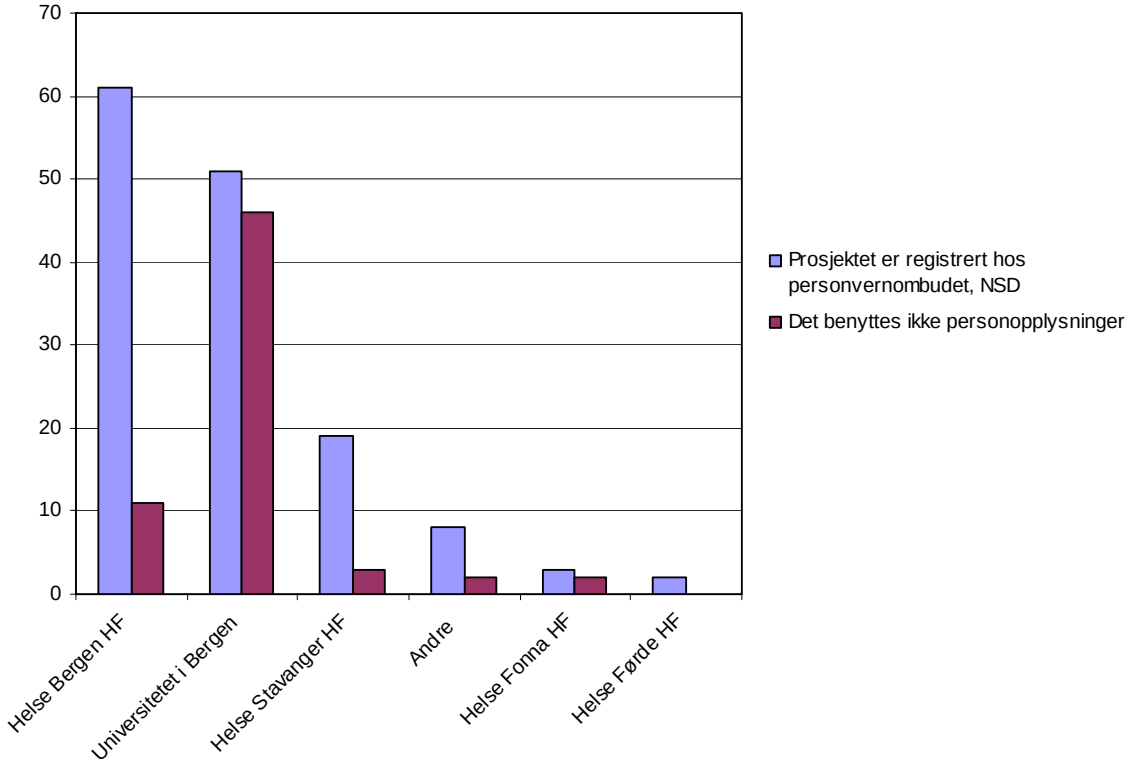
Lover og forskrifter

Helseregistre

144 prosjekter (av 208) 69,2 % oppgir at prosjektet benytter helse- og personopplysninger. Disse prosjektene fordeler seg på 97 unike meldinger/konsesjoner etter personvernlovgivningen (en nedgang fra 109).

Samtlige helseforetak, universitet og høgskoler i regionen har oppnevnt NSD som personvernombud for forskning. Melding/konsesjon etter personvernlovgivningen innvilges kun dersom prosjektet kan vise til godkjenning fra en regional etikkomité (REK), når dette er påkrevd. Tilsynsmyndighet: Datatilsynet. Helse Bergen og Universitetet i Bergen har i 2008 oppnevnt en arbeidsgruppe for samordning av rutiner i forbindelse med forskningsprosjekter, herunder endringer i forhold til ny helseforskningslov.

Figur 6: Bruk av personopplysninger etter prosjektleders hovedtilknytning



Figuren viser at den pasientnære forskningen, forskning som i all hovedsak benytter sensitive taushetsbelagte personopplysninger, er i klar overvekt blant prosjekter som primært er forankret i et helseforetak. Også Universitetet i Bergen har en overvekt av prosjekter der personvernopplysninger benyttes, en endring fra 2007 der det var prosjekter som ikke benytter personopplysninger som var i overvekt.

Forskningsbiobank

111 prosjekter (av 208) 53,4 % oppgir at prosjektet benytter humant biologisk materiale fra en forskningsbiobank, en økning på 1,2 % fra 2007. Forskningsbiobanker er registrert hos Biobankregisteret, Folkehelseinstituttet. Tilsynsmyndighet: Helsetilsynet.

Forsøksdyr

51 prosjekter (av 208) 24,5 % oppgir at det benyttes forsøksdyr, en økning på 1,1 % fra 2007. Det er rapportert inn 48 tillatelser fra Forsøksdyrsutvalget (en økning på 10 tillatelser). Ett prosjekt oppgir at godkjenning hos Forsøksdyrsutvalget er under arbeid. To prosjekter oppgir at bruken av forsøksdyr ikke kan klassifiseres som dyreforsøk. Tilsynsmyndighet: Mattilsynet.

Belønningsmidler for forskningsproduksjon

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

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

Samarbeidsorganet har besluttet å gi belønningsmidler til hovedveileder for doktorgradene[11] og til forfattere av artikler i generelle og svært betydningsfulle tidsskrifter, som går inn under nivå 2A:

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

Endringer fra 2009

I forbindelse med Samarbeidsorganets gjennomgang av strategiske satsinger i 2008 ble det fattet vedtak om å redusere doktorgradsbelønningen til kr 75 000. Denne endringen vil gjelde for doktorgrader avlagt fra og med 2009, og er i hovedsak begrunnet ut fra ønsket om å frigjøre midler til de nye strategiske satsinger i regionen. Belønningsmidler for vitenskapelige artikler blir uendret.

Rapportering for 2008

Det er i 2008 rapportert på 74 prosjektnumre og rundt kr 9 mill, et beløp som inkluderer både tildelte midler i 2008 og overførte midler fra 2007. Mottakere av belønningsmidler blir bedt om å gi en enklere rapport enn den som brukes ved ordinære forskningsmidler.

Belønningsmidlene forutsettes brukt til forskning, og årsrapportene 2008 viser at dette gjøres på ulike måter. 19 rapporterer om at midlene er brukt til lønn, 14 har brukt midler til utstyr, mens 52 rapporterer at de bruker midlene til drift. Mange nevner at midlene benyttes til finansiering av doktorgradsarbeid (frikjøp, driftsmidler). Tilsvarende mange rapporterer at midlene benyttes til reiser, konferanser og utenlandsopphold. Det er også rapportert om konkrete prosjekter som nyter godt av midlene.

Evaluering av belønningsmidlene 2003 - 2006

I forbindelse med prosessen knyttet til nye strategiske midler ble også ordningen med belønningsmidler evaluert i 2008. Samarbeidsorganet vedtok i 2004 at deler av de strategiske midlene skulle gis som belønningsmidler. Formålet med belønningsmidlene er å støtte miljøer som direkte bidrar til å styrke forskningen i Helse Vest, og spesielt til de som veileder doktorander ettersom denne kompetansen er avgjørende for forskerutdanningen i foretakene.

---

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

Evalueringen viste at det i perioden 2003 – 2006 ble det utbetalt kr 15, 1 mill i belønningsmidler til 115 hovedveiledere, fordelt på rundt 20 fagfelt. Det er god spredning i hovedveiledernes tilknytning, både faglig og administrativt, og mange ulike forskningsmiljøer drar nytte av midlene. Belønningsmidlene brukes ofte som buffer i overgangen mellom de ulike fasene i et forskningsprosjekt, samt til å ta høyde for uforutsette utgifter til blant annet reiser, konferanser og annet.

Del 2:

Høyspesialiserte tjenester 2008

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

Landsfunksjon L-HB1:

Avansert brannskadebehandling

Ansvarlig: **Bjørn Erik Rosenberg** (Bjoern.erik.rosenberg@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Brannskadeavsnittet ved Haukeland universitetssykehus har totalt 8 sengeplasser, hvorav 4 plasser til respiratorpasienter. Totalt 104 pasienter var innlagt Brannskadeavsnittet i 2008. Av disse hadde 68 pasienter brannskaderelaterte lidelser, hvorav 36 pasienter hadde flammeskader, 21 skoldingsskader, 4 høyvoltskader, 2 kontaktbrannskader og 2 etseskader. Gjennomsnittlig forbrent kroppsareal (TBSA) på innlagte pasienter med brannskaderelaterte lidelser var 16,65 %. De resterende 36 pasientene innlagt på BSA i 2008 hadde andre sykdomstilstander som medfører omfattende sår og behov for intensiv sårpleie, eller ble overført Brannskadeavsnittet for å avlaste generell intensivavdeling i hektiske perioder.

De 68 pasientene med brannskaderelaterte lidelser kommer fra alle landets fylker.
Det ble utført 123 operasjoner på pasienter på generell operasjonsstue på pasienter inneliggende på brannskadeavsnittet, og 74 inngrep ble utført på selve brannskadeavsnittet. Man hadde 264 respiratordøgn. Blant alle pasienter innlagt på brannskadeavsnittet i 2008 var det 9 mors. Man hadde totalt 82 døgn med 6 eller flere pasienter innlagt i avdelingen.

Evaluering
Aktiviteten i 2008 var jevnt høy i forhold til tidligere år. Generelt ser man en nedgang i antall store brannskader, og dette følger trenden man ser i de fleste vestlige land. Man har som tidligere åpnet opp for andre pasientgrupper med behov for intensiv sårpleie i perioder der det har vært få brannskadepasienter innlagt.
Pasienter med brannskaderelaterte lidelser innlegges fra hele landet. Generelt ser man at forundersøkelser på primært innleggende sykehus ofte er mangelfull, og det er et stort behov for videreutdanning av helsepersonell innen brannskadebehandling.
Tross registrerte doktorgradskandidater og flere pågående forskningsprosjekter innen fagfeltet har den økonomiske støtte fra Helse Vest sine fond så langt vært marginal. Man ønsker å styrke forskningsmiljøet innen brannskadebehandling, og har lagt premissene for bedret egenkontroll ved nye databasesystemer. Man har igangsatt arbeid med revisjon av metodeboken.
Det er under etablering en referansegruppe i avansert brannskadebehandling i tråd med de kommende retningslinjer for slike grupper.

Brannskadeavsnittet har 44 sykepleiere i faste stillinger, 2 overleger i plastikkirurgi og en LIS i plastikkirurgi, 1 overlege i anestesi og 1 LIS i anestesi. Fast tilknyttet barnepsykolog og sosionom.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 49,00

• Nyhenviste pasienter som er behandlet:
- Helse Vest RHF: 27
- Helse Sør-Øst RHF: 29
- Helse Midt-Norge RHF: 6
- Helse Nord RHF: 6

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

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

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Moi Asgjerd Litleré, Gjengedal Eva
Life after burn injury: striving for regained freedom.
Qual Health Res 2008 Dec;18(12):1621-30. Epub 2008 okt 27
PMID: 18955463

Onarheim Henning, Guttormsen Anne Berit, Eriksen Einar
[Burn treated at the Haukeland University Hospital Burn Centre--20 years of experience]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 May;128(10):1168-71.
PMID: 18480865

Moi Asgjerd Litleré, Vindenes Hallvard Andreas, Gjengedal Eva
The experience of life after burn injury: a new bodily awareness.
J Adv Nurs 2008 Nov;64(3):278-86.
PMID: 18990107

7 forskningspublikasjoner i 2008

Remme ÅR, Nytun KL, Hilt LHF, Haugsmyr E
Utfordringer i pleie og behandling av brannskadepasienter
NSF-landsmøte

Qvale G
Brannskade, Combustio
ALNSFs fagdager

Neverdal N, Lynum J
Diary for the burn patients
Nordisk brannskademøte i Uppsala

Haugsmyr E, Findal R, Hilt LHF, Remme ÅR
Bruk av film som undervisningsmetode i brannskadebehandling
NSF-landsmøte

Gjengedal, Katarina
Brannskade-akuttbehandling
NSFLIS

Ness C, Lahi P, Pettersson S, Johnson H, Kratz G, Junker J
Transdifferensiering av humane fibroblaster som metode for dannelse av brusk- og benliknende vev
Kirurgisk høstmøte 2008

Rosenberg BE, Onarheim H, Guttormsen AB
Paediatric burns in Norway - epidemiological data from the National Burn Unit in Bergen, Norway, 2003-2007
International Paediatric Burn Care Congress 2008

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Moi AL
Health and quality of life in Norwegian burn patients
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Rokne B

3 forskningsprosjekt i 2008

Rosenberg, BE, Universitetet i Bergen
Studier av neuronal- och dermal regeneration vid fullhudsskada

Prosjektperiode: 2008 - 2013

Onarheim, H, Helse Bergen HF
Palliativt behandlete alvorloge brannskader
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Onarheim, H, Helse Bergen HF
Brannskadde i Norge i 2007
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
    - REGINA database, 2000

- Faglige retningslinjer
    - Metodebok for brannskadebehandling, BSA, 2004

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 2 dager
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 10 dager
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 6 dager
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 46 dager
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 43 dager

Landsfunksjon L-HB3:

Behandling med keratoprotese

Ansvarlig: **Gunnar Høvding** (hoev@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Keratoproteseimplantasjon kan vurderes hos pasienter hvor hornhinnen er så uklar at pasienten i praksis er blind, og hvor en hornhinnetransplantasjon ikke innebærer en realistisk mulighet for en synsbedring av praktisk betydning. Som hovedregel er keratoproteseimplantasjon bare aktuelt hvis pasienten er sterkt synshemmet i begge øyne, og inngrepet gjøres kun i ett øye ad gangen. Pasienten vil nesten alltid tidligere ha gjennomgått minst én hornhinnetransplantasjon. Tidligere implanterte vi alltid en egen keratoprotesemodell, som var utviklet og produsert i Bergen. De senere år er det imidlertid utviklet en amerikansk modell (Boston KPro), som vi har tatt i bruk.

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Behovet for keratoproteseimplantasjon har avtatt betydelig de siste 1-2 tiår. Dette skyldes bl.a. utstyr og medikamenter som bedrer prognosen ved hornhinnetransplantasjon. Det er et stort behov for postoperativ oppfølging av denne pasientkategorien, men pasienter mottatt fra andre helseregioner vil hovedsakelig gå til kontroll ved sin hjemlige øyeavdeling.

Evaluering

Tidligere var vår avdeling skandinavisk senter for keratoproteseimplantasjon. Med kommersielt tilgjengelige keratoproteser gjøres det også implantasjoner ved andre avdelinger. I Norge gjøres det keratoproteseimplantasjoner ved Øyeavdelingen, St. Olavs Hospital. Undertegnede er leder av hornhinneseksjonen ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, og er den som også i de nærmeste årene vil gjøre de keratoproteseimplantasjonene som måtte være aktuelle. Det kreves naturlig nok ingen spesiell bemanning avsatt til dette formålet, da pasienttallet er meget lite.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 0,01

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

ICD-10 koder: T86.8

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglige retningslinjer
  - The Boston Keratoprosthesis. Users manual, 2008

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
  - Øyelegekonferanse i København, Konferanse
  - Avtalt oversiktsartikkel i tidsskriftet Oftalmolog, som distribueres til alle nordiske øyeleger. Deadline 10.020.9, Veiledningsmateriell

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 1 timer
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 1 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Nils Bull (nils.bull@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Rapporten er forelagt og godkjent av referansegruppen.

Landsfunksjon L-HB4:

Strålekniv

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

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Aktiviteten er økende med 13 % flere pasienter behandlet i 2008 i forhold til året før.

Evaluering
Antall pasienter som tilbydes denne behandling vil gradvis øke. Dette er trenden internasjonalt og også nasjonalt når man ser de siste årene under ett. Bemanningen er uendret fra tidligere år. Den består av en lege i 80 % stilling, en lege i 20 % stilling samt to sykepleiere i 100 % stilling og en hel sekretærstilling.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 4,00

- nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Vest RHF: 131
    - Helse Sør-Øst RHF: 94
    - Helse Midt-Norge RHF: 29
    - Helse Nord RHF: 33

Hvor mange av pasientene fra egen region ville blitt behandlet dersom de var henvist fra en annen region?:
Fordelingen er relativ uendret fra tidligere år. Alle pasientene ville fått behandling.

ICD-10 koder: D33.3 / Q 28.2 / D 32 / D71.0 / D35 / D 79.3 /

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Vik-Mo Einar, Oksnes Marianne, Pedersen Paal-Henning, Wentzel-Larsen Tore, Rodahl Eyvind, Thorsen Frits, Schreiner Thomas, Aanderud Sylvi, Lund-Johansen Morten
Gamma knife sterotactic radiosurgery of Nelson syndrome.
Eur J Endocrinol 2008 Nov. Epub 2008 nov 7
PMID: 18996962

1 forskningsprosjekt i 2008

Paal-H Pedersen, Helse Bergen HF
Resultat av stråleknivsbehandling for intrakranielle svulster og karmalformasjoner.
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Helsepersonell
    - intern undervisning , Seminar

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 40 timer

Landsfunksjon og nasjonalt kompetansesenter NK-HB3:

Nasjonalt kompetansesenter i hyperbarmedisin og landsfunksjon i elektiv hyperbarmedisinsk behandling

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

Nasjonalt kompetansesenter for dykke- og hyperbarmedisin er opprettet 1/1-08. Forsknings- og undervisningsaktiviteten til Landsfunksjonen i elektiv hyperbarmedisin er nå inkorporert i dette kompetansesenteret. Kompetansesenteret har ansvar for å opprettholde den nasjonale kompetanse innen dykkemedisin og hyperbarmedisin. Det er tilknyttet Universitetet i Bergen og er lagt til Haukeland Universitetssykehus som en seksjon ved Yrkesmedisinsk avdeling. Senteret er en faglig ressurs for landets øvrige trykkammer enheter, sportsdykkere, yrkesdykkere og dykkerorganisasjoner samt familie og helsepersonell. Senteret utfører tverrfaglig utredning av dykkerskader i samarbeid med Yrkesmedisinsk avdeling og følger opp dykkere med senskader.

Senteret driver flere kliniske forskningsprosjekter og har en universitetsstipendiat i samarbeid med Odontologisk institutt, UiB. Landsfunksjonen i elektiv hyperbarmedisinsk behandling mottar pasienter fra hele landet og har regional akuttfunksjon i samarbeid med Sjøforsvaret.I løpet av 2008 er all akutt hyperbar oksygenbehandling overført til Haukeland Universitetssykehus og samlokalisert med den elektive funksjon.

www.helse-bergen.no/avd/yrkesmed/seksjoner/hyperbarmedisin/Hyperbarmedisin.htm

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

I 2008 hadde seksjonen totalt 4124 konsultasjoner (trykkammerbehandling og kontroll ved lege). De elektive pasientgruppene består hovedsakelig av pasienter med stråleskader i hode/hals-området, tarm og blære. I tillegg gis hyperbar oksygenbehandling som adjuvant behandling til pasienter med behandlingsrefraktær kronisk osteomyelitt og til enkelte pasienter med kroniske sår etter at mikrosirkulasjonsvurdering er foretatt på forhånd. Mest aktuelt i denne gruppen er nevropatiske diabetiske fotsår hvor det foreligger mikroangiopati men hvor makrosirkulasjonen er rimelig adekvat. 42 av behandlingene ble foretatt i flermanns trykkammer, mens de resterende 3391 behandlingene foregikk i enmannskamre.

Akutte pasientgrupper omfatter først og fremst dykkere med trykkfallsyke, men også pasienter med kullosforgiftning eller dype bløtvevsinfeksjoner som gassgangren og nekrotiserende fasciitt.
29 dykkere har fått akuttbehandling i 2008. Kun en av dem var kvinne. Gjennomsnittsalderen er 30,3 år, variasjonsbredde 20-55 år.

Prosentvis fordeling av dykkere etter helseregion:

- SørØst 13,8
- Vest 41,4
- Midt 20,7
- Utland 24,1

I 2008 fikk syv pasienter hyperbarbehandling som øyeblikkelig hjelp av andre årsaker enn dykking. Dette gjaldt følgende diagnoser: Postoperative komplikasjoner v/stråleskade (2), ØH Gassgangren (1), Knusningsskade (2), ØH infisert protese (1), ØH hyperbar av annen grunn (1).

Poliklinisk aktivitet: I 2008 behandlet seksjonen 148 elektive pasienter. Gjennomsnittsalderen var 60,4 år (SD 11,3) med variasjonsbredde 16-86 år. Av disse var 43,2 % kvinner og 56,8 % menn. Pasientene fikk til sammen 639 konsultasjoner hos seksjonens leger.

Prosentvis fordeling etter helseregion:

- SørØst 45,3
- Vest 31,8
- Midt 8,8

- Nord 14,2

Diagnoser hos pasientene (elektive behandlinger, %):

Annet	0,7	Knokkel stråleskade	0,7
Bekken stråleskade	4,7	Kronisk osteomyelitt	2,7
Blære stråleskade	10,8	Legemiddelindusert osteonekrose	0,7
Bløtvev stråleskade	1,4	Lymfødem stråleskade	0,7
Brusk stråleskade	0,7	Nervesystem stråleskade	3,4
Diabetisk fotsår	0,7	Perianalfistel	0,7
Gyn fistel stråleskade	3,4	Rectal fistel stråleskade	0,7
H/H stråleskade	47,3	Tarm stråleskade	15,5
Hud stråleskade	3,4	Vaskulittsår	2,0

Evaluering
Behandlingsaktivitet: 148 pasientserier og 29 dykkere. Et nytt intensivkammer er tatt i bruk. Dette blir et tilbud til pasienter med bl.a. nekrotiserende fasciitter også fra andre regioner. 4124 konsultasjoner (trykkammerbehandlinger og kontroll ved lege). Fordeling: Helse Sør-Øst: 42,3 %, Helse Vest: 35,3 %, Helse Midt-Norge: 7,6 % og Helse Nord: 14,7 %.

Nasjonalt kompetansesenter for hyperbar og dykkemedisin ble etablert 01.01.08 med en leder i 80 % stilling, nevropsykolog i 40 % stilling, bioingeniør i 40 % stilling. Landsfunksjonen i elektiv hyperbar oksygenbehandling er forsknings- og undervisningsmessig lagt inn i dette.

Kompetansesenteret har i 2008 vektlagt samarbeid med Dykkerkontakten i Oslo (finansiert fra AID) om seminarer for tidligere Nordsjødykkere med pårørende som ledd i rehabiliterende aktivitet. Vi har dette året også har oppgaver som sakkyndige vitner under rettssakene mellom dykkernes organisasjoner og staten og i flere individuelle dykkersaker. Nasjonalt kompetansesenter i dykke- og hyperbarmedisin har en professor i hyperbarmedisin med 20 % bistilling som overlege, en 20 % stilling som professor i nevrologi med full 80 % overlegestilling, en nevropsykolog i 60 % stilling, en statistiker i 100 % stilling og bioingeniør i 40 % stilling.
Landsfunksjonen i elektiv hyperbar oksygenbehandling har to overlegestillinger 100 % og 5 sykepleierstillinger fordelt på 15 anestesisykepleiere.
Kompetansesenteret har behov for å styrke nevropsykologifunksjonen, likedan er landsfunksjonen i hyperbarmedisin svært sårbar og det er behov for en rekrutteringsstilling til denne funksjonen. Likedan er det behov for å styrke kontorfunksjonen.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 10,80

Osteoradionekrose i mandibel, strålebetingete bløtvevsskader i hode/halsregionen, stråleskadet tarm og urinblære utgjør den største andelen av pasienter. De henvises fra spesialister innen de ulike spesialiteter fra hele landet. Ventetiden er maksimalt 6 måneder og behandlingen gis i serier på 20 til 30 enkeltbehandlinger i våre fire enmannskamre. I tillegg gis HBO adjuvant ved større bløtvevsinfeksjoner, gassgangren og nekrotiserende fasciitter i samarbeid med henvisende avdelinger. Kullosforgiftninger og pasienter med trykkfallsyke behandles i samarbeid med Sjøforsvaret i trykkammer på Haakonsvern. Dykkere har vært behandlet i det nye flermannskammer ved HUS siden august 2008, og fra senhøstes er kammeret også klart for behandling av intensivpasienter. Dette trykkammeret har full overvåkning med mulighet for registrering av fire invasive trykk, non invasivt BT, EKG, temperatur, EtCO2 og ekspirert O2. Kammeret er utstyrt med ventilator, 2 infusjonspumper og i tillegg 4 eksterne infusjonspumper med mulighet for manuell injeksjon intravenøst fra kammerets utside. 10 anestesisykepleiere er sertifisert til å betjene pasientene i trykkammeret, og 10 anestesileger samt våre 6 vaktleger er sertifisert til å bruke det medisinsk tekniske utstyr i og utenfor trykkammeret. Full skala øvelser har vært avholdt med intensivavdelingens og vårt eget personale. Enkelte pasienter med stråleskader har også vært behandlet i det nye flermannskammer når det har vært spesielle problemer. Dykkevaktlegene er sertifiserte som kammeroperatører, og har operert flermannskammeret en hel behandlingsserie for en halvøyeblikkelig hjelp pasient med betydelige stråleskader. Ved akutt behandling har vi fortsatt utmerket samarbeid med Sjøforsvaret, som har kontrakt med sykehuset om tjeneste som kammeroperatører.

Alle elektive pasienter mottar samtidig med innkalling skriftlig informasjon og brosjyre om behandlingsplanen, og får informasjon med lysbildepresentasjon og muntlig informasjon før behandlingsstart. I løpet av behandlingsperioden får pasientene minimum tre konsultasjoner hos lege. Pasienter med diabetiske fotsår utredes med mikrosirkulasjonsundersøkelse før behandling, vevsoksygen tensjon og kapillær flow kartlegges samtidig med sårvurdering for å avdekke hvorvidt det er indikasjon for hyperbar oksygenbehandling.

Seksjonens legekontorer og mikrosirkulasjonsundersøkelsesrom er flyttet til lokaler omkring det nye trykkammer, og hele enheten er nå samlet. Hvis pasienter fra egen region hadde vært henvist fra andre regioner, ville de hatt samme behandlingstilbud.

29 dykkere har fått akuttbehandling i 2008. Kun en av dem var kvinne. Gjennomsnittsalderen er 30,3 år, variasjonsbredde 20-55 år.

Prosentvis fordeling av dykkere etter helseregion:

- SørØst 13,8
- Vest 41,4
- Midt 20,7
- Utland 24,1

I 2008 behandlet seksjonen 148 elektive pasienter. Gjennomsnittsalderen var 60,4 år (SD 11,3) med variasjonsbredde 16-86 år. Av disse var 43,2 % kvinner og 56,8 % menn. Pasientene fikk til sammen 639 konsultasjoner hos seksjonens leger.

Prosentvis fordeling etter helseregion:

- SørØst 45,3
- Vest 31,8
- Midt 8,8
- Nord 14,2

Ved Landsfunksjonen for utredning av dykkere mht yrkesskade har 5 dykkere gjennomgått en tre dagers full tverrfaglig utredning. Dette innebærer undersøkelse av spesialister i klinisk nevrologi, nevropsykologi, nevrofysiologi, øre-nese-halssykdommer, lungefysiologi og radiologi.

ICD-10 koder: ICD-10: E10.5, G 95.8, K10.2, K 11.7, K04.5, Ko5.3, K07.6, K08.1, K52.0, K62.7, L 88, L97.0, M 86.6, M 87.8, M 94.8, N30.4, T7

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Storebø Michael L, Hope Arvid, Vaagbø Guro, Thorsen Einar
Postexercise reduction in lung diffusion capacity is not attenuated by skin cooling.
Clin Physiol Funct Imaging 2008 Nov;28(6):403-8. Epub 2008 aug 11
PMID: 18700837

Hagen E M, Rekand T, Gilhus N E, Gronning M
Diagnostic coding accuracy for traumatic spinal cord injuries.
Spinal Cord 2008 Oct. Epub 2008 okt 7
PMID: 18839007

Rekand T, Schaanning E E, Varga V, Schattel U, Gronning M
Spinal cord injuries among paragliders in Norway.
Spinal Cord 2008 Jun;46(6):412-6. Epub 2008 jan 8
PMID: 18180791

7 forskningsprosjekt i 2008

Evanger Knut, Helse Bergen HF
Okulær biometri hos pasienter under hyperbar oksygenbehandling
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Thorsen Einar, Helse Bergen HF
Modellering av responser på arbeidsbelastningstest
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Thorsen Einar, Helse Bergen HF
Nitrogen oksid i ekspirert gass etter eksponering til forhøyet trykk
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Troland Kari, Helse Bergen HF
Langtidsffekt på sentralnervesystemet av dykking
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Marit Grønning, Helse Bergen HF
hypergar
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Nils Hovdenak, Helse Bergen HF
Pilotstudie: Hyperbar oksygenbehandling ved kronisk stråleskade i tarm
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Svalestad Jarle, Helse Bergen HF
Mikrosirkulasjon i gingiva og kinnhud etter strålebehandling og hyperbar oksygenbehandling
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Etablerte kvalitetsverktøy

• Faglige retningslinjer
    • Kvalitetsverktøy: Det er utarbeidet metodebok for seksjon for hyperbarmedisin som foreligger elektronisk og som også vil bli sen, 2008

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

• Helsepersonell
    • Studenter, Kurs
    • Studenter og helsepersonell 25 timer, Konferanse
    • Helsepersonell 5 timer, Seminar

• Media
    • RAdio- o avisintervjuer 5, Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 32 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 44 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 81 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Lene Mathiesen (lene@hotmail.no), Helse Sør-Øst RHF
Nils Erik Gilhus (nils.henrik.gilhus@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Alf Andreassen (ahan@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Einar Svendsen (wosvends@online.no), Annen tilhørighet
Petter Skants (petter.skants@sjomannskirken.no), Annen tilhørighet
Rolf Reed (rolf.reed@biomed.uib.no), Annen tilhørighet
Leif Johansen (leif.johansen@industrienergi.no), Annen tilhørighet
Olav Sivertsen (olav.sivertsen@unn.no), Annen tilhørighet

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

Flerregional funksjon F-HB1:

Cochlea implantat – behandling av voksne

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

Behandling av pasienter med svært stort dobbeltsidig hørselstap.

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Utredning, informasjon, operasjon, tilkobling og etterjustering. Teknisk vedlikehold og oppdatering av ustyr. Kurs for ikke opererte og opererte.

Evaluering
Stort behov, anbefales at tilbudet kontinueres. Vanskelig å gi tilfredsstillende tilbud pga lav bemanning. Bemanning: Kirurg, ønh-spesialister, audiopedagog, ingeniører. Stort behov for ekstra audiopedagog og ingeniør

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 2,50

- Nyhenviste pasienter som er behandlet:
    - Helse Vest RHF: 28
    - Helse Sør-Øst RHF: 20
    - Helse Midt-Norge RHF: 1
    - Helse Nord RHF: 4

Hvor mange av pasientene fra egen region ville blitt behandlet dersom de var henvist fra en annen region?: Alle

ICD-10 koder: h91.9,h90.5,h93.8,h83.3,h81.0,h94.8

1 forskningsprosjekt i 2008
NTNU, Nasjonal institusjon
Livskvalitet
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet
- Pasienter og pårørende
    - Kurs for CI-pasienter, Kurs

Utdanning av helsepersonell
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 1 dager

Referansegruppe - faglig forankring

Jens Christian Eriksson (jher@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

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

Flerregional funksjon F-HB2:

Episkleral brachyterapi

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

Episkleral brachyterapi er en form for lokal bestråling som benyttes til behandling av bakre uveale maligne melanomer (lokalisert til corpus ciliare eller chorioidea). Metoden kan også brukes til å behandle melanomer i conjunctiva og iris samt andre svulster i øyet. Vi gir vanligvis bestråling med en plate som inneholder små sylindere av radioaktivt jod (I-125), men kan også benytte plate av radioaktivt ruthenium (Ru-106). Platen sutureres til sclera nøyaktig svarende til det området hvor svulsten er lokalisert innvendig i øyet. Svulstens eksakte lokalisasjon er funnet med oftalmoskopi, ultralyd, CT, MR og angiografiske undersøkelser. Den nødvendige stråledosen beregnes vha. et avansert dataprogram (BEBIG Plaque Simulator) med tredimensjonal billedfremstilling, og er avhengig av svulstens størrelse og lokalisasjon. Etter noen dagers bestråling utføres en ny operasjon hvor platen fjernes fra øyet. Deretter fortsetter pasientene med regelmessige, halvårlige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. Man vurderer da regresjon av tumor og kontrollerer pasienten med hensyn til synsfunksjon, strålerelaterte komplikasjoner og metastasering.

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

I løpet av 2008 ble til sammen 15 nyhenviste pasienter innlagt og behandlet for uvealt malignt melanom ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Etter omfattende utredning og doseplanlegging fikk 11 av disse pasientene utført episkleral brachyterapi. De øvrige 4 pasientene ble operert med enukleasjon (fjerning av øyet).

Vi har utført episkleral brachyterapi fra 1993 og flertallet av de pasientene som har blitt behandlet med denne metoden, går fortsatt til regelmessige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. I løpet av 2008 ble det utført 76 polikliniske konsultasjoner av pasienter som vi tidligere har behandlet for uvealt malignt melanom. I tillegg har vi i samme periode også utredet et stort antall innlagte og polikliniske pasienter som har blitt henvist pga. mistanke om uvealt malignt melanom eller annen malign intraokulær tumor. Noen av disse pasientene har blitt operert med transvitreal biopsi og de fleste følges videre med forskjellige behandlingsformer eller regelmessig observasjon.

Det skjer en fortløpende undervisning av ulike grupper helsepersonell (medisinstudenter, leger, fysikere og pleiepersonale) når det gjelder behandling av pasienter med maligne øyesvulster generelt og episkleral brachyterapi spesielt. Vi har som målsetting at det til enhver tid skal være tilgjengelig personale, både ved Øyeavdelingen og ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, som har den nødvendige kunnskap og erfaring til å gjennomføre episkleral brachyterapi. Pasienter og pårørende får grundig informasjon når det gjelder prognose, ulike behandlingsalternativer og den praktiske gjennomføringen av behandlingen. I løpet av 2008 har vi laget en internettbasert informasjonsskriv, ”Undersøkelse, diagnose og behandling av kreft i øyet (uvealt malignt melanom)”, som er lett tilgjengelig både på Helse Bergen, Øyeavdelingen og Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk sine internettsider. Vi har også vært i kontakt med ”The Eye Cancer Network” som er en internasjonal database med omfattende informasjon til pasienter og pårørende om øyekreft og episkleral brachyterapi, og laget direkte lenker til våre e-postadresser og Helse Bergen sine hjemmesider.

Ved sykehuset foregår det en kontinuerlig registrering av behandlingsresultatene for denne pasientgruppen. I løpet av 2005-2006 gjennomførte vi, med støtte fra Kreftforeningen, en retrospektiv studie av samtlige pasienter med uvealt malignt melanom som har blitt behandlet med henholdsvis episkleral brachyterapi eller enukleasjon ved Haukeland Universitetssykehus. Data fra denne undersøkelsen har gitt verdifull informasjon om våre behandlingsresultater etter episkleral brachyterapi (synsfunksjon, komplikasjoner, overlevelse etc.) samt generelle og epidemiologiske data når det gjelder uveale maligne melanomer i Vest-Norge. Ulike resultater fra denne undersøkelsen har blitt publisert i internasjonale tidsskrifter. I løpet av 2008 har vi startet forskningsprosjektet ”Spektroskopi av okulære svulster” som tar sikte på å utvikle spektroskopi som en ny, non-invasiv metode til å

diagnostisere øyesvulster på grunnlag av deres lysabsorpsjon. Spektroskopi vil også bli forsøkt benyttet i forbindelse med episkleral brachyterapi for å sikre en korrekt plassering av strålekilden samt å registrere endringer i svulstens absorpsjonsmønster etter bestråling. Prosjektet vil kunne få betydning for et stort antall pasienter med ulike former for øyesvulster både når det gjelder diagnostikk, behandling og prognose. Prosjekt vil strekke seg over 4 år, og har blitt innvilget forskningsmidler fra Det regionale samarbeidsorganet mellom Helse Vest RHF og Universitetet i Bergen.

Evaluering
I 2008 behandlet vi 15 nye pasienter for uvealt melanom. Det er viktig å understreke at et stort antall pasienter også har blitt henvist til sykehuset pga. mistanke om melanom eller andre maligne øyesvulster. Disse pasientene krever ofte omfattende utredning, evt. biopsering og langvarig observasjon.

Vi har nå laget internettbasert informasjon til pasienter og pårørende som er lett tilgjengelig på Helse Bergen og de respektive avdelingene sine nettsider. I en internasjonal database om øyekreft, har vi også lagt inn direkte lenker til våre e-postadresser og nettsider.

Episkleral brachyterapi er en veletablert funksjon ved Haukeland Universitetssykehus. Vi har utviklet effektive rutiner for behandlingen, og det er et meget godt samarbeid mellom avdelingene. Behandlingen blir fortløpende evaluert og kvalitetssikret, og vi har dokumentert gode behandlingsresultater. Vi har også startet et flerårig forskningsprosjekt for å utvikle metoder til diagnostikk og oppfølging av øyesvulster.

En økning av forskningsaktiviteten samt et større antall pasienter, har ført til behov for økt bemanning. I dag tilsvarer dette ca. 1 årsverk fordelt på øyelege, onkolog og stråleterapeut/fysiker.
Både ved Øyeavdelingen og ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, er det til enhver tid personer som har nødvendig kunnskap og erfaring til å gjennomføre episkleral brachyterapi, og det pågår kontinuerlig opplæring for å sikre fremtidig rekruttering.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 1,00

- Nyhenviste pasienter som er behandlet:
    - Helse Vest RHF: 11

Hvor mange av pasientene fra egen region ville blitt behandlet dersom de var henvist fra en annen region?: I 2008 ble det påvist uvealt malignt melanom hos i alt 15 nyhenviste pasienter, hvorav 11 fikk utført episkleral brachyterapi og 4 ble enukleert fordi bestråling var kontrainisert. Alle pasientene var fra Helse Vest RHF, og bosatt i enten Rogaland, Hordaland eller Sogn og Fjordane. Alle henviste pasienter vil få tilbud om utredning og behandling uavhengig av helseregion.

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

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Krohn J, Monge O R, Skorpen T N, Mørk S J, Dahl O
Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation.
Eye 2008 Nov;22(11):1398-403. Epub 2007 jun 22
PMID: 17585309

Krohn Jørgen, Dahl Olav
Incidence of iris melanoma in western Norway.
Acta Ophthalmol 2008 Feb;86(1):116-7. Epub 2007 aug 28
PMID: 17725612

Krohn J, Frøystein T, Dahl O
Posterior uveal melanoma. Distribution of the sites of origin and patterns of tumour extent in the ocular fundus.
Br J Ophthalmol 2008 Jun;92(6):751-6.
PMID: 18523080

Krohn Jørgen, Hove Vibeke K
Recurring iris pigment epithelial cyst induced by topical prostaglandin F2 alpha analogues.

Arch Ophthalmol 2008 Jun;126(6):867-8.
PMID: 18541857

Krohn J, Frøystein T, Dahl O
Topographical distribution of choroidal naevi in the ocular fundus.
Eye 2008 Nov. Epub 2008 nov 28
PMID: 19039331

2 forskningspublikasjoner i 2008

Krohn J, Frøystein T, Dahl O.
Topographical distribution of posterior uveal melanoma, choroidal nevi, and congenital hypertrophy of the retinal pigment ...
Acta Ophthalmol 86 (Suppl. 241): 8.

Krohn J, Frøystein T, Dahl O.
Topography of solitary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the ocular fundus.
Acta Ophthalmol. In Press.

2 forskningsprosjekt i 2008

Jørgen Krohn, Helse Bergen HF
Spektroskopi av okulære svulster
Prosjektperiode: 2008 - 2012

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

Etablerte kvalitetsverktøy

• Faglige retningslinjer
- • Jørgen Krohn, Nils Eide: Uvealt malignt melanom. Norsk Melanom Gruppe, Veileder 2007, Kap. 16, s. 40-42. www.onkologisk forum, 2007
- • Jørgen Krohn: Bidrag til kapittelet om kreft i øyet. Protonterapi, Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 11-2006, Metodevurdering., 2006

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

• Pasienter og pårørende
- • ”The Eye Cancer Network” www.eyecancer.com (Doctor info-Physician finder) med lenker til Helse Bergen sine internettsider, Veiledningsmateriell
- • ”Undersøkelse, diagnose og behandling av kreft i øyet (uvealt malignt melanom)” Helse Bergen http://www.helse-bergen.no/avd/oye/, Veiledningsmateriell

• Spesialisthelsetjenesten
- • Krohn J, Prause JU: Biopsy in ocular pathology/oncology. Intraocular structures. XXXVIII Nordic Congress of Ophthalmology, -08, Kurs
- • Krohn J, Frøystein T, Dahl O: Topographical distribution of uveal melanoma …, XXXVIII Nordic Congress of Ophthalmology, juni-08, Konferanse
- • Krohn J: Vitenskapelig komité for XXXVIII Nordic Congress of Ophthalmology ansvarlig for ocular oncology and pahology, juni-08 , Konferanse

• Helsepersonell
- • Krohn J: Brachyterapi av uveale melanomer/ocular spectroscopy. Foredrag ved Lunds Universitet/Lunds Tekniska Högskola, april -08, Konferanse

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 1 dager
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 dager
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 2 dager
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 20 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 15 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 5 timer

Flerregional funksjon F-HB4:

Intersex

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

Intersextilstander omfatter først og fremst barn der det ved fødsel er vanskelig å fastslå barnets kjønn, men også barn som har normal genital fenotype og der symptomer på feil i kjønnsdifferensieringen først debuterer senere, f.eks. ved pubertet. Det er svært belastende for foreldre å få et barn der kjønnet 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, gynekolog, barnepsykiater og barnepsykolog. I tillegg er det etablert samarbeid med genetiker og urolog. Behandlingen inkluderer ofte meget spesialisert utredning og kirurgi, og vi har derfor opprettet nært samarbeid med fagmiljøer i utlandet, bl.a. i Stockholm og Paris, i tillegg til den samhandling som skjer med teamet på Rikshospitalet i Oslo.

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Hoveddelen av virksomheten i 2008 har som de siste år vært klinisk virksomhet, men også en del undervisningsvirksomhet og deltagelse forskningsprosjekter inngår (se under). Til sammen 99 pasienter er behandlet ved innleggelser eller poliklinisk, og av disse er 37 operert. Antall nyhenviste pasienter er 55. Den polikliniske virksomheten er i hovedsak tverrfaglige konsultasjoner.

I tillegg til det som er beskrevet under kan nevnes at det arbeides videre med å få etablert et nasjonalt register for hypospadier koordinert fra vårt fagmiljø. Det er nasjonal interesse for dette, og det antas at registeret kan etableres i 2009/2010.

Kompetanseoverføringsprogrammene i intersexkirurgi i Etiopia (Addis Abeba) og Russland (Arkhangelsk) - det sistnevnte under paraplyen av Barentsprogrammet - er videreført i 2008. Som ledd i dette har fagfolk fra teamet i Helse Bergen både hatt undervisning og veiledning, samt aktivt bidratt i utredning og behandling av pasienter.

Evaluering
Virksomheten har lang tradisjon i fagmiljøet i Bergen, med erfarne medarbeidere som både kjenner pasientgruppen som arbeider etter internasjonalt etablerte retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av slike tilstander. Pasientbehandlingen er organisert i et team bestående av de nødvendige fagpersoner og etter internasjonal modell, og det er over lang tid etablert meget gode samarbeidsrelasjoner med intersex-teamet på Rikshospitalet og med tunge internasjonale fagmiljø. Dette mener vi sikrer god kvalitet på arbeidet som blir gjort. Vi kan således ikke se noen grunn til å endre på den etablerte arbeidsfordeling som er mellom de to teamene i Norge.
Det er vanskelig å gi et samlet estimat over årsverksbruk siden innsatsen er så spredt på flere fagfolk og avdelinger og på konsultasjoner og aktivitet gjennom hele året. Trolig er årsverksbruken underestimert. Vi arbeider som nevnt over i et team bestående av to barneleger, to plastikkirurger, gynekolog, barnepsykiater og barnepsykolog med lang erfaring i feltet. I tillegg er det etablert samarbeid med genetiker og urolog lokalt, og med andre sentrale fagmiljø nasjonalt og internasjonalt.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 1,00

- Nyhenviste pasienter som er behandlet:
    - Helse Vest RHF: 41
    - Helse Sør-Øst RHF: 5
    - Helse Midt-Norge RHF: 8
    - Helse Nord RHF: 1

Tallene for 2008 er klart lavere enn tidligere rapportert i og med at det kun skal rapporteres på nyhenviste. Tallene er også noe usikre knyttet til ufullstedig registrering. Det er imidlertid grunn til å presisere at store deler av pasientgruppen krever tett og spesialisert oppfølging over tid, slik at samlet antall pasienter og er behandlet i 2008 er 99, hvorav 37 er operert.

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

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

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

Hvor mange av pasientene fra egen region ville blitt behandlet dersom de var henvist fra en annen region? I utgangspunktet alle.

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

2 forskningspublikasjoner i 2008

Robert Bjerknes, Petur Juliusson, Lars Hagenäs
Pubertetsinduksjon med transdermalt østrogen hos jenter med Turner syndrom
Pediatrisk Endokrinologi 2008;22:79-83

Bjerknes R
Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (4): Utredning av nyfødte med uklare kjønnskarakteristika
Pediatrisk Endokrinologi 2008;22:44-51

3 forskningsprosjekt i 2008

Ingrid Nermoen, Kristian Løvås, Robert Bjerknes, Nasjonal institusjon
Medfødt binyrebarkhyperplasi hos barn i Norge - Epidemiologi (delprosjekt i studien AGS i Norge - prosjektleder K. Løvås)
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Europa: Iuean Hughes; Norge: Robert Bjerknes, Internasjonal institusjon
European DSD Consensus Survey
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Europa: Martin Ritzén; Norge: Robert Bjerknes, Internasjonal institusjon
Prenatal behandling av adrenogenitalt syndrom med dexamethason
Prosjektperiode: 2000 - 2017

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - Pasientorganisasjoner - to enkeltfordrag, Kurs

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 3 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 8 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 8 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 8 timer

Flerregional funksjon F-HB5:

Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte

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

Leppe-kjeve-ganespalte (LKG) er en av de vanligste misdannelsene som vi kjenner. I Norge fødes det hvert år om lag 120 barn LKG og dessuten blir en del barn med LKG adoptert. LKG skal behandles ved Haukeland Universitetssjukehus og Rikshospitalet. Konf. rundskriv I-19/2003 fra Helse-og omsorgsdepartementet. De 2 spaltesentra har lang tradisjon i behandling av barn med LKG. Noen spalter kan oppdages i svangerskapet med ultralydundersøkelse. Barn henvist til behandling for LKG bir innkalt innen første levemåned. Foreldre får informasjon av plastikkirurg, kjeveortoped, logoped og øre-nese-hals lege. Barna blir undersøkt og plastikkirurg lager en individuell behandlingsplan for hvert barn fra nyfødtperioden og til voksen alder. Behandlingen følger internasjonalt anerkjente behandlingsprotokoller. Resultatene registreres og det gjennomføres en tverrfaglig evaluering til faste tider. Kliniske studier gjennomføres og behandlings protokoller endres når total resultat kan forbedres.

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Spalteteamet behandler barn med LKG, skjulte ganespalter og barn med talevansker som vurderes for kirurgisk behandling. Behandlingen er tverrfaglig og foregår for de fleste fra nyfødtperioden og til om lag 20 års alder. Kjeveortopedene hadde 1453 pasienter til undersøkelse/behandling. Det ble gjennomført veiledning av videreutdanningskandidater i fagområdet kjeveortopedi. I nasjonale og internasjonale fora ble det holdt forelesninger. Hamar: Årsmøte i Leppe-kjeve-ganespalte foreningen. Syktyvkar, Russland: Veiledning av russiske spalteteam. Bankok, Thailand: 6th Asian Pacific Orthodontic Congress, Forelesning. Addis Abeba, Etiopia: Innvielse av LKG-senter. Dallas, USA: 5th Congress of International Cleft Lip and Palate Foundation, invitert foredragsholder, 3 foredrag.

Logopedene hadde 430 klienter til utredning, rådgiving og /eller konsultasjoner. Utredning ble ofte gjennomført i Spalteteamet på Haukeland Universitetssjukehus sammen med ØNH-leger og/eller plastikkirurger.

Det ble gjennomført 8 dagskurs for foreldre med barn som har LKG. Det ble holdt Fellesklinikker for 6 åringer, 15 åringer og 25 åringer, til sammen 7 hele dager som involverer alle faggrupper. Det ble gjennomført fiberoscopiundersøkelser og for første gang videofluoroscopiundersøkelser i samarbeid med røntgenlege ved Barneklinikken. Dette er en ny undersøkelsesmetode som deltagere av spalteteamet fikk opplæring i Stockholm i mars 2008. Videre bruk av metoden gjennomføres for å kartlegge bevegelse i gane og svelg hos barn med nasaleringsproblemer. Dette er en tverrfaglig undersøkelse der røntgenlege og logoped er til stede. Resultatene av undersøkelsen sammenholdes med fiberoscopiundersøkelse. Behandlingsplan blir lagt. Operasjonstid blir bestilt eller andre tiltak f. eks. logopeditrening blir bestilt.

Deltagere fra Spalteteamene i Oslo og Bergen har vært på konstituerende møte i Bergen 3. og 4. desember 2008 i forbindelse med etablering av nasjonalt LKG register. Helse-Bergen har ansvaret for å etablere det nasjonale LKG registeret. Forarbeidet med etablering av registeret har vært tidkrevende. Det har vært innhentet opplysninger fra svensk register og fra forslaget som finnes for et register for LKG behandling i England. Plastikkirurg holdt foredrag på Hamar på årsmøte for Leppe-kjeve-ganespalte foreningen.

Primærkirurgi for leppeoperasjoner ble utført hos 22 barn og disse var innlagt på Barneklinikken. 128 operasjoner ble ellers utført på Sentraloperasjonsavdeling, 9 på Dagkirurgisk enhet og 18 på Plastikkirurgisk poliklinikk.

Utfordringene i tiden fremover er å få utført de nødvendige operasjonen hos barna på det tidspunktet som er planlagt i den individuelle behandlingsplanen som ble beskrevet ved første undersøkelsen. Utsettelse av operasjoner beror på manglende tilgjengelighet av operasjonsstuekapasitet. Dette gjelder særlig for barn i 15-16 årsalderen og oppover der det skal gjennomføres avsluttende

behandling for nesefunksjon og der samtidig det estetiske resultatet forbedres til mer normalt utseende.

Evaluering
Behandling av barn med LKG i Bergen følger internasjonalt aksepterte retningslinjer. Det er standardiserte tidsintervaller for de forskjellige operasjonene. Behandlingsresultatene evalueres i fellesundersøkelser ved 6 og 15 år og for noen spaltetyper 25 år etter første operasjon. På internasjonale LKG møter er resultatene fra Bergens teamet bedømt til å være gode. Det er fra The Journal of Craniofacial Surgery bedt om at vi presenterer våre langtidsresultater i deres spesial nummer i 2009 som skal omhandle langtidsoppfølgning og langtidsresultater av LKG. Vi arbeider for tiden med denne oppgaven. Slik vi ser det må funksjonen med flerregionsoppgave for behandling av barn med LKG fortsette i Bergen. Det foreligger et godt fungerende samarbeid mellom Statped Vest (logopedi), Fylkestannlegen i Hordaland (kjeveortopedi)og Helse Bergen (sykehusoppgaver). Økt tid i operasjonsavdeling er nødvendig for å tilfredsstille oppgaven med flerregional funksjon for behandling av pasienter med LKG.

2 plastikkirurger og en sekretær i 50 % stilling er knyttet til funksjonen på Plastikkirurgisk avdeling. Sekretær registrer nyhenviste pasienter finner navn på fastlege og helsestasjon og organiserer informasjonsmøter. Hun kaller inn pasienter og medarbeidere fra Statped Vest, Kjeveortopeder fra Odontologisk Fakultet, Øre-nesehalsleger, sosionom og fotograf til fellesmøter. Sekretær koordinerer også Fellesklinikker som blir holdt for å evaluere behandlingsresultatene. En rekke telefonhenvendelser fra foreldre og pasienter blir også besvart av sekretær i spalteteamet ved Plastikkirurgisk avdeling. Kjeveortopedene hadde i 2008 2,3 årsverk. 3 kjeveortopeder var i deltidsstillinger og en klinikkassistent. En ØNH-overlege er fast knyttet til LKG behandling. Statped Vest hadde 3 logopedstillinger og Universitetets foto og tegneseksjon har fotograf som tar foto av barna ved innkomst og senere ved operasjoner og oppfølgningskontroller. Fotografen skal pensjoneres og ny er under opplæring.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 29,00

- Nyhenviste pasienter som er behandlet:
    - Annen tilhørighet: 1
    - Helse Vest RHF: 26
    - Helse Midt-Norge RHF: 11

Hvor mange av pasientene fra egen region ville blitt behandlet dersom de var henvist fra en annen region?: Alle pasienter fra egen eller annen region blir behandlet ved 3-4 måneders alder med operasjon av leppespalten. Barn som har isolert spalte i ganen (med eller uten leppespalte) blir også operert til rett tid ved 12 måneders alder enten de er fra egen eller annen helseregion.
22 barn ble operert for sin leppespalte og innlagt i Barneklinikken og av disse var 6 pasienter fra Helse Midt-Norge. De pasienter som har behov for beintransplantasjon til kjevekam for å gi feste til de permanente tenner blir ikke alltid operert på optimalt tidspunkt på grunn av for liten operasjonstid i operasjonsavdeling. Dette gjelder også for barn som har behov for operasjon for å forbedre talefunksjon og for å få korrigert sitt utsende i form av avsluttende leppe-neseoperasjon. Det arbeides for å øke operasjonstid i operasjonsavdelingen for LKG pasienter slik at disse oppgavene kan løses tilfredsstillende.

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

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008
Sivertsen Ase, Wilcox Allen J, Skjaerven Rolv, Vindenes Hallvard Andreas, Abyholm Frank, Harville Emily, Lie Rolv Terje
Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives.
BMJ 2008 Feb;336(7641):432-4. Epub 2008 feb 4
PMID: 18250102

Sivertsen Ase, Wilcox Allen, Johnson Gunnar Espolin, Abyholm Frank, Vindenes Hallvard Andreas, Lie Rolv Terje
Prevalence of major anatomic variations in oral clefts.
Plast Reconstr Surg 2008 Feb;121(2):587-95.
PMID: 18300979

Lie Rolv T, Wilcox Allen J, Taylor Jack, Gjessing Håkon K, Saugstad Ola Didrik, Aabyholm Frank, Vindenes Halvard
Maternal smoking and oral clefts: the role of detoxification pathway genes.
Epidemiology 2008 Jul;19(4):606-15.
PMID: 18449058

3 forskningsprosjekt i 2008

Rolf S. Tindlund, Universitetet i Bergen
Facial morphology of unilateral cleft lip and palate at age 6 and 15 years.
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Anders Holmefjord, Nasjonal institusjon
Avgjørende karakteristika for å registrere en produsert språklyd som plosiv eller nasal
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Åse Sivertsen, Helse Bergen HF
Medikamentbruk i svangerskapet og risiko for utvikling av leppe-kjeve-ganespalter
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
    - Behandling av barn med LKG, 1999

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - Informasjonsmøte til foreldre som har barn med L-K-G, Kurs

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 3 timer
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 3 timer

Flerregional funksjon F-HB6:

Kateterbasert ablasjonsbehandling av hjertearytmier

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

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

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

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

Det er iverksatt samarbeid med Stavanger Universitetssykehus slik at spesialistkandidater i hjertesykdommer nå får en bedre opplæring om anvendelse av elektrofysiologiske og invasive metoder for diagnostikk og behandling av hjerterytmeforstyrrelser og for å dekke kravene til spesialistutdannelse. I løpet av året har to kandidater gjennomført denne tjenesten (3 måneder hver). En har også gitt undervisning i elektrofysiologi / elfys lab virksomhet til leger som inngår i samarbeidsprosjektet for utdanning av leger fra Tanzania ved at de hospiterer ved HUS.

Ablasjonsbehandling av hjerterytmeforstyrrelser ble etablert ved HUS i 1991 og behandling av atrieflimmer ble tatt opp i 2001. Denne siste pasientgruppen utgjør nå vel 40 % av pasientene. Pga. inngrepets varighet (3-6 timer) er det med dagens ressurser bare mulig å behandle 4-5 pasienter pr. uke i tillegg til de mer vanlige rytmeforstyrrelser. For atrieflimmerpasienter er det nå vanskelig å holde seg innenfor garantitiden og ventetiden er nå mer enn ett år.

I desember 2007 åpnet et nytt laboratorium til en kostnad av 30 millioner finansiert ved en gave på 24 millioner fra Trond Mohn og 6 millioner fra Norges Forskningsråd. Virksomheten disponerer 2 laboratorier med høyeste standard bl. a. med de mest avanserte tredimensjonale registreringsutstyr. Det nye laboratoriet som er det eneste i sitt slag i Norge, har magnetisk navigasjonsutstyr som gjør det mulig å fjernstyre katetre i hjertet fra et operatørrom. Dette har ført til mindre strålebelastning på pasient og i særdeleshet på personalet. Utvikling av nye (2008) spesialkatetre for magnet laboratorium har fra desember 2008 medført økt bruk av dette laboratorium og 54 pasienter ble behandlet med dette systemet i 2008. Med tilstrekkelig økonomisk ramme for dekning av utgifter til engangsutstyret for ablasjonsbehandling vil det være mulig å utvide kapasiteten og derved redusere ventetidene samt gi enda bredere tilbud nasjonalt. Avdelingen får henvist pasienter fra hele landet. Helse Nord har ikke etablert behandlingstilbud for pasienter med atrieflimmer og henviser sine pasienter til HUS. To overleger som arbeider ved andre regionsykehus, har fått sin utdannelse ved HUS. En har etablert virksomhet ved St. Olavs hospital og antallet henvisninger derfra er redusert fra 2007. En overlege står for virksomheten ved Ullevål Universitetssykehus. Et betydelig antall pasienter henvises fortsatt fra Helse Sør-Øst. Driften foregår innenfor tildelte budsjettrammer som nå er den begrensende faktor.

Avdelingen har også som det eneste i landet, tatt i bruk ablasjonsbehandling med fryseteknikk. Metoden er særlig aktuell ved arytmibehandling hos barn og ved risiko for skade på normalt ledningssystem på grunn av arytmisubstratets lokalisasjon. 14 pasienter som ikke var tilgjengelig for standard ablasjonsbehandling ble behandlet med dette i 2008, de fleste fra andre regioner.

Nyutvikling er blant annet:

1. Intrakardial ultralyd integrasjon med 3 dimensjonal elektrisk mapping (CARTO-sound).

2. Sterkere satsning på ablasjonsbehandling av ventrikulære arytmier hos pasienter med strukturell hjertesykdom som f.eks. gjennomgått hjerteinfrakt. Denne pasientgruppen har ofte allerede har fått implantert defibrillator (ICD), har prøvd alle tilgjengelige antiarytmika og er ofte vanskelig å behandle. Foreløpige ablasjonsresultater der magnet laboratoriet er benyttet er lovende.

Evaluering
Haukeland Universitetssykehus har den lengste samlede erfaring innen ablasjonsbehandling av hjertearytmi i Norge med 4-5000 utførte prosedyrer. Dette gjelder spesielt atrieflimmer som utgjør den største utfordring innen for ablasjonsfeltet. Sentra som utfører ablasjon av atrieflimmer bør nok ha >100 atrieflimmer ablasjons prosedyrer pr år for å kunne utdanne flere operatører og for kvalitetsikring av prosedyren, samt ha mulighet for å drive forskningsprosjekter omkring ablasjonsbehandling av atrieflimmer. Avdelingen ablasjonsbehandler også barn delvis pga muligheten for fryseteknikk.

Avdelingen/Sykehuset/UIB har investert betydelige midler i å ha den best oppgraderte utstyrspark med 3-dimensjonale kartleggingssystemer, fryseteknikk ved arytmi og det mest moderne magnetstyrings-system for ablasjonsbehandling.

Pasienter henvises fra hele landet og kun kapasitetsbegrensninger pga økonomiske totalrammer og garantipasienter i egen region begrenser økning av aktiviteten.

Ved utgang 2008 har enheten følgende bemanning:

3 overleger
1 assistentlege
1 delstilling tekniker/ingeniør
1 professor (emeritus)

2 sykepleiere i driften

Et ønske: En B - grenstilling for utdanningsfunksjon, og økt sykpleierstab (1-2)

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 7,50

- Nyhenviste pasienter som er behandlet:
    - Helse Vest RHF: 331
    - Helse Sør-Øst RHF: 55
    - Helse Midt-Norge RHF: 8
    - Helse Nord RHF: 53

Hvor mange av pasientene fra egen region ville blitt behandlet dersom de var henvist fra en annen region?: Behandlingsgaranti er gitt til et større antall pas. i egen region. En høyere andel pasienter fra egen region skyldes forskrift som omtaler fritt sykehusvalg og betydningen av garantipasienter på ventelisten.

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

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Gjesdal Knut, Vist Gunn E, Bugge Einar, Rossvoll Ole, Johansen Marit, Norderhaug Inger, Ohm Ole-J
Curative ablation for atrial fibrillation: a systematic review.
Scand Cardiovasc J 2008 Feb;42(1):3-8.
PMID: 18273730

Chen Jian, Off Morten Kristian, Solheim Eivind, Schuster Peter, Hoff Per Ivar, Ohm Ole-Jørgen
Treatment of atrial fibrillation by silencing electrical activity in the posterior inter-pulmonary-vein atrium.
Europace 2008 Mar;10(3):265-72.
PMID: 18308750

Bjørnstad Hans H, Bjørnstad Tor H, Urheim Stig, Hoff Per Ivar, Smith Gunnar, Maron Barry J
Long-Term Assessment of Electrocardiographic and Echocardiographic Findings in Norwegian Elite Endurance Athletes.
Cardiology 2008 Aug;112(3):234-241. Epub 2008 aug 22
PMID: 18719347

5 forskningspublikasjoner i 2008

Chen J, Off MK, Solheim E, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J
Delineating spatial relation between the pulmonary veins and locations of complex fractionated electrograms by three-dimensional
Europace10 (suppl) i183, 2008

Off MK, Solheim E, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J
Potential conduction delay during segmental isolation procedure for atrial fibrillation related to vein anatomy, age and focal a
Europace10 (suppl) i121, 2008

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Schuster P, Ohm O-J, Chen J
Release of biochemical markers after atrial fibrillation ablation is linearly related to total ablation time
Europace10 (suppl) i126, 2008

Off MK, Solheim E, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J
Detection of complex fractionated electrograms by an automated algorithm
Heart Rhythm 5 (suppl) S171, 2008

Chen J, Off MK, Solheim E, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J
Delineating spatial relation between the pulmonary veins and locations of complex fractionated electrograms by three-dimensional
Heart Rhythm 5 (suppl) S217, 2008

2 forskningsprosjekt i 2008

Per I Hoff/Peter Schuster/Knut Gjesdal, Nasjonal institusjon
Effekt og sikkerhet ved bruk av AZD1305 hos pasienter med hjerterytmeforstyrrelser
Prosjektperiode: 2008 - 2008

Jian Chen, Internasjonal institusjon
STAR AF - Flernasjonal studie av ablasjonsmetode ved atrieflimmer
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglige retningslinjer
    - ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death -, 2006
    - ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--excutive summary], 2006
    - ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary: a report of the Amer, 2003

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
    - ARYTMIKURS, Kurs

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 20 timer
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 20 timer
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 10 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 30 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 10 timer

Flerregional funksjon F-HB7:

Standard allogen benmargstransplantasjon

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

Allogen stamcelletransplantasjon med beslektet donor hovedsaklig av pasienter fra Helse Vest, men også fra de andre helseforetak i den grad Rikshospitalet ikke har kapasitet og det finnes ledig kapasitet hos oss og/eller hastegrad tilsier at en ikke kan vente på ledig kapasitet ved Rikshospitalet.

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Selv om antallet transplanterte i 2008 er noe lavere enn foregående år, har likevel aktiviteten ligget oppunder det maksimale av hva seksjonen har kapasitet til. Dette har sammenheng med at det har vært relativt stor pågang av nydiagnostiserte maligne blodsykdommer som skal ha sin primærbehandling og som "konkurrerer" om de samme arealene og den samme arbeidskraften.
Å delta i kliniske studier, nasjonale eller internasjonale eller utarbeide slike selv, har ikke vært mulig p.g.a. kapasitetsproblemer. Undertegnede er stort sett eneste lege dedikert til oppgaven og deltar også i stort sett de fleste andre aktiviteter ved seksjonen. Dette betyr at en kun får planlagt og utført de kliniske tiltak som er nødvendige for å holde virksomheten gående på en forsvarlig måte. Dette gjelder både den aktive behandling og etterkontrollene. Sistnevnte vil ta mer og mer tid jo flere vi transplanterer da alle det første året kommer rutinemessig til kontroll hver 3.mnd.enten de kommer fra egen region eller andre regioner. Pasienter fra eget foretak kommer dessuten til kontroll 1 - 2 ganger/uke de første 3 mnd. etter transplantasjoner som en kontinuerlig overvåkning av infeksjoner, transplantasjonsrelaterte reaksjoner og andre komplikasjoner. Pasienter fra andre helseforetak får utført disse kontrollene ved sitt eget foretak i nært samarbeide med oss.

Evaluering
I samarbeide med Rikshospitalet har vi i 2008 klart å ta unna de pasienter som det har vært medisinsk indikasjon for å tilby allogen transplantasjon. Kvaliteten på arbeidet mener vi har vært i samsvar med det en finner ved andre sentre med tilsvarende funksjon. Prosedyrerelatert mortalitet ligger på ca 20% totalt, hvilket er i den nedre delen av det som rapporteres i litteraturen.
Behovet for denne type behandling må antas å øke i nærmeste fremtid. Det finnes for tiden ingen indikasjoner på at andre metoder vil erstatte denne behandlingen ved de sykdommer som pr. i dag ansees som hovedindikasjoner. Et nasjonalt senter kan neppe forventes å kunne ta seg av alle pasienter slik at aktiviteten ved Haukeland universitetssykehus vil være nødvendig for et adekvat nasjonalt tilbud. Mest sannsynlig vil flere pasientgrupper komme til og fremtvinge et økt tilbud og spesielt flere modaliteter som f.eks. transplantasjon med redusert condisjonering (RIC-transpl.). Dette er ikke mulig i dag p.g.a. areal og mannskapsmangel.
Det er vanskelig å angi eksakt årsverk og bemanning som kun brukes til transplanterte da de som deltar i arbeidet med transplanterte også deltar i arbeidet med andre pasientkategorier. Dette gjelder alle yrkesgrupper (leger, sykepleiere, hjelpepleiere, fysioterapeut etc.). P.g.a. dette og en viss underbemanning spesielt av sykepleiere, blir belastningen til tider stor. Mangel på areal gjør også at en for ofte må bruke uforholdmessig mye tid på å finne egnet rom til de forskjellige pasientkategoriene.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 10,00

- nyhenviste pasienter som er behandlet
    - Helse Vest RHF: 2
    - Helse Sør-Øst RHF: 0
    - Helse Midt-Norge RHF: 5
    - Helse Nord RHF: 3

Hvor mange av pasientene fra egen region ville blitt behandlet dersom de var henvist fra en annen region?: Forholdene i 2008 har vært slik at vi har kunnet ta inn pasienter etter som de har meldt seg

uten unødig venting utover den rent medisinsk nødvendige slik som fullføring av vevstyping/ retyping, remisjonsvurdering etc. I denne sammenheng har det ikke vært forskjell på pasienter fra egen region eller andre regioner. Begge pasienter fra egen region ville blitt behandlet med samme prioritet selv om de var henvist fra annen region.

Når det gjelder prioritering er det først og fremst medisinsk hastegrad som teller. Dersom en skulle prioritere pasienter ut fra bosted vil en uvegerlig komme i den situasjon at en fratar pasienter en potensielt helbredende/livreddende behandling

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

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - EBMT registry(European bone-marrow transplantation registry), 1990

- Biobank
  - U.s.av cellulær imm.v/immunsvikt etter STC-transplantaasjon, 2006

- Faglige retningslinjer
  - Evidence baserte retningslinjer utarbeidet våren 2008 av gruppe utnevnt av HD, 2008

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Informasjon om graft versus host sykdom for pas./pårørende, Veiledningsmateriell

- Spesialisthelsetjenesten
  - Kurs i maligne blodsykdommer, Kurs

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 2 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 4 timer

Referansegruppe - faglig forankring

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

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB1:

Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom)

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

Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom) ble etablert av Sosial- og helsedepartementet i 1997, og skal:

- Monitorere og videreutvikle medisinsk nødmeldetjeneste.
- Bidra til at medisinsk nødmeldetjeneste fungerer optimalt som en del av helsetjenesten.

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

http://www.kokom.no

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Som i tidligere år var også i 2008 virksomheten ved KoKom preget av Nødnettprosjektet. Vi deltok i prosjektet i form av deltaking/medvirking i ulike grupper (kontrollromsgruppe, opplæringsgruppe, informasjonsgruppe osv.). Denne delen av virksomheten var som tidligere preget av svært liten forutsigbarhet, både når det gjelder innhold og arbeidsmengde.

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

KoKom deltar i følgende nasjonale fora: Samarbeidsrådet for nødrelaterte problemstillinger, Samarbeidsrådet for S@mspill 2007 og Forum for regionale AMK-sentraler. KoKom er representert i referansegruppene for Nasjonalt senter for legevaktsmedisin og for Nasjonalt kompetansesenter for prehospital akuttmedisin.

Internasjonalt deltar vi i EU-kommisjonens eCall-prosjekt gjennom ulike komiteer. I ETSI deltar vi i EMTEL, den tekniske komiteen for nødkommunikasjon (”Emergency Telecommunication”). Vi er fortsatt formelle deltakere i standardiseringsgruppen for MESA, men av ressursmessige årsaker har vi ikke kunnet delta aktivt i møter. I TETRA-Association avgrenser vi vår aktivitet til deltakelse i OUA (Operatør-og brukerforeningen).

Evaluering
KoKoms tverrfaglige kompetanse (helsefaglig/ teknisk/ organisatorisk) gir basis for å kunne bistå øvrige instanser på ulike nivåer i spørsmål som angår medisinsk nødmeldetjeneste. Innenfor den akuttmedisinske virksomheten er det vår rolle å bidra til ivaretakelse av samspillet mellom medisinske, tekniske og organisatoriske forhold i de ulike delene av tjenesten.

Vi har også i 2008 gjennomført prosjekter vi mener er nyttige for tjenesten. Disse gjengis i avsnitt C. Vår etter hvert vel fungerende test-LV/AMK-simulator åpner for praktisk rettet virksomhet i forhold til så vel tekniske som organisatoriske landevinninger i tjenesten. Sentralen har en viktig funksjon i forhold til å forhåndsteste produkter fra leverandører i reelle omgivelser før implementering i operative sentraler. Erfaring viser at dette vil kunne øke sikkerheten vesentlig i forbindelse med endringer. I tillegg brukes sentralen til praktiske demonstrasjoner av virksomheten i nødmeldesentraler. Dette kan gjennomføres uten risiko for forstyrrelse av håndtering av reelle hendelser. Som eksempel på

produkter til nytte for personell i medisinsk nødmeldetjeneste nevnes at vi har revidert vårt helseregionkart med AMK-områder.

KoKoms ansatte besitter følgende kompetanse:

- Helsefag (lege, spesialist i samfunnsmedisin, sykepleiere, ambulansepersonell)
- Informasjonskompetanse (journalist, cand.mag).
- Teknisk kompetanse (ingeniør)
- Økonomi/ administrativ

Senteret trenger kvantitativ styrking på den tekniske siden i 2009, innenfor området IKT.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 5,60

7 forskningspublikasjoner i 2008

Bovim E
- Medisinsk nødmeldetjeneste – one Size and Shape fits all?
Scandinavian Update Magazine, 1. 2008.

M. Castrén, R. Karlsten, F. Lippert; E.F. Christensen, E. Bovim, A.M. Kvam, I. Robertson-Steel, J. Overton, T. Kraft, L. 'Engstrom, L. Garcia-Castrill Riego, The Emergency Medical Dispatch expert group at the Utstein Consesus Symposium 2005.
- Recommended guidlines for reporting on emegency medical dispatch when conducting research in emergency medicine: The Utstein s
Resuscitation November (2008), VOL. 79, 193-197.

Blinkenberg J; Jensen Å; Press K
Lege/ambulansealarm i helseradionettet - bruk, tilgjengelighet og respons
2008-12-08

Helland T.B; Jensen Å; Solberg H.K; Øen T.O.
Status for helseradionettet 2008
Nov. 2008

Vindedal O-J; Dreyer K
Psykiatriske akuttmottak, kommunikasjonslinjer med nytt nødnett
Nov. 2008

Falkevik J; Helland T.B.
AMK/LV simulator
Aug. 08

Bovim E; Dreyer K; Falkevik J; Helland T.B; Jensen Å
IKT i den akuttmedisinske kjede
2008-03-31

16 forskningsprosjekt i 2008

Tor Helland, Nasjonal institusjon
Testplan nødnett - del I
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Åge Jensen, Nasjonal institusjon
Somatiske akuttmottak, kommunikasjonslinjer
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Kristine Dreyer, Nasjonal institusjon
Nasjonale prosedyrer nytt nødnett
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Tove-Elin Bru, Nasjonal institusjon
Funksjonshemmede og nødnummer
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Kristine Dreyer, Nasjonal institusjon
Psykiatriske akuttmottak, kommunikasjonslinjer nytt nødnett
Prosjektperiode: 2008 - 2008

Tor Helland, Nasjonal institusjon

Status helseradio 2008
Prosjektperiode: 2008 - 2008

Tor Helland, Nasjonal institusjon
Endringsmedlinger nødnett
Prosjektperiode: 2008 - 2008

Tor Helland, Nasjonal institusjon
Simulator LV/AMK
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Åge Jensen, Nasjonal institusjon
Bruk av IKT i den aktuttmedisinske kjeden
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Åge Jensen, Nasjonal institusjon
Lege/ambulansealarm i helseradionettet - bruk, tilgjengelighet og respons
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Egil Bovim, Nasjonal institusjon
Gevinstrealisering nødnett helse
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Kristine Dreyer, Nasjonal institusjon
Brukeropplæring nødnett
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Egil Bovim, Nasjonal institusjon
Forprosjekt støttesystemer prehospitale tjenester
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Kristine Dreyer, Nasjonal institusjon
Revisjon håndbok
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Egil Bovim, Nasjonal institusjon
eCall nasjonaltprosjekt
Prosjektperiode: 2006 - 2012

Tor Helland, Nasjonal institusjon
Nødnett sporing krav til kontrakt
Prosjektperiode: 2002 - 2010

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

• Kommunehelsetjenesten
- • Presentasjon av nødmeldetjenesten og nødnett for spesialsykepleiere ved LV, 03.04.TH, Seminar

• Helsepersonell
- • A Health Professional's view on Accessible ES through Total Conversation, Informasjonsdirektoratet, EU-kommisjonen, Brussel, Konferanse
- • Fagutvikling: Ambulanse, AMK og Akuttmottak, KD, Akuttdagene Oslo, 15.10, Konferanse
- • Felles nødnummer- betyr det noe som et bidrag til en bedre hverdag? EB, Askøy legevakt, 21.10, Seminar
- • IKT i den akuttmedisinske kjede. Innomed møteplass:Utfordringer og muligheter i den akuttmed. kjede. Gardermoen 2/10-08, Seminar
- • Key note speech, Emergency Services Workshop, Wien, 23.10. TH , Seminar
- • KoKoms virksomhet i forhold til EU, Den norske handelsdelegasjonen, Brussel, 31.01. EB, Seminar
- • Kravspesifikasjon og prosess for å etablere et konsistent prosjekt i helse KoKom, 08.05. TH, Seminar
- • Ny løsning for opprinnelsemarkering, KoKom, 26.02. TH, Seminar
- • Nytt nødnett- hva vil det bety for deg og din etat? Os kommune, 05.03. EB / ÅJ, Seminar
- • Nødnummer - tilgang for funksjonshemmede. KoKom, 18.12. TEB, Seminar
- • Nødnummer i Europa, KoKom, 08.05. EB., Seminar
- • Om KoKom og nødnett. Møte med sykepleiere, Bergen legevakt, 03.04. EB, Seminar
- • Opplæring av AMK/LV operatører, KoKom, Delegasjonsbesøk fra Aarhus, 08.05. KD, Seminar
- • Presentasjon av medisinsk nødmeldetjeneste. Møte med Døveforbundet.18.12. TH, Seminar
- • Presentasjon av nødmeldetj. og nødnett for Steiger stiftung, 09.01.TH, Seminar
- • Psykiatriske akuttmottak, kommunikasjonslinjer med nytt nødnett, KD/OJV, KoKom, 19.12, Seminar
- • RAMK Nødmeldetjenesten - bruk av simulator 15.04. TH, Seminar
- • Øving Hordaland 2007 sett frå observatørsida Bergen, Fylkesmannens gjennomgang av Øving Hordaland, Seminar

• Politikere
- • Justisdepartementet, Orientering om helses arbeid for å implementere ny løsning for opprinnelsesmarkering. 01.10. TH, Seminar
- • Åpen høring i Stortingets forsvarskomité fredag 3. oktober 2008 Stortinget, Seminar

Referansegruppe - faglig forankring

Nina Hesselberg (nina.hesselberg@unn.no), Helse Nord RHF
Nils Jul Lindheim (nils.lindheim@helse-sor.no), Helse Sør-Øst RHF
Brit Nordbø (nobr@sus.no), Helse Vest RHF
Alf Henrik Andreassen (alf.andreassen@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Leif Vonen (leif-edvard.vonen@trondheim.kommune.no), Annen tilhørighet

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB2:

Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling

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

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

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

Senteret vektlegger klinisk virksomhet som en metode for kompetansespredning og utvikling av behandlingstilbud. Det er etablert et landsomfattende nettverk av 26 prosjektmedarbeidere - leger, sykepleiere og fysioterapeuter som er frikjøpt 20 % fra sine faste stillinger for a drive kompetansefremmende virksomhet regionalt. Inkludert den sentrale staben ved NKH omfatter virksomheten 32 personer.

www.helse-bergen.no/avd/hjemmerespiratorbehandling/

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Pasientbehandling og oppfølging av pasienter
NKH ble utvidet med 4 prosjektmedarbeidere i 2007 og til sammen 1 stilling også i 2008. Totalt omfatter det tverrfaglige nettverket nå 32 personer hovedsakelig i deltidsstillinger. En stor andel av alle hjemmerespiratorpasienter og deres hjelpere har vært i kontakt med nettverkets medarbeidere. I 2008 ble det registrert en fortsatt betydelig økning i antall nye pasienter og oppfølgingskonsultasjoner i forhold til fjoråret(over 800 pasient og 900 pårørende kontakter). I løpet av de siste 7 årene er antall pasienter tredoblet og totalt 1282 pasienter er registrert siden oppstart. Pasientgruppen er svært heterogen og registeret omfatter 24 hoveddiagnoser. Aldersspredningen er stor og omfatter pasienter like fra spedbarnsalder til over 90 år, hovedtyngden av pasienter er likevel i 60 års alderen. 1 av 10 av pasientene har trakeostomi og er avhengig av ventilasjonsstøtte størstedel av døgnet. 1 av 4 pasienter har nevromuskulære grunnsykdommer men størst økning har det de senere årene vært innen gruppen av lungesyke og adipøs hypoventilasjon (Pickwick syndrom). Barnegruppen er liten, men har også økt markert i antall. Behandlingen er ofte mer komplisert og andelen av trakeostomerte er også større i denne gruppen. Kontaktsykepleierordninger har vært utprøvd enkelte steder og senteret vurderer dette som et viktig kvalitetsforbedrende tiltak i forhold til behandlingen ettersom oppfølging og samhandling mellom 1. og 2.linjetjenesten er en av hovedutfordringene.

Utdanning av helsepersonell
Det er avholdt 97 faglige undervisningsmøter, alt fra kurs eller dagseminar og temadager, til enkeltstående presentasjoner. I tillegg kommer hospitering med grupper eller enkeltpersoner i varierende målestokk. Det er også utstrakt veiledning pr tlf og e-post

Mediesaker/ politiske beslutninger. Det har vært sterkt fokus på pasientgruppen i media siste året og særlig har dette vært knyttet tii problemstillinger omkring ALS og KOLS pasienter. Det har vært saker knyttet til etiske problemer, samhandling mellom 1. og 2 linjetjeneste men også spørsmål om lik rett på tilgang til behandling. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering har arbeidet med problemstillingen og senteret har vært tungt involvert i saksforberedelsene som også resulterte i en rekke konkrete vedtak under iverksettelse.

Forskning
Senteret har tilknyttet og finansierer en 1.amanuensis stilling (dr.med Jon Hardie) i 20 % ved institutt for indremedisin med hovedansvar for veiledning av forskningsprosjekter tilknyttet senteret. Metode for forenklet kartlegging av dynamisk hyperinflasjon hos KOLS pasienten er utviklet og validert. Studier

angående prognostisk betydning av arterielle blodgasser, assosiasjon mellom hyperinflasjon og livskvalitet/depresjon blant KOLS pasienter, ultralydveiledet bronkoskopisk provetaking, og effekt av slimobiliserende tiltak på arterielle blodgasser hos respiratorpasienter.

Forskning innenfor området livskvalitet er et satsningsområde. SRI spørreskjema (Severe Respiratory Insufficiency Index)er oversatt og validert som ledd i en mastegradsoppgave utført av en av våre prosjektmedarbeidere og publisert som monografi. Ytterligere to mastergradsarbeid er under bearbeiding. Prosjektet "KOLS og hvileløs søvn" er påbegynt som ledd i et doktorgradsarbeid hvor NKH er en samarbeidspartner med Glittreklinikken.

Det nasjonale registeret utgjør en viktig ressurs for forskning og kvalitetsmål. Betydelige ressurser har vært anvendt på dette arbeidet i 2008 hvor en post-doc stipendiat har jobbet i fulltidsstilling med kvalitetssikring av data. Retningslinjer for tildeling av analyserettigheter for data fra registeret er etablert og to artikler utgående fra dette regner vi vil bli publisert på nyåret 2009. En oversiktsartikkel er innsendt til TdNlf og en artikkel i samarbeid med det svenske registeret for hjemmerespiratorbehandling som omhandler ALS. Registerarbeidet er prioritert fremover også og ledes av dr.med. Elin Tollefsen i 40 % stilling fra 2009.

Undervisning og opplæring av pasienter og pårørende
Senteret har vært engasjert i opplæring av pasient og pårørende i avdeling, poliklinikk, hjemmesituasjon samt på kurs og seminarer, ofte sammen med grupper av helsepersonell eller team av pleiere. Totalt estimert har mer enn 800 pasienter og 900 pårørende eller hjelpere vært i kontakt med nettverket i løpet av 2008.

Evaluering
Vi har opprettholdt høy aktivitet når det gjelder undervisning og kompetansespredning som har bidratt til vekst og utjevning av behandlingstilbudet. Ulikheter i tilgang på utredning og behandling er mindre på regionalt nivå enn tidligere for den viktigste pasientgrupper som lider av nevromuskulære sykdommer. Samarbeid med Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering inneholder konkrete vedtak til ytterligere forbedring. Utarbeidelse av nasjonale faglige retningslinjer er et ledd i dette. Utvidelse av prosjektmedarbeiderstaben i "utsatte" regioner er fortsatt ønskelig og kontaktsykepleierstillinger bør etableres på alle sykehus med ansvar for hjemmerespiratorpasienter. Egnede mål for å vurdere kvaliteten på behandlingstilbudet er definert. Forskningsmessig har et viktig bidrag til dette vært å utvikle et egnet livskvalitetsskjema. Forskningsaktiviteten nasjonalt er fortsatt lav men økende og styrket prioritering av registerarbeidet er ledd i målsettingen om å bedre dette.

Senteret er organisert som et tverrfaglig og nasjonalt nettverk med hovedsakelig deltidsansatte. Sentralt ved HUS senterleder (lungelege) i 80 % stilling, barnelege (20 %), 3 sykepleiere(tilsammen 170 %), fysioterapeut (80 %) og sekretær (40 %). Fra 2009 dessuten registeransvarlig lege i 40 % stilling. Øvrige prosjektmedarbeidere jobber i 20 % stillinger, barneleger, lungeleger, anestesilege, (spesial-)sykepleiere og fysioterapeuter. De fleste medarbeiderne har sitt virke ved lunge- og barneavdelinger men også innen rehabilitering. Det fleste steder jobber to eller flere prosjektmedarbeidere i team på eget sykehus (Ved Ullevål sykehus 5 prosjektmedarbeidere). Det er en målsetting fremover også å rekruttere nøkkelpersoner fra førstelinjetjenesten. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering har også påpekt at dette er ønskelig i sin gjennomgang av problemkomplekset i 2008.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 9,90

- Nyhenviste pasienter som er behandlet:
    - Helse Nord RHF: 40
    - Helse Midt-Norge RHF: 20
    - Helse Sør-Øst RHF: 60
    - Helse Vest RHF: 60

Hvor mange av pasientene fra egen region ville blitt behandlet dersom de var henvist fra en annen region?: Antall nye hjemmerespiratorpasienter har de siste tre årene ligget mellom 150 og 200 pr år nasjonalt. Regionale forskjeller i forekomst av behandlingstilbudet er blitt mindre men er fortsatt

betydelige. Høyest forekomst har Helse Nord, deretter Helse Vest og Sør-Øst som dog er sammenlignbare. Helse Midt-Norge ligger lavest. Takket være nettverket og mobile kompetanseteam er langt de fleste pasientene behandlet innenfor egen region og svært få second-opinion pasienter har behøvd å reise utenfor egen region. 4 av 10 pasienter har en nevrologisk grunnsykdom. 2 av 10 er lungesyk og 1 av 4 har adipøs hypoventilasjon. Behovet for second-opinion eller spesialkompetanse er størst innenfor den tiendedel av pasientene som har 24 timers respiratoravhengighet og tre fjerdedeler av disse pasientene har nevrologiske grunnsykdommer. En grunntanke i den nettverksbaserte kompetansesentermodellen er å overføre også mest mulig av spisskompetanse til regionale sentra, noe vi mener registerdata underbygger at vi har bidratt til.

ICD-10 koder:
B90.9,B91,M41.2,M41.4,M41.5,J96.1,J44.8,E84.0,J84.1,G71.0,G71.1,G71.2,G71.3,G71.8,G12.0,G12.1,G12.2,G12.9,S14.1, G47.3, E66.2

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Roth Kjetil, Hardie Jon A, Andreassen Alf H, Leh Friedemann, Eagan Tomas Ml
Predictors of diagnostic yield in bronchoscopy: a retrospective cohort study comparing different combinations of sampling techniques.
BMC Pulm Med 2008;8():2. Epub 2008 jan 26
PMID: 18221551

2 forskningspublikasjoner i 2008

Waatevik M, Bakke P, Hardie J, Eagan TM
The impact of body composition on walking distance in the the six-minute walk test in COPD patients
ERJ Supplement, Sept 2009

Edvardsen A, Akerø A, Eagan TM, Ryg M, Hardie J, Bakke P, Skjønsberg OH
Air travel and respiratory symptoms in patients with COPD and controls
ERJ Supplement, Sept 2009

7 forskningsprosjekt i 2008

Jon A Hardie, Nasjonal institusjon
Kols og hvileløs søvn
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Heidi Markussen, Helse Bergen HF
Livskvalitet hos hjemmerespiratorbrukere
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Heidi Markussen, Helse Bergen HF
Livskvalitet hos hjemmerespiratorbrukere; oversettelse og validering av spørreskjema
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Jon A Hardie, Helse Bergen HF
Sekretmobilisering hos hjemmerespiratorpatienter
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Jon A Hardie, Helse Bergen HF
Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Jon A Hardie, Helse Bergen HF
Simplified detection of dynamic hyperinflation on patients with chronic obstructive pulmonary disease
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Jon A Hardie, Helse Bergen HF
Lungefunksjon hos eldre: Luftveisplager og referanseverdier
Prosjektperiode: 1998 - 2013

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Nasjonalt register for hjemmerespiratorbehandling, 2001

- Faglige retningslinjer
  - Mekanisk ventilasjonsstøtte hos barn, 2004
  - Nasjonale retningslinjer for hjemmerespiratorbehandling- høringsutkast, 2005

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - ALS, Kurs
    - Duchenne, hjemmerespirator, Kurs
    - Etablering av IMP2 hjemme hos CF pas, Kurs
    - Etablering av IMP2 hjemme hos CF pas, Kurs
    - Hjemmerespirator for poliopasienter, Kurs
    - Hjemmerespiratorbehandling.Poliopasienter, Kurs
    - Informasjon og demonstrasjon av utstyr til evt. kommede 24-timers - bruker, Kurs
    - Lungefysioterapi, Kurs
    - Maskestøp, Masketilpasning, Kurs
    - Nattmåling hjemme med pulsoksymeter, Kurs
    - Nattregistrering med tcPCO2-måling hjemme, Kurs
    - NIV undervisning , Kurs
    - Opplæring i bruk av pulsoksymeter, Kurs
    - Opplæring nattlig CPAP med full-face-maske, Kurs
    - OSAS, CPAP, BIPAP, Maskebruk, Kurs
    - Polio og pustesvikt, Kurs
    - Polio og pustesvikt, Kurs
    - Respirasjonssvikt, og bruk av utstyr, Kurs
    - Respsvikt ved polio, Kurs
    - Respsvikt ved polio, Kurs
    - Fagrådsmøter, LFPS, Seminar
    - Veiledning/oppfølging av pasient og pårørende i kommunehelsetjenesten - 50 timar, Seminar

- Kommunehelsetjenesten
    - Akuttsituasjoner og basal HLR, Kurs
    - Akuttsituasjoner og basal HLR, Kurs
    - Akuttsituasjoner og basal HLR, Kurs
    - ALS pasient, Kurs
    - ALS, veiledning, Kurs
    - Bruk av Cough assist, Kurs
    - Demonstrasjon Eliseè hjemmerespirator, Kurs
    - Hjemmerespirator på tracheostomi, Kurs
    - hjemmerespiratorbehandling, Kurs
    - Hjemmerespiratorbehandling, Kurs
    - Hjemmerespiratorbehandling, Kurs
    - Hjemmerespiratorbehandling inkl hjemmebesøk Mb Duchenne- pas, Kurs
    - Hjemmerespiratorbehandling.Poliopasienter, Kurs
    - Hva innebærer det å jobbe hos en 24-timers respiratorbruker, Kurs
    - Kasuistikk / Hypoventilasjon / resusitering for personell ved avlastningsboligen, Kurs
    - NIV undervisning, Kurs
    - Opplæring hostemaskin, Kurs
    - Opplæring i sug, Kurs
    - Opplæring nattlig CPAP med full-face-maske, Kurs
    - Opplæring VPAP, Kurs
    - Praktisk bruk av BiPAP og masker, Kurs
    - Praktisk opplæring tracheostomistell, suging, bagging, Kurs
    - Prosedyrer - gjennomgang, Kurs
    - Respirasjon og slimmobilisering ved hodeskade, Kurs
    - Respirasjonssvikt ved muskelsykdom undervisning for team, Kurs
    - Samarbeidsmøte vedr respiratorbruker og kommunehelsetjenesten - 4 timar, Kurs
    - SMA, underventilering og hjemmerespirator behandling, Kurs
    - Tracheostomistell, suging, bagging, dem. Eliseè hjemmerespirator, Kurs
    - Tracheostomistell, suging, bagging. demonstrasjon Legendair hjemmerespirator, Kurs
    - Trakeostomi, hjemmerespirator, Kurs
    - Trakeostomi, hjemmerespirator, Kurs
    - Trakeostomi, hjemmerespirator, Kurs
    - Veileder på Refleksjonsdag - på tvers av team, Kurs
    - Veiledning, undervisning om ALS, BiPAP / hjemmerespiratorbruker. Om å jobbe i team, Kurs
    - Veiledning/oppfølging av helsepersonell i kommunehelsetjenesten - 4 timar, Kurs
    - VPAP undervisning for team, Kurs
    - Hjemmerespiratorbehandlin- Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering, Seminar
    - Veiledning/oppfølging av helsepersonell i kommunehelsetjenesten - 50 timar, Seminar

- Spesialisthelsetjenesten
    - "Con" hjemmerespirator-behandling hos stabile KOLS pasienter, Kurs
    - 24 - timers respiratorbruker, trakeostomi og kanyleskifte, Kurs
    - Adipositas hypoventilasjon, Kurs
    - ALS og hjemmerespiratot, Kurs
    - ALS, hjemmerespirator, Kurs
    - ALS, hjemmerespirator, Kurs
    - Alvorlig BPD kasuistikk, Kurs

- Behandling av kronisk underventilering, Kurs
- Bilevel cpap ved søvnrelaterte respirasjonsforstyrelser , Kurs
- BIPAP og hjemmerespirator, Kurs
- BiPAPbehandling, Kurs
- Bruk av CPAP/BIPAP, Kurs
- Bruk av BIPAP, Kurs
- Bruk av CPAP/ BIPAP, Kurs
- Bruk av CPAP/ BIPAP , Kurs
- Bruk av CPAP/BIPAP, Kurs
- Bruk av VPAP ST III-A, Kurs
- Bruk av VPAP: Praktisk gjennomgang, Kurs
- Cheyne Stokes respirasjonsforstyrrelse. Medisinsk morgenmøte, Kurs
- Cough Assist, Kurs
- Cough Assist , Kurs
- Cough assist og IMP2, vedlikeholdsopplæring, Kurs
- Cough Assist, vedlikeholsopplæring, Kurs
- CPAP sekretmob / Inhal beh, Kurs
- CPAP som sekretmob, Kurs
- Diagnostikk, Capnografi, Kurs
- Erfaringer rundt IPV behandling, Kurs
- Etablering av IMP2 hjemme hos CF pas, Kurs
- Etablering av IMP2 hjemme hos CF pas, Kurs
- Hjemmerespirator på tracheostomi, Kurs
- Hjemmerespirator status og behandling, Kurs
- Hjemmerespirator ved spinalskade, Kurs
- Hjemmerespiratorbehandling, Kurs
- Hjemmerespiratorbehandling maskiner og prosedyrer, Kurs
- Hjemmerespiratorbehandling :maskiner og prosedyrer, Kurs
- Hjemmerespiratorbehandling i Norge, Kurs
- Hjemmerespiratorbehandling maskiner og prosedyrer, Kurs
- Hjemmerespirator-behandling: status og retningslinjer, Kurs
- Hjemmerspiratror på tracheostomi, Kurs
- Hypoventilasjon, Kurs
- Hypoventilasjon, Kurs
- IMP2 vedlikeholsopplæring, Kurs
- Kasuistikk alvorlig BPD, Kurs
- Kronisk respirasjonssvikt, Kurs
- Kronisk respirasjonssvikt, diagnose/behandling, Kurs
- Kronisk underventilering, Kurs
- Kronisk underventilering Barn, Kurs
- Kronisk underventilering ved nevromuskulære sykdommer, Kurs
- maskebehandling, Kurs
- Maskebehandling og hjemmerespiratorbehandling, Kurs
- Mekanisk ventilasjon , Kurs
- Non invasiv ventilasjon, Kurs
- Opplæring av sykepleiere ved Overvåkningsenheten, ROE, Kurs
- Opplæring av sykepleiere ved Overvåkningsenheten, ROE, Kurs
- Opplæring CA / IPV, Kurs
- Opplæring Cough Assist /IPV, Kurs
- Opplæring Cough assist/IPV, Kurs
- Opplæring VPAP, Kurs
- OSAS, konservativ behandling. Universitetskurs, Kurs
- Overlapp syndrom, Kurs
- Polysomnografi, Embla/Titanium, Somnologica, Kurs
- Presentasjon NKH, Kurs
- Presentasjon NKH for legene barneavdelingen, Kurs
- Presentasjon SIPAP (BIPAP) , Kurs
- Resp.svikt ved , Kurs
- Resp.svikt ved fedme, Kurs
- Respirasjonsmuskeltrening, Kurs
- Respirasjonssvikt , Kurs
- Respirasjonssvikt, Kurs
- Respirasjonssvikt ved ALS, Kurs
- Respirasjonssvikt ved KOLS (akutt og kronisk), Kurs
- Respiratory management in ALS. Multidiciplinary approach, Kurs
- Resyme fra disputasen PhD i Glossopharyengeal Breathing, Kurs
- RTX Skjoldrespirator, Kurs
- RTX, Skjoldrespirator, Kurs
- Samarbeidsmøte vedr respiratorbruker, Kurs
- Sekretmobilisering ved kronisk respirasjonssvikt, Kurs
- Søvn apne hos barn, Kurs
- Søvnrelaterte respirasjonsendringer, Psyk.fak. UiB, Kurs
- Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, Kurs
- Tilpasning av non invasiv ventilasjon, Kurs
- Tracheostomi, Kurs
- Trakeostomi, hjemmerespirator, Kurs

- Trakeostomi, hjemmerespirator, Kurs
- Underventilering og bruk av hjemme BIPAP, Kurs
- Underventilering og bruk av hjemme BIPAP, Kurs
- Undervisning om bruk av Elysee hjemmerespirator, Kurs
- V-PAP III S/T A, Kurs
- øvn og respirasjon, Kurs
- Høstmøte prosjektmedarbeidere NKH nettverk., Konferanse
- Obesity hypoventilation in Norway, Konferanse
- Hjemmerespiratorbehandlin- Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering, Seminar

- Helsepersonell
  - 24-timers respiratorbruker, trakeostomi, suging ventilering, jobbe i team, praktisk undervisning i Legendaire, Kurs
  - 24-timers respiratorbruker,Trakeostomi, suging,ventilering, jobbe i team, Kurs
  - 24-timers respiratorbruker.trakeostomi, suging,ventilering, jobbe i team, praktisk undervisning i Legendaire, Kurs
  - Akutt og kronisk respirasjonssvikt, Kurs
  - Akutt respirasjonssvikt hos nevrologiske pasienter og hos lungesyke, Kurs
  - ALS og resp.svikt, Kurs
  - Behandlingsrutiner SMA pas, Kurs
  - BiPAP opplæring. , Kurs
  - BIPAP/Respirasjonssvikt, Kurs
  - Bruk av Cough assist, Kurs
  - Bruk av mobile sug, Kurs
  - Cough Assist, Kurs
  - Cough assist, Kurs
  - Cough assist, Kurs
  - Cough assist og CPAP, Kurs
  - Cough Assist og IMP2, Kurs
  - CPAP i akuttbehandling for barn med bronkiolitt, Kurs
  - CPAP, fukting og trakeostomi, Kurs
  - Demonstrasjon av utstyr, CPAP til akuttbeh., Kurs
  - Embletta. Praktisk gjennomføring. , Kurs
  - Etiske problemstillinger ved ALS, Kurs
  - Etiske utfordringer ved hjemmerespiratorbehandling, Kurs
  - Fysioterapi til kronisk lungesyke, Kurs
  - Gullain Barre og resp.svikt, Kurs
  - Hjemmerespirator og Maskebruk, oksygen og inhalasjonsmedisine, Kurs
  - Hjemmerespiratorbehandling, Kurs
  - Hospitering Eksternt fra Ulike sykehus i Norge 70 timar, Kurs
  - Hospitering/Opplæring Internt NKH ansatte 70 timar, Kurs
  - Hostemaskin. IMP2. Fysioterapeuter., Kurs
  - IMP2, Kurs
  - IMP2, Kurs
  - Informasjon om NKH, Kurs
  - Informasjon om NKH, Kurs
  - Informasjon om NKH, Kurs
  - IPV / CPAP / PEGASO, Kurs
  - Kursing for personell rundt ny hjemmerespiratorbruker, Kurs
  - Kveldskurs "Hjemmerespirator", Kurs
  - Lungefysioterapi til multifunksjonshemmede, Kurs
  - Lungefysioterapirutiner, Kurs
  - Lungekurs- Haukeland Universitetssykehus, Kurs
  - Lungekurs HUS, Maskebehandling, Kurs
  - Maskebehandling NSF FLU-Harstad, Kurs
  - Masker og masketilpasning, Kurs
  - Masketilpasning. Observasjoner ved maskebehandling. , Kurs
  - Masketilpasning. Observasjoner ved maskebehandling. , Kurs
  - Masketilpasning. Observasjoner ved maskebehandling., Kurs
  - Masketilpasning. Observasjoner ved maskebehandling. , Kurs
  - Masketilpasning. Observasjoner ved maskebehandling. , Kurs
  - Masketilpasning. Observasjoner ved maskebehandling. , Kurs
  - Masketilpassing, Kurs
  - Maskeundervisning, Kurs
  - Mekanisk ventilasjon, Kurs
  - NIV undervisning , Kurs
  - NIV undervisning, Kurs
  - Non-invasiv ventilasjonbehandling barn, Kurs
  - Non-invasiv ventilasjonsbehandling barn, Kurs
  - Non-invasiv ventilasjonsbehandling barn, Kurs
  - Opplæring BiPAP, Kurs
  - Opplæring fukter, Intensiv avd HUS, Kurs
  - Opplæring i bruk av transcutan PCO2-måling, Kurs
  - Opplæring i nattregistrering med tcPCO2 hjemme, Kurs
  - Opplæring Sug og fukter, Kurs
  - Opplæring Tracheostomi Spinalenheten HUS, Kurs
  - Opplæring Tracheostomi Spinalenheten HUS, Kurs
  - Opplæring Tracheostomi Spinalenheten HUS, Kurs

- Opplæring VPAP, Kurs
- Opplæring VPAP, Kurs
- OSAS, utredning og behandling, Sykepleiehøgskolen, Kurs
- Praktisk avlesning og fortolkning av maskindata fra VPAP III, Kurs
- Praktisk maskedemonstrasjon, Kurs
- Praktisk masketilpassing, Kurs
- Resp.svikt ved fedme, Kurs
- Respirasjonssvikt ved ALS, Kurs
- Respirasjonssvikt, utredning og behandling, Sykepleiehøgskolen, Kurs
- Rutiner og bruk av BiPAP og masker, Kurs
- Samhandling mellom kommune og spesialisthelsetjene, Kurs
- Sertifisering i respirasjonsstøtte, Kurs
- Sertifisering i respirasjonsstøtte, Kurs
- Sertifisering i respirasjonsstøtte, Kurs
- SharePoint - Web opplæring, Kurs
- Suging i øvre luftveier, Kurs
- Sykepleie ved BiPAP og maskebruk, Kurs
- Søvn og respirasjonsforstyrrelser hos barn og voksne, Kurs
- Søvnapne, Kurs
- Tracheostomi, Kurs
- Tracheostomi, Kurs
- Tracheostomi, Kurs
- Tracheostomi, Kurs
- Tracheostomi, Kurs
- Trakeostomi og kanyler, Kurs
- Undervisnig og demonstrasjoner av utstyr og og pasienter over for kollegaer. , Kurs
- Undervisning NIV, Kurs
- Undervisning om masker, Kurs
- Utredning og behandling av underventilering ved ryggmargsskade. , Kurs
- Utstyrsgjennomgang og utsjekk Eliseè 150, Kurs
- Veiledning Spinalenheten HUS - 30 timar, Kurs
- Web (Sharepoint kurs) , Kurs

- Media
  - Hjemmerespiratorbehandlin- Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering, Intervjuer/oppslag i media

- Politikere
  - Hjemmerespiratorbehandlin- Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering, Seminar

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 291 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 67 timer
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 40 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 14 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 154 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 7 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Bård Anders Forsdahl (bard.forsdahl@unn.no), Helse Nord RHF
Randi Birgitte Solheim Salvesen (randi.salvesen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Thomas Rajka (thomas.rajka@ulleval.no), Helse Sør-Øst RHF
Dagrun Alvhilde Skylstad (dskylsta@broadpark.no), Helse Vest RHF
Britt Torunn Skadberg (britt.skadberg@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Johnny G. Johansen (johgut@online.no), Annen tilhørighet
Fred Henry Bergmann (fhb@lhl.no), Annen tilhørighet
Asbjørg Kleiveland (asbjorg_kleiveland@hotmail.com), Annen tilhørighet

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB8:

Nasjonalt kompetansesenter i vestibulære sykdommer

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

Kompetansesenteret forsker på og formidler kunnskap om vestibulære sykdommer, dvs. sykdommer i balanseorganet i det indre øret og dets forbindelser til hjernen. Det tilknyttede balanselaboratoriet tilbyr landets mest omfattende utredning av vertigopasienter, og ca 31 % av pasientene kommer fra andre helseregioner. I tillegg er senteret en viktig del av det dykkermedisinske miljøet i Bergen inkludert landsfunksjonen for utredning av yrkesdykkere. Senteret utreder også majoriteten av norske pasienter med ubehandlede akustikusnevrinomer og har i 2008 utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av Menières sykdom. Senteret har tre pågående doktorgradsarbeider i tillegg til samarbeidsprosjekter med andre enheter. To av doktorgradsarbeidene er i sluttfasen og påregnes innlevert i år. Senteret er også i ferd med å avslutte et omfattende informasjonsprosjekt støttet av Helse og rehabilitering, der det er utarbeidet nettsider og brosjyrematerieller for pasienter, pårørende og helsearbeidere.

www.uib.no/med/ore/otoweb/

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Klinisk arbeid med utredning og behandling av vertigopasienter som dels er henvist fra andre helseregioner utgjør fortsatt en stor del av virksomheten.

Forskningsvirksomheten er videreført fra 2007. Fysioterapeut Kjersti Wilhelmsen har vært medforfatter til tre artikler og forventes å disputere høsten 2009.

Assistentlege Frederik Goplen har fortsatt sitt doktorgradsarbeid, som er blitt noe forsinket på grunn av arbeid med et toårig informasjonsprosjekt for Helse og Rehabilitering der det skal utvikles pasientrettet informasjon om svimmelhet i tillegg til veiledningsmateriell for allmennleger og spesialister i vertigoutredning og -behandling. Dr. Goplen har også i sin kliniske stilling vært engasjert i opplæring i ørekirurgi, hvilket har tatt en del tid. Disputas forventes høsten 2009.

Høsten 2008 ble det i forbindelse med en multisenterstudie i samarbeid med St. Olavs Hospital i Trondheim, etablert nye retningslinjer for utredning og behandling av pasienter med vestibularisnevritt ved disse to sentrene, og det ble holdt undervisning om disse for leger ved Bergen Legevakt, Nevrologisk avdeling og Øre-nese-halsavdelingen.

Arbeidet med nasjonale retningslinjer for utredning og behandling av pasienter med Menières sykdom, som har pågått over flere år, ble fullført og disse er nå publisert elektronisk på Helsedirektoratet sine nettsider.

Balanselaboratoriet legger stor vekt på å gjøre tilgjengelig informasjonsmateriell og undervisningmateriell for pasienter og behandlere på Internett. Det vises til nettsiden www.balanselaboratoriet.no

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

Forskning på svimmelhet og vestibulære sykdommer drives i liten grad utenom ved vårt laboratorium. Det samlede bildet tilsier derfor behov for et kompetansesenter. Balanselaboratoriet driver informasjonsprosjekter for pasienter, pårørende og helsearbeidere, og har publisert nasjonale retningslinjer for Menières sykdom. Det arbeides også med retningslinjer for andre sykdommer og for rehabilitering. Balanselaboratoriet har flere pågående forskningsprosjekter med samarbeidspartnere

lokalt og i andre regioner. Både pasientbehandlingen og videreføringen av en mastergrad og planlagt multisenterstudie har kunnet videreføres i 2008 takket være ansettelse av ny fysioterapeut.
Etter en periode uten fysioterapeut ble Lene Kristiansen ansatt våren 2008 i 80 % stilling. Dette har vært et viktig moment både for å sikre pasientene et fullgodt behandlingstilbud og for å kunne videreføre planlagt forskningsprosjekt i samarbeid med St. Olavs Hospital i Trondheim. Hun har vært i opplæring, og har begynt å arbeide selvstendig med pasientene. Siden hun har relevant mastergrad fra tidligere, planlegges doktorgradsprosjekt, og hun er engasjert i arbeid med retningslinjer for fysioterapi i behandling av svimmelhet veiledet av Kjersti Wilhelmsen.

Audiograf Lone Bjørnås har gått ned i stillingsandel ved Balanselaboratoriet, og dette har medført at mer av laboratoriearbeidet i en periode har vært skjøvet over på sivilingeniør Erling Hvilen. Dette vil i 2009 endres ved at vi får en egen tekniker (hjelpepleier) som vil utføre dette arbeidet.
Den øvrige bemanningen er uendret fra 2007.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 3,30

- Nyhenviste pasienter som er behandlet:
    - Helse Vest RHF: 419
    - Helse Sør-Øst RHF: 169
    - Helse Midt-Norge RHF: 54
    - Helse Nord RHF: 34

Hvor mange av pasientene fra egen region ville blitt behandlet dersom de var henvist fra en annen region?: Alle henviste pasienter fra egen region blir tatt imot til utredning. Alle henvisninger fra andre regioner tas imot, forutsatt at epikrise fra spesialist vedlegges. Noen henvisninger returneres på dette grunnlaget, men blir alltid akseptert så snart de påkrevde vedlegg er oversendt.

Totalt 675 pasienter ble utredet ved kompetansesenteret uavhengig av bosted.
Rundt 300 pasienter fikk individuell oppfølging av fysioterapeut

ICD-10 koder: H81.0, H81.1, H81.2, H81.3, H81.4,

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Skøien Anne Kari, Wilhemsen Kjersti, Gjesdal Sturla
Occupational disability caused by dizziness and vertigo: a register-based prospective study.
Br J Gen Pract 2008 Sep;58(554):619-23.
PMID: 18801279

Brantberg Krister, Goplen Frederik, Bråthen Geir, Nordahl Stein Helge Glad, Arnesen Haakon
[Should vestibular neuritis be treated with corticosteroids?]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Sep;128(18):2062-3.
PMID: 18846122

Wilhelmsen Kjersti, Strand Liv Inger, Nordahl Stein Helge G, Eide Geir Egil, Ljunggren Anne Elisabeth
Psychometric properties of the Vertigo symptom scale - Short form.
BMC Ear Nose Throat Disord 2008;8():2. Epub 2008 mar 27
PMID: 18371190

Kvåle Alice, Wilhelmsen Kjersti, Fiske Heidi Ann
Physical findings in patients with dizziness undergoing a group exercise programme.
Physiother Res Int 2008 Sep;13(3):162-75.
PMID: 18504784

7 forskningsprosjekt i 2008

Erling Myrseth, Helse Bergen HF
Balance in patients with Vestibular Schwannomas
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Knut Wester, Helse Bergen HF
Balance in patients with Arachnoid cysts
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Krister Brantberg, Nasjonal institusjon

Effekt av fysioterapi ved vestibularisnevritt
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Stein Helge Glad Nordahl, Helse Bergen HF
Hearing Impairment i School children
Prosjektperiode: 2001 - 2010

Torbjørn Aasen, Helse Bergen HF
Dynamic evaluation of physiological data
Prosjektperiode: 2001 - 2010

Kjersti Wilhelmsen, Helse Bergen HF
Patients with Dizziness - Bridging the gap between symptoms and signs
Prosjektperiode: 2001 - 2009

Frederik Goplen, Helse Bergen HF
Effects of diving on balance and hearing
Prosjektperiode: 2001 - 2009

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglige retningslinjer
  - www.balanselaboratoriet.no, 2008
  - Pasientrettet informasjon om svimmelhet i tillegg til veiledningsmateriell for allmennleger og spesialister i vertigoutredning, 2008
  - Nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av pasienter med Menières sykdom, 2008

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Kommunehelsetjenesten
  - Otonevrologisk kurs for manuell terapeuter, Kurs

- Spesialisthelsetjenesten
  - Baromedisinsk kurs for Leger i Marinen, Kurs
  - Spesialkurs i Otonevrologi for leger i regi Dnlf, Kurs

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 3 dager
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 15 timer
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 12 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 24 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Ole Vik (ole.vik@unn.no), Helse Nord RHF
Krister Brantberg (krister.brantberg@karolinska.se), Helse Midt-Norge RHF
Carsten Tjell (carsten.tjell@sshf.no), Helse Sør-Øst RHF
Thor Johannesen (thorasg@online.no), Helse Sør-Øst RHF
Otto Inge Molvær (marinmed@frisurf.no), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB4:

Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose

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

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

www.helse-bergen.no/avd/ms/

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Forskning

Nasjonalt kompetansesenter for MS og Norsk MS register og Biobank har prosjekter innen flere fagområder, som i stor grad knyttet til dr. gradsprosjekter. I 2008 var 10 stipendiater knyttet til senteret. Hovedandelen av denne aktiviteten er ekstern finansiert via tilskudd fra Helse Vest, UiB, Helse og Rehabilitering, NFR, MS forbundet, Senter for behandlingsreiser og farmasøytisk industri. Prosjektene dekker problemstillinger innen registerforskning og nevroepidemiologi, klinisk nevrologi, diagnostikk og behandling, nevroimmunologi og genetikk, patologi og dyremodeller, samt proteomikk.

Senteret har hatt stor vitenskapelig produksjon i 2008 og har hovedansvar for to (Grytten og Dahl) og medansvar for en (Satonovic) dr. gradsdisputaser.

En av hovedpilarene i fremtidig forskning sikres nå gjennom oppbygging av Norsk MS Register og Biobank, som baseres på en ”nasjonal dugnad” med bidrag fra alle landets Nevrologiske avdelinger. Prosjekt gruppen er sammensatt av KM Myhr (Nasjonalt kompetansesenter for MS), H Harbo (Ullevål Universitetssykehus), samt CA Vedeler og SJ Mørk (Haukeland Universitetssykehus). Styringsgruppe er etabler med representanter fra de Regionale helseforetakene, Nasjonalt folkehelseinstitutt og MS forbundet. Status ved utgangen av 2008 var ca 4500 i Norsk MS register, ca 2200 DNA og serum prøver, ca 300 spinalvæsker og ca 40 hjerner/vevspreparater.

Fagutvikling

Kompetansesenteret initierer og bidrar aktivt i fagutvikling. Sentralt i 2008 var MS behandling med fortsatt fokus på natalizumab (Tysabri®). Senteret deltar og aktivt i egeninitierte og multisenter internasjonale behandlingsstudier med hovedfokus på optimalisering av behandling og tilby pasienter ny og utprøvende behandling i tidlig fase.

Kompetansesenteret har også faglig lederansvar i en nasjonal arbeidsgruppe for utarbeidelse av Nasjonale faglige retningslinjer for immunmodulerende behandling ved MS, som skjer i regi av Helsedirektoratet. Parallelt med dette arbeider senteret også med terapi anbefalinger for symptomatisk behandling ved MS.

Kompetansesenteret tilbyr fortsatt analyser av nøytraliserende antistoffer (NAB) mot interferon-beta og natalizumab. Dette er en metodemessig utfordrende oppgave som krever dels store personal og laboratorium resurser. I dette arbeidet har vi etablert internasjonalt samarbeid mot forsknings- og analysemiljøer, samt farmasøytisk industri for metodeutvikling og kalibrering av analyse metoder

Fagformidling
Kompetansesenteret arrangerte sammen med Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus og UiB, Dnlf kurs i Nevroimmunologi. I tillegg har en deltatt med forelesninger på nordisk MS kurs, Gøteborg. Senteret har sammen med MS forbundet arrangert regionale MS-konferanser for helsepersonell og brukere i Oslo og Stavanger, og i tillegg har en bidratt med foredrag i pasientforeninger. Senteret deltar regelmessig i medisinerutdanningen, samt i undervisning av andre helsefagstudenter ved UiB. MS sykepleier deltar regelmessig i veiledning og undervisning av kommunehelsetjenesten, samt arrangerer pasientskoler.

Som en del av aktiviteten knyttet til forskningsprosjektene er også presentasjon/formidling av resultater. Dette gjøres i fagmiljøer både nasjonalt og internasjonalt, samt for brukergrupper. Som en del av dette arrangerte senteret et seminar under Norsk Nevrologisk Forenings årsmøte for oppsummering av status og strategi for Norsk MS register og Biobank.

Pasientbehandling
Nasjonalt kompetansesenter for MS har ikke pasient behandlingsansvar. Men senterets leger og sykepleiere har imidlertid en del pasientkontakt og behandling som ledd i prosjekter og erverving av klinisk erfaring. Dette dreier seg i all hovedsak poliklinisk konsultasjoner. I tillegg har senterets leger ansvar for behandling av svært aktiv MS med mitoxantrone og natalizumab. I tillegg tas det i mot pasienter (via nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus) til second opinion. Senteret har også i samarbeid med MS forbundet i Norge ansvar for en webbasert svartjeneste, samt pasient telefon. Totalt dreier dette seg om ca 1050 nevrolog konsultasjoner, ca 200 sykepleier konsultasjoner og 8-900 tlf. og e-post henvendelser.

Priser
- Nasjonalt kompetansesenter for MS ble tildelt Kvalitetsprisen i Helse Vest for 2008
- Professor Lars Bø ble tildelt Monrad Krohn Nevrologi pris for 2008
- Dr. Øivind Torkildsen ble tildelt pris for beste presentasjon på årsmøtet til Norsk Nevrologisk Forening.

Evaluering
MS rammer unge mennesker og gir ofte tidlig uførhet. Årsaken er fortsatt ukjent, men en får stadig økt kunnskap om faktorer som kan bidra til sykdomsutvikling. Behandlingen blir stadig bedre, men gir også større risiko for alvorlige bivirkninger. For videre utvikling settes det store krav til forskning og fagutvikling. Kompetansesenter vil ha en sentral rolle i dette arbeidet. I samarbeid med nasjonale og internasjonale fagmiljøer vil en bidra til faglig oppdaterte retningslinjer for diagnostikk, behandling, samt bidra til forskning og fagutvikling for økt kunnskap og bedre behandling. Norsk MS register og Biobank vil bli et sentralt redskap i videre forskning og fagutvikling. Senteret vil øke fokus på kvalitetsregister delen av MS registeret for å få økt kunnskap om effekt og bivirkninger av behandling.

Målsetningen er at Norsk MS register og Biobank skal danne grunnlag for både nasjonale og internasjonale høykvalitet prosjekter med fokus på årsaksforhold og behandling av MS. Nasjonalt kompetansesenter og register har fast ansatt overlege (100 %), statistiker (100 %), sekretær (50 %), sykepleier (80 + 80 %), lab ingeniør (90 %), adm. kons./forsker (100 %). Siste halvår har adm. kons./forsker hatt svangerskapspermisjon og en sykepleier har hatt 40 % utdanningsperm.

I tillegg har senteret i 2008 tilknyttet 10 stipendiater (hvorav 2 avsluttet og to startet opp i 2008): 1 stipendiat i D-stilling (Nevrologisk avdeling), 2 stipendiater (Helse Vest – hvorav en var ferdig høsten 2008), 2 stipendiater (UiB - hvorav en startet høsten 2008), 1 stipendiat (UiB + ekstern del finansiering), 1 stipendiat (Helse og Rehab), 1 stipendiat (Senter for behandlingsreiser/ Rikshospitalet), 1 stipendiat (ekstern finansiering) og 1 med kompetansesenter finansiering. Utover dette hadde senteret også tilknyttet en 50 % forsker (ekstern finansiert), en 50 % post doc (UiB), en 20 % forsker/ statistiker (ekstern finansiert) og en 100 % lab tekniker (prosjekt (NFR).

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 6,00

Nasjonalt kompetansesenter for MS har ikke behandlingsansvar for pasienter. Men senterets leger og sykepleiere har noe klinisk aktivitet som ledd i kompetansebygging og studier; ca 1050 legekonsultasjoner og ca 200 sykepleier konsultasjoner.

ICD-10 koder: G35 Multippel sklerose

27 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Myhr Kjell-Morten
Diagnosis and treatment of multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand Suppl 2008;188():12-21.
PMID: 18439216

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka K V, Rieckmann P, Gold R, Hartung H-P, Hohlfeld R
Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations.
J Neurol 2008 Oct;255(10):1449-63. Epub 2008 okt 29
PMID: 19005625

Dahl Julie, Myhr Kjell-Morten, Daltveit Anne Kjersti, Gilhus Nils Erik
Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis.
J Neurol 2008 May;255(5):623-7. Epub 2008 feb 19
PMID: 18283397

Moen BE, Hollund Be, Riise T
Neurological symptoms among dental assistants: a cross-sectional study.
J Occup Med Toxicol 2008;3():10. Epub 2008 mai 18
PMID: 18485237

Pugliatti Maura, Riise Trond, Nortvedt Monica W, Carpentras Giovanni, Sotgiu M Alessandra, Sotgiu Stefano, Rosati Giulio
Self-perceived physical functioning and health status among fully ambulatory multiple sclerosis patients.
J Neurol 2008 Feb;255(2):157-62. Epub 2008 feb 20
PMID: 18283408

Drulovic J, Riise T, Nortvedt M, Pekmezovic T, Manigoda M
Self-rated physical health predicts change in disability in multiple sclerosis.
Mult Scler 2008 Mai;14(7):999-1002. Epub 2008 mai 27
PMID: 18505776

Monstad Sissel E, Drivsholm Lars, Skeie Geir Olve, Aarseth Jan H, Vedeler Christian A
CRMP5 antibodies in patients with small-cell lung cancer or thymoma.
Cancer Immunol Immunother 2008 Feb;57(2):227-32. Epub 2007 jul 27
PMID: 17657489

Thuy-Tien H, Haugen M, Aarseth J, Storstein A, Vedeler C A
Proteasome antibodies in patients with cancer or multiple sclerosis.
Scand J Immunol 2008 Apr;67(4):400-3. Epub 2008 feb 2
PMID: 18266796

Naess H, Beiske A G, Myhr K-M
Quality of life among young patients with ischaemic stroke compared with patients with multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand 2008 Mar;117(3):181-5. Epub 2007 sep 11
PMID: 17850406

Polman Chris, Kappos Ludwig, Freedman Mark S, Edan Gilles, Hartung Hans-Peter, Miller David H, Montalbán Xavier, Barkhof Frederick, Selmaj Krzysztof, Uitdehaag Bernard M J, Dahms Susanne, Bauer Lars, Pohl Christoph, Sandbrink Rupert, BENEFIT investigators
Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b.
J Neurol 2008 Apr;255(4):480-7. Epub 2007 nov 15
PMID: 18004635

Torkildsen Ø, Nyland H, Myrmel H, Myhr K-M
Epstein-Barr virus reactivation and multiple sclerosis.
Eur J Neurol 2008 Jan;15(1):106-8. Epub 2007 nov 27
PMID: 18042233

Beiske A G, Svensson E, Sandanger I, Czujko B, Pedersen E D, Aarseth J H, Myhr K M
Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients.
Eur J Neurol 2008 Jan;15(3):239-45. Epub 2008 jan 22
PMID: 18215155

Yu Xinhua, Koczan Dirk, Sulonen Anna-Maija, Akkad Denis A, Kroner Antje, Comabella Manuel, Costa Gianna, Corongiu Daniela, Goertsches Robert, Camina-Tato Montserrat, Thiesen Hans-Juergen, Nyland Harald I, Mørk Sverre J, Montalban Xavier, Rieckmann Peter, Marrosu Maria G, Myhr Kjell-Morten, Epplen Joerg T, Saarela Janna, Ibrahim Saleh M

mtDNA nt13708A variant increases the risk of multiple sclerosis.
PLoS ONE 2008 Feb;3(2):e1530. Epub 2008 feb 13
PMID: 18270557

Torkildsen Øivind, Knappskog Per Morten, Nyland Harald I, Myhr Kjell-Morten
Vitamin D-dependent rickets as a possible risk factor for multiple sclerosis.
Arch Neurol 2008 Jun;65(6):809-11.
PMID: 18541802

Lorentzen Aslaug R, Smestad Cathrine, Lie Benedicte A, Oturai Annette B, Akesson Eva, Saarela Janna, Myhr Kjell-Morten, Vartdal Frode, Celius Elisabeth G, Sørensen Per S, Hillert Jan, Spurkland Anne, Harbo Hanne F
The SH2D2A gene and susceptibility to multiple sclerosis.
J Neuroimmunol 2008 Jun;197(2):152-8. Epub 2008 jun 12
PMID: 18554728

Pugliatti M, Harbo H F, Holmøy T, Kampman M T, Myhr K-M, Riise T, Wolfson C
Environmental risk factors in multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand Suppl 2008;188():34-40.
PMID: 18439219

Grytten Torkildsen N, Lie S A, Aarseth J H, Nyland H, Myhr K M
Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway.
Mult Scler 2008 Jul;14(9):1191-8. Epub 2008 jul 16
PMID: 18632781

Figved N, Benedict R, Klevan G, Myhr K M, Nyland H I, Landrø N I, Larsen J P, Aarsland D
Relationship of cognitive impairment to psychiatric symptoms in multiple sclerosis.
Mult Scler 2008;14(8):1084-90.
PMID: 18728059

Magitta N F, Bøe Wolff A S, Johansson S, Skinningsrud B, Lie B A, Myhr K-M, Undlien D E, Joner G, Njølstad P R, Kvien T K, Førre O, Knappskog P M, Husebye E S
A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes.
Genes Immun 2008 Oct. Epub 2008 okt 23
PMID: 18946481

Geurts Jeroen J G, Blezer Erwin L A, Vrenken Hugo, van der Toorn Annette, Castelijns Jonas A, Polman Chris H, Pouwels Petra J W, Bö Lars, Barkhof Frederik
Does high-field MR imaging improve cortical lesion detection in multiple sclerosis?
J Neurol 2008 Feb;255(2):183-91. Epub 2008 feb 4
PMID: 18231704

Breij Esther C W, Brink Bianca P, Veerhuis Rob, van den Berg Christa, Vloet Rianka, Yan Riqiang, Dijkstra Christine D, Van der Valk Paul, Bö Lars
Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis.
Ann Neurol 2008;63(1):16-25.
PMID: 18232012

Couturier Nicolas, Zappulla Jacques P, Lauwers-Cances Valérie, Uro-Coste Emmanuelle, Delisle Marie-Bernadette, Clanet Michel, Montagne Lisette, Van der Valk Paul, Bö Lars, Liblau Roland S
Mast cell transcripts are increased within and outside multiple sclerosis lesions.
J Neuroimmunol 2008 Mar;195(1-2):176-85. Epub 2008 mar 28
PMID: 18374990

Torkildsen O, Brunborg L A, Myhr K-M, Bø L
The cuprizone model for demyelination.
Acta Neurol Scand Suppl 2008;188():72-6.
PMID: 18439226

Gilmore Christopher P, Donaldson Ian, Bö Lars, Owens Trudy, Lowe J S, Evangelou Nikos
Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in Multiple Sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 Okt. Epub 2008 okt 1
PMID: 18829630

Gilmore CP, Geurts Jjg, Evangelou N, Bot Jcj, van Schijndel Ra, Pouwels Pjw, Barkhof F, Bö L
Spinal cord grey matter lesions in multiple sclerosis detected by post-mortem high field MR imaging.
Mult Scler 2008 Okt. Epub 2008 okt 9
PMID: 18845658

Torkildsen Oivind, Brunborg Linn Anne, Thorsen Frits, Mørk Sverre Jarl, Stangel Martin, Myhr Kjell-Morten, Bø Lars
Effects of dietary intervention on MRI activity, de- and remyelination in the cuprizone model for demyelination.
Exp Neurol 2008 Okt. Epub 2008 okt 22
PMID: 19000674

Torkildsen Oivind, Brunborg Linn Anne, Milde Anne Marita, Mørk Sverre J, Myhr Kjell-Morten, Bø Lars

A salmon based diet protects mice from behavioural changes in the cuprizone model for demyelination.
Clin Nutr 2008 Nov. Epub 2008 nov 28
PMID: 19042061

44 forskningspublikasjoner i 2008

Johansen, Hilde Haukelid
Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)
Masteroppgave, Inst. for Samfunnsmedisinke fag, UiB vår 2008

Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Myhr KM, Vedeler C, Arneberg R, Rajalahti T, Kvalheim OM, Ulvik RJ.
Biomarker discovery in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis.
NUBIN - Neuro Unit Biomarkers for Inflammation and Neurodegeneration, The Netherlands, Amsterdam, Aug 2008

Kroksveen, AC., Berle, M., Rajalahti, T., Kvalheim, OM., Arneberg, R., Myhr, KM., Vedeler, C., Ulvik, RJ and Berven, FS
Evaluation Of Different Molecular Weight Cut-Off Filters And Pre-Analytical Factors For Biomarker Discovery In CSF
GOT Summit 2008, USA, Boston May 2008

T Smedal, KM Myhr, O Gjelsvik, B Gjelsvik, A Beiske, SB Glad, AB R Skår, KA Huser, JH Aarseth, LI Strand
Klimaets innvirkning på effekt av treningsopphold med fokus på fysioterapi ved MS
Nerveimpuls 2008;1

Haugstad R, Oma E, Aarland E, Hammervoll K, Nesse H
Kartlegging av smerte, en utfordring for sykepleiere
Sykepleiekongressen 2008; Trondheim sept. 2008

Haugstad et al.
Hvorfor kutter MS-pasienter medisinene - store forskjeller etter 10 år med immun-behandling
MS bladet 2008;4

Haugstad et al.
Sykepleierprosjekt om motivasjonsfaktorer ved bruk av immunmodulerende behandling ved MS
Nerveimpuls 2008;2

Haugstad R, Oma E, Aarland E, Hammervoll K, Nesse H
Kartlegging av smerte, en utfordring for sykepleiere
Sykepleiesymposiet i Helse Bergen; Bergen nov 2008

Gavasso Sonia
Flow Cytometry and cell activation
Methods in Molecular Biology 2009;514:35-46

Rajalahti T, Arneberg R, Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Myhr KM, Vedeler CA, Ulvik RJ, Kvalheim OM
Biomarker discovery from mass spectral profiles: A combined proteomics and multivariate analysis
19th Helsinki drug research; June 2008

Kvalheim OM, T Rajalahti, R Arneberg et al.
Proteomikk, biomarkører og kjemometri
20. Norske Kjemometrisymposium, Voss, mars 2008

Kvalheim OM, T Rajalahti, R Arneberg et al.
Spectral profiling and biomarker selection in metabolomics and diabetes and multiple sclerosis
Recent progress in chemical fingerprint-bioactivity analysis techniques of Chinse medicine; Hong Kong Oct. 2008

Skår ABR
Temadager for nydiagnostiserte MS paienter.
MS-nøkkelen 2008

T Smedal
Hardtrening for pasienter med MS
MS.no Juni 2008

T Smedal
Hardtrening for pasienter med MS
Fysioterapeuten 2008;7:17.

Nina Grytten
Over halvparten får depresjoner
MS bladet 2008; 1

Ø Torkildsen
Fet fisk til "MS-mus"
MS bladet 2008; 1

T Riise
Kyssesyke, røyk og vitaminmangel
MS bladet 2008; 1

KM Myhr
Ny MS-behandling på vei
MS bladet 2008; 5

KM Myhr
Bremsemedisiner har ikke effekt
MS bladet 2008;2

T Smedal, KM Myhr, O Gjelsvik, B Gjelsvik, A Beiske, SB Glad, AB R Skår, KA Huser, JH Aarseth, LI Strand
Klimaets innvirkning på effekt av treningsopphold med fokus på fysioterapi ved MS
Institutt for Samfunnsmedisinske fag, UiB, Mai 2008.

P. Sorensen; J. L. Frederiksen; K. Myhr; A. Beiske; S. I. Mellgren; M. Sandberg; I. Elovaara
Nordic trial of methylprednisolone as add-on therapy to interferon-beta for the treatment of relapsing-remitting MS
Nevrodagene, Oslo, 26. Nov. 2008

KM Myhr, JH Aarseth, HF Harbo
Norsk MS register og biobank, status og innvilgede prosjekter
Nevrodagene, Oslo, 26. Nov. 2008

O. Torkildsen; L. Brunborg; A. Milde; K. Myhr; L. Bø
Effekt av ulike dietter i cuprizonmodellen for multippel sklerose.
Nevrodagene, Oslo, 26. Nov. 2008

T Smedal, KM Myhr, O Gjelsvik, B Gjelsvik, A Beiske, SB Glad, AB R Skår, KA Huser, JH Aarseth, LI Strand.
Klimaets innvirkning på effekt av treningsopphold med fokus på fysioterapi ved Multippel Sklerose
Nerveimpuls (Norsk Nevrologisk Sykepleier Tidsskrift); 2008;1

T Smedal, KM Myhr, B Gjelsvik, A Beiske, SB Glad, AB R Skår, KA Huser, JH Aarseth, LI Strand
Gait and balance improved in patients with multiple sclerosis after inpatient physiotherapy
Nevrodagene, Oslo, 24. Nov. 2008

S Gavasso, KM Myhr, BT Gjertsen, C Vedeler
Multiplexed potentiated phospho-STAT profiling in PBMC of RRMS
9th International Congress in Neuroimmunolgy, Fort Worth Texas USA Abstract/Poster Okt. 2008

Tarja Rajalahti, Reidar Arneberg, Frode S. Berven, Kjell-Morten Myhr, Rune J. Ulvik and Olav M. Kvalheim
Biomarker discovery in mass spectral profiles by means of selectivity ratio plot
Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems doi:10.1016/j.chemolab.2008.08.004

Lorentzen AR, Smestad C, Lie BA, Oturai AB, Akesson E, Saarela J, Myhr KM, Vartdal F, Celius EG, Soresen PS, Hillert J, Spurkland A, Harbo HF.
The SH2D2A gene and susceptibility to multiple sclerosis
TISSUE ANTIGENS 2008; 4:S367

Lorentzen AR, Sanchez-Mazas A, Utsi E, Aarskaug T, Flam ST, Myhr KM, Mellgren SI, Thorsby E, Lie BA, Harbo HF
Norwegian Sami differs significantly from other Norwegians in their HLA profile
TISSUE ANTIGENS 2008; 4:S367

Rajalahti T, Arneberg R, Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Myhr KM, Vedeler CA, Ulvik RJ, Kvalheim OM
Biomarker discovery from mass spectral profiles: A combined proteomics and multivariate analysis
EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 2008;34: S27-S27

O. Torkildsen; L. Brunborg; A. Milde; K. Myhr; L. Bø
Fish diet prevents MRI activity, clinical symptoms and demyelination in the cuprizone model
European Charcot Foundation Taormina Italia Nov. 2008

Breij EC, Brink BP, Veerhuis R, van den Berg C, Vloet R, Yan R, Dijkstra CD, van der Valk P, Bø L.
Homogeneity of active demyelinating lesions in patients with established multiple sclerosis.
Multiple Sclerosis 2008; 14 (1 suppl): S: ECTRIMS Monteal Sept. 2008

E. Kooi; L. Bo; J. van Horssen; J. J. Geurts; P. van der Valk
Meningeal inflammation in multiple sclerosis.
Multiple Sclerosis 2008; 14 (1 suppl): S: ECTRIMS Monteal Sept. 2008

E. Kooi; J. van Horssen; M. Witte; S. Amor; L. Bo; C. Dijkstra; P. van der Valk; J. J. Geurts
Extensive myelin deposition in the meninges of patients with multiple sclerosis.
Multiple Sclerosis 2008; 14 (1 suppl): S: ECTRIMS Monteal Sept. 2008

T. Rajalahti; R. Arneberg; F. S. Berven; A. C. Kroksveen; M. Berle; K. Myhr; C. A. Vedeler; R. J. Ulvik; O. M. Kvalheim
Early diagnosis and biomarker discovery from mass spectral profiles: application to multiple sclerosis.
Multiple Sclerosis 2008; 14 (1 suppl): S: ECTRIMS Monteal Sept. 2008

M. Pugliatti; I. Casetta; P. Cossu; R. De Gennaro; J. Drulovic; E. Granieri; T. Holmøy; M. T. Kampman; A. Landtblom; K. Lauer; K. Myhr; T. Pekmezovic; T. Riise; C. Wolfson
Acceptability and cross-cultural feasibility of a self-administered questionnaire on past exposure to putative environmental ris
Multiple Sclerosis 2008; 14 (1 suppl): S: ECTRIMS Monteal Sept. 2008

M. Pugliatti; I. Casetta; P. Cossu; R. De Gennaro; J. Drulovic; E. Granieri; T. Holmøy; M. T. Kampman; A. Landtblom; K. Lauer; K. Myhr; T. Pekmezovic; T. Riise; C. Wolfson
An international case-control study of risk factors for multiple sclerosis.
Multiple Sclerosis 2008; 14 (1 suppl): S: ECTRIMS Monteal Sept. 2008

M. A. Rocca; G. Comi; A. Carra; F. Fazekas; P. Rieckmann; O. Bajenaru; J. Hillert; I. Elovaara; C. Young; D. Wynn; J. King; C. Lubetzki; H. P. Hartung; K. Myhr; X. Montalban; S. Komoly; M. Filippi
Treatment with glatiramer acetate reduces T1 and T2-weighted magnetic resonance imaging activity in patients with clinically iso
Multiple Sclerosis 2008; 14 (1 suppl): S: ECTRIMS Monteal Sept. 2008

J. Erälinna; J. Hillert; K. Myhr; C. Madsen; T. Petersen
A multicenter, open label, non-comparative trial investigating the recovering of IFN-beta efficacy in breakthrough relapsing–rem
Multiple Sclerosis 2008; 14 (1 suppl): S: ECTRIMS Monteal Sept. 2008

T. Smedal ; K. Myhr; B. Gjelsvik;A. Beiske; S. B. Glad; A. R. Skår; K. Huser; J. H. Aarseth; L. I. Strand
Gait and balance improved in patients with multiple sclerosis after inpatient physiotherapy.
Multiple Sclerosis 2008; 14 (1 suppl): S: ECTRIMS Monteal Sept. 2008

G. Comi; A. Carrá; F. Fazekas; P. Rieckmann; O. Bajenaru; J. Hillert; I. Elovaara; C. Young; D. Wynn; J. King; C. Lubetzki; H. Hartung; K. Myhr; X. Montalban; S. Komoly; M. Filippi
Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolat
Multiple Sclerosis 2008; 14 (1 suppl): S: ECTRIMS Monteal Sept. 2008

O. Torkildsen; L. Brunborg; A. Milde; K. Myhr; L. Bø
Fish diet prevents impaired mobility in the murine cuprizone model for multiple sclerosis.
Multiple Sclerosis 2008; 14 (1 suppl): S: ECTRIMS Monteal Sept. 2008

P. Sorensen; J. L. Frederiksen; K. Myhr; A. Beiske; S. I. Mellgren; M. Sandberg; I. Elovaara
Nordic trial of methylprednisolone as add-on therapy to interferon-beta for the treatment of relapsing-remitting MS
Multiple Sclerosis 2008; 14 (1 suppl): S: ECTRIMS Monteal Sept. 2008

3 doktorgrader er avlagt i 2008

Milka Satinovic
Omlegging av livskurs : en grunnleggende prosess i et godt liv med multippel sklerose
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Eva Gjengedal/H. Nyland

Nina A. Grytten Torkildsen
Multiple sclerosis in Western Norway. incidence, prevalence, survival and «the lived experience».
Disputert: Mai 2008
Hovedveileder: Per Måseide / KM Myhr

Julie dahl
Multiple sclerosis and pregnancy : pregnancy, delivery and birth outcome in woman with multiple sclerosis
Disputert: September 2008
Hovedveileder: Kjell-Morten Myhr

48 forskningsprosjekt i 2008

Torkildsen Ø, Helse Bergen HF
EBV infeksjon i hjernevev fra MS pasienter
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Smedal T, Helse Bergen HF
Fatigue ved MS
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Wergeland S, Helse Bergen HF
Identifisering og kvantifisering av demyelinisering og remyelinisering ved MRI i cuprizon modell for demyelinisering
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Myhr KM, Helse Bergen HF
Effekt, sikkerhet og tolerabilitet av Nerispirdine behandling ved multippel sklerose
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Myhr KM, Helse Bergen HF
Per oral kladribin til pasienter med første klinisk episode forenlig med MS

Prosjektperiode: 2008 - 2013

Myhr KM, Helse Bergen HF
Preklinisk fysisk og kognitiv funksjon ved multippel sklerose
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Skår ABR, Helse Bergen HF
Rehabilitering ved MS - gruppeerfaringer ved behandlingsopphold
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Telsted W, Helse Førde HF
Multippel sklerose i Sogn og Fjordane
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Riise T, Universitetet i Bergen
Miljø risiko faktorer ved MS – internasjonal kasus-kontroll undersøkelse.
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Torkildsen Ø, Helse Bergen HF
Immunpatologi ved cuprizone modell for demyelinisering
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Haugstad R, Nasjonal institusjon
Motivasjonsfaktorer hos personer med Multippel sklerose i forhold til immunmodulerende behandling.
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Torkildsen Ø, Helse Bergen HF
Effects of dietary intervention in the cuprizone model for demyelination.
Prosjektperiode: 2007 - 2012

Torkildsen Ø, Helse Bergen HF
Rakitt og multippel sklerose
Prosjektperiode: 2007 - 2008

Torkildsen Ø, Helse Bergen HF
Epstein-Barr virus reaktivering og MS
Prosjektperiode: 2007 - 2008

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

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

Berven F, Helse Bergen HF
NOGO-A - a biomarkers in multiple sclerosisBiomarkers in MS
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Gavasso S, Helse Bergen HF
Intracellulær signaløverføri ved nøytraliserende antistoffer mot interferon-beta behandling ved MS
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Kampman M, Nasjonal institusjon
Kjønnsratio og MS
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Lund C, Nasjonal institusjon
Kombinasjonsbehandling med Minocycline og interferon-beta ved RRMS
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Edland A, Nasjonal institusjon
Kombinasjonsbehandling med Simvastatin og interferon-beta ved RRMS
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Myhr KM, Helse Bergen HF
Tysabri Observasjon Program TOP observasjonsstudie for økt kunnskap om sikkerhet og langtidseffekt ved Tysabri behandling ved MS
Prosjektperiode: 2007 - 2016

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

Smedal T, Helse Bergen HF
Klimaets innvirkning på effect av fysioterapi ved multippel sklerose
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Svendsen B, Nasjonal institusjon
Helseøkonomi ved immunmodulerende behandling ved MS
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Myhr KM, Helse Bergen HF
Norsk multippel sklerose register og biobank
Prosjektperiode: 2006 - 2010

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

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

Myhr KM, Helse Bergen HF
Sykdomsspesifikke markører ved multippel sklerose for tidlig diagnostikk og evaluering av prognose og behandlingsrespons.
Prosjektperiode: 2006 - 2011

Gavasso S, Universitetet i Bergen
Intracellulær signaløverføring i leukocytter i immunrespons ved MS
Prosjektperiode: 2006 - 2011

Aarseth J, Helse Bergen HF
Er risiko for multippel sklerose forbundet med fødselsmåned
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Myhr KM, Helse Bergen HF
Adhesjonsmolekyl antagonist (Firategrast) behandling ved attakkvis multippel sklerose
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Berven F, Helse Bergen HF
Karakterisering av cerebrospinal væske ved hjelp av proteomikk analyser
Prosjektperiode: 2005 - 2011

Dahl J, Helse Bergen HF
Hvordan påvirkes graviditet, fødsel og det nyfødte barn av MS sykdom hos mor?
Prosjektperiode: 2005 - 2008

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

Bø L, Helse Bergen HF
Sammenlikning av glatirameracetat og interferon beta behandling ved attakkvis MS
Prosjektperiode: 2005 - 2010

KM Myhr, Helse Bergen HF
Glatirameracetate (Copacone) behandling til pasienter med første klinisk episode forenlig med MS (PreCise)
Prosjektperiode: 2005 - 2012

Myhr KM, Helse Bergen HF
Omega-3 fatty acids in multiple sclerosis (OFAMS)
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Celius EG, Nasjonal institusjon
Methylprednisolon kombinert med interferon-beta in RRMS (MECOMBIN)
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Mellegren SI, Nasjonal institusjon
Nordic Trial of Oral Methylprednisolone as add-on Therapy to Interferon-beta for the Treatment of RRMS
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Svendsen B, Nasjonal institusjon
Helseøkonomiske studier ved multippel sklerose
Prosjektperiode: 2003 - 2010

Dahl OP, Nasjonal institusjon
Epidemiologisk og klinisk kartlegging av MS i Nord-Trøndelag
Prosjektperiode: 2003 - 2010

Glad SB, Helse Bergen HF
SYKDOMSFORLØP OG PROGNOSE VED MULTIPPEL SKLEROSE
Prosjektperiode: 2003 - 2010

Myhr KM, Nasjonal institusjon
Recovering of IFNB efficacy in breakthrough RRMS patients with NAB to IFNB (RECOVER)
Prosjektperiode: 2003 - 2009

Beiske AG, Nasjonal institusjon
Non-motoriske symptomer ved multippel sklerose
Prosjektperiode: 2002 - 2009

Risberg G, Nasjonal institusjon
MS epidemiologi i Oppland
Prosjektperiode: 2002 - 2010

Myhr KM, Helse Bergen HF
BENEFIT Extension Study – observasjonsstudie ved tidlig interferon beta behandling ved MS
Prosjektperiode: 2002 - 2010

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

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Norsk MS Register og Biobank, 2001

- Biobank
  - Norsk MS Register og Biobank, 2007

- Faglige retningslinjer
  - Basic and escalating immunomodulatory treatments in MS: Current therapeutic recommendations. Europeiske terapi anbefalinger, 2008
  - Diagnose kriterier ved MS - revidert diagnose kort, 2007
  - Anbefalinger ved natalizumab (Tysabri®) behandling, 2007
  - Nasjonal analysetilbud for nøytraliserende antistoffer mot natalizumab, 2007
  - Nasjonal analysetilbud for nøytraliserende antistoffer mot interferon-beta, 2006
  - Guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: EFNS task force on treatment of MS relapses, 2005
  - Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in MS, 2005
  - Nye diagnose kriterier for multippel sklerose, 2003
  - Bruk av MR i diagnostikk av multippel sklerose, 2003
  - Utredning og behandling av multippel sklerose, 2000

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - MS skole, Bergen 12. september 2008, Kurs
  - MS skole, Bergen 28. mars 2008, Kurs
  - MS dagen Oslo 27. august 2008, Konferanse
  - MS konferansen Oslo 4. april 2008, Konferanse
  - MS konferansen Stavanger 22. mai 2008, Konferanse
  - Hjerneuken 2008 - Bergen 11. mars 2008, Seminar
  - Immunologien dag, Bergen 30. april 2008, Seminar
  - Kveldsseminar MS foreningen i Bergen, 14. oktober 2008, Seminar

- Kommunehelsetjenesten
  - Hjemmesykepleien Fana bydel, 11. november 2008, Seminar
  - Hjemmesykepleien Stord, 5. mai 2008, Seminar
  - MS seminar Midtbygda sykehjem - unge uføre. Bergen 22.oktober 2008, Seminar
  - MS temadag - kommunehelsetjenesten, Bergen 15. mai 2008, Seminar

- Spesialisthelsetjenesten
  - Nordisk MS kurs for nevrologer, Gøteborg 13.-14. februar 2008, Kurs
  - Obligatorisk kurs i Nevroimmunologi, UiB, Bergen 14-15. oktober 2008, Kurs
  - Kveldsseminar Kristiansand, 3. desember 2008, Seminar
  - Kveldsseminar, Kysthospitalet Stavern 4. september 2008, Seminar
  - Nordisk Natalizumab seminar (Biogen) København 10. oktober 2008 , Seminar
  - Norsk MS register og Biobank, Oslo 25. Nov 2008, Seminar

- Helsepersonell
  - MS konferansen Oslo 4. april 2008, Konferanse
  - MS konferansen Stavanger 22. mai 2008, Konferanse

Utdanning av helsepersonell
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 16 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 dager
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 6 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 8 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 57 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Svein Ivar Mellgren (svein.ivar.mellgren@uit.no), Helse Nord RHF
Harald Hovdal (Harald.Hovdal@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Christian Lund (Christian.Lund@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Elisabeth Gulowsen Celius (ElisabethGulowsen.Celius@ulleval.no), Helse Sør-Øst RHF
Elise Tandberg (eta@sus.no), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB5:

Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi

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

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

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

www.nephro.no/

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

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

Videre har vi vist at det er en klar sammenheng mellom en spesiell type nyresykdom (membranøs glomerulonefritt) og kreft av ulike slag. Denne sammenhengen holder seg utover tidspunktet da man oppdager sykdommen og ser ut til å vare i mer enn 15 år. Dette taler for at det er felles mekanismer som framkaller sykdommen og at kreft som sådan ikke er årsak til sykdommen. I tillegg ser det ut til at disse pasientene ser ut til å død av hjertekarsykdommer i langt større grad enn nyresvikt
Leif Bostad, Einar Svarstad og en gruppe fra Trondheim vil videre arbeide med hvordan prognose ved SLE glomerulonefritt er i Norge. Dette er et meget stort prosjekt som vil bli tidkrevende, men av stor vitenskapelig betydning.

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

Følgende forskere arbeider ved registeret: Cand med Bjørneklett (nyresykdom og kreft), dr. med Bjørn Egil Vikse, postdoc (Nyresykdom og preeclampsi), Cand med Miriam Sandvik Nyresykdom og cardovasculære lidelser, Cand med Camilla Tøndel: Nyresykdom ved Fabry. Leif Bostad/ Einar Svarstad: SLE og Fabrys sykdom.

Evaluering
Arbeidet innenfor registeret/ kompetansesenteret er et unikt instrument til studier av prognosen ved nyresykdommer. Bemanningen er imidlertid altfor lav og vi har for få resurser. Det er stort behov for digitalisering av biopsiene slik at de kan bevares og man hindrer avblekning og dermed sparer vev som kan bli benyttet i andresammenhenger. Registeret/kompetansesenteret er godkjent som biobank og vi vil prøve å få i gang gen analyser på vev og blod fra disse pasientene. Dette ville være et svært

stor steg framover, men er resurs avhengig. Skal vi komme videre i dette arbeidet må betydeligere resurser tilføres.

Vi har kun en tekniker som utfører arbeid på histologisk lab. I tillegg har vi en sekretær som lønnes av Medisinsk avdeling og gjør også annet arbeid ved siden av. På legesiden har Leif Bostad ansvar for det patologisk anatomiske arbeidet med støtte av Sabine Leh. Administrativt ledes Registeret av Bjarne M. Iversen som kontroller alle kliniske data og fyller ut alle kliniske data fra HUS. Konsesjon fra datatilsynet er søkt fornyet, men svar forligger ikke.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 2,00

Registeret behandler ikke pasienter, men registrerer de som har tatt nyrebiopsi. Antall fra Sør-Øst Norge var i fjor 295, Vest Norge var 134, Midt-Norge 75 og Nord-Norge 22.

Ca 50 % av nyreprøvene fra disse pasienten diagnostiseres primært ved Det Norske Nyrebiopsiregisteret, resten av virksomheten er klassifikasjonvirksomhet
Det drives fra klinisk side en del klinisk veileding i behandling av disse pasientene, antall ca 50 og vi vil bygge ut telemedisin for deler av landet.

ICD-10 koder: N0-N29,M 31-M 34,E24

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Tøndel Camilla, Bostad Leif, Hirth Asle, Svarstad Einar
Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria.
Am J Kidney Dis 2008 May;51(5):767-76. Epub 2008 mar 20
PMID: 18436087

Tøndel Camilla, Bostad Leif, Laegreid Liv Marie, Houge Gunnar, Svarstad Einar
Prominence of glomerular and vascular changes in renal biopsies in children and adolescents with Fabry disease and microalbuminuria.
Clin Ther 2008;30 Suppl B():S42.
PMID: 18395135

Hallan Stein Ivar, Vikse Bjørn Egil
Relationship between chronic kidney disease prevalence and end-stage renal disease risk.
Curr Opin Nephrol Hypertens 2008 May;17(3):286-91.
PMID: 18408480

Vikse Bjørn Egil, Irgens Lorentz M, Leivestad Torbjørn, Hallan Stein, Iversen Bjarne M
Low birth weight increases risk for end-stage renal disease.
J Am Soc Nephrol 2008 Jan;19(1):151-7. Epub 2007 des 5
PMID: 18057216

Vikse Bjørn Egil, Irgens Lorentz M, Leivestad Torbjørn, Skjaerven Rolv, Iversen Bjarne M
Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease.
N Engl J Med 2008 Aug;359(8):800-9.
PMID: 18716297

6 forskningsprosjekt i 2008

Einar Svarstad, Leif Bostad, Helse Bergen HF
SLE i Norge
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Bjørn Egil Vikse, Helse Bergen HF
Mekanismer i utvikling av preeclampsi
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Bjørn Egil Vikse, Helse Bergen HF
Preclampsi og hjertesykdom
Prosjektperiode: 2007 - 2010

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

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

Bjarne M.Iversen, Helse Bergen HF
Prognose ved nefrotisk syndrom
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Det Norske Nyrebiopsiregister/Nasjonal kompetansesenter i nefropatologi, 1988

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Helsepersonell
  - Nefrologer i Norge, Nettmøte

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 50 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Anders Hartmann (Anders.hartmann@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Bjarne M.Iversen (Bjarne.Iversen@med.uib.no), Helse Vest RHF
Leif Bostad (Leif.Bostad@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

Rapporten er forelagt og godkjent av referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB6:

Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)

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

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

www.napos.no

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Pasientbehandling og oppfølging av pasienter
NAPOS gir råd angående diagnostikk og behandling av porfyri til helsearbeidere og pasienter. 1113 rutineprøver fra 834 ulike pasienter, samt 45 prosjektprøver er analysert. 3226 biokjemiske og 58 genetiske analyser er utført. 51 nye pasienter fikk porfyridiagnose (39 PCT, 8 AIP, 3 EPP, 1 HCP). 14 ulike mutasjoner ble funnet. Det er utført 63 genetiske veiledningssamtaler og 6 polikliniske konsultasjoner i 2008.

Utdanning av helsepersonell
NAPOS arrangerte et to-dagers etterutdanningskurs for leger om porfyrisykdommer (godkjent av Den norske Lægeforening). NAPOS har løpende kontakt med helsepersonell over hele landet både per telefon, e-post og brev, vedrørende alt fra diagnostikk til behandling. Nettsiden www.napos.no, som holdes oppdatert med informasjon og rutineskriv for leger og helsepersonell, hadde 11748 treff i 2008 (i gjennomsnitt 32 treff/dag). Det ble også etablert en nyhetstjeneste per e-post til leger og annet helsepersonell. NAPOS holdt foredrag for ulike grupper av helsepersonell i 2008. Totalt hadde NAPOS 13 timer undervisning for helsepersonell i 2008.

Forskning
I 2008 ble tre vitenskapelige artikler publisert, samt to rapporter i EPNET prosjektet (EU prosjekt). To dr. gradskandidater, 1 mastergradskandidat og 1 medisinstudent (forskerlinjen) er tilknyttet NAPOS. FoU knyttes til porfyriregisteret, diagnostikk, studier av retikulocytter og hemesyntese, epidemiologisk forskning, psykososiale aspekter ved porfyri, lysbeskyttelse, medikamentutprøving og medikamentdatabasen. Ekstern støtte: 54.000 kr (midler til kvalitetsregister fra Helse Vest). NAPOS sitter i styringsgruppen for den europeiske organisasjonen European Porphyria Initiative (EPI) og deltok på ett styringsgruppemøte i EPI i 2008. NAPOS er også med i et felles europeisk EU-prosjekt (EPNET) som skal (a) kartlegge forekomst av porfyri i Europa, (b) innhente data om behandling av porfyrisykdom i Europa, (c) undersøke hvilke medikamenter som kan være skadelige for personer med akutt porfyri og (d) etablere et nettverk av spesialistlaboratoriesentre som skal få tilsendt kvalitetskontrollmateriale. NAPOS leder punkt ”c” og “d”. Over 20 land er involvert og NAPOS deltok på to styringsgruppemøter for EPNET-prosjektet i 2008. I 2008 hadde vi de to første utsendingene av kvalitetskontrollmateriale til over 20 ulike laboratorier i Europa. I medikamentdelen av EPNET prosjektet ble det validert 550 innkomne legemiddelrapporter, samt utviklet websider for mottak av online rapporter. Medikamentdatabasen ble også oppdatert bl.a. med nye ATC-koder og det ble opprettet en egen e-postkonto (drugs.porphyria@helse-bergen.no) for legemiddelspørsmål fra brukere av databasen. NAPOS deltar i SINTEFs prosjekt for å kartlegge hyppighet og tilbud til personer med sjeldne diagnoser, bla porfyri.

Undervisning og opplæring av pasienter og pårørende
NAPOS besvarer spørsmål fra pasienter og gir støtte i forbindelse med sykehusinnleggelse og medisinbruk. Vi lager brosjyrer og ID-kort til pasienter, og spesifikk pasientinformasjon ligger på NAPOS sin nettside. Nettsiden ble i 2008 utvidet med en egen side med spørsmål og svar. Det ble også etablert en nyhetstjeneste per e-post til pasienter. NAPOS samarbeider med pasientforeningene, og det ble arrangert et samarbeidsmøte mellom NAPOS og Norsk porfyriforening (NPF) i 2008. En representant fra NAPOS deltok på årsmøtet til Porfyriforeningen i Nordland. NAPOS bidro med et innlegg i NPF sitt medlemsblad "Porfyrinytt". I oktober 2008 arrangerte vi et to-dagers kurs om kutane porfyrier for pasienter og pårørende jevnt fordelt fra hele landet. I alt 137 deltakere deltok på kurset som ble holdt på Solstrand Hotel & Bad utenfor Bergen. Kurset omhandlet bl.a. forebygging, symptomer, behandling, genetisk veiledning og porfyriforskning. NAPOS hadde totalt 10 timer undervisning for pasienter og pårørende i 2008.

Evaluering
I 2008 er det diagnostisert 51 nye pasienter med porfyri hvilket er litt mer enn i 2007, men lavere enn for årene før (ca. 70 - 100). Dette kan tyde på at vi nå begynner å få kartlagt antall pasienter med porfyri i Norge. Pga. ressurstilførsel ble det i 2008 tilsatt sekretær og kunnskapskoordinator i hel stilling samt farmasøyt i 50 % stilling. Kurs for ca. 150 pasienter og pårørende ble arrangert og er en viktig del av NAPOS sin profil. NAPOS er med i styringsgruppen for European Porphyria Network (EPNET) som er et EU finansiert prosjekt som omfatter 20 porfyrisentre i Europa. NAPOS har ansvar for 2 av 4 hovedprosjekter i EPNET. NAPOS deltar også i styringsgruppen for European Porphyria Initiative (EPI). Porfyriregisteret øker i omfang og vil bli brukt for å bedre pasientbehandling og til forskning. Tilførsel av stillinger vil i stor grad bli brukt til å bedre kommunikasjon og informasjon til pasienter og helsepersonell samt til å øke forskningsaktiviteten.

NAPOS har en bemanning knyttet til ulike funksjoner. Vi har de siste to årene fått en etterlengtet vekst i vårt budsjett og har dermed hatt mulighet for å ansette nødvendig personell. Vi har to spesialkonsulenter som arbeider med register, EU prosjekt, biobank etc, en genetisk veileder, en kunnskapskoordinator med ansvar for websider samt informasjon overfor pasienter og pårørende. NAPOS har to farmasøyter som arbeider med å klassifisere medikamenter som kan brukes / ikke brukes av pasienter med porfyri - disse jobber også med EU prosjekt. Vi har en ubesatt overlegestilling pga. manglende legehjemmel. Det er viktig å få denne besatt i kommende år.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 6,69

NAPOS har i 2008 utført 63 genetiske veiledningssamtaler med pasienter fra hele landet. 22 av disse samtalene medførte reising. Vi har i tillegg hatt en del polikliniske pasienter fra hele landet til konsultasjon.

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

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008
Elder George H, Sandberg Sverre
Identifying acute porphyria in patients with acute polyneuropathy or encephalopathy.
Nat Clin Pract Neurol 2008 Dec;4(12):648-9. Epub 2008 nov 11
PMID: 19002132

Fevang Sheila A M, Kroon Susanne, Skadberg Øyvind
Pseudoporphyria or porphyria cutanea tarda? Diagnostic and treatment difficulties.
Acta Derm Venereol 2008;88(4):426-7.
PMID: 18709330

Wahlin Staffan, Srikanthan Nirthiga, Hamre Børge, Harper Pauline, Brun Atle
Protection from phototoxic injury during surgery and endoscopy in erythropoietic protoporphyria.
Liver Transpl 2008 Sep;14(9):1340-6.
PMID: 18756472

3 forskningspublikasjoner i 2008
Villanger JH, Sandberg S

EU-prosjekt: EPNET EQAS 1/08 resultatrapporter – interne rapporter sendt til 19 ulike laboratorier i Europa
Internt i EPNET

Villanger JH, Sandberg S
EU-prosjekt: EPI/EPNET aktivitetsrapporter for 2006 - interne rapporter sendt til 30 ulike laboratorier i Europa
Internt i EPI/EPNET

Andersson C, Peterson J, Anderson K, Deybach JC, Kauppinen R, Skadberg Ø, Andersson D, Bonkovsky H, Fogh J, Rejkjaer L
Randomized clinical trial of recombinant human porphobilinogen deaminase (rhPBGD) in acute attacks of porphyria
Porphyrins and Porphyrias Congress, Rotterdam 2007 (ikke rapportert i 2007)

12 forskningsprosjekt i 2008

Atle Brun, Sverre Sandberg, Nirthiga Vivekanathan, Universitetet i Bergen
Erytropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av lysbeskyttende film til bruk i dagliglivet
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Janice Andersen, Helse Bergen HF
Psykososiale aspekter ved latent eller manifest AIP diagnose hos barn og unge
Prosjektperiode: 2008 - 2011

Jørild Haugen Villanger, Sverre Sandberg, Helse Bergen HF
Porfyrier i Norge
Prosjektperiode: 2008 - 2010

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

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

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

Atle Brun, Helse Bergen HF
Protection from phototoxic injury in Erythropoietic Protoporphyria
Prosjektperiode: 2006 - 2011

Aasne Karine Aarsand, Helse Bergen HF
The excretion of porphyrins and porphyrin precursors in acute attacks of acute intermittent porphyria (AIP)
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Lisbeth Grut, Nasjonal institusjon
Sjeldne funksjonshemninger i Norge
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Atle Brun, Sverre Sandberg, Nirthiga Vivekanathan, Universitetet i Bergen
Erytropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter
Prosjektperiode: 2005 - 2011

Atle Brun, Erik Pomp, Helse Bergen HF
Legemidler og akutte porfyrier: en internasjonal nettbasert legemiddeldatabase
Prosjektperiode: 2003 - 2018

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

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
  - Nasjonalt porfyriregister, 2002

- Biobank
  - Erytropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter, 2007
  - Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin hos friske, 2004
  - Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri, 2002
  - Utskillelse av porfyrinforstadier og porfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri, 2002
  - Biobank for Nasjonalt porfyriregister, 2002

- Faglige retningslinjer

• Det er utarbeidet faglige retningslinjer som finnes på www.napos.no og www.porphyria-europe.com, 2000

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

• Pasienter og pårørende
- • Brukermedvirkningskurs Helsedirektoratet, Kurs
- • Porfyrikurs på Solstrand Hotel & Bad høsten 2008 for pasienter fra hele landet (137 deltakere, 9,5 timer undervisning), Kurs
- • Foredrag på årsmøte Porfyriforeningen i Nordland, Seminar
- • "Med sollyset som fiende" - innlegg i ”Porfyrinytt”, medlemsblad for Norsk Porfyriforening, Veiledningsmateriell
- • EPP og mangel på vitamin D – nyhetssak www.napos.no (juni 2008), Veiledningsmateriell
- • Informasjon om spesialsolkrem for EPP-pasienter, Veiledningsmateriell
- • Lysbeskyttende spesialfilm – oppdatert informasjon på www.napos.no (desember 2008), Veiledningsmateriell
- • NAPOSten - Nyhetsbrev fra Nasjonalt porfyriregister, Veiledningsmateriell
- • Nyhetstjeneste per e-post til pasienter, Veiledningsmateriell
- • Nytt regelverk - tannbehandling og porfyri - nyhetssak www.napos.no (september 2008), Veiledningsmateriell
- • Operasjonslys og EPP - nyhetssak www.napos.no (desember 2008), Veiledningsmateriell
- • Spørsmål og svar - ny nettressurs på www.napos.no, Veiledningsmateriell

• Kommunehelsetjenesten
- • Samarbeidsdag med habiliteringstjenesten Helse Sør-Øst og sjeldensentrene, Frambu: Poster og muntlig presentasjon av NAPOS, Seminar

• Spesialisthelsetjenesten
- • Fagdag for genetiske veiledere UiB: Foredrag "Genetisk veiledning ved akutt porfyri", Seminar
- • FoU-dag for Kompetansesentre for sjeldne funksjonshemminger, UNN: "Presentasjon av utvalgte forskningsprosjekter ved NAPOS", Seminar
- • Internundervisning for sykepleiere ved medisinsk poliklinikk, HUS - Forelesning om akutt porfyri, Seminar
- • Internundervisning, Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Seminar

• Helsepersonell
- • Foredrag, EPNET møte i Madrid: "Laboratory services and EQA scheme", Seminar
- • Foredrag, EPNET-møte i Madrid: "Drug reporting in acute porphyria: The newly developed online drug reporting system", Seminar
- • Nyhetstjeneste per e-post til leger og annet helsepersonell, Veiledningsmateriell
- • Nytt rekvisisjonsskjema for innsending av prøver, Veiledningsmateriell
- • Oppdaterte rutiner for sykehusbehandling av akutte porfyrianfall, Veiledningsmateriell
- • Opprettet e-postkonto drugs.porphyria@helse-bergen.no for legemiddelspørsmål fra brukere av medikamentdatabasen , Veiledningsmateriell

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 2 timer
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 11 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Geir Tollåli (geir.tollali@nordlandssykehuset.no), Helse Nord RHF
Per Anders Nygaard (per.anders.nygaard@rana.kommune.no), Helse Nord RHF
Arne Sandvik (arne.sandvik@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF
Jørgen Rønnevig (jorgen.rikard.ronnevig@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Jostein Lotsberg (jostein.lotsberg@sthf.no), Helse Sør-Øst RHF
Arne Hjemmen (naah@online.no), Helse Sør-Øst RHF
Wivi-Ann Westgård (porfyri@kebas.no), Helse Sør-Øst RHF
Sverre Sandberg (sverre.sandberg@isf.uib.no), Helse Vest RHF
Aasne K. Aarsand (aasne.aarsand@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Torunn Fiskerstrand (torunn.fiskerstrand@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB7:

Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer

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

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

- **aktiv forskningsvirksomhet**
- **å utvikle og videreføre samarbeid med faglige miljøer i Sør**
- **kurs og undervisning for leger, studenter og andre helsearbeidere nasjonalt, internasjonalt og lokalt**
- **egen nettside med medisinsk informasjon til helsearbeidere og allmennheten**
- **råd til leger lokalt og nasjonalt om utredning og behandling av pasienter med tropemedisinske tilstander**
- **ukentlig reisepoliklinikk**
- **medlemskap i Europeisk nettverk for rapportering og kartlegging av importerte infeksjonssykdommer i Europa (TropNetEurope)**
- **faglig ansvar for parasittologisk laboratorium ved HUS**
- **eget bibliotek**

www.helse-bergen.no/avd/tropemedisin/

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Pasientbehandling: Kompetansesenteret gir råd om utredning og behandling av ca 300 pasienter årlig. Kompetansesenteret er faglig leder for reisepoliklinikk med forebyggende reisemedisinsk rådgivning til ca 500 reisende årlig.

Utdanning av helsepersonell: Samarbeid med Muhimbili hospital i Dar es Salaam om styrking av spesialistutdanningen for leger i Tanzania støttet av midler fra NORAD videreføres. Det første 10 vekttalls semester i global helse med utplassering ved sykehus i India og Botswana er vellykket gjennomført. Forsknings- og undervisningssamarbeid med det internasjonalt anerkjente sykehuset Christian Medical College (CMC) i Sør-India videreføres. Tropesenteret arrangerte i samarbeid med CMC videre- og etterutdanningskurs i tropemedisin og parasittologi for norske og indiske leger ved dette sykehuset i 2007 og 2008, og kurset fikk meget god evaluering av deltakere og observatører fra Norsk forening for infeksjonsmedisin og spesialistkomiteen. Samarbeidet og samhandlingen oppfattes som en styrking både av kompetansen til Kompetansesenteret i Bergen, og som et uvurderlig tilbud til norske leger som får kjennskap til tropesykdommer i et endemisk område. Det har også vært avholdt obligatorisk kurs i tropemedisin i Bergen.

Forskning:

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

Evaluering

Vår evaluering av virksomheten er at det drives aktiv forskning og undervisning som er relevant og viktig. Importerte infeksjonssykdommer er sjeldne i Norge, og det er nødvendig at kunnskap om disse sykdommene opprettholdes ved aktiv virksomhet ved kompetansesenteret. Spesielt ser vi det slik at

det aktive samarbeidet innenfor forskning og undervisning med land i Sør, som er videreført og styrket i 2008, er viktig for å inneha kompetanse innenfor sykdommer som ikke er endemisk i Norge.

Leder av kompetansesenteret som også er overlege ved infeksjonsseksjonen, har hatt 40 % stilling ved Tropesenteret, diverse forskning og undervisning i tillegg til å besvare alle henvendelser til tropesenteret. Molekylærbiologen som driver metodeutvikling har 100 % stilling, men mye av hennes tid har gått til rutinearbeid ved parasittlaben som har eget budsjett og drives av medisinsk avdeling. Det hadde vært ønskelig med midler til økt aktivitet innenfor utvikling av molekylærbilogiske metoder; PCR for giardia og malaria er under utvikling, for penumocystis jiroveci allerede innført.

Det var i 2008 midler til en PhD kandidat i 10 % bistilling innenfor giardia forskning, det er ønskelig med økt aktivitet og økte midler til forskning, da Kompetansesenteret allerede har en meget god produksjon av vitenskapelige arbeider og prosjekter som vi ønsker å videreføre.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 2,00

Behandlede pasienter:
Helse Vest RHF: 280

Nyhenviste pasienter
Helse Sør-Øst RHF: 5
Helse Midt-Norge RHF: 5
Helse Midt-Norge RHF: 5

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

16 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Blomberg Bjørn
[Antimicrobial resistance in developing countries]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Nov;128(21):2462-6.
PMID: 19096470

Lagging Martin, Langeland Nina, Pedersen Court, Färkkilä Martti, Buhl Mads Rauning, Mørch Kristine, Dhillon Amar P, Alsiö Asa, Hellstrand Kristoffer, Westin Johan, Christensen Peer, Leutscher Peter, Norkrans Gunnar, NORDynamIC Study Group
Weight-adjusted dosing of ribavirin and importance of hepatitis C virus RNA below 1000 IU/mL by day 7 in short-term peginterferon therapy for chronic genotype 2/3 hepatitis C virus infection.
Hepatology 2008 Aug;48(2):695.
PMID: 18666232

Lagging Martin, Langeland Nina, Pedersen Court, Färkkilä Martti, Buhl Mads Rauning, Mørch Kristine, Dhillon Amar P, Alsiö Asa, Hellstrand Kristoffer, Westin Johan, Norkrans Gunnar, NORDynamIC Study Group
Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection.
Hepatology 2008 Jun;47(6):1837-45.
PMID: 18454508

Asjö Birgitta, Langeland Nina
[Drug resistance in HIV infection]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Nov;128(22):2593-6.
PMID: 19023373

Winje Brita Askeland, Mannsåker Turid, Langeland Nina, Heldal Einar
[Drug resistance in tuberculosis]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Nov;128(22):2588-92.
PMID: 19023372

Winje Brita Askeland, Oftung Fredrik, Korsvold Gro Ellen, Mannsåker Turid, Ly Ingvild Nesthus, Harstad Ingunn, Dyrhol-Riise Anne Margarita, Heldal Einar
School based screening for tuberculosis infection in Norway: comparison of positive tuberculin skin test with interferon-gamma release assay.
BMC Infect Dis 2008;8():140. Epub 2008 okt 17
PMID: 18928541

Baba Kamaldeen, Sørnes Steinar, Hoosen Anwar A, Lekabe Jacob M, Mpe Mathew J, Langeland Nina, Dyrhol-Riise Anne M
Evaluation of immune responses in HIV infected patients with pleural tuberculosis by the QuantiFERON TB-Gold interferon-gamma assay.

BMC Infect Dis 2008;8():35. Epub 2008 mar 14
PMID: 18366633

Baba Kamaldeen, Pathak Sharad, Sviland Lisbeth, Langeland Nina, Hoosen Anwar A, Asjo Birgitta, Dyrhol-Riise Anne M, Mustafa Tehmina
Real-time quantitative PCR in the diagnosis of tuberculosis in formalin-fixed paraffin-embedded pleural tissue in patients from a high HIV endemic area.
Diagn Mol Pathol 2008 Jun;17(2):112-7.
PMID: 18382372

Baba Kamaldeen, Hoosen Anwar A, Langeland Nina, Dyrhol-Riise Anne M
Adenosine deaminase activity is a sensitive marker for the diagnosis of tuberculous pleuritis in patients with very low CD4 counts.
PLoS ONE 2008;3(7):e2788. Epub 2008 jul 30
PMID: 18665218

Baba Kamaldeen, Dyrhol-Riise Anne Margarita, Sviland Lisbet, Langeland Nina, Hoosen Anwar A, Wiker Harald G, Mustafa Tehmina
Rapid and specific diagnosis of tuberculous pleuritis with immunohistochemistry by detecting Mycobacterium tuberculosis complex specific antigen MPT64 in patients from a HIV endemic area.
Appl Immunohistochem Mol Morphol 2008 Dec;16(6):554-61.
PMID: 18698260

Berg Aase, Patel Sam, Langeland Nina, Blomberg Bjorn
Falciparum malaria and HIV-1 in hospitalized adults in Maputo, Mozambique: does HIV-infection obscure the malaria diagnosis?
Malar J 2008;7():252. Epub 2008 des 15
PMID: 19077302

Mørch Kristine, Strand Øystein, Dunlop Oona, Berg Ase, Langeland Nina, Leiva Rafael A M, Longva Jørn-Age, Sjursen Håkon, Skrede Steinar, Sundal Jon, Jensenius Mogens
Severe malaria and artesunate treatment, Norway.
Emerg Infect Dis 2008 Nov;14(11):1816-8.
PMID: 18976584

Wensaas Knut-Arne, Langeland Nina, Rortveit Guri
Prevalence of recurring symptoms after infection with Giardia lamblia in a non-endemic area.
Scand J Prim Health Care 2008 Dec. Epub 2008 des 12
PMID: 19085428

Strand E A, Robertson L J, Hanevik K, Alvsvåg J O, Mørch K, Langeland N
Sensitivity of a Giardia antigen test in persistent giardiasis following an extensive outbreak.
Clin Microbiol Infect 2008 Nov;14(11):1069-71. Epub 2008 sep 18
PMID: 18808422

Hanevik Kurt, Mørch Kristine, Eide Geir Egil, Langeland Nina, Hausken Trygve
Effects of albendazole/metronidazole or tetracycline/folate treatments on persisting symptoms after Giardia infection: a randomized open clinical trial.
Scand J Infect Dis 2008;40(6-7):517-22.
PMID: 18584540

Mørch K, Hanevik K, Robertson L J, Strand E A, Langeland N
Treatment-ladder and genetic characterisation of parasites in refractory giardiasis after an outbreak in Norway.
J Infect 2008 Apr;56(4):268-73. Epub 2008 mar 7
PMID: 18328567

4 forskningsprosjekt i 2008

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

Nina Langeland, Helse Bergen HF
Giardia epidemien i Bergen, klinisk og gentetisk oppfølging
Prosjektperiode: 2005 - 2010

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

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

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglige retningslinjer
    - Forebygging av malaria hos reisende, 2008

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Helsepersonell
    - Innlegg på nasjonale og internasjonale konferanser innenfor emnet parasittologi og tropemedisin, Konferanse
    - Forebygging av malaria hos reisende, Veiledningsmateriell

- Media
    - Intervjuer innenfor tropemedisinske og parasittologiske temaer, Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 5 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 10 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 90 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 60 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 60 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Tore Lier (Tore.Lier@unn.no), Helse Nord RHF
Bjørg Viggen (Bjorg.Viggen@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Arvid Bjørneklett (arvid.bjorneklett@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Ottar Hope (Ottar.Hope@HARALDSPLASS.NO), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB9:

Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi

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

Kompetansesenteret ble godkjent i 2001. Gastroenterologisk ultrasonografi har vært et satsningsområde ved Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus i over 30 år, og gruppens medarbeidere har utviklet flere nye ultrasonografiske metoder for klinisk og vitenskapelig anvendelse (innen motilitet, endosonografi, Doppler, tredimensjonal ultralyd, Strain Rate Imaging). Kompetansesenteret er etablert med tanke på å være et nasjonalt senter for forskning, undervisning, utdannelse og informasjon innen gastroenterologisk ultralyd.

Senteret skal fortløpende studere og evaluere nytten av ultralyd ved gastroenterologiske sykdommer, samt vurdere ultralydmetodikk i forhold til andre overlappende diagnostiske metoder som konvensjonell røntgenundersøkelse, computer-tomografi (CT), kjernemagnetisk resonans (MR), PET og isotopscanning spesielt med hensyn til cost benefit-forholdet. Senteret har 1.3 faste stillinger, men i tillegg arbeider stipendiater og leger ved kliniske avdelinger og Institutter ved senteret på prosjektbasis.

www.helse-bergen.no/avd/gastroenterologiskultrasonografi/

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

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

Flere løpende prosjekter innen følgende områder: Endosonografi også med intervensjons-EUS. Tre-dimensjonal ultralyd. Akvisisjons- og prosesseringsstudier for optimalisering av klinisk nytteverdi. Funksjonsundersøkelser av pasienter med funksjonelle mage-tarm lidelser med nye modaliteter. Sono-enterologi. Ultralydskanning av tynn- og tykktarm særlig basert på hydrosonografi. Sammenligning med MRI. Sonoelastografi. Utvikling av nye metoder og kliniske applikasjoner basert på vevs-Doppler (Strain Rate Imaging) og anvendelse av biomekanske prinsipper (fargekodet elastografi) for studier av GI traktus og svulster. Kontrastforsterket ultralyd. Studier av harmonisk ultrasonografi til høyere nivåer. Ultralydkontrast-metoder også med tanke på terapeutiske anvendelser (nanoteknologi, transport av terapeutiske og diagnostiske agens). Dette omfatter også dyreeksperimentelle studier. Sammenligning mellom histologi og høyfrekvente ultralydbilder ved Crohn's sykdom. Samarbeid med Kirurgisk avdeling på Haukeland innen sonoelastografi av svulster i endetarm og metastaser i lever (peroperativt). NSGU er sentral aktør i MedViz satsingen i Bergen. Dette er et tverrfaglig samarbeid mellom HUS, CMR, UiB og kommersielle aktører i Bergensområdet. Gilja er leder for MedViz.

Evaluering
God aktivitet etter plan. Flere publikasjoner underveis. Flere leger og stipendiater som arbeider med ultralydrelaterte prosjekter, bla med ambisjoner om dr.grad. Prosjektsamarbeide med nasjonale og internasjonale grupper. Sentral i profileringen av MedViz-satsningen.

I 2008 fikk kompetansesenteret tildelt noe drifts- og prosjektmidler fra Helse Vest. Vi har sykepleier i halv stilling og to leger i henholdsvis 50 % og 40 % stilling. Dog har vi "manpower" i form av leger, professorer, forskere og stipendiater som arbeider periodevis på prosjektbasis ved senteret. Vi har tett samarbeid med flere utenlandske universiteter og fagorganisasjoner. Legene ved senteret har vært inviterte foredragsholdere på internasjonale møter. Vi har arbeidet tett med MedViz gruppen som er etablert i Bergen (medisinsk bildebehandling, samarbeid mellom fysikere, dataeksperter, leger, matematikere, ingeniører). Vi har i 2008 hatt 2 avlagte doktorgrader hvor ultralyd har vært forutsetningen, og vi har flere stipendiater og leger som arbeider med prosjekter som sannsynligvis vil gi grad i løpet av 2010-2011. Vi utgir våren 2009 en norsk lærebok i abdominal ultralyd.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 1,30

- Nyhenviste pasienter som er behandlet:
    - Helse Nord RHF: 2
    - Helse Midt-Norge RHF: 6
    - Helse Sør-Øst RHF: 1
    - Helse Vest RHF: 949

Vi har hatt kontinuerlig utdannelse av norske gastroenterologer og andre leger de siste årene. Dette har ført til at noen av våre undersøkelsesmetoder nå også kan utføres ved andre større sykehus. Det er derfor nå overveiende undersøkelser fra Helse Vest-sykehus og praktiserende leger i denne regionen som utføres.

ICD-10 koder: C15,C16,C22-C26,D37, D38,K20-31,K 50,K51,K55,K 58-59,K63,K66,K70-K87,K 90-92

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Havre Roald Flesland, Elde Erlend, Gilja Odd Helge, Odegaard Svein, Eide Geir Egil, Matre Knut, Nesje Lars Birger
Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations.
Ultrasound Med Biol 2008 Oct;34(10):1638-50. Epub 2008 jun 4
PMID: 18524458

Gilja Odd Helge
Ultrasound in gastroenterology.
Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008 Feb;2(1):5-8.
PMID: 19072364

Schmidt Peter Thelin, Abrahamsson Hasse, Dolk Anders, Hausken Trygve, Karling Pontus, Lindberg Greger, Nyhlin Henry, Ohlsson Bodil, Simrèn Magnus, Sjölund Kristina, Stotzer Per-Olof, Törnblom Hans
Methods to assess gastric motility and sensation.
Scand J Gastroenterol 2008;43(11):1285-95.
PMID: 18618332

Nylund Kim, Leh Sabine, Immervoll Heike, Matre Knut, Skarstein Arne, Hausken Trygve, Gilja Odd Helge, Birger Nesje Lars, Ødegaard Svein
Crohn's disease: Comparison of in vitro ultrasonographic images and histology.
Scand J Gastroenterol 2008;43(6):719-26.
PMID: 18569990

5 forskningspublikasjoner i 2008

Gilja OH
3D Ultrasound of the GI Tract
SIUMB Roma

Gilja OH
How reliable is B-mode imaging in FLL characterization?
Abstrakt. Euroson School on CEUS Hannover

Gilja OH
3D ultrasound of the upper GI Tract
AbstraktEuroson Romania, Postgraduate course

Roald Flesland Havre, Svein Ødegaard, Odd Helge Gilja and Lars Birger Nesje.

EUS Elastography of subepithelial lesions in the upper GI tract
Euroson 08, Timisoara, Romania

Roald Flesland Havre, Svein Ødegaard, Odd Helge Gilja, Lars Birger Nesje.
Endoscopic real time elastography – a study of 45 patients.
EUS 2008 Abstrakt San Francisco

2 doktorgrader er avlagt i 2008

Johan Lunding
Gastric accommodation in functional dyspepsia
Disputert: Februar 2008
Hovedveileder: Arnold Berstad

Aymen Ahmed
Ultrasound strain rate imaging in functional dyspepsia
Disputert: Mai 2008
Hovedveileder: Odd Helge Gilja

9 forskningsprosjekt i 2008

Havre RF, Waage J, Helse Bergen HF
Peroperativ sonoelastografi av leversvulster og maligne lymfeknuter
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Baatrup G, Ødegaard S, Waage J, Helse Bergen HF
Sonoelastografi av rektumsvulster
Prosjektperiode: 2007 - 2013

Gilja OH, Helse Bergen HF
Konstrastforsterket ultralyd
Prosjektperiode: 2006 - 2012

S.Ødegaard, , Helse Bergen HF
Vevskarakterisering ved ultralyd
Prosjektperiode: 2005 - 2011

Nesje LB, Havre RF, Ødegaard S, Helse Bergen HF
Sonoelasografi ved GI sykdommer
Prosjektperiode: 2005 - 2011

Hausken T, Gilja OH, Nylund K, Universitetet i Bergen
Ultralyd ved Crohn's sykdom
Prosjektperiode: 2004 - 2012

Nesje LB, Helse Bergen HF
EUS-styrt intervensjon
Prosjektperiode: 2003 - 2015

K Matre, OH Gilja, Universitetet i Bergen
Strain rate imaging
Prosjektperiode: 2003 - 2010

T Hausken, OH Gilja, Helse Bergen HF
Ultralyd ved GI motilitet
Prosjektperiode: 2000 - 2015

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglige retningslinjer
    - Training guidelines for Endoscopic ultrasound, Europe , 2007

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
    - Endoskopisk ultrasonografi, Kurs
    - Grunnkurs i gastroenterologisk ultrasonografi, Kurs
    - Kursmateriell i GE-ultralyd, Veiledningsmateriell

- Helsepersonell
    - Teoretisk og praktisk undervisning i GE-ultralyd ved nasjonale og internasjonale konferanser, Konferanse

- Media
    - TV-intervju: TV2 om forskningsutstyr. Nyhetssendinger TV2 - 7/3 2008. Gilja, Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 1 uker
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 20 uker
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 15 uker

Referansegruppe - faglig forankring

Jon Florholmen (jon.florholmen@helse-nord.no), Helse Nord RHF
Arthur Revhaug (arthur.revhaug@helse-nord.no), Helse Nord RHF
Per Kleveland (per.m.kleveland@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF
Knut Brabrand (knut.brabrand@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Egil Johnsen (egil.johnsen@uus.no), Helse Sør-Øst RHF
Hartwig Körner (hartwig.korner@sus.no), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB10:

Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser

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

Nasjonalt Register for Leddproteser ble etablert i 1987 av Norsk Ortopedisk Forening, da det tidlig på 1980 tallet ble avdekket bruk av dårlige hofteproteser. Målsetningen er å oppdage dårlige proteser, sementer og teknikker så tidligst mulig, samt å gi kunnskap om leddproteseepidemiologi. Registeret ble utvidet til å omfatte alle leddproteser fra 1994, korsbåndsopererte fra 2004 og hoftebruddopererte fra 2005. Registeret omfatter informasjon om mer en 130 000 hofteproteser, 33 000 proteser i kne, 9000 proteser i andre ledd, 6000 korsbåndsopererte og 25 000 hoftebruddopererte. Både førstegangsoperasjon og bytte/fjerning av protese registreres. Registeret baserer seg på frivillighet fra norske ortopediske kirurger og har like god rapportering som Norsk Pasient Register (NPR) for hofte og kneproteseoperasjoner. De tre registrene (leddproteser, korsbånd og hoftebrudd) utgjør hovedvirksomheten i Nasjonalt Kompetansesenter for Leddproteser.

www.haukeland.no/nrl/

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Bemanningen har vært uendret fra 2006, men det må leies inn noe ekstrahjelp svarende til 25 % stilling til punchearbeid for Hoftebrudd og Korsbåndsregisteret. Denne delen er således underfinansiert. 7 vitenskapelige artikler er publisert i 2008 og en doktorgrad, Astvaldur Arthursson ved UIB, er avlagt. Den første doktorgraden fra Hoftebruddregisteret er levert inn til bedømming. 4 artikler er videre akseptert for publisering og 7 artikler er innsendt for publisering og venter på avgjørelse. To artikler er skrevet i samarbeid med enkeltsykehus hvor rtg.funn, funksjon, smerte og livskvalitet er beskrevet i mer detalj (Hulleberg G. 2008 og Reigstad O. 2008). Vi er glad for at denne type samarbeidsforskning har vært mulig og vil oppfordre forskningsmiljøene til å ta kontakt for planlegging av flere slike studier. Årsrapporten i 900 eksemplarer ble trykket i juli 2008 og sendt til allle medlemmer av Norsk Ortopedisk Forening, myndigheter, industrien og samarbeidspartnere. Den legges ut som pdf-fil på nettsiden vår. Nettsiden er nå tilgjengelig på norsk i ny utgave med pasientinformasjon om registrene. Publiserte artikler er tilgjengelig på nettsiden i referanselisten. Den sykehusvise rapporten for hvert av registrene ble sendt ut i oktober og er nå tilgjengelig på pdf.fil som ble sendt hver kontaktperson i tillegg til pairutgave. Dette skal gjøre det lettere å bruke den sykehusvise rapporten til internundervisning/kvalitetssikring. Hvert sykehus får sammenlignende data med resten av landets sykehus.

På høstmøtet til Norsk Ortopedisk Forening arrangerte registeret et symposium med temaet: Skal vi offentliggjøre sykehusvise rapporter og hva skal gjøres ved dårlige resultater? Symposiet hadde god deltagelse og belyste problemstillingen godt. Registerets ledelse i samråd med styringsgruppen vil legge fram en anbefaling på Generalforsamlingen i 2009.

Egen web-basert melding for pasientinformasjon for korsbåndsopererte er laget og tatt i bruk.

Registeret har ellers svart på ca 30 større henvendelser om datauttak/analyser fra sykehus, myndigheter og forskere. Registeret har deltatt i Locus for registerepidemiologi ved Universitet i Bergen.

I 2008 har det Norske, Svenske og Danske hofteproteseregisteret samarbeidet om en felles anonymisert analysefil og det første arbeidet er akseptert for publisering. Det viser forskjeller i overlevelse mellom landene, Norge har bedre resultater enn Danmark, men noe dårligere resultater enn Sverige når endepunktet er revisjon av hofteproteser etter 10 år. Videre forskning på dataene er planlagt både for hofteproteser og kneproteser. Registeret deltar også i internasjonalt samarbeid i International Society of Arthroplasty Registries (ISAR).

Evaluering
God og stabil aktivitet. Nytt prosjekt er Nordic Arthroplasty Association, med analysefil for den Norske, Svenske og Danske hofteproteseregisteret er gjennomført. Første publikasjon er innsendt for publisering. Tilsvarende prosjekt for kneproteser er under arbeid.

Et viktig diskusjonstema på norsk ortopedisk forenings høstemøte var: Skal vi offentliggjøre sykehusvise rapporter og hva skal gjøres ved dårlige resultater? En innstilling til vedtak skal lages i løpte av 2009 og presenteres på generalforsamling i Norsk Ortopedisk Forening høsten 2009. Nasjonalt register for leddproteser (Hofteproteser, kneproteser og andre leddproteser) har en statistiker i 80 % stilling, 1 overlegestilling fordelt på 4 overleger og 1,6 sekretærstillinger. Korsbåndsregisteret har IT-konsulent i 50 % stilling og sekretær i 50 % stilling. Legekonsulent tilsvarende ca 5 % stilling. Hoftebruddregisteret har 1,85 sekretærstilling, 90 % IT/statistikerstilling og 20 % overlegestilling. Samlede funksjoner for Kompetansesenteret er statistiker 20 % og 30 % IT-stilling. Det må leies inn ekstrahjelp til noe punchearbeid for Korsbåndsregisteret og Hoftebruddregisteret.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 7,90

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Reigstad Ole, Siewers Per, Røkkum Magne, Espehaug Birgitte
Excellent long-term survival of an uncemented press-fit stem and screw cup in young patients: follow-up of 75 hips for 15-18 years.
Acta Orthop 2008 Apr;79(2):194-202.
PMID: 18484244

Hulleberg Gunn, Aamodt Arild, Espehaug Birgitte, Benum Pål
A clinical and radiographic 13-year follow-up study of 138 Charnley hip arthroplasties in patients 50-70 years old: comparison of university hospital data and registry data.
Acta Orthop 2008 Oct;79(5):609-17.
PMID: 18839366

Granan Lars-Petter, Bahr Roald, Steindal Kjersti, Furnes Ove, Engebretsen Lars
Development of a national cruciate ligament surgery registry: the Norwegian National Knee Ligament Registry.
Am J Sports Med 2008 Feb;36(2):308-15. Epub 2007 nov 7
PMID: 17989167

Engesaeter Lars B, Furnes Ove, Havelin Leif I
Developmental dysplasia of the hip--good results of later total hip arthroplasty: 7135 primary total hip arthroplasties after developmental dysplasia of the hip compared with 59774 total hip arthroplasties in idiopathic coxarthrosis followed for 0 to 15 years in the Norwegian Arthroplasty Register.
J Arthroplasty 2008 Feb;23(2):235-40. Epub 2007 okt 17
PMID: 18280418

Engesaeter Ingvild Ø, Lie Stein Atle, Lehmann Trude G, Furnes Ove, Vollset Stein Emil, Engesaeter Lars B
Neonatal hip instability and risk of total hip replacement in young adulthood: follow-up of 2,218,596 newborns from the Medical Birth Registry of Norway in the Norwegian Arthroplasty Register.
Acta Orthop 2008 Jun;79(3):321-6.
PMID: 18622834

Gjertsen Jan-Erik, Engesaeter Lars B, Furnes Ove, Havelin Leif Ivar, Steindal Kjersti, Vinje Tarjei, Fevang Jonas M
The Norwegian Hip Fracture Register: experiences after the first 2 years and 15,576 reported operations.
Acta Orthop 2008 Oct;79(5):583-93.
PMID: 18839363

Gjertsen Jan-Erik, Vinje Tarjei, Lie Stein Atle, Engesaeter Lars B, Havelin Leif Ivar, Furnes Ove, Fevang Jonas M
Patient satisfaction, pain, and quality of life 4 months after displaced femoral neck fractures: a comparison of 663 fractures treated with internal fixation and 906 with bipolar hemiarthroplasty reported to the Norwegian Hip Fracture Register.
Acta Orthop 2008 Oct;79(5):594-601.
PMID: 18839364

1 forskningspublikasjon i 2008

Myklebust G, Engebretsen L, Braekken IH,Skjoldberg A, Olsen OEI, Bahr R
Prevention of noncontact anterior cruciate ligament injuries in elite and adolescent female team handball athletes
AAOS Instructional Course Lectures, volume 56,2007. ISBN 10;0-89203-393-2

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Astvaldur Arthursson
Surgical approach and muscle strength in total hip arthoplasty
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Ove Furnes

13 forskningsprosjekt i 2008

Ove Furnes, Helse Bergen HF
computernavigering ved kneprotesekirurgi
Prosjektperiode: 2008 - 2011

Stein Atle Lie og Eva Dybvik, Helse Bergen HF
Kreftpasienter og totale hofteleddsproteser
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Leif Ivar Havelin, Helse Bergen HF
Nordisk registersamarbeid
Prosjektperiode: 2007 - 2017

Stein Håkon Lygre, Helse Bergen HF
Smerte og funksjon ved kneprotesekirurgi
Prosjektperiode: 2007 - 2010

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

Lars Birger Engesæter, Helse Bergen HF
Hofte 89
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Bjørg Tilde Fevang, Helse Bergen HF
Bruk av leddkirurgiske inngrep hos pasienter med rheumatoid artritt
Prosjektperiode: 2005 - 2012

Lars Birger Engesæter, Helse Bergen HF
Nasjonalt Hoftebruddregister
Prosjektperiode: 2005 - 2018

Astvaldur Arthursson, Helse Bergen HF
Tilgang til hofteleddet
Prosjektperiode: 2005 - 2008

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

Lars Engebretsen, Nasjonal institusjon
Nasjonalt Korsbåndsregister
Prosjektperiode: 2004 - 2018

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

Leif Ivar Havelin, Helse Bergen HF
Nasjonalt register for leddproteser
Prosjektperiode: 1998 - 2018

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
    - Nasjonalt Hoftebruddregister, 2005
    - Nasonalt Korsbåndsregister, 2004
    - Nasjonalt register for leddproteser, 1987

- Faglige retningslinjer
    - Protesekirurgi i hofte og kne.Lærebok, 2007
    - Documentation of hip prosthesis used in Norway, 2004
    - SMM rapport 6/2002, 2002

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Nettside, Veiledningsmateriell

- Spesialisthelsetjenesten
  - Bruddbehandling, Kurs
  - Deltagelse på kurs arrangert av industrien, Kurs
  - Kurs i implantatkirurgi, Kurs
  - 3 sykehusvise årsrapporter til 70 sykehus, Veiledningsmateriell

- Helsepersonell
  - Årlig symposium på ortopedisk høstmøte, Seminar
  - Nettside, Veiledningsmateriell
  - Årsrapport juni 2008, Veiledningsmateriell

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 120 timer
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 40 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 40 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Odd Inge Solheim (Odd.inge.solheim@unn.no), Helse Nord RHF
Arild Aamodt (Arild.aamodt@stolav.no), Helse Midt-Norge RHF
Svein Svenningsen (Svein.svenningsen@sshf.no), Helse Sør-Øst RHF
Lars Engebretsen (Lars.engebretsen@ioks.uio.no), Helse Sør-Øst RHF
Lars Nordsletten (Lars.nordsletten@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF
Ove Furnes (ove.furnes@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Leif Ivar Havelin (LIVH@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Lars Birger Engesæter (LBEN@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Einar Sudmann (einar.sudmann@kir.uib.no), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB11:

Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI)

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

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

www.helse-bergen.no/avd/fmri/

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Kompetansesenteret har avholdt 2 todagers internasjonale kurs i Bergen under våren, med cirka 50-60 deltakere fra Europa og USA. Det første kurs hadde fokus på "imaging in psychiatry" med hovedforelesere fra England (Steve Williams), USA (Bradley Peterson)og Norge (Ingrid Agartz). Det andre kurset var fokusert på bruk av programmeringsverktøyet E-prime for stimulus-presentasjon ved fMRI undersøkelser. I tillegg har Bergen hatt flere gjesteforelesere fra Norden og Europa, har også deltatt i en rekke nasjonale og regionale konferanser og møter med presentasjon av fMRI for helsepersonell som metode ved kliniske undersøkelser. Forskningen ved kompetansesenteret utvidet samarbeid med andre grupper og avdelinger regionalt med samarbeid med MedViz gruppen i Bergen og regionalt nettverk for psykoseforskning og klinisk virksomhet sammen med Helse-Stavanger. Forskere og klinikere i Bergen knyttet til kompetansesenteret har i 2009 vært del av Nordic Center of Excellence som koordineres fra Norrlands Universitetssjukhus og Universitetet i Umeå, Sverige. Pasienter som er blitt undersøkt ert i bergen hovedsaklig pre-operativ utredning av hjernetumor sammen med nevrokirurgisk avdelning. Trondheimsavdelingen underviser forskere og helsepersonell som skal jobbe med avanserte MR metoder.

Kompetansesenteret har i 2008 fortsatt satsingen i Bergen på psykiske lidelser (schizofreni, depresjon, ADHD, Tourette syndrom), og barn med språkrelaterte vansker ((dysleksi SLI). I tillegg har gruppen i Bergen utstrakt grunnforskning på nevrokognitive problemstillinger knyttet til fMRI, som vil kunne ha klinisk betydning. I Trondheim er forskningen videreført innenfor prosjekter for å få ny kunnskap om sykdom for å evaluere klinisk nytte for pasienter med hodeskade, nevrodegenerative lidelser, smertetilstander, og for tidlig prematurt fødte. Senteret i Trondheim samarbeider med SFF Neurobiology of Memory ved NTNU, og med SFI Medical Imaging Lab. I Bergen er studier av hørselshallusinasjoner ved schizofreni, målt med fMRI, DTI og MR spektroskopi videreført. Nye prosjekter for fMRI basert på presentasjon av språkstimuli, med oral respons er videreført i 2008. Et ADHD prosjekt ble startet opp i 2007 er videreført i 2008. Flere andre prosjekter av metode- og grunnforskningskarakter er under gjennomføring både i Bergen og Trondheim, inklusive protokoller for pre-kirurgisk fMRI, samt bruk manganholdige kontrastmidler. To doktorgrader ble forsvart i Bergen, og en i Trondheim i 2008 med utspring i nasjonalt kompetansesenter for funksjonell MR og med hovedveiledere knyttet til kompetansesenteret. Bevilgning til kompetansesenteret brukes hovedsaklig til lønn til radiolog, MR-fysiker og timehonorering radiografer.

Evaluering

Funksjonell magnet resonans avbildning (fMRI) er en høyteknologisk spesialitet for forskning, utredning/diagnostikk, og oppfølging behandlingsresultater der Norge og Nasjonalt kompetansesenter i fMRI er i fremste linjen internasjonalt. fMRI får en alt mer økende betydning i klinisk virksomhet etter

å ha vært hovedsakelig brukt innenfor nevrovitenskapelig forskning i de første årene etter dens introduksjon i begynnelsen av 1990 årene. Nasjonalt kompetansesenter i fMRI er ledende i Norden og et av de mer fremtredende sentra også i internasjonal sammenligning.

Det er forventet en betraktelig økning i klinisk bruk av fMRI og relaterte teknikker i den nære fremtid grunnet bedre paradigmer og analysemuligheter. En slik forventet økning i etterspørsel av høyspesialiserte fMRI funksjoner vil også medføre et øket behov for utdanning av helsepersonell og spisskompetansen i fMRI i Norge opprettholdes. Det vil være sterke argumenter til hvorfor kompetansesenteret i fMRI bør videreføres.

Ved Helse Bergen er kompetansesenteret bemannet med 50 % stilling som MR-fysiker (Renate Grüner), 20 % stilling som radiolog (Gesche Neckelmann), og tilsvarende 50 % stilling som radiograf (Roger Barndon, Eva Øksnes, Turid Randa). Kommer i tillegg 50 % stilling som forskningsteknikker (Merethe Nygård) dekket fra andre bevilgninger. Ved Helse Midt er det ansatt på åremål 25 % radiograf, 10 % MR fysiker, 20 % nestleder og forskningsansvarlig (Asta Håberg), og tre 20 % forskningsassistenter.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 3,15

- Nyhenviste pasienter som er behandlet:
    - Helse Vest RHF: 22
    - Helse Midt-Norge RHF: 70
    - Helse Nord RHF: 1

De pasienter som er oppgitt for Helse Vest og Midt er utredet med fMRI og DTI i forkant av nevrokirurgisk behandling som en del diagnostisk utredning, samt psykiatriske pasienter undersøkt som del av forskningsprosjekter. Og i Helse Midt-Norge blir data brukt intraoperativet, inkorporert i et 3D ultralyd basert nevronavigasjonsutstyr.

ICD-10 koder: C71.1,C1/2,C71.3 , Q28.3, Q28.2, G90, G80, F20

34 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Andersson Martin, Reinvang Ivar, Wehling Eike, Hugdahl Kenneth, Lundervold Astri J
A dichotic listening study of attention control in older adults.
Scand J Psychol 2008 Aug;49(4):299-304.
PMID: 18724404

Rasmussen Inge-André, Xu Jian, Antonsen Ida Kristin, Brunner Jan, Skandsen Toril, Axelson David E, Berntsen Erik M, Lydersen Stian, Håberg Asta
Simple dual tasking recruits prefrontal cortices in chronic severe traumatic brain injury patients, but not in controls.
J Neurotrauma 2008 Sep;25(9):1057-70.
PMID: 18729718

Berntsen Erik Magnus, Samuelsen Petter, Lagopoulos Jim, Rasmussen Inge-André, Håberg Asta Kristine, Haraldseth Olav
Mapping the primary motor cortex in healthy subjects and patients with peri-rolandic brain lesions before neurosurgery.
Neurol Res 2008 Nov;30(9):968-73. Epub 2008 jul 30
PMID: 18671900

Askim Torunn, Indredavik Bent, Vangberg Torgil, Håberg Asta
Motor Network Changes Associated With Successful Motor Skill Relearning After Acute Ischemic Stroke : A Longitudinal Functional Magnetic Resonance Imaging Study.
Neurorehabil Neural Repair 2008 Nov. Epub 2008 nov 4
PMID: 18984831

Widerøe Marius, Olsen Oystein, Pedersen Tina Bugge, Goa Pål Erik, Kavelaars Annemieke, Heijnen Cobi, Skranes Jon, Brubakk Ann-Mari, Brekken Christian
Manganese-enhanced magnetic resonance imaging of hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal rat.
Neuroimage 2008 Dec. Epub 2008 des 24
PMID: 19138750

Thuen Marte, Berry Martin, Pedersen Tina Bugge, Goa Pål Erik, Summerfield Mike, Haraldseth Olav, Sandvig Axel, Brekken Christian

Manganese-enhanced MRI of the rat visual pathway: acute neural toxicity, contrast enhancement, axon resolution, axonal transport, and clearance of Mn(2+).
J Magn Reson Imaging 2008 Oct;28(4):855-65.
PMID: 18821627

Olsen Øystein, Thuen Marte, Berry Martin, Kovalev Vassili, Petrou Maria, Goa Pål Erik, Sandvig Axel, Haraldseth Olav, Brekken Christian
Axon tracing in the adult rat optic nerve and tract after intravitreal injection of MnDPDP using a semiautomatic segmentation technique.
J Magn Reson Imaging 2008 Jan;27(1):34-42.
PMID: 18157895

Skranes Jon, Evensen Karianne Indredavik, Løhaugen Gro C, Martinussen Marit, Kulseng Siri, Myhr Gunnar, Vik Torstein, Brubakk Ann-Mari
Abnormal cerebral MRI findings and neuroimpairments in very low birth weight (VLBW) adolescents.
Eur J Paediatr Neurol 2008 Jul;12(4):273-83. Epub 2007 okt 22
PMID: 17933566

Amundsen Brage H, Crosby Jonas, Steen Per Arvid, Torp Hans, Slørdahl Stig A, Støylen Asbjørn
Regional myocardial long-axis strain and strain rate measured by different tissue Doppler and speckle tracking echocardiography methods: a comparison with tagged magnetic resonance imaging.
Eur J Echocardiogr 2008 Jul. Epub 2008 jul 23
PMID: 18650220

Sandu Anca-Larisa, Rasmussen Inge-Andre, Lundervold Arvid, Kreuder Frank, Neckelmann Gesche, Hugdahl Kenneth, Specht Karsten
Fractal dimension analysis of MR images reveals grey matter structure irregularities in schizophrenia.
Comput Med Imaging Graph 2008 Mar;32(2):150-8. Epub 2007 des 18
PMID: 18068333

Fasmer Ole Bernt, Akiskal Hagop S, Hugdahl Kenneth, Oedegaard Ketil Joachim
Non-right-handedness is associated with migraine and soft bipolarity in patients with mood disorders.
J Affect Disord 2008 Jun;108(3):217-24. Epub 2007 des 21
PMID: 18160136

Hugdahl Kenneth, Westerhausen René, Alho Kimmo, Medvedev Svyatoslav, Hämäläinen Heikki
The effect of stimulus intensity on the right ear advantage in dichotic listening.
Neurosci Lett 2008 Jan;431(1):90-4. Epub 2007 des 3
PMID: 18162310

Oie Merete, Hugdahl Kenneth
A 10-13 year follow-up of changes in perception and executive attention in patients with early-onset schizophrenia: a dichotic listening study.
Schizophr Res 2008 Nov;106(1):29-32. Epub 2008 jan 18
PMID: 18207703

van den Noort Maurits, Specht Karsten, Rimol Lars M, Ersland Lars, Hugdahl Kenneth
A new verbal reports fMRI dichotic listening paradigm for studies of hemispheric asymmetry.
Neuroimage 2008 Apr;40(2):902-11. Epub 2007 des 14
PMID: 18234509

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Jørgensen Hugo A, Lundervold Arvid, Lund Anders, Green Michael F, Rund Bjørn
Left hemisphere lateralisation of auditory hallucinations in schizophrenia: a dichotic listening study.
Cognit Neuropsychiatry 2008 Mar;13(2):166-79.
PMID: 18302028

Eichele Tom, Debener Stefan, Calhoun Vince D, Specht Karsten, Engel Andreas K, Hugdahl Kenneth, von Cramon D Yves, Ullsperger Markus
Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks.
Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Apr;105(16):6173-8. Epub 2008 apr 21
PMID: 18427123

Sandu Anca-Larisa, Specht Karsten, Beneventi Harald, Lundervold Arvid, Hugdahl Kenneth
Sex-differences in grey-white matter structure in normal-reading and dyslexic adolescents.
Neurosci Lett 2008 Jun;438(1):80-4. Epub 2008 apr 11
PMID: 18456405

Andersson Martin, Llera John Eric, Rimol Lars M, Hugdahl Kenneth
Using dichotic listening to study bottom-up and top-down processing in children and adults.
Child Neuropsychol 2008 Sep;14(5):470-9.
PMID: 18608228

Westerhausen René, Hugdahl Kenneth
The corpus callosum in dichotic listening studies of hemispheric asymmetry: a review of clinical and experimental evidence.
Neurosci Biobehav Rev 2008 Jul;32(5):1044-54. Epub 2008 apr 26
PMID: 18499255

von Koss Torkildsen Janne, Svangstu Janne Mari, Hansen Hanna Friis, Smith Lars, Simonsen Hanne Gram, Moen Inger, Lindgren Magnus
Productive vocabulary size predicts event-related potential correlates of fast mapping in 20-month-olds.
J Cogn Neurosci 2008 Jul;20(7):1266-82.
PMID: 18284350

Ritter Petra, Moosmann Matthias, Villringer Arno
Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex.
Hum Brain Mapp 2008 May. Epub 2008 mai 8
PMID: 18465747

Mulert Christoph, Seifert Christian, Leicht Gregor, Kirsch Valerie, Ertl Matthias, Karch Susanne, Moosmann Matthias, Lutz Jürgen, Möller Hans-Jürgen, Hegerl Ulrich, Pogarell Oliver, Jäger Lorenz
Single-trial coupling of EEG and fMRI reveals the involvement of early anterior cingulate cortex activation in effortful decision making.
Neuroimage 2008 Aug;42(1):158-68. Epub 2008 apr 29
PMID: 18547820

Neufang Susanne, Specht Karsten, Hausmann Markus, Güntürkün Onur, Herpertz-Dahlmann Beate, Fink Gereon R, Konrad Kerstin
Sex differences and the impact of steroid hormones on the developing human brain.
Cereb Cortex 2009 Feb;19(2):464-73. Epub 2008 jun 11
PMID: 18550597

Specht Karsten, Huber Walter, Willmes Klaus, Shah N Jon, Jäncke Lutz
Tracing the ventral stream for auditory speech processing in the temporal lobe by using a combined time series and independent component analysis.
Neurosci Lett 2008 Sep;442(3):180-5. Epub 2008 jul 6
PMID: 18634848

Xu Dongrong, Hao Xuejun, Bansal Ravi, Plessen Kerstin J, Peterson Bradley S
Seamless warping of diffusion tensor fields.
IEEE Trans Med Imaging 2008 Mar;27(3):285-99.
PMID: 18334425

Gundersen Hilde, Specht Karsten, Grüner Renate, Ersland Lars, Hugdahl Kenneth
Separating the effects of alcohol and expectancy on brain activation: an fMRI working memory study.
Neuroimage 2008 Oct;42(4):1587-96. Epub 2008 aug 6
PMID: 18588989

Dos Santos Sequeira Sarah, Specht Karsten, Hämäläinen Heikki, Hugdahl Kenneth
The effects of background noise on dichotic listening to consonant-vowel syllables.
Brain Lang 2008 Oct;107(1):11-5. Epub 2008 jul 3
PMID: 18602155

Hugdahl Kenneth, Westerhausen René, Alho Kimmo, Medvedev Svyatoslav, Laine Matti, Hämäläinen Heikki
Attention and cognitive control: Unfolding the dichotic listening story.
Scand J Psychol 2008 Aug. Epub 2008 aug 12
PMID: 18705670

Lycke Christine, Specht Karsten, Ersland Lars, Hugdahl Kenneth
An fMRI study of phonological and spatial working memory using identical stimuli.
Scand J Psychol 2008 Oct;49(5):393-01.
PMID: 18705673

Specht Karsten, Hugdahl Kenneth, Ofte Sonja, Nygård Merethe, Bjørnerud Atle, Plante Elena, Helland Turid
Brain activation on pre-reading tasks reveals at-risk status for dyslexia in 6-year-old children.
Scand J Psychol 2008 Sep. Epub 2008 sep 22
PMID: 18826418

Westerhausen René, Grüner Renate, Specht Karsten, Hugdahl Kenneth
Functional Relevance of Interindividual Differences in Temporal Lobe Callosal Pathways: A DTI Tractography Study.
Cereb Cortex 2008 Oct. Epub 2008 okt 8
PMID: 18842665

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Specht Karsten, Steen Vidar M, van Wageningen Heidi, Jørgensen Hugo A
Auditory hallucinations in schizophrenia: the role of cognitive, brain structural and genetic disturbances in the left temporal lobe.
Front Hum Neurosci 2007;1():6. Epub 2008 mar 28
PMID: 18958220

Gundersen Hilde, Grüner Renate, Specht Karsten, Hugdahl Kenneth
The effects of alcohol intoxication on neuronal activation at different levels of cognitive load.
Open Neuroimag J 2008;2():65-72. Epub 2008 aug 22
PMID: 19018317

Westerhausen René, Moosmann Matthias, Alho Kimmo, Medvedev Svyatoslav, Hämäläinen Heikki, Hugdahl Kenneth
Top-down and bottom-up interaction: manipulating the dichotic listening ear advantage.
Brain Res 2008 Nov. Epub 2008 nov 11
PMID: 19028471

27 forskningspublikasjoner i 2008

Askim, Torunn; Indredavik, Bent; Vangberg, Torgil; Håberg, Asta.
Motor Network Changes associated with successsful motor skill relearning after acute ischemic stroke. A longitudinal functional
Cerebrovascular Diseases 2008 ;Volum 25. Suppl. 2 s. 45-46

Askim T
Nytt om forskning på hjerneslag
Fysioterapeuten 2008 (6) s. 12-13

Skandsen, Toril; Kvistad, Kjell Arne; Solheim, Ole; Folvik, Mari; Hara, Sozaburo; Vik, Anne.
Diffuse Axonal Injury in patients with moderate-to-severe head injury. An MRI study of prevalence and relation to outcome
Brain Injury 2008 ;Volum 22. Suppl. 1 s. 104-105

Xu J, Håberg A, Harldesth O
Brain coloring for dummies
NTNU

Evensmoen H R, Håberg AK
The role of the hippocapus, entorhinal cortex and parahippocapmal cortex during navigation
NTNU

Lindqvist, Susanne; Vangberg, Torgil Riise; Haraldseth, Olav; Brubakk, Ann-Mari; Vik, Torstein; Skranes, Jon.
Visual acuity in very low birth weight adolescents correlates with fractional anisotropy values in corpus callosum.
rchives of Disease in Childhood 2008 ;Volum 93. Suppl. 2

Martinussen, Marit; Skranes, Jon; Løhaugen, Gro Christine Christensen; Haraldseth, Olav; Fischl, Bruce; Dale, Anders; Brubakk, Ann-Mari.
Low IQ is associated with entorhinal cortical thinning in very low birth weight adolescents
Archives of Disease in Childhood 2008 ;Volum 93. Suppl. 2

Skranes, Jon; Martinussen, Marit; Løhaugen, Gro Christine Christensen; Evensen, Kari Anne Indredavik; Haraldseth, Olav; Fischl, Bruce; Dale, Anders; Brubakk, Ann-Mari.
Regional cerebral cortical thinning is associated with clinical impairments in very low birth weight (VLBW) adolescents
Archives of Disease in Childhood 2008 ;Volum 93. Suppl. 2

Skranes, Jon; Løhaugen, Gro Christine Christensen; Martinussen, Marit; Vangberg, Torgil Riise; Haraldseth, Olav; Fischl, Bruce; Dale, Anders; Brubakk, Ann-Mari.
Interaction between thalamic and cerebral cortical changes during development in very low birth weight adolescents
Archives of Disease in Childhood 2008 ;Volum 93. Suppl. 2

Widerøe, Marius; Brekken, Christian; Kavelaars, Annemieke; Skranes, Jon; van Bel, Frank; Heijnen, Coby; Brubakk, Ann-Mari.
MANGANESE-ENHANCED MRI (MEMRI) OF ONGOING INFLAMMATION AND DELAYED NEURONAL DEATH SIX WEEKS AFTER HYPOXIA-ISCHEMIA (HI) IN THE N
Archives of Disease in Childhood 2008 ;Volum 93. Suppl. II s. A207-A209

von Plessen, K., Peterson, B.S
The neurobiology of impulsivity and self-regulatory control in children with ADHD.
D. Charney and E.J. nestler (Eds.) neurobiology of mental illness, 3rd edition. Oxford University Press, 1129-1152

Hugdahl, K, Helland, T, Niemi, J
Asymmetry of language processing
Studies on languages, 44, University of Joensuu, Finland, 2008, 44-52

Niemi, J., Nikolaev, A. & Hugdahl, K
Impaired performance in attention to phonological input, dysfunctional lexical "frequency counter/s" and abnormal grammatical mo
Poster presented at the 1st Nordic Conference of Clinical Linguistics, Joensuu; Finland, February 9-10.

Huster, R.J., Westerhausen, R., Wittling, R.A., Wittling, W., Schweiger, E., & Pantev, C.
Neural correlates of the N200 in a tactile stop-signal task - predominance of the dACC?.
Poster presentation at the "Psychologie und Gehirn" meeting of the "Deutsche Gesellschaft für Psychophysiologie und ihre Anwendung (DGPA)", in Magdeburg, 15-17 May 2008.

Westerhausen R., Grüner R., Specht K., Hugdahl K.
functional relevance of differences in callosal connectivity.
"Psychologie und Gehirn" meeting of the "Deutsche Gesellschaft für Psychophysiologie und ihre Anwendung (DGPA)", in Magdeburg, 15-17 May 2008.

Hjelmervik H.,Hugdahl K., Specht K.
Exploring a common executive attention network in the brain across stimulus modalities using visual and auditory sorting tasks.
Poster presented at 14th Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping, Melbourne 2008

Specht K., Osnes B., Hugdahl K. (2008)
Dance floor in the brain
Poster presented at 14th Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping, Melbourne 2008

Specht K., Zahn R., Willmes K., Krause B.J., Herzog H., Huber W
Tracing the recovery of aphasia with a joint ICA of functional and structural data.
Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping, Melbourne 2008

Huster, R.J., Westerhausen, R., Wittling, R.A., Wittling, W., Schweiger, E., & Pantev, C.
Tracing the neural correlates of the N200 in a tactile stop-signal task: predominance of the dACC?
Poster presentation at 14th Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping, Melbourne, June 2008

van Wageningen H., Jørgensen H. A., Specht K., Eichele T., Hugdahl K.
The effects of glutamate antagonist memantine on brain activation in an auditory discrimination task: A pharmacological fMRI stu
Poster presentation at the 14th Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping, Melbourne 2008

Hjelmervik, H., Hugdahl, K. & Specht, K.
Disentangling various functions of the executive system using visual and auditory sorting task.
Poster presentation at the 14th Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping, Melbourne 2008

van Wageningen H., Jørgensen H. A., Specht K., Eichele T., Hugdahl K.
The effects of glutamate antagonist memantine on brain activation in an auditory discrimination task
Annual Meeting Nordic Center of Excellence, Reykjavik Sept 2008

Westerhausen, R., Moosmann, M., & Hugdahl, K.
Asymmetry in cognitive control of auditory perception studied in a dichotic listening paradigm
Poster presentation at the Meeting of the Nordic Center of Excellence (NCoE) on Cognitive Control, Reykjavik, Iceland, 29-30 September 2008.

Hugdahl, K
Kognitiv nevrovitenskap og funksjonell magnetresonansavbildning i Norge.
Impuls, 62, 52-64

Hugdahl, K & Specht, K.
Hjerneavbildningstekniker avslører avvik i den dyslektiske hjernen.
FE Tønnessen, E Bru & E Heiervang (Eds.). Lesevansker og livsvansker - om dysleksi og psykisk helse. Stavanger, Norge: Hertervik Akademsisk Forlag

Hugdahl, K., Korsnes, M.S., & Specht, K
Funksjonell magnetresonansavbildning (fMRI) av hjernen; prinsipper og klinisk anvendelse
Tidsskrift for norsk psykologforening, 45, 1089- 1097

Helgesen Ofte, S, Helland, T & Hugdahl, K.
Ut med språket" - en longitudinell undersløkelse av barn fra 5 til 8 år som står i fare for å utvikle lese- og skrivevansker i s
Logopeden, 54, 27-33

4 doktorgrader er avlagt i 2008

Marte Thuen
Manganese-enhanced and diffusion tensor MR imaging of the normal, injured and regenerating rat visual pathway
Disputert: August 2008
Hovedveileder: Haraldseth Olav

Torunn Askim
Recovery after stroke; assessment and treatment with focus on motor function
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Indredavik Bent

Bjørn Sæterevik
Cognitive control in auditory processing
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

Hilde Gundersen
The effects of alcohol and expectancy on brain function
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

62 forskningsprosjekt i 2008

Asta Håberg , Nasjonal institusjon
Effektiv slag rehabilitering
Prosjektperiode: 2008 - 2014

Asta Håberg, Nasjonal institusjon
fMRI, DTI, EDEG and sMRI in traumatisk hjerneskade
Prosjektperiode: 2008 - 2015

Rene Westerhausen, Universitetet i Bergen
hemispheric asymmetry and memory encoding A DTI MRI project
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Rene Westerhausen/Matthias Moosmann, Universitetet i Bergen
Predicting perceotion An EEG project of auditory processing
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Rene Westerhausen, Helse Bergen HF
Interhemispheric interaction and corpus callosum development
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Rene Westerhausen, Universitetet i Bergen
Parametric modulation of cognitive control an fMRI project
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Karsten Specht, Helse Bergen HF
Auditory perception and stuttering A multimodal approach
Prosjektperiode: 2008 - 2011

Karsten Specht, Universitetet i Bergen
Recognition of gradually varied phonetic information ERP project
Prosjektperiode: 2008 - 2011

Karsten Specht, Universitetet i Bergen
Tracing the perception of speech by a combined multimodal approach
Prosjektperiode: 2008 - 2011

Lars Ersland, Helse Bergen HF
fMRI ved mettnadsfølelse
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Tom Eichele, Helse Bergen HF
of ICA for EEG/ERP analysis in cochlear implant users
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Tom Eichele, Universitetet i Bergen
Behavioral and Hemodynamic conflict adaptation effects in a choice color/motion discrimination task
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Tom Eichele, Helse Bergen HF
Precursors of human errors in a stop-signal task. Large sample fMRI data analysis
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Tom Eichele, Universitetet i Bergen
Interactions between Evoked and Intrinsic Brain Activity. Electrophysiology, Hemodynamics, Behavioral Consequences
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Tom Eichele, Universitetet i Bergen
Application of single trial analysis approaches for neuroimaging data (fMRI, ERP, EEG-fMRI) based on blind source separation
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Tom Eichele, Universitetet i Bergen
The neural basis of auditory hallucinations. Blind feature search in large sample fMRI data (MCIC, TOP project)
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Matthias Moosmann, Helse Bergen HF
Development of correction methods for EEG-fMRI data
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Rene Westerhausen/Matthias Moosmann, Helse Bergen HF
Predicting Perception: An EEG study of auditory speech processing
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Matthias Moosmann, Helse Bergen HF

Background rhythms indicate cortex excitability: The relation of TMS induced evoked potentials and pre-stimulous alpha activity
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Matthias Moosmann/janne von Koss Thorkildsen, Universitetet i Bergen
Identification of subprocesses of semantic processing (N400) with simultaneous single trial EEG-fMRI recordings
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Janne von Koss Thorkildsen, Universitetet i Bergen
Acquisition of the tone system in Norwegian
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Janne von Koss Thorkildsen, Universitetet i Bergen
Intersubjectivity in communication
Prosjektperiode: 2008 - 2013

Janne von Koss Thorkildsen, Universitetet i Bergen
Processing of grammatical gender in Scandinavian languages
Prosjektperiode: 2008 - 2013

Janne von Koss Torkildsen , Universitetet i Bergen
Brain dynamics of learning in children with language impairment
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Karsten Specht, Universitetet i Bergen
Auditory variant of the WCST
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Karsten Specht/Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Modelling hallucinations in schiophernia with a multimodal MR approach
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Karsten Specht, Universitetet i Bergen
Dance floor in the brain Perception and processing of rhytm
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Tom Eichele, Helse Bergen HF
EEGIFT – an open source toolbox for group temporal ICA of event related EEG data
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Tilleggsprosjekt til Auditory hallucinations in schizophrenia
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Kenneth Hugdahl/Kerstin von Plessen, Universitetet i Bergen
fMRI and adult ADHD
Prosjektperiode: 2007 - 2009

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

Olav Haraldseth, Nasjonal institusjon
Etablering av metode for å bruke hemodynamisk responsfunksjon for å kvantifisere BLOD fMRI til bruk i klinisk diagnostikk og mon
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Asta Håberg, Nasjonal institusjon
Arbeidshukommelse hos kroniske smertepasienter
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Asta Håberg, Nasjonal institusjon
Neuronal correlates to navigation in virtual reality
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Asta Håberg, Nasjonal institusjon
Luktidentifikasjon i nevrodegenerative lidelser
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Lars Jacob Stovner, Nasjonal institusjon
MR HUNT
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Karsten Specht, Universitetet i Bergen
Differences in the processing of phonetic and musical timbre
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen
Hemisfæreassymmetri: Eksperimentelle og kliniske undersøkelser
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
MR undersøkelse av hjernefunksjon ved hørselshallusinasjoner hos psykotiske pasienter
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Avvikende hemisfære asymmetri og schizofreni: Interaksjon med symptomer
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MRI
Prosjektperiode: 2006 - 2011

Håkan Sundberg, Universitetet i Bergen
fMRI studies of phobic fear and anxiety
Prosjektperiode: 2006 - 2009

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

Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Strategiske midler: Integrated neuroscience and psychiatric disorders
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Kenneth Hugdahl, Internasjonal institusjon
Fractal dimension as a measure of brain structural irregularities
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Kenneth Hugdahl, Internasjonal institusjon
Effects of background noise on dichotic listening
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Kenneth Hugdahl, Internasjonal institusjon
Glutamate blocking and auditory processing: fMRI
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Olav Haraldseth, Nasjonal institusjon
Evalueringsstudie av bruk av fMRI og DTI som supplerende undersøkelser ved reseksjon av tumor cerebri ved St. Olavs Hospital”
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Karsten Specht/Bruno Læng, Universitetet i Bergen
The neural correlate of RGB color space distances revealed with competing synaesthetic and “real” colors
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Tom Eichele, Helse Bergen HF
Development of multivariate methods for concurrent EEG-fMRI analysis
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Kerstin von Plessen, Universitetet i Bergen
Lateralisering hos barn og unge med Tourette Syndrom
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen
Nevronal aktivering etter akutt administrasjon av alkohol, nikotin og kaffein, fMRI undersøkelser
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Kenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen
Arbeidsminnets betydning for lese- og skrivevansker, fMRI undersøkelser
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Kerstin von Plessen, Universitetet i Bergen
Hjernemorfologi ADHD
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Kenneth Hugdahl/Turid Helland, Universitetet i Bergen
Ut med språket – barn i risikosone for dysleksi: fMRI
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Renate Grüner, Helse Bergen HF
Perfusjons MR metodologi
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Olav Haraldseth, Nasjonal institusjon
Ny MR metode for måling av cerebral perfusion
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Hugo Jørgensen/Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
Bergen Psykoseprosjekt /BMH- senteret
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Lars Ersland, Helse Bergen HF
Mertodeutvikling innenfor fMRI
Prosjektperiode: 2004 - 2010

Olav Haraldseth, Nasjonal institusjon
”Kartlegging av hukommelsesfunksjoner i hippocampus”
Prosjektperiode: 2004 - 2010

Janne von Koss Thorkildsen, Universitetet i Bergen
Toddlers understanding of communicative intentions: electrophysiological evidence
Prosjektperiode: 2003 - 2009

Ann Mari Brubakk, Nasjonal institusjon
”Hjerneskade hos tidligere prematur fødte”
Prosjektperiode: 2002 - 2009

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Helsepersonell
  - Nordic University Hospital Research Conference 21-23 mai, Konferanse
  - Ukentlige forsknings/veiledningsseminar i fMRI Helse-Midt, Seminar
  - Ukentlige forsknings/veiledningsseminar i fMRI, Helse-Bergen, Seminar

- Media
  - Aftenposten: Forventninger om å bli full gjør deg full 7 august, Intervjuer/oppslag i media
  - Bergen Tidende: Forventninger er halve rusen, 10 november, Intervjuer/oppslag i media
  - Forskning.no: Hjerneskanning forutser dysleksi, 3 november, Intervjuer/oppslag i media
  - New York Times: Make a mindless goof - Blame your brain, 22 april, Intervjuer/oppslag i media
  - Radio Romerike: Hvorfor glemmer vi?, Intervjuer/oppslag i media
  - The Economist: Early warning system, 24 april, Intervjuer/oppslag i media
  - TV NRK: Dataspill som trimmer hjernen, Intervjuer/oppslag i media
  - TV NRK: Forelskelse i hjernen , Intervjuer/oppslag i media
  - TV NRK: Smerter, Intervjuer/oppslag i media
  - TV2 Nyhetene 24 april, Intervjuer/oppslag i media
  - TV2 Nyhetene: Hjernen avslører dyslektikere, 29.10, Intervjuer/oppslag i media
  - TV2 nyheter: Kognitive trening hjelrper fortidlig fødte, Intervjuer/oppslag i media
  - VG: Hjernen ikke intakt ved promille 0,8, 21 mai, Intervjuer/oppslag i media
  - Wired Magazine: Brain scanners detect slip-ups before you doi, 21 april, Intervjuer/oppslag i media
  - Woman: Bli smart i en fei, Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 1 dager
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 4 dager

Referansegruppe - faglig forankring

Svein Dahl (svein.dahl@fagmed.uit.no), Helse Nord RHF
Ann-Mari Brubakk (ann-mari.brubakk@ntnu.o), Helse Midt-Norge RHF
Ole Andreassen (o.a.andreassen@medisin.uio.no), Helse Sør-Øst RHF
Atle Bjørnerud (atle.bjornerud@rikshospitalet.no), Helse Sør-Øst RHF
Bernt Engelsen (bernt.engelsen@helse-bergen.no), Helse Vest RHF

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HS12:

Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser

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

Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser, NKB, startet sin virksomhet 1. september 2004. Senteret har per utgangen av 2008 seks fast ansatte; daglig leder, overlege, fag- og forskningssykepleier, nevropsykolog, statistiker og konsulent.

NKB anser kunnskapsformidling og informasjon om Parkinsons sykdom, dystoni og tremor som en av de viktigste oppgavene. I 2007 ble nasjonal behandlingsplan for pasienter med Parkinsons sykdom ferdigstilt og arbeidet med en behandlingsplan for pasienter med dystoni ble påbegynt.

De ansatte ved senteret prioriterer å delta på arenaer hvor disse bevegelsesforstyrrelsene presenteres og diskuteres. Vi anser det også som viktig å bidra med faglige innlegg ved slike anledninger. NKB har videreført forskning på Parkinsons sykdom og har brukt mye ressurser på å være sekretariat for forskningsprosjekter.

www.sus.no/nkb

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

NKB har i 2008 hatt stor produksjon av forskningspublikasjoner. I tillegg til publiserte artikler ble det også gjennomført en doktorgrad; "Attentional dysfunction in dementia associated with Parkinson's disease". Det er også syv pågående doktorgradsprosjekter hvorav fire planlegges gjennomført i 2009.

Nasjonal Handlings- og Behandlingsplan for Parkinsons sykdom ble utgitt i april 2007 og har fått mye oppmerksomhet og blitt brukt som et aktivt verktøy blant annet av Parkinsonforbundet og av klinikere ved behandling og undervisning om og for denne pasientgruppen. Utarbeiding av behandlingsplan for pasienter med dystoni har tatt noe lengre tid en forventet, men planlegges ferdigstilt sommeren 2009.

NKB gir ut to nummer av Nyhetsbulletinen hvert år, et medisinsk tidsskrift om behandling ved Parkinsons sykdom. Senteret har fokus på undervisning og informasjonsvirksomhet og ønsker i 2009 å bruke mer ressurser på dette området.

Forskningsprosjektet ParkVest, Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder, startet opp november 2004 og i løpet av vinteren 2007 hadde alle inkluderte pasienter og kontrollpersoner vært til baseline undersøkelse. I alt inngår 269 pasienter i incidence-undersøkelsen og 212 av disse ga informert samtykke til å delta i selve ParkVest-studien som er en longitudinell kohort studie over 10 år. 179 kontrollpersoner er inkludert i studien.

Gjennomføring av protokollen går etter planen og vi er nå i gang med 3-års kontroller. Databasen i ParkVest-studien omfatter generelle og sykdomsspesifikke anamnestiske opplysninger, kliniske undersøkelser, billeddiagnostikk (MR), kognitive og nevropsykiatriske testresultater, søvn rapportering, registrering av mestring og informasjon om biologisk materiale og lab analyser. I tillegg kommer opplysninger fra pårørende.

Første artikkel fra prosjektet er publisert; "Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study". Andre artikkel er akseptert og vil bli publisert i 2009; "Incidence of Parkinson’s disease in Norway. The Norwegian ParkWest study".

Data fra spinalvæske i ParkVest og DemVest er også analysert og utgjør prosjektet "Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinsons sykdom". Det er til nå publisert en artikkel og to artikler er sendt til tidsskrift for review.

Evaluering
NKB er nå et etablert nasjonalt kompetansesenter som har en akseptabel fordeling mellom forskning og formidling. Vi har et tett og godt samarbeid med brukerorganisasjonene og referansegruppa som gir viktige tilbakemeldinger som bekrefter at vi er på rett vei men og til hva NKB bør drive med. Antallet ansatte og spredningen i kompetanse gir et godt grunnlag for å løse oppgavene våre. Utfordringene i 2009 blir å få ferdig nasjonal behandlingsplan for dystoni, få samlet det nasjonale nettverket av leger og sykepleiere med spesielt ansvar for Parkinsons sykdom på de ulike sykehusene og å videreføre forskningsprosjekter og holde oppe forskningsproduksjonen.

NKB har seks faste stillinger; daglig leder, overlege, fag- og forskningssykepleier, nevropsykolog, statistiker og konsulent. I tillegg til disse stillingene har senteret også en forskningssjef og flere tilknyttede forskere fra klinikken.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 5,00

I ParkVest-studien følges 200 nydiagnostiserte Parkinsonpasienter over 10 år. Ved hyppige kontroller og oppfølging av sykdommen blir pasientene undersøkt bredt.

ICD-10 koder: G20, G24, G25

30 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Ruths Sabine, Straand Jørund, Nygaard Harald A, Aarsland Dag
Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study--the Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS).
Int J Geriatr Psychiatry 2008;23(9):889-95.
PMID: 18306150

Fernandez Hubert H, Aarsland Dag, Fénelon Gilles, Friedman Joseph H, Marsh Laura, Tröster Alexander I, Poewe Werner, Rascol Olivier, Sampaio Cristina, Stebbins Glenn T, Goetz Christopher G
Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations.
Mov Disord 2008;23(4):484-500.
PMID: 18175343

Aarsland Dag, Kurz Martin, Beyer Mona, Bronnick Kolbjørn, Piepenstock Nore Sabine, Ballard Clive
Early discriminatory diagnosis of dementia with Lewy bodies. The emerging role of CSF and imaging biomarkers.
Dement Geriatr Cogn Disord 2008 Jan;25(3):195-205. Epub 2008 jan 17
PMID: 18204253

Reijnders Jennifer S A M, Ehrt Uwe, Weber Wim E J, Aarsland Dag, Leentjens Albert F G
A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease.
Mov Disord 2008 Jan;23(2):183-9; quiz 313.
PMID: 17987654

Buter T C, van den Hout A, Matthews F E, Larsen J P, Brayne C, Aarsland D
Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study.
Neurology 2008;70(13):1017-22.
PMID: 18362281

Beyer M K, Aarsland D
Grey matter atrophy in early versus late dementia in Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord 2008 Apr;14(8):620-5. Epub 2008 apr 3
PMID: 18394949

Brønnick Kolbjørn S, Nordby Helge, Larsen Jan Petter, Aarsland Dag
Disturbance of automatic auditory change detection in dementia associated with Parkinson's disease: A mismatch negativity study.
Neurobiol Aging 2008 Apr. Epub 2008 apr 4
PMID: 18395939

Bjørshol Conrad Arnfinn, Søreide Eldar, Torsteinbø Tor Harald, Lexow Kristian, Nilsen Odd Bjarte, Sunde Kjetil
Quality of chest compressions during 10min of single-rescuer basic life support with different compression: ventilation ratios in a manikin model.
Resuscitation 2008 Jan;77(1):95-100. Epub 2008 jan 18
PMID: 18207627

Aarsetøy Hildegunn, Pönitz Volker, Nilsen Odd Bjarte, Grundt Heidi, Harris William S, Nilsen Dennis W T

Low levels of cellular omega-3 increase the risk of ventricular fibrillation during the acute ischaemic phase of a myocardial infarction.
Resuscitation 2008 Sep;78(3):258-64. Epub 2008 jun 16
PMID: 18556107

Hansen Britt Saetre, Mathiesen Fjaelberg Wenche Torunn, Nilsen Odd Bjarte, Lossius Hans Morten, Soreide Eldar
Mechanical ventilation in the ICU- is there a gap between the time available and time used for nurse-led weaning?
Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2008 Des;16(1):17. Epub 2008 des 2
PMID: 19055712

Jörgens Silke, Biermann-Ruben Katja, Kurz Martin W, Flügel Claudia, Daehli Kurz Kathinka, Antke Christina, Hartung Hans-Peter, Seitz Rudiger J, Schnitzler Alfons
Word deafness as a cortical auditory processing deficit: a case report with MEG.
Neurocase 2008 Sep;14(4):307-16. Epub 2008 sep 2
PMID: 18766983

Rudolph Thomas, Kurz Martin Wilhelm, Farbu Elisabeth
Late-onset familial amyloid polyneuropathy (FAP) Val30Met without family history.
Clin Med Res 2008 Jul;6(2):80-2. Epub 2008 jul 7
PMID: 18606975

Kurz Martin Wilhelm, Rudolph Thomas, Arendt Gabriele, Farbu Elisabeth
[A 64-year old woman with otitis media, splenic infarction and pareses]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008;128(10):1185-7.
PMID: 18551768

Skogseth Ragnhild, Mulugeta Ezra, Jones Emma, Ballard Clive, Rongve Arvid, Nore Sabine, Alves Guido, Aarsland Dag
Neuropsychiatric correlates of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease.
Dement Geriatr Cogn Disord 2008;25(6):559-63. Epub 2008 jun 9
PMID: 18536520

Husebo Bettina Sandgathe, Strand Liv Inger, Moe-Nilssen Rolf, Borgehusebo Stein, Aarsland Dag, Ljunggren Anne Elisabeth
Who suffers most? Dementia and pain in nursing home patients: a cross-sectional study.
J Am Med Dir Assoc 2008 Jun;9(6):427-33. Epub 2008 jun 2
PMID: 18585645

Forsaa Elin Bjelland, Larsen Jan Petter, Wentzel-Larsen Tore, Herlofson Karen, Alves Guido
Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease.
Mov Disord 2008 Jul;23(10):1420-7.
PMID: 18512757

Figved N, Benedict R, Klevan G, Myhr K M, Nyland H I, Landrø N I, Larsen J P, Aarsland D
Relationship of cognitive impairment to psychiatric symptoms in multiple sclerosis.
Mult Scler 2008;14(8):1084-90.
PMID: 18728059

Alves Guido, Forsaa Elin Bjelland, Pedersen Kenn Freddy, Dreetz Gjerstad Michaela, Larsen Jan Petter
Epidemiology of Parkinson's disease.
J Neurol 2008;255 Suppl 5():18-32.
PMID: 18787879

Pedersen Kenn Freddy, Larsen Jan Petter, Alves Guido, Aarsland Dag
Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: A community-based study.
Parkinsonism Relat Disord 2008 Sep. Epub 2008 sep 16
PMID: 18801696

Poewe W, Gauthier S, Aarsland D, Leverenz J B, Barone P, Weintraub D, Tolosa E, Dubois B
Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia.
Int J Clin Pract 2008;62(10):1581-7.
PMID: 18822028

Sharp Sally I, Ballard Clive G, Ziabreva Iryna, Piggott Margaret A, Perry Robert H, Perry Elaine K, Aarsland Dag, Ehrt Uwe, Larsen Jan P, Francis Paul T
Cortical serotonin 1A receptor levels are associated with depression in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia.
Dement Geriatr Cogn Disord 2008;26(4):330-8. Epub 2008 okt 8
PMID: 18841018

Aarsland Dag, Pedersen Kenn Freddy, Ehrt Uwe, Bronnick Kolbjørn, Gjerstad Michaela D, Larsen Jan Petter
[Neuropsychiatric and cognitive symptoms in Parkinson disease]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008;128(18):2072-6.
PMID: 18846124

Larsen Jan Petter, Beiske Antonie Giaever, Bekkelund Svein Ivar, Dietrichs Espen, Tysnes Ole-Bjørn, Vilming Steinar T, Aasly Jan O
[Motor symptoms in Parkinson disease]

Tidsskr Nor Laegeforen 2008;128(18):2068-71.
PMID: 18846123

Larsen Jan Petter
[Movement disorders--what should be done?]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008;128(19):2162.
PMID: 18846136

Reijnders J S A M, Ehrt U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens A F G
The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord 2008 Okt. Epub 2008 okt 30
PMID: 18977165

Aarsland Dag, Rongve Arvid, Nore Sabine Piepenstock, Skogseth Ragnhild, Skulstad Siri, Ehrt Uwe, Hoprekstad Dagne, Ballard Clive
Frequency and case identification of dementia with Lewy bodies using the revised consensus criteria.
Dement Geriatr Cogn Disord 2008;26(5):445-52. Epub 2008 okt 31
PMID: 18974647

Aarsland D, Brønnick K, Larsen J P, Tysnes O B, Alves G, For the Norwegian ParkWest Study Group
Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study.
Neurology 2008 Nov. Epub 2008 nov 19
PMID: 19020293

Aarsland Dag, Beyer Mona K, Kurz Martin W
Dementia in Parkinson's disease.
Curr Opin Neurol 2008;21(6):676-82.
PMID: 18989112

Rudolph T, Larsen J P, Farbu E
The long-term functional status in patients with Guillain-Barré syndrome.
Eur J Neurol 2008;15(12):1332-7.
PMID: 19049550

Malmqvist Stefan, Leboeuf-Yde Charlotte, Ahola Tuomo, Andersson Olli, Ekström Kristian, Pekkarinen Harri, Turpeinen Markku, Wedderkopp Niels
The Nordic back pain subpopulation program: predicting outcome among chiropractic patients in Finland.
Chiropr Osteopat 2008 Nov;16():13. Epub 2008 nov 7
PMID: 18992154

18 forskningspublikasjoner i 2008

Forsaa EB, Larsen JP, Aarsland D, Wentzel-Larsen T, Alves G.
Psychosis in Parkinson's disease. 12-year prospective follow up of a community-based prevalence cohort (poster).
6th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's disease and Related Disorders, October 16-19, 2008, Dresden, Germany.

Vossius C, Nilsen OB, Larsen JP.
The Direct Costs related to Nursing Home Placement (poster).
12th EFNS Congress, Madrid, Spain, August 23-26, 2008.

Dalaker TO, Zivadinov R, Larsen JP, Beyer M, Cox JL, Alves G, Brønnick K, Tysnes OB, Antulov R, Aarsland D.
Cingulate Atrophy Predicts Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease. A Voxel-Based Morphometry Study (poster).
American Academy of Neurology, Chicago, 2008.

Dalaker TO, Larsen JP, Bergsland N, Beyer M, ALves G, Dwyer MG, Tysnes OB, Benedict R, Kelemen A, Ziadinov.
Extent of Brain Atrophy and White Matter Hyperintensities in Early Parkinson Disease. A Large Case-Control Study (poster).
American Academy of Neurology, Chicago, 2008.

Dalaker TO, Zivadinov R, Larsen JP, Beyer M, Cox JL, Alves G, Bronnick K, Tysnes OB, Antulov R, Aarsland D.
Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease is Associated with Posterior Cingulate Atrophy (poster).
ISMRM, Toronto, 2008.

Dalaker TO, Larsen JP, Bergsland N, Beyer M, Alves G, Dwyer MG, Tysnes OB, Benedict R, Kelemen A, Zivadinov R.
Brain Atrophy and White Matter Hyperintensities in Early Parkinson Disease. A Case-Control Study (poster).
ISMRM, Toronto, 2008.

Dalaker TO, Larsen JP, Dwyer MG, Aarsland D, Beyer MK, Alves G, Bronnick K, Tysnes OB, Zivadinov R (poster).
Regional Distribution and Cognitive Impact of White Matter Hyperintensities in Early Parkinson's disease. A Case-Control Study.
2nd International Symposium on Neuroimaging in PD and Related Disorders, Chatham, 2008.

Aarsland D, Brønnick K, Pedersen KF, Tysnes OB, Larsen JP, Alves G, for the Norwegian ParkWest Study Group.
Neuropsychiatric symptoms in incident, untreated Parkinson's disease. The Norwegian ParkWest study.
6th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's disease and Related Disorders, October 16-19, 2008, Dresden, Germany.

Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, for the Norewegian ParkWest Study Group.
Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson's disease. The Norwegian ParkWest study (poster).
6th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's disease and Related Disorders, October 16-19, 2008, Dresden, Germany.

Brønnick K, Aarsland D, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, for the Norwegian ParkWest Study Group (poster).
Verbal memory in drug-naïve, newly diagnosed patients with Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited.
6th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's disease and Related Disorders, October 16-19, 2008, Dresden, Germany.

Alves G, Brønnick K, Mulugeta E, Ballard C, Jones E, Blennow K, Zetterberg H, Tysnes OB, Larsen JP, Aarsland D, for the Norwegian ParkWest study group.
Cognitive impairment in early Parkinson's disease is associated with CSF b-amyloid 1-42 (poster).
6th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's disease and Related Disorders, October 16-19, 2008, Dresden, Germany.

Pedersen KF, Aarsland D, Alves G, Larsen JP, for the Norwegian ParkWest study group.
Apathy in patients with incident and untreated Parkinson's disease.
The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago, USA, 22-26. juni 2008.

Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, for the Norwegian ParkWest Study Group.
Mild cognitive impairment in incident, untreated Parkinson's disease: The Norwegian ParkWest study (poster).
The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago, USA, 22-26. juni 2008.

Kurz MW, Forsaa EB, Nilsen OB, Tysnes OB, Larsen JP, Alves G (poster).
Familial Parkinson's disease in newly diagnosed Parkinson's disease patients. Results of the study in Western Norway, ParkWest.
The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago, USA, 22-26. juni 2008.

Kurz MW, Vefring H, Brønnick K, Tysnes OB, Nilsen OB, Alves G, Larsen JP.
The role of APOE alleles in newly diagnosed Parkinson's disease patients in Western Norway (poster).
The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago, USA, 22-26. juni 2008.

Alves G, Mulugeta E, Kurz MW, Forsaa EB, Tysnes OB, Larsen JP, Aarsland D, for the Norwegian ParkWest study group (poster).
Associations with cerebrospinal fluid levels of b-amyloid 1-42, total tau protein, and tau protein phosphorylated at 181 threoni
The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago, USA, 22-26. juni 2008.

Alves G, Mulugeta E, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Aarsland D.
Cognitive impairment in early Parkinson's disease is associated with CSF b-amyloid 1-42 (poster).
The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago, USA, 22-26. juni 2008.

Alves G, Fredriksen MW, Larsen JP, Kurz MW.
Wearing-off symptoms in Parkinson's disease: the patient perspective. A nationwide survey in Norway (poster).
Amsterdam

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Kolbjørn Brønnick
Attentional dysfunction in dementia associated with Parkinson's disease
Disputert: August 2008
Hovedveileder: Dag Aarsland/Helge Nordby

6 forskningsprosjekt i 2008

Guido Alves, Helse Stavanger HF
Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinson's sykdom
Prosjektperiode: 2008 - 2018

Dag Aarsland, Helse Stavanger HF
Memantine
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Dag Aarsland, Helse Stavanger HF
DemVest - Demensstudien på Vestlandet
Prosjektperiode: 2005 - 2015

Jan Petter Larsen og Ole-Bjørn Tysnes, Nasjonal institusjon

ParkVest - Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder
Prosjektperiode: 2005 - 2015

Jan Petter Larsen, Helse Stavanger HF
MS-prosjektet i Rogaland og Hordaland
Prosjektperiode: 2002 - 2015

Jan Petter Larsen, Helse Stavanger HF
Parkinsonprosjektet i Stavanger
Prosjektperiode: 1998 - 2017

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglige retningslinjer
  - Nasjonal behandlingsplan for pasienter med Parkinsons sykdom, 2007

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Lærings- og mestringskurs for pasienter og pårørende med Parkinsons sykdom, Kurs
  - Foredrag på Parkinsondagen i Hordaland, Bergen, 11. april 08. "Forandringer i hjernen ved Parkinsons sykdom"., Seminar
  - Informasjon om Behandlingsplan for Parkinsons sykdom i lokalgruppe av Haugesund Parkinsonforening., Seminar
  - Samtalegrupper for pasienter med PS., Seminar
  - Stavanger Parkinsonforening, Seminar
  - Intervju om NKB i bilagshefte om Parkinsons sykdom i Dagbladet, Intervjuer/oppslag i media

- Kommunehelsetjenesten
  - Kurs i Medisinsk teknologi for lærere i videregående skole, 20/10/08., Seminar

- Spesialisthelsetjenesten
  - Norsk Nevropsykologisk Forening, Konferanse
  - Radiologisk vårmøte 23/5/08, foredrag: "Mitt PhD prosjekt"., Seminar
  - Veiledning på vitenskapelig forskningsarbeid, Veiledningsmateriell

- Helsepersonell
  - Forskningsforum psykiatrisk klinikk, Seminar
  - Presentasjon av NKBs virksomhet., Seminar
  - Veiledning i å skrive nasjonal behandlingsplan (for Nasjonalt kompetansesenter for multippel sklerose), Veiledningsmateriell

- Media
  - Stand-up forskning, UiS/SUS, for alment publikum, Seminar
  - Inkludert i "The Top 25 Movers and Shakers", RT Image, 9/8/08, USA., Intervjuer/oppslag i media
  - Nominasjon til "The annual rt image's Most Influential list of 2008", RT Image, 9/8/08, USA., Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 7 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 37 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 8 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 3 timer

Referansegruppe - faglig forankring

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

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

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB13:

Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer

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

Nasjonalt Kompetansesenter for Søvnsykdommer (SOVno) ble etablert i september 2004. Viktige oppgaver: Forskning og fagutvikling innen fagfeltet. Dette innebærer både å drive forskning i egen regi, samt bidra til forskning og fagutvikling i andre fagmiljøer for å bygge opp nasjonal kompetanse. Kompetansesenteret følger med i internasjonal fagutvikling, samt bidrar til etablering og kvalitetssikring av nasjonale faglige retningslinjer.
Det gis undervisning i grunn-, videre- og etterutdanninger. Det gis veiledning og rådgivning på nasjonalt nivå, dvs. sikre spredning av kompetanse til landet for øvrig.
Det drives ikke pasientbehandling ved SOVno. Slik behandling foregår ved allerede etablerte kliniske avdelinger/sentre/fastleger. Flere av medlemmene arbeider klinisk ved slike avdelinger/sentre, og behandler pasienter med alle typer søvnsykdommer. Flere hundre pasienter får utredning/behandling årlig. SOVno vil kunne være behjelpelig til å rettlede pasienter i valg av behandlingssted.

www.helse-bergen.no/avd/sovno/

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Forskning
Det er stor forskningsaktivitet, med en rekke publikasjoner og pågående forskningsprosjekter. Det gis veiledning på doktorgrads- og mastergradsnivå. Tre PhD-kandidater disputerte i 2008. 20 doktorgradskandidater er under veiledning av SOVno sine medlemmer. En forskerlinjestudent er under veiledning innen søvnrelaterte problemstillinger. En annen forskerlinjestudent avsluttet sin oppgave i 2008. Flere mastergradsstudenter og medisinstudenter (særoppgaver) er under veiledning av SOVno medlemmer. Det avholdes månedlige forskningsmøter for alle forskningsinteresserte.

Utdanning av helsepersonell
Det undervises i grunn-, videre- og etterutdanning. Flere av SOVno sine medlemmer har stillinger ved Universitetet i Bergen, og er involvert i den vanlige undervisningen ved UiB. Det er holdt foredrag både nasjonalt og internasjonalt. SOVno har gitt en rekke råd i forbindelse med henvendelser fra leger og annet helsepersonell. SOVno utga tre brosjyrer om søvn og behandling av søvnproblemer i 2007. Disse formidles gratis til helsepersonell over hele landet, og har blitt populære brosjyrer på legekontorer og sykehusavdelinger. Disse kan bestilles via nettsidene våre. Det ble avholdt et to-dagers kurs for allmennleger/psykiatere/annet helsepersonell, ”Moderne behandling av søvnproblemer og vinterdepresjoner” i november 2008. I alt 60 deltok på dette kurset. Det ble også avholdt et to-dagers kurs for sykehusleger om søvnmedisin i oktober 2008. Rundt 20 deltok. Det har i tillegg blitt undervist om søvn på en rekke kurs rundt om i landet.

Undervisning av pasienter og pårørende
Senterleder Bjørn Bjorvatn utga i 2007 bok beregnet på alle som sover dårlig. Tittelen er ”Bedre søvn. En håndbok for deg som sover dårlig”, og boken er gitt ut på forlaget Vigmostad & Bjørke. Formidling for øvrig skjer gjennom foredragsvirksomhet, avisintervjuer, TV, radio etc. SOVno sine medlemmer er veldig aktive formidlere gjennom en rekke intervjuer i media. Formidling til publikum skjer også gjennom direkte kontakt med kompetansesenteret på telefon eller gjennom søvnsidene til SOVno (www.sovno.no) og www.lommelegen.no/sovn. SOVno sine medlemmer har besvart en rekke henvendelser fra pasienter og pårørende over telefon og e-post.

Evaluering
Det er stor aktivitet, både forskningsmessig og på formidlingssiden. Vi har månedlige møter i arbeidsgruppen og årlige møter med referansegruppen. Mye tid går til å oppdatere og vedlikeholde hjemmesidene (www.sovno.no). Hovedpunkter på hjemmesiden: informasjonssider om søvn og søvnlidelser, som pasienter og helsepersonell kan hente ut. Sidene inneholder også informasjon om forskningsnyheter, kurs og kongresser, nyttige linker, publikasjonsliste og en liste over behandlingssteder, basert på tilbakemeldingene fra hvert enkelt Helseforetak. Nye brosjyrer og bok

om søvn ble utgitt i 2007. Vi jobber nå med å utvikle et nytt tidskrift som skal hete ”Søvn”. Første nummer er planlagt utgitt vinteren 2009. Målgruppen er helsepersonell som er interessert i søvn. I alt 11 personer er tilknyttet SOVno sin arbeidsgruppe. Ni av disse får ikke lønn direkte fra kompetansesenteret, men mottar møtegodtgjørelse. Det er stort behov for økte økonomiske rammer for å opprettholde og videreutvikle senteret.

Bemanningen av kompetansesenteret består av:
20 % stilling som senterleder.
50 % stilling som senterkoordinator.
50 % stilling som sekretær/konsulent.

Vi har i tillegg en ekstern stilling (20 %) som jobber som redaktør for et nytt tidsskrift om søvn som planlegges publisert første gang vinteren 2009. Vi har også to stipendiater som mottar rekrutteringsstøtte fra kompetansesenteret (en i 100 % og en i 50 % stilling).

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 1,20

16 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Sivertsen Børge, Overland Simon, Pallesen Ståle, Bjorvatn Bjørn, Nordhus Inger Hilde, Mæland John Gunnar, Mykletun Arnstein
Insomnia and long sleep duration are risk factors for later work disability. The Hordaland Health Study.
J Sleep Res 2008 Oct. Epub 2008 okt 10
PMID: 19021852

Bjorvatn Bjørn, Pallesen Ståle
A practical approach to circadian rhythm sleep disorders.
Sleep Med Rev 2008 Oct. Epub 2008 okt 7
PMID: 18845459

Dørheim S K, Bondevik G T, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B
Subjective and objective sleep among depressed and non-depressed postnatal women.
Acta Psychiatr Scand 2008 Sep. Epub 2008 sep 23
PMID: 18822089

Sivertsen B, Overland S, Glozier N, Bjorvatn B, Maeland J G, Mykletun A
The effect of OSAS on sick leave and work disability.
Eur Respir J 2008 Dec;32(6):1497-503. Epub 2008 jul 24
PMID: 18653651

Fetveit Arne, Straand Jørund, Bjorvatn Bjørn
Sleep disturbances in an arctic population: the Tromsø Study.
BMC Health Serv Res 2008;8():117. Epub 2008 mai 29
PMID: 18510767

Eriksen Willy, Bjorvatn Bjørn, Bruusgaard Dag, Knardahl Stein
Work factors as predictors of poor sleep in nurses' aides.
Int Arch Occup Environ Health 2008 Jan;81(3):301-10. Epub 2007 jun 29
PMID: 17605031

Saxvig Ingvild West, Lundervold Astri Johansen, Grønli Janne, Ursin Reidun, Bjorvatn Bjørn, Portas Chiara Maria
The effect of a REM sleep deprivation procedure on different aspects of memory function in humans.
Psychophysiology 2008 Mar;45(2):309-17. Epub 2007 nov 7
PMID: 17995908

Oyane Nicolas M F, Bjelland Ingvar, Pallesen Ståle, Holsten Fred, Bjorvatn Bjørn
Seasonality is associated with anxiety and depression: the Hordaland health study.
J Affect Disord 2008 Jan;105(1-3):147-55. Epub 2007 jun 15
PMID: 17573120

Skjerve Arvid, Nordhus Inger Hilde, Engedal Knut, Braekhus Anne, Nygaard Harald A, Pallesen Ståle, Haugen Per Kristian
Validation of the Seven Minute Screen and Syndrom Kurztest among elderly Norwegian outpatients.
Int Psychogeriatr 2008 Aug;20(4):807-14. Epub 2008 apr 1
PMID: 18377698

Pallesen Ståle, Hetland Jørn, Sivertsen Børge, Samdal Oddrun, Torsheim Torbjørn, Nordhus Inger Hilde
Time trends in sleep-onset difficulties among Norwegian adolescents: 1983--2005.
Scand J Public Health 2008 Nov;36(8):889-95.

PMID: 19004908

Omvik Siri, Sivertsen Børge, Pallesen Ståle, Bjorvatn Bjørn, Havik Odd E, Nordhus Inger Hilde
Daytime functioning in older patients suffering from chronic insomnia: treatment outcome in a randomized controlled trial comparing CBT with Zopiclone.
Behav Res Ther 2008 May;46(5):623-41.
PMID: 18417099

Lunde Linn-Heidi, Nordhus Inger Hilde, Pallesen Ståle, Bell Rae Frances
[Elderly patients with chronic pain]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Aug;128(16):1841-2.
PMID: 18787596

Kinn Anne Marie, Grønli Janne, Fiske Eldbjørg, Kuipers Sjoukje, Ursin Reidun, Murison Robert, Portas Chiara M
A double exposure to social defeat induces sub-chronic effects on sleep and open field behaviour in rats.
Physiol Behav 2008 Nov;95(4):553-61. Epub 2008 aug 14
PMID: 18762205

Øyane Nicolas M, Ursin Reidun, Pallesen Ståle, Holsten Fred, Bjørvatn Bjørn
Self-reported seasonality is associated with complaints of sleep problems and deficient sleep duration: the Hordaland Health Study.
J Sleep Res 2008 Mar;17(1):63-72.
PMID: 18275556

Fiske E, Portas C M, Grønli J, Sørensen E, Bjorvatn B, Bjørkum A A, Ursin R
Increased extracellular 5-HT but no change in sleep after perfusion of a 5-HT1A antagonist into the dorsal raphe nucleus of rats.
Acta Physiol (Oxf) 2008 May;193(1):89-97. Epub 2007 des 14
PMID: 18081887

Høie B, Sommerfelt K, Waaler P E, Alsaker F D, Skeidsvoll H, Mykletun A
The combined burden of cognitive, executive function, and psychosocial problems in children with epilepsy: a population-based study.
Dev Med Child Neurol 2008 Jul;50(7):530-6.
PMID: 18611204

25 forskningspublikasjoner i 2008

Skeidsvoll H, Irgens
Spinal and cerebral dysfunction in former North Sea divers.
18th World Congress of Epidemiology and 7th Brazilian Congress of Epidemiology sept 20-24, 2008. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Nordhus IH
Sleep disturbances in old age: A challenge to psychology.
The XXIX International Congress of Psychology, Berlin, Germany, July 20-25, 2008.

Nordhus IH.
Training future generations of mental health professionals: Presenting a PhD Program.
19. Nordic Congress of Gerontology, Oslo, May 25 – 28, 2008.

Nordhus IH, Hynninen MJ, Pallesen S, Bjerke N, Bakke PS.
Cognitive behavioural therapy (CBT) for anxiety and depression in COPD: A treatment option in pulmonary care.
19. Nordic Congress of Gerontology, Oslo, Norway, May 25 – 28, 2008.

Hynninen M, Bjerke N, Pallesen S, Molde H & Nordhus IH.
Group cohesiveness in short-term cognitive behavioural therapy groups
The 39th International Society for Psychotherapy Research Meeting, Barcelona, Spain, June 18-21, 2008.

Hynninen M, Nordhus IH & Pallesen S.
Anxiety, depression and sleep disturbances in patients with chronic respiratory illness
XXIX International Congress of Psychology, Berlin, Germany, July 20-25, 2008.

Nordhus IH.
Current psychodynamic approaches with older people.
I Laidlaw,K, Knight B (Red.), Handbook of Emotional Disorders in Later Life: Assessment and Treatment (ss.165-183). Oxford: Oxford University Press. 2008.

Nordhus IH.
Manifestations of depression and anxiety in older adults.
I Woods R, Clare L (Red.), Handbook of the Clinical Psychology of Ageing (ss. 97-111) (2. Ed). Chichester, West Sussex: John Wiley and Sons, Ltd, 2008.

Ursin R, Baste V, Moen BE.
Occupation, shift work and sleep – the Hordaland health Study.
J sleep Res 2008, 17 (Suppl 1): P 148.

Ursin R.
Life style factors and sleep – a population study.
J sleep Res 2008, 17 (Suppl 1): P 161.

Ursin R, Baste V, Moen BE.
Sleep, sleepiness, shiftwork, and occupation.
Intern Conf on Behav Med, Tokyo Japan 2008. J. Behav. Medicine 2008.

Ursin R.
Changing concepts on the role of serotonin in the regulation of sleep and waking.
In Monti JM, Pandi-perumal SR, Jacobs BL, Nutt DJ (eds). Serotonin and Sleep: Molecular,

Grønli J, Dagestad G, Milde AM, Murison R, Portas CM and Bramham C.
Sleep deprivation as an antidepressant treatment following chronic mild stress: effects on translation factor EIF4E and EEF2 act
Journal of Sleep Reseach, 2008, vol 17, Suppl 1, p 221.

Dagestad G, Grønli J, Milde AM, Murison R, Portas CM and Bramham C.
Sleep deprivation as an antidepressant treatment following chronic mild stress: effects on translation factors.
6th FENS Forum of European Neuroscience, Geneva, Switzerland

Portas CM and Grønli J.
Involvement of the 5-HT1A and the 5-HT1B receptor in the regulation of sleep and waking.
In Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects, Monti, JM, Pandi-Perumal, SR, Jacobs BL and Nutt DJ (Editors), ISBN 978-3-7643-8560-6, Birkhäuser Verlag AG, Basel. 2008

Berge T, Pallesen S.
Søvnproblemer.
I T Berge, A Repål (Red.), Håndbok i kognitiv terapi (ss. 557-589). Oslo: Gyldendal Akademisk, 2008.

Danielsen YS, Pallesen S, Stormark KM.
The relationship between sleep duration and body mass index in Norwegian children (age 10-12)
International Journal of Obesity 2008; 32: S192.

Bjorvatn B.
Burden of disease in insomnia patients.
J Sleep Res. 2008, 17 (suppl 1), S02.

Øyane NM, Ursin R, Pallesen S, Holsten F, Bjorvatn B.
Increased health risk in subjects with high self-reported Seasonality.
J Sleep Res. 2008, 17 (suppl 1), P74

Bjorvatn B, Grønli J, Pallesen S.
Prevalence of possible parasomnias in the general population.
J Sleep Res. 2008, 17 (suppl 1), P48.

Pallesen S, Wilhelmsen AB, Saxvig IW, Molde H, Sørensen E, Bjorvatn B.
Prevalence, predictors and consequences of behaviorally induced insufficient sleep syndrome in adolescence.
J Sleep Res. 2008, 17 (suppl 1), P475.

Dørheim, S, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B.
Subjective and objective sleep among depressed and non-depressed postnatal mothers - a population based questionnaire study supp
J Sleep Res. 2008, 17 (suppl 1), O124.

Dørheim, S, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B.
Risk factors for poor sleep and depression among postnatal women, a population based questionnaire study
Abstract APA, 2008.

Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH, Sivertsen B, Hjørnevik M, Morin CM
A new scale for measuring insomnia: The Bergen Insomnia Scale.
Perceptual and Motor skills. 2008; 107: 691-706.

Sivertsen B, Omvik S, Straume S, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik OE, Nordhus IH
Clinical significance of periodic limb movements disorder (PLMD) in insomnia patients
The Open Sleep Journal 2008, 1: 52-57

3 doktorgrader er avlagt i 2008

Siri Omvik
Insomnia - a Night and Day Problem
Disputert: Desember 2008
Hovedveileder: Inger Hilde Nordhus

Arvid Skjerve
Assessing mild dementia – a study of brief cognitive tests
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Inger Hilde Nordhus

Eldbjørg Fiske
Role of 5-HT and GABA in the control of DRN activity, sleep and in the pathogenesis of depression
Disputert: Mai 2008
Hovedveileder: Chiara M Portas

49 forskningsprosjekt i 2008

Fred Holsten, Universitetet i Bergen
Effect of sleep deprivation in depression with or without diurnal variation and bipolar depression
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Fred Holsten, Universitetet i Bergen
The difference between comorbid and primary insomnia vs circadian rythm and effect of sleep restriction
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Fred Holsten, Universitetet i Bergen
Sesonality, sleep and bipolar disorders
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Anette Hylen Ranhoff, Universitetet i Bergen
: Søvn i geriatrisk kontekst – sykehus og sykehjem
Prosjektperiode: 2008 - 2018

Inger Hilde Nordhus, Universitetet i Bergen
KOLS: Epidemiologi, CBT og søvn
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Arne Ulven, Helse Bergen HF
Arbeidstidsordninger og fungering for norske loser
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
LISA – longitudinal investigation of sexual abuse
Prosjektperiode: 2008 - 2018

Jonathan Soule, Universitetet i Bergen
State-dependent control of LTP consolidation
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Eliann Øines, Universitetet i Bergen
separation effects on behaviour, stress responsivity and the
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Reidun Ursin, Universitetet i Bergen
Livsstilfaktorer og søvn
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Sabine Ruths, Universitetet i Bergen
ADHD og legemiddelbruk
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Kjell-Morten Stormark, Universitetet i Bergen
Søvn hos barn – en del av Barn i Bergen-undersøkelsen
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
Validering av døgnrytmemål
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
Søvnvansker hos barn – en del av the Health Behaviour in School-aged Children – A WHO Cross-National Survey
Prosjektperiode: 2007 - 2017

Chiara Portas, Universitetet i Bergen
Pain in Silent State
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Janne Grønli, Universitetet i Bergen
Early and later life stress. Effects on the brain
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Guri Rørtveit, Helse Bergen HF
Søvnighet og tretthet etter giardia-infeksjon
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Søvn, skiftarbeid og helse blant sykepleiere på sykehus
Prosjektperiode: 2007 - 2017

Bjørn Bjorvatn, Universitetet i Bergen
Forsinket søvnfasesyndrom. Kvalitativ undersøkelse
Prosjektperiode: 2007 - 2012

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Døgnrytmeproblemer hos ungdom
Prosjektperiode: 2007 - 2012

Bjørn Bjorvatn, Universitetet i Bergen
Svingskift på Oseberg C
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Fred Holsten, Universitetet i Bergen
The Hordaland project low birth weight, young adults: Mental and somatic health
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Fred Holsten, Universitetet i Bergen
Helseøkonomiske studier av medikamentell behandling av angstlidelser og depresjoner
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Reidun Ursin, Universitetet i Bergen
Søvn, skiftarbeid og yrke
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Elisabeth Backe-Hansen, Nasjonal institusjon
Ung i Oslo – søvnvaner
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Robert Murison, Universitetet i Bergen
Social defeat – as a model of anxiety
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Chiara Portas, Universitetet i Bergen
Nivå av kortisol i spytt etter forskjellige søvnstadier
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Arne Fetveit, Nasjonal institusjon
Epidemiologisk undersøkelse av søvnproblemer. Tromsø-undersøkelsen
Prosjektperiode: 2006 - 2011

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Parasomnier – prevalens og alvorlighetsgrad
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Restless legs i Norge, Sverige og Danmark
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Søvnlengde og metabolske variabler
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
Kognitiv terapi ved spilleavhengighet
Prosjektperiode: 2005 - 2012

Ingrid Os, Nasjonal institusjon
Psychological health and sleep in dialysis patients
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Toril Dammen (delprosjektleder), Nasjonal institusjon
ASAP – The Akershus sleep apnea project
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
Fedme hos barn – sammenhenger med søvn
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Inger Hilde Nordhus, Universitetet i Bergen
Smerter hos eldre – søvn og effekter av behandling på søvn
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Bjørn Bjorvatn, Universitetet i Bergen
Skiftarbeid offshore – effekter på søvn og helse
Prosjektperiode: 2005 - 2018

Fred Holsten, Helse Bergen HF
Bruk av statistiske metoder ved studier av epidemiologi, langtidsforløp og mortalitet ved psykiske lidelser
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Fred Holsten, Universitetet i Bergen
Escitalopram mot bipolar depresjon: ei placebokontrollert undersøking av akutt og vedlikeholdshandsaming
Prosjektperiode: 2004 - 2010

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Kunnskap om søvn blant leger
Prosjektperiode: 2004 - 2010

Signe Dørheim, Helse Bergen HF
Søvnproblemer og depresjon i post-partum perioden
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Bjørn Bjorvatn, Helse Bergen HF
Årstidsvariasjon i humør og søvn
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Fred Holsten, Helse Bergen HF
Forløpet av stoffmisbruk hos ungdom - en prospektiv studie
Prosjektperiode: 2003 - 2011

Fred Holsten, Universitetet i Bergen
VNS ved terapiresistente affektive lidelser
Prosjektperiode: 2003 - 2011

Inger Hilde Nordhus, Universitetet i Bergen
Ikke medikamentell versus medikamentell behandling av insomni hos eldre
Prosjektperiode: 2003 - 2008

Eli Sørensen, Helse Bergen HF
Søvnvaner og døgnrytme hos ungdom
Prosjektperiode: 2001 - 2010

Eli Sørensen, Helse Bergen HF
Mor og barns søvn etter fødsel
Prosjektperiode: 2001 - 2010

Ståle Pallesen, Universitetet i Bergen
Utvikling av selvrapporteringsinstrument for insomni
Prosjektperiode: 2000 - 2008

Reidun Ursin/Bjørn Bjorvatn, Høgskolen i Bergen
Søvn og søvnproblemer i befolkningen – data fra HUSK-undersøkelsen
Prosjektperiode: 1998 - 2010

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglige retningslinjer
  - Utredning og behandling av søvnrelaterte sykdommer, 2001
  - Utredning og behandling av søvnrelatert respirasjonsbesvær hos voksne og barn, 2002

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Mars 2008: 3 t om søvn, skiftarbeid og helse for flygeledere i Bodø. , Kurs
  - 1 t foredrag om ”den gode søvnen” på VilVite-senteret, Berge (for publikum), Seminar
  - 1 t foredrag om søvnhygiene for prosjektansatte i StatoilHydro, Geilo, Seminar
  - 2 t foredrag for tillitsvalgte og verneombud i Posten om skift- og nattarbeid, Bergen, Seminar
  - 3 t foredrag om skiftarbeid, søvn og helse for ansatte i ved Bergen Kommunale Kraftselskap, Bergen, Seminar
  - Forelesning for pasientforeningen for søvnsykdommer vedr. Restless Legs på årsmøte på SAS Hotellet i Stavanger 12.april 2008, Seminar
  - Nov 2008: 1 t om søvnproblemer og vinterdepresjon for Rieber-pensjonister, Bergen., Seminar

• 11.11.08: Pasienthåndboka om vinterdepresjon. www.pasienthandboka.no/?mode=news&newsid=465, Veiledningsmateriell

• Helsepersonell
• 1 t foredrag om psykologisk behandling av angst og depresjon hos eldre ved kurs for leger i alderspsykiatri, Soria Moria, Oslo , Kurs
• 1 t om søvnforstyrrelser hos eldre ved kurs for sykehusleger om søvnrelaterte sykdommer, utredning og behandling, SOVno, Kurs
• 1, 5 t foredrag om skiftarbeid, søvn og helse på kurs i maritim medisin, Bergen , Kurs
• 16 timer: Moderne behandling av søvnproblemer og vinterdepresjoner 27.- 28. november 2008 Bergen Søvnsenter/Univ i Bergen, Kurs
• 17.10.08: 2 t Forelesning på legeforenings søvnkurs/SOVno, om Narkolepsi og andre hypersomnier samt registrering av søvnighet, Kurs
• 17.10.2008: 1 t forelesing om kir beh av søvnapne for sykehusleger i Bergen, Kurs
• 17-21.09.2008: Bergen. Internasjonalt kurs; OSAS; Utredning og behandling. Arrangør, foredragsholder og instr på workshop, Kurs
• 20-21.10.08: Dagskurs om Narkolepsi, Region SørØst om patofysiologi ved narkolepsi, Hotell Opera, Oslo. Arr. NK Ullevål, Kurs
• 3 timer foredrag om søvnproblemer og behandling for ansatte ved Studentenes psykiske helsetjeneste, Bergen , Kurs
• April 2008: 3 t om søvn, skiftarbeid og helse for helsepersonell på Ullevål sykehus., Kurs
• Des 2008: 3 t om søvn, skiftarbeid og helse for helsepersonell/skiftarbeidere i Oslo., Kurs
• Feb 2008: 1t foredrag om basal nevrotransmittorer og søvnregulering. Kurs i klinisk søvn for psyk stud, UiB , Kurs
• Feb 2008: 3t innføring av PSG oppkobling, analyse og resultat. Kurs i klinisk søvn for psyk stud, Psykologisk Fakultet, UiB, Kurs
• Mai 2007: 3 t om søvn, skiftarbeid og helse for helsepersonell/skiftarbeidere i Oslo. , Kurs
• Nov 2008: 3 t om søvn, skiftarbeid og helse for helsepersonell/skiftarbeidere, Bergen, Kurs
• Nov 2008: Kursleder og 8 forelesninger 'Moderne behandling av søvnproblemer og vinterdepresjoner', todagerskurs i Bergen, Kurs
• Okt 2008 Kursleder og 6 forelesninger om søvnmedisin, to-dagerskurs for sykehusleger i Bergen (VEU), Kurs
• Sept 2008: 3 t om søvn, skiftarbeid og helse for helsepersonell på Sørlandet sykehus, Kurs
• Våren 2008: 18 t workshop/kurs i tolkning og analyse av PSG registreringer, Kurs
• 09-17.08.2008: Bejing. Kinesisk ønh.forening; Årsmøte, Wuhan Asiatisk tverrfaglig møte OSAS; Utred og beh. Invitert foredragsh, Konferanse
• 1 oral pres (søvnlidelser hos eldre) og chair ved invitert symposium under XXIX International Congress of Psychology, Berlin, Konferanse
• 1 oral presentasjon (CBT for angst hos pasienter med COPD) ved invitert symposium under 19. Nordic Congress of Gerontology, Oslo, Konferanse
• 1 oral presentasjon (forskerutdanning i psykisk helse) ved invitert symposium under 19. Nordic Congress of Gerontology, Oslo, Konferanse
• 1 oral presentation (burden of disease in insomnia), 1 discussion group om insomni, 2 posterpres, 19th Conf ESRS, Konferanse
• 1 t foredrag om mestring av søvnvansker ved seksuelle overgrep for ansatte i Stiftelsen Felleskap Mot Seksuelle Overgrep, Bergen, Konferanse
• 1 t foredrag om nattarbeid – konsekvenser og mottiltak ved faglig seminar for Norges Sykepleierforbunds Landsgruppe av Intensivs, Konferanse
• 10th International Congress on Behavioral Medicine, Tokyo, Japan 27-30 august 2008., Konferanse
• 12-18.03.2008: Singapore. Asiatisk møte; ønh.- OSAS, Konferanse
• 19. Nordic Congress of Gerontology by the Nordic Gerontological Association, Oslo, Norway, May 25 – 28. , Konferanse
• 19th Congress of the European Sleep Research Society, 9-13 September 2008, Glasgow, UK, Konferanse
• 22. – 24.05.2008: Beograd, Internasjonalt møte om OSAS; Utredning ogbehandling. Invitert foredragsholder og chairman, Konferanse
• Foredrag om "occupation, shift work and sleep – the Hordaland health Study". 10th Internat Congress on Behav Med, Tokyo, Japan, Konferanse
• To posterpresentasjoner ved 19th Congress of the European Sleep Research Society, Glasgow, UK., Konferanse
• XXIX International Congress of Psychology by the International Union of Psychological Science, Berlin, Germany, July 20 – 25. , Konferanse
• 04-06.08.2008:Venezia; Internasjonalt møte om utredning og behandling av SRBD, Seminar
• 06-09.08.2008: Göttingen, Tyskland. Tverrfaglig tysk møte om OSAS. Invitert foredragsholder, Seminar
• 1 t foredrag om angstproblemer hos eldre og psykologiske behandlingsmodeller ved internundervisning Ger. seksjon, Haraldsplass, Seminar
• 1 t foredrag om arbeidstidsordninger og søvn for Nordland legeforening, Bodø , Seminar
• 1 t foredrag om insomni på søvnseminar for leger på Røros , Seminar
• 1 t foredrag om morgenpreferanse – måling og eksplorering av begrepet ved Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer, Bergen , Seminar
• 1 t foredrag om søvnsforstyrrelser hos eldre i sykehus for leger og psykologer, Kavli forskningssenter for aldring og demens, Seminar
• 1 time foredrag om etikk i forskerutdanningen for PhD-kandidater og veiledere ved forskerutdanningen, Det psyk fak, UiB, Seminar
• 1t foredrag om søvn på internundervisning for geriatrikere på Haraldsplass Sykehus, Bergen , Seminar
• 24. – 27. 04.2008 Koblenz, Tyskland. Tverrfaglig delstatsmøte om OSAS Invitert foredragsholder, Seminar
• April 2008: 1,5 t foredrag om søvn for leger, psykiatere i Stavanger (Wyeth). , Seminar
• Febr 2008: 1 t foredrag om Sovno for psykiatere mfl i Bergen (psykiatrisk divisjon), Seminar
• Febr 2008: 1 t foredrag om søvn for leger i Oslo (Nycomed). , Seminar
• Juni 2008: 1 t foredrag om døgnrytmeforstyrrelser, SOVno., Seminar

• Mars 2008: 1 t foredrag om søvnhygiene. Pasienter og helsepersonell ved Psykiatrisk divisjon, Haukeland sykehus, Seminar
• Mars 2008:1,5 t foredrag om søvn og døgnrytme for leger i Oslo (Nycomed). , Seminar
• Nov 2008: 1t foredrag om Acute antidepressant effect of sleep deprivation. Basic mechansims. IGSIN, UiB, Seminar
• November 2008: 1 posterpresentasjon på forskningsmøte ved Nasjonalt Kompetansesenter for søvnsykdommer (SOVno), Seminar
• Okt 2008: 1 t foredrag om søvn og søvnproblemer hos eldre for leger i Oslo (VEU), Seminar
• Oktober 2008: 1 t foredrag om søvn, helsepersonell ved Psykiatrisk divisjon, Haukeland sykehus, Seminar
• Oktober 2008: 1 t foredrag om søvnhygiene. Pasienter og helsepersonell ved Psykiatrisk divisjon, Haukeland sykehus, Seminar
• 17.6.08: Psykisk Helse om søvn og depresjon, Intervjuer/oppslag i media
• Nr 9, 2008: Bioingeniøren om risikoer ved nattarbeid, Intervjuer/oppslag i media
• Nr. 2, 2008:Alliansen, Norges største helsemagasin, om søvn og søvnbehandling, Intervjuer/oppslag i media

• Media
• Mai 2008: 2 x 3 t om søvn, skiftarbeid og helse for skiftarbeidere i TV2, Oslo. , Kurs
• 02.12.2008: Intervjuet på www.treningsforum.no om søvn ved trening, Intervjuer/oppslag i media
• 03.10.2008: Intervjuet av NRK Hordaland P1 om søvn i et moderne samfunn, Intervjuer/oppslag i media
• 05.06.2008: Intervjuet i Aftenposten om søvnproblemer i varmen., Intervjuer/oppslag i media
• 10.1.08:NRK1, Schrødingers katt, om A- og B-mennesker, Intervjuer/oppslag i media
• 11.08.2008: Intervjuet i Dagens medisin om døgnrytmetilpasning til OL-sendingene, Intervjuer/oppslag i media
• 11.08.2008: Intervjuet i Norgesglasset (P1) om døgnrytmetilpasning til OL-sendingen, Intervjuer/oppslag i media
• 11.5.08: Dagbladet om søvn og hjertekar-sykdommer, Intervjuer/oppslag i media
• 11.5.08: P4 om søvn og overvekt, hjertekar-sykdommer og dødelighet, Intervjuer/oppslag i media
• 13.11.2008: Intervjuet i NRK P1 om A- og B-mennesker, Intervjuer/oppslag i media
• 13.9.08: BBC radio vedr søvn og uføretrygd (kongress i Glasgow), Intervjuer/oppslag i media
• 15.08.2008: Intervjuet av studentradioen i Bergen om mareritt, Intervjuer/oppslag i media
• 16.11.2008: Intervjuet i Dagbladet om A- og B-mennesker, Intervjuer/oppslag i media
• 16.5.08:VG om søvn og nattarbeid, Intervjuer/oppslag i media
• 17.12.2008: Intervjuet på www.forskning.no om forsinket skolestart, Intervjuer/oppslag i media
• 18.12.2008: Intervjuet på P4 om forsinket skolestart, Intervjuer/oppslag i media
• 19.05.2008: Intervjuet på www.dinside.no om søvnløshet og lyspåvirkning, Intervjuer/oppslag i media
• 19.11.2008: Intervjuet i BT om LISA (Longitudinal Investigation of Sexual Abuse), Intervjuer/oppslag i media
• 19.7.08:Tvedestrandsposten om søvn, boken etc. , Intervjuer/oppslag i media
• 21.04.2008: Laget søvnquiz for www.dinside.no, Intervjuer/oppslag i media
• 22.10.2008: Intervjuet i VG om høstmørket og vansker med å våkne om morgenen, Intervjuer/oppslag i media
• 24.07.2008: Intervjuet i VG om hvordan tilpasse søvnen til OL-sendingene, Intervjuer/oppslag i media
• 27.04.2008: Intervjuet i VG om glødeputen, Intervjuer/oppslag i media
• 27.8.08: Studvest om søvngjengeri, Intervjuer/oppslag i media
• 28.07.2008: Intervjuet av Drammens Tidende om søvn ved feriemodus, Intervjuer/oppslag i media
• 28.08.2008: Intervjuet i Din Helse om bruk av hvit støy som behandling av søvnløshet, Intervjuer/oppslag i media
• 28.8.08: Dagsavisen om insomni, Intervjuer/oppslag i media
• 29.7.08:VG om søvn i sommervarmen, Intervjuer/oppslag i media
• 3.5.08: BT om flere aspekter ved søvn (eget temanummer på 80 sider om søvn), Intervjuer/oppslag i media
• 4.1.08: NRK P2, Verdt å vite, om søvn og diabetes, Intervjuer/oppslag i media
• 4.2.08:Bergens Tidende om sovemidler og trafikkrisiko, Intervjuer/oppslag i media
• 5.7.08:BT (magasinet) om nattarbeid, Intervjuer/oppslag i media
• 7.2.08:Dagbladet om søvn og ungdom, Intervjuer/oppslag i media
• 7.3.08: Dagbladet om søvnapne www.dagbladet.no/dinside/2008/03/07/529040.html, Intervjuer/oppslag i media
• 8.6.08: NRK P1 om søvn blant ungdommer, Intervjuer/oppslag i media
• 8.8.08: Dagbladet om studenter som sover i sovesal, Intervjuer/oppslag i media
• 9.10.08: Dagens medisin om melatonin, Intervjuer/oppslag i media
• 9.8.08: BT om snorking hos barn., Intervjuer/oppslag i media
• BT-magasinet mai 08 v/Hans K. Mjelva (blant andre), Intervjuer/oppslag i media
• Dagbladet magasinet oktober 2008 v. Torbjørn Lysebo Ekelund, om somnambulisme., Intervjuer/oppslag i media
• Desember 2008: Cosmopolitian. Intervju om gode råd for bedre søvn, Intervjuer/oppslag i media
• Drammens tidende ca. 6 august 08 om å stille døgnrytmen tilbake etter ferie, Intervjuer/oppslag i media
• Januar 2008 : Intervjuet av HUBRO (Magasin fra Universitetet i Bergen) om aldring og psykisk helse; se www.hubro.uib.no, Intervjuer/oppslag i media
• Mai 08:Mediaplanet om søvn og søvnproblemer, Intervjuer/oppslag i media
• Nov 2008: Vi over 60 om vinterdepresjon og lysbehandling, Intervjuer/oppslag i media
• Nr 48/2008: KK om B-mennesker, Intervjuer/oppslag i media
• Nr. 10 2008: Bedre Helse om søvn, Intervjuer/oppslag i media
• NRK nettavis 8.09.08 om å sove dårlig pga partneren, Intervjuer/oppslag i media
• Oktober 2008: Bygdanytt, Arna. Generelle råd for god søvn, Intervjuer/oppslag i media
• Oktober 2008: NRK sveip. Intervju om det å gå over til vintertid og døgnrytmer, Intervjuer/oppslag i media
• Pluss tid 16.05.08 v/ Siri Helstrup om gode søvnvaner, Intervjuer/oppslag i media
• VG 13/8 v/ Jacob Lund om å sove i korte perioder., Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 63 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 74 timer
Andre regioner: Grunnutdanning av helsepersonell: 4 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 41 timer

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 51 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 136 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Trond Bratlid (trond.bratlid@unn.no), Helse Nord RHF
Trond Sand (trond.sand@ntnu.no), Helse Midt-Norge RHF
Harriet Akre (harriet.akre@lds.no), Helse Sør-Øst RHF
Per Monstad (per.monstad@sshf.no), Helse Sør-Øst RHF
Gunnar Lundemo (gunnar.lundemo@lyse.net), Helse Vest RHF
Margaret Ramberg (stramber@online.no), Annen tilhørighet

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

Regionalt kompetansesenter RK-HB1:

Kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri

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

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

Kompetansesenteret har organisatorisk tilknytning til Klinikk for sikkerhetspsykiatri – Sandviken ved Haukeland Universitetssykehus og en faglig tilknytning til Universitetet i Bergen.

Kompetansesentret skal være et knutepunkt i de faglige nettverkene, og har ansvar for forskning, fagutvikling, veiledning og undervisning innenfor fagfeltene sikkerhets-, fengsels - og rettspsykiatri i Helseregion Vest. Kompetansesenteret har knyttet til seg utenlandske professorer og gjesteforelesere.

www.helse-bergen.no/avd/sikkerhetsfengselsogrettspsykiatri/

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

To ansatte ved kompetansesenteret ble i 2008 opptatt til forskerutdanningen ved Det psykologisk fakultet, UiB. Det er nå fire pågående doktorgradsprosjekt ved kompetansesenteret.

I 2008 ble det systematisk arbeidet med nettverk for sikkerhetspsykiatri i regionen. Dette førte til en markant økning i undervisning i regionen. Kompetansesenteret hadde flere fagdager og kurs for regionen. Det ble startet opp felles aggresjonsregistrering. I tillegg ble det tatt initiativ for felles instruktøropplæring i TERMA for regionen, med oppstart februar 2009. Alle sikkerhetsavdelingene har fått kopi av opplæringsprogrammet utviklet ved Kompetansesenteret i samarbeid med sengepostene i Klinikken.

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

Kompetansesenteret har fortsatt samarbeidet med Høgskolen i Bergen om studiet i aggresjonsproblematikk. Vi har bidratt med utarbeidelse av undervisningsplan og pensum, undervisning, veiledning av studenter og eksamenssensur.

Klinikk for sikkerhetspsykiatri arrangerte ”Sikkerhetsseminaret 2008”. Kompetansesenteret stod for planlegging og gjennomføring av konferansen. Konferansen gikk over tre dager og hadde til sammen 300 deltakere.

Kompetansesenteret har deltatt i styringsgruppen som er satt ned for å utarbeide en nasjonal standard for sikkerhet i psykiatrien. Kompetansesenteret har utarbeidet flere kapitel til dokumentet.

Det har i 2008 blitt videreført instruktøropplæring i Stockholm. Instruktøropplæringen som hadde oppstart i 2005 omfatter hittil opplæring av over 100 instruktører. Instruktørene står for opplæring av alt helsepersonell i Stokholms läns sjukvårdsområde i ”Terapeutisk møte med aggresjon”.

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

Kompetansesenteret mottar jevnlig henvendelser om veiledning og rådgivning. Flere ROS-analyser har blitt gjennomført og det har vært gitt rådgivning i forbindelse ved disse. Vi mottar ukentlig henvendelser fra psykiatrien angående juridiske spørsmål.

Kompetansesenteret har flere prosjekter for fengselspsykiatri. Følgende prosjekt har pågått i 2008:

- Prosjektet ”Fra fengsel til kommune”. Prosjektet er knyttet til Rusmestringsprogrammet i Bergen fengsel. Prosjektet startet opp i 2003 og er videreført i 2008.
- Prosjektet ”Diagnostikk og behandling av innsatte med AD/HD i Bergen Fengsel.”
- Prosjektet ”Oppfølgingsprogram for personer som er løslatt etter dom for seksuelle overgrep” i Bergen Fengsel.
- Prosjektet ”Musikkterapi” i Bergen Fengsel.
- Kompetansesenteret deltar også i samarbeidsprosjektet ”Narkotikaprogram med domstolskontroll”.

Evaluering
Det har i 2008 ikke vært større kvalitative eller kvantitative endringer i aktivitet i forhold til år 2007. Bemanningen har vært stabil. Det har i 2008 vært høy aktivitet på undervisning og kompetansehevende tiltak.

Det har vært en økning i aktivitet på forskningsområdet. Innsamling av data til flere store prosjekt har pågått. Arbeid med å analysere og tilrettelegge data til skriveprosjekt har vært gjennomført. Flere skriveprosjekt er pågående. Noen er i oppstartsfasen, mens flere er innsendt til tidskrift. Det forventes en økning i publiserte artikler i 2009.

Kompetansesenteret har 13 ansatte i ulike stillingsbrøker knyttet til ordinær drift. De ansatte kommer fra ulike fagfelt som psykiatri, psykologi, juss og sjukepleiefaglig bakgrunn. Fire professor-II stillinger er knyttet til psykologisk fakultet ved UiB. En lektor stilling er knyttet til medisinsk fakultet ved UiB. Dette utgjør fem 20 % stillinger. Totalt utgjør dette 8,6 årsverk.

Flere prosjektstillinger og en post-doc stilling ved psykologisk fakultet ved UiB, er finansiert gjennom kompetansesenteret. Til sammen utgjør disse 7,65 årsverk.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 16,25

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Hansen Anita Lill, Johnsen Bjørn Helge, Hart Stephen, Waage Leif, Thayer Julian F
Brief communication: psychopathy and recognition of facial expressions of emotion.
J Personal Disord 2008 Dec;22(6):639-44.
PMID: 19072682

10 forskningspublikasjoner i 2008

Høyersten J.G.
Rettspsykiatrisk virksomhet – noen etiske momenter.
Lov og rett, nr. 1. 2008, s. 3-19.

Stamnes S., Urheim R., Sælen R., Ottesen Ø., Jakobsen D., Nykrem M. & Dale L.
Risikokommunikasjon: Fokusarket
Sikkerhetsseminaret, 3-5 september 2008, Bergen

Olsen G., Hanssen B.P., Høyset J., Stamnes S. & Bjørkdahl A.
Introducing the Bergen training model in psychiatric in-patient care
Workplace violence in the health sector konferanse i Amsterdam 2008

Olsen G.
Training in Norway – rationale and content of a training programme
Konferanse i regi av European Network of Trainers in the management of aggression

Olsen G.
The Bergen training model
Konferanse i regi av European Violence in Psychiatry Research Group

Mathiesen E.F.
Alcohol Patterns in Norway and its Influence upon Quality of Life and General Health

15th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, Oktober 22 - 25, 2008 ~Montevideo, Uruguay.

Urheim R. & Jakobsen D.
Risikovurdering og formidling av risikoopplysninger
Festskrift til Bjørn Østberg

Hoff H.A.
CAPP in Norway. Preliminary findings on content validity from prototypicality analysis
IAFMHS 8th Annual Conference, Wien, Austria.

Fasmer, O. B., Stokkeland, L., Hansen, A. L., & Waage, L.
Psykiske lidelser hos innsatte henvist til utredning av mulig ADHD.
Rapport Sosial- og helse direktoratet.

Thayer J. F., Hansen A. L., & Johnsen B. H.
Non-invasive assessment of autonomic influences on the heart: Impedance cardiography
In L. J. Luecken, L. C. Gallo (eds.), Handbook of Physiological Research Methods in Health Psychology. Newbury Park, CA: Sage Publications.

18 forskningsprosjekt i 2008

Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
Effekten av programvirksomhet i Bergen fengsel.
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
ADHD i Bergen fengsel
Prosjektperiode: 2008 - 2011

Christian Gold, Universitetet i Bergen
Effects of music therapy for prison inmates: Pilot randomised controlled trial
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
Ernæring og mental helse.
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Jon Geir Høyersten, Helse Bergen HF
Sakkyndighet, bevisførsel og rettens håndtering av sakkyndig- erklæringer
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Erik Fie Mathiesen, Helse Bergen HF
Is there a link between Drinking patterns and Quality of Life and General Health?
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Ragnar Urheim, Helse Bergen HF
Phd-prosjekt: Aggresjonsproblemer hos sikkerhetspasienter.
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Helge Andreas Hoff, Helse Bergen HF
Phd-prosjekt. Validering av nytt kartleggingsverktøy for psykopati (CAPP).
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Ragnar Urheim, Helse Bergen HF
Exploring factors related to patient autonomy, treatment of aggression and management of violence risk
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
Tilknytningsstil i relasjon til angst, depresjon, personlighet, self-efficacy, locus of control, hardiness og mestringsstil.
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Erik Fie Mathiesen, Helse Bergen HF
Violence, Quality of life and Sense of Autonomy among Forensic Psychiatric Inpatients
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Erik Fie Mathiesen, Helse Bergen HF
Phd prosjekt: Validering av livskvalitetsinstrument, (WHOQOL Bref GHQ20) og personlighetsinstrument (TCI-R)
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Ragnar Urheim, Helse Bergen HF
Motivational aspects of aggressive behaviour in forensic inpatients
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Ragnar Urheim, Helse Bergen HF

Effects of different milieu regimes on prediction and occurrence of different kind of violence in a in a high security forensic
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Knut Rypdal, Helse Bergen HF
Changes in the use of coercive measures in a high security forensic psychiatric setting
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
Selvmord i fengsel.
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Anita Lill Hansen, Universitetet i Bergen
Psykopatologi; fysiologi (kardiovaskulær aktivitet + cortisol) og impulsivitet (Go/Nogo (Bergen fengsel).
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Siri Nome, Universitetet i Bergen
Doktorgradsarbeid: "The Burden of Mental Health"
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Etablerte kvalitetsverktøy

- Medisinsk kvalitetsregister
    - Aggresjonsdata (SOAS), 1989
    - Risikodata (HCR-20, PCL, diagnoser), 1997

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Kommunehelsetjenesten
    - Møte med aggresjon - 3 timer, Kurs
    - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) - 6x2dager, Kurs

- Spesialisthelsetjenesten
    - Miljøterapi og psykose - 3 timer, Kurs
    - Personlighetsforstyrrelse - 18 timer, Kurs
    - Psykopati - 5 timer, Kurs
    - Risikokommunikasjon - 7x2 timer, Kurs
    - SOAS - 3 timer, Kurs
    - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) - 13x2dager, Kurs
    - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) - 3x1dag, Kurs
    - Tvang i psykiatrien - 2X3 timer, Kurs
    - Vold og risikovurdering - 3 timer, Kurs
    - Sikkerhetsseminaret 2008 - (3-5 september), Konferanse

- Helsepersonell
    - Brukermedvirking - 3 timer, Kurs
    - Kartlegging av aggressiv atferd - 2 t, Kurs
    - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) - 6x2dager, Kurs
    - TERMA (Terapeutisk møte med aggresjon) Instruktøropplæring Stockholm - 12 dager, Kurs

Utdanning av helsepersonell

Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 4 dager
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 2 dager
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 4 dager
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 4 dager
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 16 dager

Regionalt kompetansesenter RK-HB2:

Kompetansesenter i lindrende behandling

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

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

KLB ble opprettet 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.

www.helse-bergen.no/avd/lindrendebehandling/

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Forskning: I 2008 har KLB deltatt i flere multisenterstudier og det er startet opp flere nye prosjekter. Kliniske studier gjennomføres på Sunniva sengepost, som har regionfunksjon.
To av KLBs ansatte har startet med PhD-prosjekter. Cand. med. Helgi Sigurdsson disputerte for PhD-graden ved Universitetet i Bergen med professor Hartwig Körner som medveileder. Tema for avhandlingen var palliativ behandling av rectumcancer. I 2008 har KLBs leder fortsatt hatt delvis permisjon for å arbeide som rådgiver i EU-prosjektet European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC).

Undervisning og formidling: KLB hadde i 2008 223 oppdrag innen undervisning/formidling, med i alt ca 5300 deltakere (se også nøkkeltall). Vi samarbeider med aktuelle høyskoler i regionen om kurs, nettverk og prosjekter og er medarrangør for videreutdanning i lindrende behandling ved Høgskulen i Sogn og Fjordane.

Annen informasjons- og veiledningsvirksomhet: KLB har godt utbygde nettsider. Det er stor etterspørsel etter etterlattemappen. I 2008 var det 12 medieoppslag om eller med relasjon til KLB. De fire regionale kompetansesentrene i lindrende behandling drifter www.pallreg.no, et åpent, web-basert register over palliative virksomheter i Norge.

KLBs ansatte blir jevnlig kontaktet for råd og veiledning. Sentral enhet registrerte i 2008 704 løpende henvendelser.

Nettverksarbeid: Det er etablert nettverk av ressurssykepleiere i kreftomsorg og lindrende behandling i alle deler av Helseregion Vest. Nettverkene drives i samarbeid mellom helseforetak, kommuner, Kreftforeningen og KLB; i Helse Bergen foretaksområde også Betanien diakonale høgskole. Samarbeidet er forankret i forpliktende avtaler. I 2008 er nettverksavtalen for Helse Bergen revidert og det er utarbeidet ny delavtale for nettverket i Sogn og Fjordane.

Per des. 2008 var 333 sykepleiere med i nettverkene. I 2008 ble det holdt i alt 61 møter i de 21 lokale nettverksgruppene, i tillegg til fellessamlinger og kurs. Det er gjennomført evaluering av nettverket i Helse Bergen ved hjelp av spørreundersøkelser og fokusgruppeintervju, med positivt resultat (rapport kommer i 2009). Sykepleierne i KLB har en sentral rolle i driften av nettverkene. Det er utarbeidet en felles kompetanseplan. Alle nettverkene gir muligheter for hospitering. I Bergensområdet er det også palliativt nettverk for fysio- og ergoterapeuter.

Kontakt med kommunene: KLBs kontakt med kommunene er knyttet til undervisning, planarbeid, prosjektarbeid, rådgiving og hjelp til tilrettelegging rundt enkeltpasienter. Flere steder er det opprettet tverrfaglige ressursgrupper for palliasjon. Sju kommuner i Helseregion Vest fikk i 2008 statlige midler til prosjekter innenfor lindrende behandling. KLB har jevnlig kontakt med prosjektene og har arrangert en samling for prosjektmedarbeiderne.

Samarbeid med palliative team og enheter: I 2008 ble det etablert palliativt team i Helse Fonna. Dermed er det palliativt team i alle helseforetakene i Helse Vest. KLB er knyttet opp mot alle de fem teamene gjennom felles ansatte og arrangerte våren 2008 en samling for alle teamene. KLB er representert i styringsgruppen og referansegruppen for Team i lindrande behandling i Helse Førde. Det er jevnlige samarbeidsmøter mellom Sunniva klinikk, palliativt team ved Smerteklinikken, Haukeland Universitetssjukehus, og KLB. Henvendelser om undervisning registreres felles for de tre enhetene. I 2008 besøkte ansatte fra KLB de palliative sykehjemsenhetene ved Sola sykehjem, Boganes sykehjem (Stavanger) og Vardafjell omsorgssenter (Haugesund).

Samarbeid nasjonalt og internasjonalt: Flere av KLBs ansatte er knyttet til arbeidsgruppen som skal oppdatere og utvide Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. Rae F. Bell er leder av International Association for the Study of Pain Special Interest Group on Systematic Reviews in Pain Relief og er også med i IASP Task Force on Global Year Against Cancer Pain (2008-2009). Dagny Faksvåg Haugen og Sebastian von Hofacker er medlemmer av styringsgruppen for Nordisk spesialistkurs i palliativ medisin. Flere av KLBs ansatte har verv i nasjonale foreninger/arbeidsgrupper. KLB leder den lokale arrangementskomiteen for landskonferansen i palliasjon i Bergen 2010.

KLBs ansatte deltok i 2008 på flere nasjonale og internasjonale konferanser i palliasjon og smertebehandling, og flere ansatte var også inviterte forelesere til nasjonale og internasjonale møter.

Evaluering
KLB har i 2008 hatt stor aktivitet både i nettverksarbeid, forskning og undervisning.
Vi deltar i økende grad i nasjonalt og internasjonalt forskningssamarbeid, bla gjennom to EU-prosjekter. Likevel er det fortsatt et stykke frem før vi har et sterkt palliativt forskningsmiljø i egen region.
Satsingen på kompetansenettverk er videreført. Evaluering av et av sykepleiernettverkene viser en hensiktsmessig organisering som fremmer kompetanse og samhandling. Vi utvider nå nettverksarbeidet til andre faggrupper.

Fortsatt ser vi stor etterspørsel etter undervisning og kurs. Et viktig skritt i 2008 er en arbeidsgruppe som skal lage en undervisningsplan for palliativ medisin i medisinstudiet.

KLB har en koordinerende rolle overfor alle palliative tiltak i regionen, med fokus på kvalitetssikring og samhandling. Her er det fortsatt utfordringer. Vi har i 2008 blitt godkjent som nasjonalt senter for Liverpool Care Pathway, en internasjonalt anerkjent tiltaksplan for omsorg for døende og deres pårørende. Vi har begynt å innføre denne planen i regionen, og ser på dette som et viktig verktøy for å sikre god omsorg ved livets slutt for alle pasienter.
KLB er organisert med en sentral enhet ved Haukeland Universitetssjukehus tilknyttet et nettverk av regionale, kliniske medarbeidere på sykehus og i kommuner i regionen. I sentral enhet arbeider overlege, undervisningssykepleier og sekretær, til sammen 2 årsverk. Her har også prosjektmedarbeidere vært tilknyttet i engasjementsstillinger i 2008.

Det regionale nettverket er tverrfaglig sammensatt av sykepleiere, leger, fysioterapeut, prest og sosionom, alle i deltidsstilling. De 16 medarbeiderne har sin hovedarbeidsplass på sykehus eller i kommuner i alle de fire foretaksområdene i regionen. Noen av de regionale medarbeiderne arbeider hovedsakelig med forskning, andre er engasjert i driften av kompetansenettverk i regionen. Alle bidrar i senterets oppgaver innenfor undervisning og rådgivning. KLB er knyttet opp til alle de palliative teamene i Helse Vest gjennom felles ansatte.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 6,00

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Sigurdsson H K, Kørner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide J A, Norwegian Rectal Cancer Group
Palliative surgery for rectal cancer in a national cohort.
Colorectal Dis 2008 May;10(4):336-43. Epub 2007 sep 13
PMID: 17868410

Lunde Linn-Heidi, Nordhus Inger Hilde, Pallesen Ståle, Bell Rae Frances
[Elderly patients with chronic pain]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Aug;128(16):1841-2.
PMID: 18787596

Haugen D F, Vejlgaard T
The Nordic Specialist Course in Palliative Medicine: evaluation and experiences from the first course 2003-2005.
Palliat Med 2008;22(3):256-63.
PMID: 18477720

Kaasa Stein, Loge Jon Håvard, Fayers Peter, Caraceni Augusto, Strasser Florian, Hjermstad Marianne Jensen, Higginson Irene, Radbruch Lukas, Haugen Dagny Faksvåg
Symptom assessment in palliative care: a need for international collaboration.
J Clin Oncol 2008;26(23):3867-73.
PMID: 18688054

Hjermstad M J, Gibbins J, Haugen D F, Caraceni A, Loge J H, Kaasa S, EPCRC, European Palliative Care Research Collaborative
Pain assessment tools in palliative care: an urgent need for consensus.
Palliat Med 2008 Sep;22(8):895-903. Epub 2008 sep 17
PMID: 18799513

Sigurdardottir Katrin Ruth, Haugen Dagny Faksvåg
Prevalence of distressing symptoms in hospitalised patients on medical wards: A cross-sectional study.
BMC Palliat Care 2008 Sep;7():16. Epub 2008 sep 23
PMID: 18808724

19 forskningspublikasjoner i 2008

Bell RF
Ketamine for cancer related pain
Abstract (speaker) Annual meeting of the Finnish Pain Society, Tampere, 30 October 2008.

Bell RF
Trial design in cancer pain: oral opioids and the missing placebo
Abstract (speaker) International Association for the Study of Pain (IASP) 12th World Congress on Pain, Glasgow, 17-22 August 2008.

Søvik EMR
Hvordan utføres lindrende behandling ved et norsk universitetssykehus?
Særoppgave i medisinstudiet, Universitetet i Bergen, våren 2008

Helgesen R, Virkesdal O, Hauken M Aa
Individuell plan for pasienter i palliativ behandling - et samarbeidsprosjekt mellom praksis og høgskole.
Sykepleiesymposium 2008, Helse Bergen, 5. november 2008, poster s. 23.

Helgesen R, Haugen DF
Nettverk av ressurssykepleiere – et redskap for å forbedre samarbeid og spre kunnskap i kreftomsorg og lindrende behandling.
Den 8. sykepleierkongressen, Trondheim, 17.-19. september 2008, poster nr. 37.

Laugen FJ, Kaasa S, Hjermstad MJ, Loge JH, Haugen DF.
Development of a computerised pain body map: Expert opinions.
5th Research Forum of the European Association for Palliative Care, Trondheim, Norway, 29-31 May 2008. Palliat Med 2008; 22:449, poster no. 165.

Kørner H, Sigurdsson H, Haukeland OD, Søreide JA, Skarstein A.
Palliative Surgery for Rectal Cancer in a National Cohort.
5th Research Forum of the European Association for Palliative Care, Trondheim, Norway, 29-31 May 2008. Palliat Med 2008; 22:449, poster no. 346.

Kørner H, Sigurdsson H, Haukeland OD, Søreide JA, Skarstein A.
Clinical Characteristics and Outcomes in Patients with Advanced Rectal Cancer – a National Prospective Cohort Study.
5th Research Forum of the European Association for Palliative Care, Trondheim, Norway, 29-31 May 2008. Palliat Med 2008; 22:449, poster no. 345.

Kørner H, von Hofacker S, Sigurdsson H, Søreide JA, Skarstein A, Haukeland OD.
Utilisation of in-hospital palliative care in rectal cancer patients. A population based study from Western Norway.

5th Research Forum of the European Association for Palliative Care, Trondheim, Norway, 29-31 May 2008. Palliat Med 2008; 22:449, poster no. 344.

Hjermstad MJ, Caraceni A, Haugen DF, Kaasa S.
An updated literature review on the content of pain assessment tools in palliative care (PC).
5th Research Forum of the European Association for Palliative Care, Trondheim, Norway, 29-31 May 2008. Palliat Med 2008; 22:447, poster no. 160.

Haugen DF, Hjermstad MJ, Kaasa S.
Classification and assessment of cancer breakthrough pain: a review of the literature.
5th Research Forum of the European Association for Palliative Care, Trondheim, Norway, 29-31 May 2008. Palliat Med 2008; 22:480, poster no. 262.

Fyllingen EH, Hjermstad MJ, Oldervoll LM, Sigurdardottir KR, Haugen DF, Kaasa S, Paulsen Ø.
Computer-based symptom assessment in palliative cancer care: Influence on time expenditure by age, gender, education, perf. stat
5th Research Forum of the European Association for Palliative Care, Trondheim, Norway, 29-31 May 2008. Palliat Med 2008; 22:413, abstract no. 46.

Schjødt B, Haugen DF, Straume M, Værholm R.
Familien.
Kaasa S red. Palliasjon. Nordisk lærebok. Oslo: Gyldendal Akademisk 2007 (utgitt 2008).

Helbostad JL, Paltiel H, Frantzen T-L.
Fysioterapi.
Kaasa S red. Palliasjon. Nordisk lærebok. Oslo: Gyldendal Akademisk 2007.

Haugen DF, Lundorff L.
Kløe.
Kaasa S red. Palliasjon. Nordisk lærebok. Oslo: Gyldendal Akademisk 2007.

Haugen DF, Jordhøy MS, Hjermstad MJ.
Organisering av palliative tilbud.
Kaasa S red. Palliasjon. Nordisk lærebok. Oslo: Gyldendal Akademisk 2007.

Bell RF, Sjøgren P.
Non-opioide og adjuvante analgetika.
Kaasa S red. Palliasjon. Nordisk lærebok. Oslo: Gyldendal Akademisk 2007.

Axelsson B, Haugen DF.
Malign obstruksjon av gastrointestinaltraktus.
Kaasa S red. Palliasjon. Nordisk lærebok. Oslo: Gyldendal Akademisk 2007.

Bell RF, Wisløff T, Eccleston C, Kalso E.
Trial design in cancer pain: oral opioids and the missing placebo.
McQuay HJ, Kalso E, Moore RA Eds. Systematic reviews in pain research: methodology refined. Seattle: IASP Press 2008.

11 forskningsprosjekt i 2008

May Aasebø Hauken, Nasjonal institusjon
Evaluering av Nettverk av ressurssykepleiere i kreftomsorg og lindrende behandling i Helse Bergen foretaksområde
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Stein Kaasa, Nasjonal institusjon
EPCRC-CSA: European Palliative Care Research Collaborative - Computerised Symptom Assessment
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Oda Virkesdal, Helse Bergen HF
Individuell plan til palliative pasienter
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Ørnulf Paulsen, Nasjonal institusjon
Kortikosteroider som smertebehandling til kreftpasienter
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Jan Henrik Rosland, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
Optimalisering av smertebehandling til kreftpasienter (paracetamolprosjektet)
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Richard Harding, Internasjonal institusjon
PRISMA: Reflecting the Positive Diversities of European Priorities for Research and Measurement in End of Life Care
Prosjektperiode: 2008 - 2011

Sebastian von Hofacker, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest

Sykehusinnleggelser fra sykehjem i livets sluttfase
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Line Oldervoll, Nasjonal institusjon
Fysisk aktivitet for palliative pasienter
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Katrin Ruth Sigurdardottir, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
Lindrende behandling til døende ved Haraldsplass Diakonale Sykehus (innføring av Liverpool Care Pathway)
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Sebastian von Hofacker, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
Medikamentskrin for lindring ved livets slutt
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Rae F. Bell, Helse Bergen HF
Evidens og metodikk i kliniske smertestudier, med spesiell vekt på ketamin
Prosjektperiode: 2001 - 2010

Etablerte kvalitetsverktøy

• Medisinsk kvalitetsregister
  • PallReg - nasjonalt register over palliative virksomheter, 2007

• Faglige retningslinjer
  • Retningslinjer for fysioterapi i palliasjon ved Haukeland Universitetssjukehus, 2008

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

• Pasienter og pårørende
  • Brosjyre om ressurssykepleier i nettverk i kreftomsorg og lindrende behandling, Veiledningsmateriell
  • Etterlattemappe, til bruk ved alle sykehus i Helse Vest, Veiledningsmateriell
  • Metadon for smerte ved kreft. Debattinnlegg i Bergens Tidende, 11.06.2008, Intervjuer/oppslag i media

• Kommunehelsetjenesten
  • Kurs i grunnleggende palliasjon, Masfjorden kommune, Kurs
  • Kurs i grunnleggende palliasjon, Søreide sykehjem (Bergen) og Ravnanger sykehjem (Askøy), Kurs
  • Kurs i lindrende behandling, Austrheim kommune, Kurs
  • Kurs i palliasjon, Ytrebygda bydel, Bergen kommune, Kurs
  • Dagssamling for ansatte i prosjekter innenfor lindrende behandling i kommunene, Seminar
  • Temadag i lindrende behandling for personalet på Bokkotunet og i hjemmesykepleien i Odda kommune , Seminar
  • Helgesen R. Bruk ressurssykepleierne i kreftomsorg og lindrende behandling. PKO-nytt Helse Bergen / Haraldsplass nr 6-2008. , Intervjuer/oppslag i media
  • von Hofacker S, Langørgen AG. Medikamentskrin for lindrende behandling. PKO-nytt Helse Bergen og Haraldsplass Sykehus nr 3-2008, Intervjuer/oppslag i media

• Spesialisthelsetjenesten
  • Omsorg når livet går mot slutten. Tre dager, Helse Bergen, Kurs
  • Felles fagdag for alle palliative team i Helse Vest, Seminar
  • PallReg. Informasjon i Onkonytt, medlemsblad for Norsk onkologisk forening nr 1-2008, Intervjuer/oppslag i media

• Helsepersonell
  • Fysioterapi i palliasjon. Nasjonalt, tre dagers kurs arrangert av Norsk Fysioterapeutforbund og KLB, Kurs
  • Grunnkurs i palliativ medisin for turnusleger, Stavanger Universitetssjukehus, Kurs
  • Introduksjonskurs for nye ressurssykepleiere, Helse Bergen foretaksområde, Kurs
  • Introduksjonskurs for nye ressurssykepleiere, Helse Førde foretaksområde, Kurs
  • Kurs i bruk av smertepumper. Kurssted Haukeland Universitetssjukehus, Kurs
  • Modul 4 av Nordic Specialist Course in Palliative Medicine. Fem dager, 32 leger fra hele Norden, Kurs
  • Regionsamling i palliasjon (to dager, 100 deltakere), Konferanse
  • Felles dagsseminar for ressurssykepleiernettverket og nettverket av fysio- og ergoterapeuter i Helse Bergen foretaksområde, Seminar
  • Fellessamling for ressurssykepleiernettverket, Helse Førde foretaksområde , Seminar
  • Fellessamling, ressurssykepleiernettverket i Helse Fonna, Seminar
  • Fellessamling, ressurssykepleiernettverket i Helse Stavanger foretaksområde, Seminar
  • Heldagsseminar for nettverket av fysio- og ergoterapeuter i Helse Bergen foretaksområde, Seminar
  • Palliativ fagdag. Arrangert av KLB og Sunniva klnikk for lindrende behandling fire ganger i 2008, Seminar
  • Palliativt forum. Ti ganger a to timer i 2008. Bergen, Seminar
  • Arbeidsperm for ressurssykepleiere, Veiledningsmateriell
  • Informasjon om medikamentskrin til døende pasienter, Under Ulriken (magasin for Stiftelsen Bergen Diakonissehjem), nr. 1-2008, Intervjuer/oppslag i media
  • Lindrende pakke. Informasjon om medikamentskrin for lindring til døende. Dagens Medisin 06.03.2008, Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell
Andre regioner: Etterutdanning av helsepersonell: 8 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 358 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 56 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 39 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Anders Bøgesvang (anders.bogesvang@helse-fonna.no), Helse Vest RHF
Mona Sætre (mona.saetre@kreftforeningen.no), Helse Vest RHF
Kirsti Kvåle (kirsti.kvaale@betanien.no), Helse Vest RHF
Kjersti Follesø (kjersti.folleso@stord.kommune.no), Helse Vest RHF
Geir Andvik (geir.andvik@helse-forde.no), Helse Vest RHF
Torhild Thorstvedt (thto@sus.no), Helse Vest RHF
Rae F. Bell (rae.bell@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Jan Henrik Rosland (jhro@haraldsplass.no), Helse Vest RHF

Rapporten er forelagt og godkjent av referansegruppen.

Regionalt kompetansesenter RK-HB4:

Kompetansesenter for arvelig kreft

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

Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft i Helse Vest (RKAK) har som hovedoppgaver:

1. **Tilby kvalitetssikret genetisk veiledning, utredning, diagnostikk og henvisning til forebyggende helsetiltak og kontrollopplegg for pasienter/familier med mistenkt arvelig kreft.**
2. **Høy kompetanse innenfor gentesting og metodeutvikling av molekylærgenetiske analyser ved arvelig kreft, med landsfunksjon for utvalgte analyser.**
3. **Nettverksbygging i Helse Vest i form av kompetanse og ressurser ved organisering av helsetilbud innenfor arvelig kreft ved andre sykehus i helseregionen (spesielt viktig: Stavanger Universitetssykehus).**
4. **Informasjonsvirksomhet og utdanning av helsepersonell, pasienter og befolkningen forøvrig.**
5. **Bidra til utarbeidelse av kvalitetssikrede protokoller og helseplaner for håndtering av arvelig kreft i samarbeid med Norsk gruppe for arvelig kreft (NGAK).**
6. **Forskningsvirksomhet innenfor arvelig kreft nært relatert til forbedring av helsetjenestetilbudet (livskvalitet, gentesting)**

www.helse-bergen.no/avd/arveligkreft

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Kompetansesenteret ble opprettet som et resultat av Norsk kreftplan i 1999. Hovedmålet var da å utvikle tilbudet innen genetisk utredning/veiledning og gentesting. I tillegg skulle kompetansesenteret drive informasjonsvirksomhet, utdanning av helsepersonell og forskningsvirksomhet.
Helseregion Vest har mer arvelig kreft enn andre helseregioner i landet. Dette skyldes en svær opphopning av arvelig bryst/eggstokkreft i Rogaland.

Kompetansesenteret har nære forbindelser til arvelig kreftvirksomheten ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland universitetssykehus. Kompetansesenteret løser sine oppgaver på følgende måte:

Genetisk utredning/veiledning/kontrolltiltak
Denne hovedoppgaven er nært knyttet opp mot den klinisk genetiske virksomheten som utføres av personell ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland universitetssykehus. En viktig brikke er Den medisinsk genetiske satellitten (kontor) ved Stavanger universitetssykehus (SUS). Denne er bemannet med personell fra Det regionale kompetansesenteret. Tre rom til kontorfunksjoner og genetisk undersøkelse/veiledning har blitt stilt til disposisjon av SUS. Dette medfører at pasienter i Rogaland får veiledning ved SUS. Legespesialister og genetiske veiledere reiser regelmessig (4-6 arbeidsdager pr. måned) fra Bergen til Stavanger for å ha genetiske veiledningssamtaler. Disse klinikkene ved SUS er et spesielt viktig satsningsfelt for det regionale kompetansesenteret. Det sikrer pasientnærhet og tett kontakt med aktuelle kliniske avdelinger ved SUS.
Samarbeidet med St. Olavs hospital, Trondheim medvirker til at miljøet rundt kompetansesenteret får mer erfaring med de mer sjeldne arvelige kreftsyndromene. Dette gjør at vi kan gi et bedre tilbud til disse gruppene.

Gentesting
Behovet for gentesting i regionen har økt betydelig. Tidligere servet vi også Radium/Rikshospitalet i stor grad. Vi har nå inngått et forpliktende samarbeid med Helseregion Midt-Norge slik at gentesting knyttet til arvelig bryst/eggstokkreft skjer ved Haukeland universitetssykehus mens gentesting knyttet til arvelig tykktarmskreft er lagt til St. Olavs hopital. Med en slik prøvefordeling utnyttes både ressurser og kompetanse på en bedre måte.

Nettverksbygging i Helse Vest
Vi har et nært samarbeid med relevante miljøer ved Haukeland universitetssykehus og Stavanger universitetssykehus. Kompetansesenterets satellitt lokalisert ved SUS, har f.eks. nært samarbeid med Kvinneklinikken, Røntgenavdelingen og Kirurgisk avdeling. Samarbeidet forenkler håndteringen av pasienter med arvelig sårbarhet for kreft og sikrer at disse får et kontrollopplegg etter nasjonale retningslinjer.

Undervisning/veiledning
Kompetansesenteret deltar i undervisning av medisinske studenter, genetisk veilederstudenter, jordmorstudenter og sykepleierstudenter. Flere fra kompetansesenteret har undervist i obligatorisk kurs for spesialistkandidater i medisinsk genetikk.

På nasjonalt plan er kompetansesenteret tungt representert i ulike deler av Norsk Gruppe for arvelig kreft (NGAK). Representant for kompetansesenteret har også vært med å utarbeide forslag til insidenttesting (gentesting) av alle i Norge med bryst/eggstokkreft. Dette var et arbeid for Helsedirektoratet som i 2009 vil avgjøre om slik testing skal starte opp i Norge ("Gentesting ved påvist bryst- eller eggstokkreft og ved vurdering av forebyggende fjerning av eggstokkene. Rapport fra en arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet. Rapport avgitt 13.06.08").

Forskningsvirksomheten skjer innen:
i) livskvalitetsstudier ved arvelig kreft,
ii) genetiske studier ved arvelig føflekkreft,
iii) epidemiologiske studier rundt arvelig bryst/eggstokkreft i Norge,
iv) molekylærgenetiske studier,
v) kasus rapporter (spesielle familier med arvelig kreft eller arvelig tumorsykdom).

Denne forskningen skjer i samarbeid med andre avdelinger både ved Haukeland universitetssykehus, St. Olavs hospital og Rikshospitalet.

RKAK har vært representert (to leger) ved MEN2008; det er et toårig møte om multiple endokrine neoplasier; en form for arvelig endokrin tumorsykdom hvor det er relativt mange pasienter i Helseregion Vest.

Evaluering
Virksomheten har forsatt i samme spor i 2008 som de foregående år. Vi synes at kompetansesenteret generelt oppfyller målsetningene. Viktigst er å gi familier/enkelpersoner med risiko for arvelig kreft, en oppfølging av internasjonal standard. Dette er forebyggende helsetiltak som minsker sykelighet og for tidlig død.

Dette krever et tett samarbeid. Dette fungerer godt ved Haukeland universitetssykehus og Stavanger universitetssykehus. Vi har intensjoner å utvide nettverket til Haugesund sykehus og Førde sykehus. Vi planlegger å besøke disse institusjonene høsten 2009.

Vi mener at kompetansesenteret bør videreføres med føringer som beskrevet i strategiplanen sendt til Helse Vest i mars-2006. Viktige nasjonale tiltak innen arvelig kreft er på gang (gentesting av alle med bryst/eggstokkreft, se ovenfor). Dette vil gi store utfordringer til genetisk utredning/veiledning, gentesting og livskvalitetsforskning. Alle disse elementene er sentralt for kompetansesenteret.

Fra 01.01.09 blir overlege Hildegunn Høberg Vetti ny leder for kompetansesenteret.
Bemanningen består av leger (2 ved medisinsk genetikk, 1 ved kirurgisk avdeling, 20 % overlege ved Stavanger universitetssykehus), 20 % professor (realist), 2 bioingeniører, 3 sekretærer, 2 genetiske veiledere, 0,75 genetisk koordinator, 1 IT-konsulent, 0,5 laboratorieassistent. I tillegg har vi midlertidig ansatt en forsker som avslutter doktorgraden livskvalitet og arvelig kreft (Cathrine Bjorvatn) i til sammen 5 måneder rundt årsskiftet 2008/09.

Overlege Kjell Løvslett ved SUS gikk av med pensjon fra 30.11.08. Bemanningen er sammensatt for å dekke de hovedfunksjonene som er nevnt under "Del 1-Generell informasjon".

Det pågår et arbeid for å endre stillingskategoriene ved RKAK. Vi har nå midlertidig en forsker tilknyttet kompetansesenteret. Dette er et viktig signal med tanke på å spisse forskningsfunksjonen. Dette arbeidet vil fortsette i 2009.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 12,25

- Nyhenviste pasienter som er behandlet:
    - Helse Midt-Norge RHF: 644
    - Helse Vest RHF: 943
    - Helse Sør-Øst RHF: 17
    - Helse Nord RHF: 12

Kompetansesenteret er involvert i utredning/behandling av pasienter fra andre regioner av to hovedårsaker: i) Vi jobber med familier og familiemedlemmer kan bo i ulike deler av landet.
ii) Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin har det medisinske ansvaret for arvelig kreftvirksomheten i Helse Midt-Norge. Dette medfører at kompetansesenteret har vært involvert i utredning/behandling av relativt flere pasienter fra denne helseregionen.

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

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Norum Jan, Hagen Anne Irene, Maehle Lovise, Apold Jaran, Burn John, Møller Pål
Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy (PBSO) with or without prophylactic bilateral mastectomy (PBM) or no intervention in BRCA1 mutation carriers: a cost-effectiveness analysis.
Eur J Cancer 2008 May;44(7):963-71. Epub 2008 mar 24
PMID: 18362067

Evans Gareth R, Gaarenstroom Katja N, Stirling Diane, Shenton Andrew, Maehle Lovise, Dørum Ann, Steel Michael, Lalloo Fiona, Apold Jaran, Porteous Mary, Vasen Hans F A, van Asperen Christi, Moller Pal
Screening for Familial Ovarian Cancer: Poor survival of BRCA1/2 related cancers.
J Med Genet 2008 Apr. Epub 2008 apr 15
PMID: 18413372

Maehle Lovise, Apold Jaran, Paulsen Torbjørn, Hagen Bjørn, Løvslett Kjell, Fiane Bent, Van Ghelue Marijke, Clark Neal, Møller Pål
High risk for ovarian cancer in a prospective series is restricted to BRCA1/2 mutation carriers.
Clin Cancer Res 2008 Nov;14(22):7569-73.
PMID: 19010876

Chrisanthar Ranjan, Knappskog Stian, Løkkevik Erik, Anker Gun, Østenstad Bjørn, Lundgren Steinar, Berge Elisabet O, Risberg Terje, Mjaaland Ingvil, Maehle Lovise, Engebretsen Lars Fredrik, Lillehaug Johan Richard, Lønning Per Eystein
CHEK2 mutations affecting kinase activity together with mutations in TP53 indicate a functional pathway associated with resistance to epirubicin in primary breast cancer.
PLoS ONE 2008;3(8):e3062. Epub 2008 aug 26
PMID: 18725978

Sjursen Wenche, Bjørnevoll Inga, Engebretsen Lars, Fjelland Kristine, Halvorsen Tore, Myrvold Helge
A homozygote splice site PMS2 mutation as cause of Turcot syndrome gives rise to two different abnormal transcripts.
Fam Cancer 2008 Nov. Epub 2008 nov 28
PMID: 19039682

Bjorvatn Cathrine, Eide Geir Egil, Hanestad Berit R, Havik Odd E
Anxiety and depression among subjects attending genetic counseling for hereditary cancer.
Patient Educ Couns 2008 May;71(2):234-43. Epub 2008 mar 4
PMID: 18295433

8 forskningsprosjekt i 2008

Siren Berland, Helse Bergen HF
Klinisk studie av familie med BIRT-HOGG-DUBE SYNDROME
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Wenche Sjursen, Nasjonal institusjon
Familie med neurofibromatose over 3 generasjoner med uvanlig mutasjon i NF1-genet
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Karin Nordin, Universitetet i Bergen
Individualisert genetisk veiledning ved arvelig kreft
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Lars Akslen, Helse Bergen HF
Kliniske og molekylærpatologiske analyser av pasienter med familiært malignt melanom
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Marie Kvamme Mæland, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
Hvilke erfaringer har kvinner som har fått fjernet eggstokkene på bakgrunn av mistanke om arvelig kreftrisiko?
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Per Helsing, Nasjonal institusjon
Genotype-fenotype assosiasjoner hos melanom-pasienter med CDKN2A mutasjoner
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Nina Strømsvik, Helse Bergen HF
Livskvalitetsstudier hos mannlige mutasjonsbærere
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Cathrine Bjorvatn, Universitetet i Bergen
Livskvalitetsstudier hos pasienter med arvelig kreft
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglige retningslinjer
    - Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)., 2008
    - Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer)., 2007
    - NGAK: Norwegian consensus on diagnosis and treatment of inherited breast and ovarian cancer, 2006
    - NGAK (Møller, Stormorken, Apold): Arvelig tykktarmskreft, 2007
    - Metodebok arvelig kreft, 2007

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - Arvelig bryst/eggstokkreft, Veiledningsmateriell
    - Arvelig tykktarmskreft, Veiledningsmateriell

Utdanning av helsepersonell

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

Regionalt kompetansesenter RK-HB5:

Kompetansesenter i sykehushygiene

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

Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene er delt mellom Senter for smittevern og Avdeling for mikrobiologi og immunologi. Regionalt kompetansesenter skal samordne smittevernarbeidet, stimulere til aktivitet og fremme fagutvikling i Helse Vest sine helseinstitusjoner og yte bistand til samarbeid med andre institusjoner i regionen i forbindelse med: smittevernrådgivning, overvåking, kompetansehevende tiltak for personell, forskning og oppklaring av utbrudd i samarbeid med Nasjonalt folkehelseinstitutt.

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

www.helse-bergen.no/avd/kompsykehushygiene

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

I 2008 bidro senteret i flere nasjonale sammenhenger, særlig i samarbeid med Nasjonalt folkehelseinstitutt, men også Norsk forum for sykehushygiene, Faggruppen av hygienesykepleiere (NSF), Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (HD), Nasjonal antibiotikagruppe (Folkehelseinstituttet) Antibiotikasenteret for primærhelsetjenesten (Institutt for samfunnsmedisin, UiO). Senteret har også bidratt med undervisere til Nordiska Högskolan för folkhälsovetenskap. Senteret har bidratt med en rekke foredrag og forelesninger ved nasjonale og internasjonale fagkonferanser. Senteret de siste årene bidratt til å sette flere viktige saker på nasjonale dagsorden, spesielt vil en nevne risikovurderinger innen sykehushygiene og bruk av statistisk prosesskontroll.

Evaluering

Kompetansesenteret har fortsatt en viktig funksjon i forhold til samarbeid og kompetanseutvikling innen sykehushygiene i regionen og har utviklet et nært samarbeidsforhold til Nasjonalt folkehelseinstitutt. En er i stor grad involvert i fagutvikling på nasjonalt nivå.
Senteret har hatt en sentral rolle i å bygge opp et omfattende datasystem for registrering av sykehusinfeksjoner ved alle sykehusene i regionen. Dette er et behandlingsrelatert register som er implementer i henhold til § 6 i helseregisterloven. En vurderer nå om dette bør videreutvikles som et regionalt kvalitetsregister i forhold til § 7 i helseregisterloven. Registeret viser seg å være godt egnet materiale for flere forbedringsprosjekter, men synes også å være egnet til forskningsformål. Flere pågående prosjekter er nå knyttet til erfaringene med bruk av dette registeret. Senteret produserer nå viktige forskningsarbeider knyttet til sentrale områder av smittevern i helseinstitusjoner.
1,5 årsverk er finansiert av Helse Bergen.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 3,50

10 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Målen H, Søfteland T, Wiker H G
Antigen analysis of Mycobacterium tuberculosis H37Rv culture filtrate proteins.
Scand J Immunol 2008 Mar;67(3):245-52. Epub 2008 jan 16
PMID: 18208443

Mustafa Tehmina, Wiker Harald G, Mørkve Odd, Sviland Lisbet
Differential expression of mycobacterial antigen MPT64, apoptosis and inflammatory markers in multinucleated giant cells and epithelioid cells in granulomas caused by Mycobacterium tuberculosis.
Virchows Arch 2008 Apr;452(4):449-56. Epub 2008 feb 12

PMID: 18266005

Målen Hiwa, Berven Frode S, Søfteland Tina, Arntzen Magnus Øverlie, D'Santos Clive S, De Souza Gustavo Antonio, Wiker Harald G
Membrane and membrane-associated proteins in Triton X-114 extracts of Mycobacterium bovis BCG identified using a combination of gel-based and gel-free fractionation strategies.
Proteomics 2008 May;8(9):1859-70.
PMID: 18442171

de Souza Gustavo A, Målen Hiwa, Søfteland Tina, Saelensminde Gisle, Prasad Swati, Jonassen Inge, Wiker Harald G
High accuracy mass spectrometry analysis as a tool to verify and improve gene annotation using Mycobacterium tuberculosis as an example.
BMC Genomics 2008;9():316. Epub 2008 jul 2
PMID: 18597682

Baba Kamaldeen, Dyrhol-Riise Anne Margarita, Sviland Lisbet, Langeland Nina, Hoosen Anwar A, Wiker Harald G, Mustafa Tehmina
Rapid and specific diagnosis of tuberculous pleuritis with immunohistochemistry by detecting Mycobacterium tuberculosis complex specific antigen MPT64 in patients from a HIV endemic area.
Appl Immunohistochem Mol Morphol 2008 Dec;16(6):554-61.
PMID: 18698260

Beyene D, Ashenafi S, Yamuah L, Aseffa A, Wiker H, Engers H, Klatser P, Sviland L
Diagnosis of tuberculous lymphadenitis in Ethiopia: correlation with culture, histology and HIV status.
Int J Tuberc Lung Dis 2008 Sep;12(9):1030-6.
PMID: 18713500

Skov Robert, Gudlaugsson Olafur, Hardardottir Hjordis, Harthug Stig, Jakobsen Trond, Kolmos Hans Jørn, Olsson-Liljequist Barbro, Peltonen Reijo, Tveten Yngvar, Vuopio-Varkila Jaana, Ahrén Christina
Proposal for common Nordic epidemiological terms and definitions for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA).
Scand J Infect Dis 2008;40(6-7):495-502.
PMID: 18584537

Herud Trine, Nilsen Roy M, Svendheim Kjersti, Harthug Stig
Association between use of hand hygiene products and rates of health care-associated infections in a large university hospital in Norway.
Am J Infect Control 2008 Oct. Epub 2008 okt 20
PMID: 18945514

Harthug Stig
[Antibiotic resistance in health care facilities]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Dec;128(23):2690.
PMID: 19079410

Harthug Stig, Akselsen Per Espen
[Fighting antibiotic resistance]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Oct;128(20):2343-6.
PMID: 19096492

3 forskningspublikasjoner i 2008

Kleiva J, Espe A.M, Aksnes J.
Poster: "Korleis vært mikrobiologisk luftkontroll gjennomført i operasjonsrom"
Norsk forum for sykehushygiene, Ålesund

Aksnes June
Poster: "E-læringsprogram i smittevern"
NSF-Sykepleiekongress Trondheim

Brurarøy Linda S.
Mastergrad: Farmasi, "Etiologi og resistensmønster ved urinveisinfeksjoner"
Universitete i Bergen

10 forskningsprosjekt i 2008

Per Espen Akselsen, Helse Bergen HF
Stikkskader, melding og melderutiner
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Anund Rannestad, Universitetet i Bergen
Konsekvenser av postoperative sårinfeksjoner
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Gunnar Baatrup, Helse Bergen HF

Postoperative infeksjoner og antibiotikaprofylakse
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Trine Herud, Helse Bergen HF
Forbruk av håndhygienemidler i relasjon til forekomst av sykehusinfeksjoner
Prosjektperiode: 2007 - 2010

Harald G.Wiker, Universitetet i Bergen
Antibiotikaresistens og forskrivning av antibiotika
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Harald G. Wiker, Universitetet i Bergen
Proteomic and bioinfomatic studies of Mycobacterium turberculosis
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Stig Hartug og Anne-Mette Espe, Nasjonal institusjon
Nordisk MRSA studie utenfor sykehus
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Anne Mette Koch, Helse Bergen HF
Forekomst, trender og risikofaktorer for sykehusinfeksjoner
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Harlad G. Wiker, Universitetet i Bergen
MRSA i Hordaland
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Harald G. Wiker, Universitetet i Bergen
Development of a subunit vaccine for prevention of turberculosis
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
  - Smittevern i barnehager - kurs 1, Kurs
  - Smittevern i barnehager - kurs 2, Kurs

- Kommunehelsetjenesten
  - Bidrag til nasjonal rettleder i antibiotikabruk for primærhelsetjenesten, Veiledningsmateriell

- Spesialisthelsetjenesten
  - Bruk av egangshansker - 5 ulike steder i regionen, Kurs
  - Stikkskader i helsetjenesten, Kurs
  - Regionmøte i sykehushygiene - høstmøtet, Konferanse
  - Regionmøte i sykehushygiene - vårmøtet, Konferanse

- Helsepersonell
  - Smittevern for allmennleger og tannleger - kurs 1, Kurs
  - Smittevern for allmennleger og tannleger - kurs 2, Kurs
  - Smittevern for tannhelsetjenesten, Kurs
  - Bidrag til nasjonalr retningslinjer for helsearbeidere som er smittet av blodsmittevirus, Veiledningsmateriell

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 200 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 70 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 20 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 45 timer

Referansegruppe - faglig forankring

LarsHolst-Larsen (lars.holst-larsen@helse-fonna.no), Helse Vest RHF
August Bakke (august.bakke@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Reidar Hjetland (reidar.hjetland@helse-forde.no), Helse Vest RHF
Ottar Hope (ottar.hope@haraldsplass.no), Helse Vest RHF
Olav Natås (olav.nataas@helse-stavanger.o), Helse Vest RHF

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

Regionalt kompetansesenter RK-HB6:

Kompetansesenter for klinisk forskning

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

Det regionale kompetansesenteret for klinisk forskning (KKF) har en sentral rolle i styrking av den kliniske forskningen i Helse Vest. Senteret bidrar med høy vitenskapelig kompetanse innen planlegging, gjennomføring, statistisk analyse og publisering av forskning i helseregionen. KKF har viktige stimulerings- og veiledningsfunksjoner i helseforetakene, bidrar til kvalitetssikring av forskningen ved de kliniske avdelingene, og er et bindeledd mot de høgskole- og universitetsbaserte forskningsmiljøene. Senteret har også et initierende og koordinerende ansvar for nettverksfunksjonene i det regionale helseforetaket. Senteret bidrar til utvikling av nasjonale system for måling av ressursbruk og resultater av forskningsvirksomheten samt til systemer for håndtering av forskningssøknader og rapporter.

www.helse-bergen.no/avd/kkf

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Senterets hovedoppgave er å legge til rette for forskning og bidra til at den kan gjennomføres på en god måte i hele helseregionen. Dette omfatter medisinsk og helsefaglig forskning – gjerne med en tverrfaglig profil. Senteret tildeler korttidsstipend for oppstart, gjennomføring eller avslutning av pasientnære forskningsprosjekter. I tillegg tilbys veiledning på individuelt nivå innen alle områder av forskningsprosessen. Det gjøres også egen forskning med metodestudier innen biostatistikk og klinisk epidemiologi.

Medarbeiderne deltar med undervisning i legeutdanningen, i PhD utdanningen og gjennomfører også egne kurs til spesialisthelsetjenesten i sin alminnelighet og til helsepersonell. Denne undervisningen og opplæringen har vært gjennomført i egen region så vel som på landsbasis.

Senteret har gjennom de siste årene evnet å bygge sterkere samarbeidsrelasjoner og nettverk. På det forskningsadministrative planet har senteret regionale koordinerende oppgaver innen måling av forskningsresultater og ressurser. Dette gjelder også innen håndtering av forskningsmidler, forskningssøknader og spesifikke forskningssatsinger i regionen. Senteret har i 2008 bidratt til etablering av nye nettverk innen medisinske kvalitetsregistre. På nasjonalt nivå har senteret og medarbeiderne bidratt til utvikling av en nasjonal standard for håndtering av forskningssøknader og rapportering av resultater. I tillegg har medarbeiderne vært aktive i nasjonal utvikling av forskningsdokumentasjonssystemet Norsk vitenskapsindeks. Senteret arrangerte i 2008 nasjonalt møte i det nye ”Norwegian Clinical Research network” i samarbeid med Norges forskningsråd. De vitenskapelige medarbeiderne er aktivt med i internasjonale forskningsnettverk og publisering, blant annet EU støttede prosjekter.

Senteret dokumenterer ikke bare egen forskningsvirksomhet, men også forskningsvirksomhet i hele helseregionen. Dette omfatter forskningsmidler som er tildelt av Samarbeidsorganet Helse Vest og universitetene. Denne informasjonen er også tilgjengelig gjennom det regionale forskningsregisteret (http://forskningsprosjekter.ihelse.net/). Vi har oversikt over gjennomførte doktorgrader hvor helseforetakene har bidratt til finansiering eller gjennomføring av prosjektene. Dette rapporteres årlig til Helse Vest og til Helse- og omsorgsdepartementet.

Senteret deltar i internt og ekstern arbeid, inkludert undervisning, tilknyttet kunnskapsbasert praksis. Av eksterne samarbeidspartnere nevnes Høgskolen i Bergen, Kunnskapssenteret og Helsedirektoratet.

Senteret har startet et gjennomgripende arbeid med å registrere kvalitets- og forskningsprosjekter i hele helseregionen. Arbeidet skal legge forholdene til rette for høy kvalitet, god sikkerhet i datahåndtering, etterlevelse av lovpålagte krav og høyere utnyttelse av opplysningene i eksisterende registre.

Evaluering
Det regionale kompetansesenteret har satt seg ambisiøse mål. I stor grad har senteret lykkes med å nå mange av disse målene. Det arbeides aktivt for å styrke regionaliseringen av kompetanse og byggingen av mer slagkraftige og levedyktige nettverk som kan bidra til økt forskning - både kvantiativt og kvalitativt.

Senteret har god faglig kompetanse i klinisk forskningsvirksomhet. Blant medarbeiderne ved senteret er det en lege med professorkompetanse, to biostatistikere og en forskningsrådgiver med førsteamanuensiskompetanse. De andre forskningsrådgiverne har hovedfag eller mastergrad. Av de totalt 7,0 årsverkene i enheten har 1,5 årsverk blitt benyttet til korttidsstipend for lege, fysioterapeut, sykepleier og bioingeniør i pasientnære doktorgradsprosjekter.

Senteret har også medarbeidere som arbeider for å styrke utvikling og innovasjon og kvalitetsregistre innen regionen gjennom tilrettelegging og informasjonsarbeid.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 7,00

30 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Furlund Owe Jone, Skulstad Davidsen Einar, Eide Geir Egil, Gerdts Eva, Gilhus Nils Erik
Left ventricular long-axis function in myasthenia gravis.
J Neurol 2008 Nov;255(11):1777-84. Epub 2008 des 8
PMID: 19156489

Torsvik Malvin, Haegblom Amanda, Eide Geir Egil, Schmutzhard Erich, Vetvik Kaare, Winkler Andrea Sylvia
Cardiovascular autonomic function tests in an African population.
BMC Endocr Disord 2008 Dec;8(1):19. Epub 2008 des 30
PMID: 19115999

Real Francisco Gómez, Svanes Cecilie, Omenaas Ernst Reidar, Antò Josep Maria, Plana Estel, Jarvis Deborah, Janson Christer, Neukirch Françoise, Zemp Elisabeth, Dratva Julia, Wjst Matthias, Svanes Knut, Leynaert Bénédicte, Sunyer Jordi
Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition.
J Allergy Clin Immunol 2008 Jan;121(1):72-80.e3. Epub 2007 okt 29
PMID: 18028993

Castro-Giner F, Kogevinas M, Mächler M, de Cid R, Van Steen K, Imboden M, Schindler C, Berger W, Gonzalez J R, Franklin K A, Janson C, Jarvis D, Omenaas E, Burney P, Rochat T, Estivill X, Antó J M, Wjst M, Probst-Hensch N M
TNFA -308G>A in two international population-based cohorts and risk of asthma.
Eur Respir J 2008 Aug;32(2):350-61. Epub 2008 apr 2
PMID: 18385169

Nielsen Rune, Johannessen Ane, Schnelle Hege Marie, Bakke Per S, Askildsen Jan E, Omenaas Ernst R, Gulsvik Amund
Repeatability of health economic data in COPD.
Respir Med 2008 Nov;102(11):1556-62. Epub 2008 jul 31
PMID: 18674894

Franklin Karl A, Janson Christer, Gíslason Thórarinn, Gulsvik Amund, Gunnbjörnsdottir Maria, Laerum Birger N, Lindberg Eva, Norrman Eva, Nyström Lennarth, Omenaas Ernst, Torén Kjell, Svanes Cecilie
Early life environment and snoring in adulthood.
Respir Res 2008;9():63. Epub 2008 aug 22
PMID: 18721453

Dratva Julia, Gómez Real Francisco, Schindler Christian, Ackermann-Liebrich Ursula, Gerbase Margaret, Probst-Hensch Nicole, Svanes Cecilie, Omenaas Ernst, Neukirch Françoise, Wjst Matthias, Morabia Alfredo, Jarvis Deborah, Leynaert Bénédicte, Zemp Elisabeth
Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies.
Menopause 2008 Nov. Epub 2008 nov 20
PMID: 19034049

Zubac D P, Bostad L, Kihl B, Eide J, Wentzel-Larsen T, Haukaas S A
Organ-confined clear cell renal cell carcinoma: the prognostic impact of microvascular invasion, nuclear grade and tumour size.
APMIS 2008 Dec;116(12):1027-33.
PMID: 19133004

Zubac Dragomir, Bostad Leif, Seidal Tomas, Wentzel-Larsen Tore, Haukaas Svein

The prognostic relevance of interactions between venous invasion, lymph node involvement and distant metastases in renal cell carcinoma after radical nephrectomy.
BMC Urol 2008 Des;8(1):19. Epub 2008 des 19
PMID: 19099564

Bentsen Signe Berit, Henriksen Anne Hildur, Wentzel-Larsen Tore, Hanestad Berit Rokne, Wahl Astrid Klopstad
What determines subjective health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease: importance of symptoms in subjective health status of COPD patients.
Health Qual Life Outcomes 2008 Des;6(1):115. Epub 2008 des 18
PMID: 19094216

Ulvik Bjørg, Johnsen Tom Backer, Nygård Ottar, Hanestad Berit R, Wahl Astrid K, Wentzel-Larsen Tore
Factor structure of the revised Jalowiec Coping Scale in patients admitted for elective coronary angiography.
Scand J Caring Sci 2008 Dec;22(4):596-607.
PMID: 19068051

Vik-Mo Einar, Oksnes Marianne, Pedersen Paal-Henning, Wentzel-Larsen Tore, Rodahl Eyvind, Thorsen Frits, Schreiner Thomas, Aanderud Sylvi, Lund-Johansen Morten
Gamma knife sterotactic radiosurgery of Nelson syndrome.
Eur J Endocrinol 2008 Nov. Epub 2008 nov 7
PMID: 18996962

Dalen K, Bruarøy S, Wentzel-Larsen T, Laegreid L M
Intelligence in children with hydrocephalus, aged 4-15 years: a population-based, controlled study.
Neuropediatrics 2008 Nov;39(3):146-50. Epub 2008 nov 7
PMID: 18991193

Ulvik Bjørg, Bjelland Ingvar, Hanestad Berit R, Omenaas Ernst, Wentzel-Larsen Tore, Nygård Ottar
Comparison of the Short Form 36 and the Hospital Anxiety and Depression Scale measuring emotional distress in patients admitted for elective coronary angiography.
Heart Lung 2008 Jul-Aug;37(4):286-95.
PMID: 18620104

Forsaa Elin Bjelland, Larsen Jan Petter, Wentzel-Larsen Tore, Herlofson Karen, Alves Guido
Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease.
Mov Disord 2008 Jul;23(10):1420-7.
PMID: 18512757

Ulvik Bjørg, Nygård Ottar, Hanestad Berit R, Wentzel-Larsen Tore, Wahl Astrid K
Associations between disease severity, coping and dimensions of health-related quality of life in patients admitted for elective coronary angiography - a cross sectional study.
Health Qual Life Outcomes 2008;6():38. Epub 2008 mai 29
PMID: 18510727

von Plessen C, Strand T-E, Wentzel-Larsen T, Omenaas E, Wilking N, Sundstrøm S, Sörenson S
Effectiveness of third-generation chemotherapy on the survival of patients with advanced non-small cell lung cancer in Norway: a national study.
Thorax 2008 Apr;63(10):866-71. Epub 2008 apr 4
PMID: 18390631

Samuelsen Sven Ove, Eide Geir Egil
Attributable fractions with survival data.
Stat Med 2008;27(9):1447-67.
PMID: 17694507

Gjesdal Clara G, Halse Johan I, Eide Geir Egil, Brun Johan G, Tell Grethe S
Impact of lean mass and fat mass on bone mineral density: The Hordaland Health Study.
Maturitas 2008 Feb;59(2):191-200. Epub 2008 jan 24
PMID: 18221845

Lehmann S, Bakke P S, Eide G E, Gulsvik A
Clinical data discriminating between adults with positive and negative results on bronchodilator testing.
Int J Tuberc Lung Dis 2008 Feb;12(2):205-13.
PMID: 18230255

Bjorvatn Cathrine, Eide Geir Egil, Hanestad Berit R, Havik Odd E
Anxiety and depression among subjects attending genetic counseling for hereditary cancer.
Patient Educ Couns 2008 May;71(2):234-43. Epub 2008 mar 4
PMID: 18295433

Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide G E, Meijer R, Vedeler C A
Ultrasound, atherosclerosis and stroke at a young age: a cross-sectional long-term follow-up in western Norway.
Eur J Neurol 2008 Mar;15(5):512-9. Epub 2008 mar 18
PMID: 18355304

Wilhelmsen Kjersti, Strand Liv Inger, Nordahl Stein Helge G, Eide Geir Egil, Ljunggren Anne Elisabeth

Psychometric properties of the Vertigo symptom scale - Short form.
BMC Ear Nose Throat Disord 2008;8():2. Epub 2008 mar 27
PMID: 18371190

Drageset Jorunn, Natvig Gerd Karin, Eide Geir Egil, Clipp Elizabeth C, Bondevik Margareth, Nortvedt Monica W, Nygaard Harald A
Differences in health-related quality of life between older nursing home residents without cognitive impairment and the general population of Norway.
J Clin Nurs 2008;17(9):1227-36.
PMID: 18416797

Havre Roald Flesland, Elde Erlend, Gilja Odd Helge, Odegaard Svein, Eide Geir Egil, Matre Knut, Nesje Lars Birger
Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations.
Ultrasound Med Biol 2008 Oct;34(10):1638-50. Epub 2008 jun 4
PMID: 18524458

Hanevik Kurt, Mørch Kristine, Eide Geir Egil, Langeland Nina, Hausken Trygve
Effects of albendazole/metronidazole or tetracycline/folate treatments on persisting symptoms after Giardia infection: a randomized open clinical trial.
Scand J Infect Dis 2008;40(6-7):517-22.
PMID: 18584540

Aukland Stein Magnus, Odberg Morten Duus, Gunny Roxanna, Chong W K 'kling', Eide Geir Egil, Rosendahl Karen
Assessing ventricular size: is subjective evaluation accurate enough? New MRI-based normative standards for 19-year-olds.
Neuroradiology 2008 Dec;50(12):1005-11. Epub 2008 jul 12
PMID: 18622601

Mildestvedt Thomas, Meland Eivind, Eide Geir Egil
How important are individual counselling, expectancy beliefs and autonomy for the maintenance of exercise after cardiac rehabilitation?
Scand J Public Health 2008 Aug;36(8):832-40. Epub 2008 aug 6
PMID: 18684777

Drageset Jorunn, Nygaard Harald, Eide Geir Egil, Bondevik Margareth, Nortvedt Monica, Natvig Gerd Karin
Sense of coherence as a resource in relation to health-related quality of life among mentally intact nursing home residents - a questionnaire study.
Health Qual Life Outcomes 2008 Okt;6(1):85. Epub 2008 okt 21
PMID: 18940001

Vetti Nils, Kråkenes Jostein, Eide Geir, Rørvik Jarle, Gilhus Nils, Espeland Ansgar
MRI of the alar and transverse ligaments in whiplash-associated disorders (WAD) grades 1-2: high-signal changes by age, gender, event and time since trauma.
Neuroradiology 2008 Des. Epub 2008 des 16
PMID: 19083212

19 forskningspublikasjoner i 2008

Real FG, Svanes C, Macsali F, Omenaas ER.
Hormonal factors and respiratory health in women – a review.
Clin Respir J 2008; 2 (suppl 1): 111-19.

Omenaas E, Svanes C, Janson C, Toren K, Jogi R, Gislason T, Franklin KA, Gulsvik A.
What can we learn about asthma and allergy from the follow-up of the RHINE and the ECRHS studies?
Clin Respir J 2008; 2 (suppl 1): 45-52.

Gulsvik A, Humerfelt S, Bakke PS, Omenaas ER, Lehmann S.
Norwegian population surveys on respiratory health in adults: objectives, design, methods, quality control and response rates
Clin Respir J 2008; 2 (suppl 1): 10-25.

Sørheim IC, Johannessen A, Grydeland TB, Gulsvik A, Bakke P
Case-control study on risk factors to COPD - does the sampling of the cases and controls affect the results?
Poster, ERS October 2008, Berlin

Nielsen R, Johannessen A, Schnelle HM, Bakke P, Omenaas E, Askildsen J, Gulsvik A
Repeatibility of health economic data in COPD
Poster, ERS October 2008, Berlin

Johannessen A, Eagan T, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A
Gender impact on associations between socioeconomic status and lung function decline in a general population
Poster, ERS October 2008, Berlin

Heidi Markussen
Health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation

Mastergrad i helsefag, Studieretning sykepleievitenskap, Seksjon for sykepleievitenskap, Institutt for samfunnsmedisinske fag UiB desember 2008

Hanne Gjessing
Implementation of nutritional screening in the Department of Cardiology at Haukeland University Hospital
Mastergrad i human ernæring, Institutt for indremedisin, UiB og FoU-avdelingen, HUS april 2008

Mona Vestbøstad
Optimalisering for digital røntgen undersøkelse med fokus på bildekvalitet og stråling
Mastergradsoppgave i helsefag, RAB-fag, Institutt for samfunnsmedisinske fag, UiB august 2008

Lerfald S, Thorstensen R
Faglig rapportering 2007, forskningsprosjekter, nasjonale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre
KKF Forskningsrapport 2008-02, ISBN 978-82-8045-017-3

Forskere v/forskerskolen i klinisk medisin
Vitenskapelige presentasjoner fra 2007
KKF Forskningsrapport 2008-01

Voll-Aanerud M, Eagan T, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS
Asthma and health-related quality of life – effect of adjusting for potential confounders
Clinical Respiratory Journal 2(2) April 2008: 106-115

Eide, Geir Egil
Attributable fractions used for partitioning risk and evaluating disease prevention: a useful methodology in global health resea
Poster at the 3rd Conference on Global Health and Vaccination Research (GLOBVAC3), Bergen, Norway 30-31 October 2008

Vetti, N.; Kråkenes, J.; Eide, G. E.; Rorvik, J. T.; Gilhus, N. E. & Espeland, A.
MRI of the alar and transverse ligaments in whiplash-associated disorders (WAD) grade 1-2: lesions by age, gender, event and tim
Abstract 6016428 for Annual Meeting of the Radiological Society of North America (RSNA), Chicago 30 Nov – 5 Dec 2008

Drageset, Jorunn; Eide, Geir Egil; Nygaard, Harald A.; Langeland, E.; Nortvedt, Monica W.; Bondevik, Margareth & Natvig, Gerd Karin
The importance of social support and sense of coherence in relation to health-related quality of life among older nursing home r
Poster. 15th ISOQOL Annual Conference, Montevideo, Uruguay 22-25 October 2008

Skaug, K.; Eide, G.E. & Gulsvik, A.
Diagnostic delay time of lung cancer in a community
Abstract. ERS October 2008, Berlin.

Júlíusson, Pétur; Roelants, Mathieu; Eide, Geir Egil; Waaler, Per Erik & Bjerknes, Robert
Comparison of new growth curves for Norwegian children with the existing national charts and the WHO growth standards
Abstract of poster at 47th ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) Meeting, Istanbul 20-23 September 2008, Hormone Research 70, s1, 88-88

Skaug, K.; Eide, G. E. & Gulsvik, A.
Factors of survival in a 10 year or more follow up of all lung cancer patients in a Norwegian community.
Abstract. ATS 2008 Poster, Toronto 16-21 May.

Eide, Geir Egil
Attributable fractions for partitioning risk and evaluating disease prevention: a practical guide
Clinical Respiratory Journal 2(S1):92-103

20 doktorgrader er avlagt i 2008

Elin Bjørnestad
Improvements of epidural anaesthesia for elective and emergency caesarean section cell autoantibodies, microalbuminuria and diab
Disputert: Mars 2008
Hovedveileder: Johan Ræder

Harald Aurlien
The characteristics of epileptiform activity and their implications for EEG background activity
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Nils Erik Gilhus

Astvaldur Johann Arthursson
Surgical approach and muscle strength in total hip arthroplasty
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Ove Furnes

Øyvind Bleie
Studies on Homocysteine-Lowering B-Vitamin Therapy in Patients with Coronary Artery Disease. Sub-studies from the Western Norway

Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Ottar Nygård

Reidar Johan Pettersen
Tetradecyl-thio-acetic acid as a potential novel drug for the prevention of coronary restenosis
Disputert: Desember 2008
Hovedveileder: Jan Erik Nordrehaug

Tove Giske
Preparative waiting - a ground theory study of gastroenterological patients going through the diagnostic phase in a university h
Disputert: Mars 2008
Hovedveileder: Eva Gjengedal

Atle Ulvik
Long-term outcomes after major trauma.
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Reidar Kvåle

Sverre Lehmann
Adrenergic bronchodilator test in community. Applicability and relationship to anthropometrical variables, smoking, respiratory
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Amund Gulsvik

Thomas Mildestvedt
Motivating cardiac rehabilitation patients to maintain lifestyle changes
Disputert: Desember 2008
Hovedveileder: Eivind Meland

Janet Joy Kachuchuru Lutale
A study of Type 1 and Type 2 diabetic patients in Dar es Salaam Tanzania: Prevalence of islet cell autoantibodies, microalbuminu
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Kåre Vetvik

Pål Voltersvik
Human Immunodeficiency Virus Type I (HIV-1) Infection and Highly Active Antiretroviral Therapy; dynamics in Tonsillar Tissue Mor
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Birgitta Åsjø

Torgeir Storaas
Bakers' rhinitis. Diagnostic criteria, flour dust exposure, mucosal inflammation, IgE sensitization, and relation to lower airwa
Disputert: Januar 2008
Hovedveileder: Sverre Kamhus Steinsvåg

Camilla Stapnes
New strategies in the treatment of acute myeloid leukaemia
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Øystein Bruserud

Peder Gjengstø
Diagnosis of early prostate cancer
Disputert: November 2008
Hovedveileder: ugust Bakke

Asgjerd Litleré Moi
Health and quality of life in Norwegian burn patients
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Berit Rokne

Birger Norderud Lærum
Early life factors and risk for adult asthma and allergy
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Amund Gulsvik

Francisco Gómez Real
Hormonal status in women and asthma, allergy and lung function
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Ernst Omenaas

Christian von Plessen
Improving Chemotherapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer
Disputert: September 2008
Hovedveileder: Sverre Sörenson

Bjørg Ulvik

Aspects of health-related quality of life in patients admitted for elective coronary angiography
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Berit Rokne

Geir Egil Eide
Attributable fractions used for partitioning risk and evaluating disease prevention. Concepts, estimation, interpretation and ..
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Ivar Heuch

5 forskningsprosjekt i 2008

Ane Johannessen, Helse Bergen HF
Socioeconomic risk factors for COPD
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Kari Guldbrandsøy, Helse Bergen HF
Ledelse og endringer i helseforetak
Prosjektperiode: 2004 - 2010

Tove Aminda Hanssen, Helse Bergen HF
Livet etter hjerteinfarkt. Utvikling, implementering og evaluering av en oppfølgingsintervensjon
Prosjektperiode: 2001 - 2009

Geir Egil Eide, Helse Bergen HF
Tilskrivbare andeler - statistisk metodeutvikling
Prosjektperiode: 2000 - 2008

Ernst Omenaas, Helse Bergen HF
Astma og allergi - en europeisk studie
Prosjektperiode: 1998 - 2015

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Spesialisthelsetjenesten
    - Opplæringskurs i eRapport for Helse Sør-Øst, Kurs
    - Opplæringskurs i eSøknad for Helse Midt Norge, Kurs
    - Opplæringskurs i eSøknad for Helse Nord, Kurs
    - Forumsmøte for elektroniske forskningsadministrative systemer, Oslo, Bergen, Seminar
    - Regionalt nettverksmøte for forskningsadministrativt personell, Seminar

- Helsepersonell
    - Forskningsfinansiering - Grunnkurs for medisinsk og helsefaglig forskning (Med.odont.fak., UiB), Kurs
    - Kurs i bruk av statistikkprogrammet R, Kurs
    - Statistikk, personvern, GCP ved Grunnkurs for medisinsk og helsefaglig forskning (Med.odont.fak., UiB) , Kurs
    - Undervisning i bruk av SPSS i Grunnkurs for medisinsk og helsefaglig forskning (Med.odont.fak., UiB, Kurs
    - Nasjonalt nettverk for forskningsstøtte enheter i helseforetakene, Konferanse
    - Samarbeidsorganets regionale forskningskonferanse 2008, Konferanse

Regionalt kompetansesenter RK-HS7:

Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)

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

RAKOS har som hovedmål å sørge for og inspirere til et levende kompetansenettverk innenfor ambulanse, luftambulanse, medisinsk nødmeldetjeneste og beredskap for alle de 4 foretakene i Helse Vest. Senteret skal medvirke til samordning, faglig samarbeid og utvikling og forskning innen disse fagområdene. Hvert foretak skal imidlertid drive sine prehospitale tjenester som en integrert del i foretakets øvrige virksomhet.

www.rakos-helsevest.no/

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Fagutviklingsarbeid
Aktiviteten konsentrert om:

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

Spesielle saker har hatt fokus i 2008
RAKOS har hatt sekretariatsfunksjonen for utarbeidelse av ny plan for prehospitale tjenester i Helse Vest. Planen ble vedtatt av styret i Helse Vest RHF den 05.11.08. Prinsippene og forslagene i planen skal inkorporeres i planverk og tjenestenes kvalitetssystem. Planen skal følges opp i hvert foretak. Viktige hovedpunkt er:

- Prehospitale tjenester skal være kjernevirksomhet i HF-ene
- HF-ene skal være utøvere

Slutt for 113? Regjeringen foreslo i St.mld 22, (2007-2009) for Stortinget å innføre ett felles nødnummer – samt felles nødmeldesentraler. Helsevesenet er mot denne planen. Hele staben innen RAKOS har i løpet av høsten 2008 deltatt i debatten, skrevet kronikker, deltatt på møter, høringer etc - noe som kan ha hatt betydning. Stortinget besluttet å sende saken tilbake til regjeringen med pålegg om ny utredning.

Pågående prosjekter:

- "Luft-MOM"
- Fullføring av MOM
- AV-databank
- ”Vanskelig luftveishåndtering”
- Utprøving av instruksjonskort i Indeks.
- Prosjekt :”Medikamentopplæring”
- Prosjekt "Leder ambulanse"
- Lærlingeveiledning
- "Modulbasert" NOU 76:2
- ”First”-responder
- Prosjekt ”Nettbaser resertif.”
- Prosjekt ”Innringer med brystmerter”
- "Håndtering av hypotermi-pas" (innpakning)

Nye prosjekter 2008:

- Bedret AMK-opplæring
- Med.indeks-opplæring

- Hypotermiprosjekt
- Kartl. av rus prehospitalt
- C-PAP - KOLS-pasienter

Forskning - RAKOS
Fra 2006 har forskningsdelen i RAKOS vært skilt ut som en egen enhet med eget budsjett og administrativt knyttet direkte opp mot stabsfunksjonen for FoU i Akuttklinikken, SUS.

RAKOS forskning ledes av et forskningsutvalg bestående av:
- Professor Eldar Søreide, Akuttklinikken, Stavanger Universistetssjukehus (SUS)
- Overlege dr. med Jon-Kenneth Heltne, Prehospital Seksjon, KSK, Haukeland Universitetsykehus
- Forskningssjef dr. med Hans Morten Lossius, Norsk Luftambulanse og SUS.
- Leder av utvalget har vært Eldar Søreide.

I tidligere strategiarbeider har det vært allmenn enighet om å styrke forskningsdelen, selv om dette vil gå utover de økonomiske rammene for andre RAKOS-funksjoner. RAKOS forskning støtter også inhospitale forskningsprosjekter relatert til prehospital akuttmedisin. Akuttmedisin er en kontinuerlig ”Kjede som redder liv” fra åsted til definitiv sykehusbehandling.

I tildelingen av midler har vi tillagt følgende forhold ved søknaden
a) regional forankring og samarbeid
b) stor overføringsverdi til klinisk praksis
c) vitenskapelig kvalitet
d) tidligere vitenskapelig aktivitet og produksjon hos søker og de involverte forskningsmiljøene.

Det vanlige RAKOS søknadsskjema har vært brukt. Tildelingen av forskningsmidler har skjedd en gang i året etter søknadsfrist 1.april, og ut fra den eksisterende økonomiske rammen. Ikke utdelte og overskytende midler fra fjoråret har vært tildelt i en egen tildeling med søknadsfrist 1.oktober.

I 2008 har Forskningsutvalget brukt de tildelte summene til å finansiere lønn- og driftsmidler for to kombistillinger (forskning og klinisk arbeid) tilknyttet de prehospitale tjenester i Bergen og Stavanger. Finansieringen fortsetter i 2009.

RAKOS Stipendiatene er:
1. Bård E. Heradstveit, Prehospital Seksjon, Kirurgisk Service Klinikk, Haukeland Universitetssjukehus
2. Thomas Lindner, Prehospital Seksjon, Akuttklinikken, Stavanger Universitetssjukehus

Begge er i gang med studier innen området klinisk hjertestansforskning mtp en PhD grad. Deler av arbeidene har vært presentert som abstracts på internasjonale kongresser i 2008, flere manus er ”in preparation”, men ingen publikasjoner (PUBMED) i 2008.

Thomas Linder er en av flere nevnte samarbeidspartnere i studien:
Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med. 2008 Dec 18;359(25):2651-62
Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V; TROICA Trial Investigators; European Resuscitation Council Study Group. Collaborators (197)

Evaluering
Stillingene ved senteret er åremålsstillinger. Alle stillingene ble utlyst i begynnelsen av året. Koordinatorstillingene ble utlyst med stillingsbrøk som før. Men styringsgruppen ønsket å oppjustere lederstillingen. Man ønsket leder i tilnærmet full stilling. Det var søkere til koordinatorstillingene, men ingen søkere til lederstillingen på de vilkår som ble anført, heller ikke etter 2.gangs utlysning. Styringsgruppen ønsket å ansette leder først, og tilsatte derfor ikke velkvalifiserte søkere i fagkoordinatorstillingene. Alle som hadde stillingene, sa seg villig til å fortsette på månedsbasis. Adm.leder fikk ikke permisjon fra opprinnelig stilling og fortsatte i redusert stilling. I tillegg har det på SUS vært en omorganisering som har medført at RAKOS har fått ny divisjonsdirektør, en

omorganisering RAKOS har sett på som svært positiv. Men pga uforutsette forhold kunne ikke omorganiseringen tre i kraft før på slutten av året. Disse ovennevnte forhold har påvirket driften i 2008.

Bemanning: Leder, 5 fagkoordinatorer (1 nødmeldetj. 1 ambulansetj. 1 luftambulansetj. 1 teknisk systemkoordinator, 1 forskningskoordinator; alle 0,2 stilling), 1 adm.leder (0,5 stilling).

Representasjon:
- Dep.utvalg for "Helhetlig vurdering av de prehosp. tjenester",
- Referansegr. for NAKOS Ullevål Universitetssykehus,
- Styringsgr. for Norsk senter for Sjøfartsmedisin, Haukeland Universitetssykehus,
- AMIS nasjonale referansegr,
- Legeforeningens gruppe for revisjon av Norsk indeks for med. nødhjelp,
- Referansegr. for Nasjonalt komp.senter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap,
- Faglig råd for helse og sosialfag Utdanningsdirektoratet, Nasjonalt rednigsfaglig råd, Nasjonal gr. for "Samvirke på skadestedet"- Helsedirektoratet,
- Norsk resuscitasjonsråds utvalg for AHLR,
- Med.lederforum, Statens Luftambulanse.
- Repr. fra RAKOS også engasjert i prosjektgrupper for "Nytt Nødnett".

Oppgavene krever økning i bemanning: Bør i 2009 økes iht utarbeidet strategiplan.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 1,70

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Böttiger Bernd W, Arntz Hans-Richard, Chamberlain Douglas A, Bluhmki Erich, Belmans Ann, Danays Thierry, Carli Pierre A, Adgey Jennifer A, Bode Christoph, Wenzel Volker, TROICA Trial Investigators, European Resuscitation Council Study Group
Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest.
N Engl J Med 2008 Dec;359(25):2651-62.
PMID: 19092151

2 forskningsprosjekt i 2008

Thomas W. Lindner, Helse Stavanger HF
Out of hospital cardiac arrest epidemiology, outcome and genetics
Prosjektperiode: 2007 - 2011

Bård E. Heradstveit, lege, Helse Bergen HF
Væskebehandling til pasienter som etter hjertestans får terapeutisk hypotermi.
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Etablerte kvalitetsverktøy

• Medisinsk kvalitetsregister
  • AMIS- pasientregister for AMK-sentraler, brukes også som kvalitetsverktøy for nødmeldetjenssten - under stadig revisjon , 1998
  • Airdoc - lokale pasientregistre for luftambulansetjenesten - revidert i 2008, 2008

• Faglige retningslinjer
  • Samhandlingsprosedyre mellom' lokal AMK og regional AMK, og mellom regionale AM K-sentraler og Hovedredningssentraler- revidert,, 2002
  • . Norsk medisinsk indeks- regional versjon, 1994
  • Medisinsk operativ manual for ambulansetjenesten - Helse Vest, 2008, 2008

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

• Spesialisthelsetjenesten
  • Medisnsk nødmeldetjeneste, Konferanse
  • 4 nettverksmøter i regionen, der RAKOS kaller inn de relevante fagmiljøe samt de adm. ansvarlige for virksomhetene. , Nettmøte

- Helsepersonell
    - Akuttmedisin2008, Konferanse
    - Ambulansekonferanse Midt-Norge, Konferanse
    - Innomed, Konferanse
    - Medisinsk nødmeldetjeneste, Konferanse
    - Presentasjon -plan for prehospitale tjenester - Helse Vest, Konferanse
    - Presentasjon for Nasjonal gruppe - prehospitale tjenester, Seminar

- Media
    - Medisinsk nødmeldetjeneste - dansk helsepersonell og media, Konferanse
    - Intervju dansk TV og danske aviser - prehospital akuttmedisin, Intervjuer/oppslag i media
    - Kronikk - Medisinsk nødmeldetjeneste, Stavanger Aftenblad, Bergens Tidende, Intervjuer/oppslag i media

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 30 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 20 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Hans Tore Frydnes (frht@sus.no), Helse Vest RHF
Eldar Søreide (soed@sus.no), Helse Vest RHF
Siri Tau Ursin (stst@sus.no), Helse Vest RHF
Stein Tore Nilsen (stn@sus.no), Helse Vest RHF

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

Regionalt kompetansesenter RK-HB8:

Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering

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

Regionalt kompetansesenter for habilitering og rehabilitering har gjennom mandat fra Helse Vest fått tildelt fire hovedoppgaver; forskning og fagutvikling, undervisning, nettverksbygging og funksjon som regional koordinerende enhet for habilitering og rehabilitering.
Senteret har utarbeidet Strategi- og tiltaksplan for perioden 2008 - 2012. Les mer på senterets nettside: www.helse-bergen.no/avd/rkhabreh/

Det var styret i Helse Vest RHF som, i desember 2006, besluttet at senteret skulle etableres som ledd i Helse Vest sin langvarige satsing på habilitering og rehabiliteringsfeltene. Avgjørelsen om å lokalisere senteret til Helse Bergen HF ble tatt i mars 2007, hvor senteret er organisert som egen enhet ved ReHabiliteringsklinikken.

Senteret har referansegruppe med representasjon fra helseforetak, kommuner, private sykehus og rehabiliteringsinstitusjoner, universitet, høgskoler og Regionalt brukarutval. Referansegruppen har rådgivende funksjon. I 2008 skiftet 6 av gruppens medlemmer. Senterets øverste besluttende organ er styringsgruppen.

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

I 2008 ble det arbeidet med å etablere den regionale koordinerende funksjonen, som innebærer å ha kontakt med og oversikt over habiliterings- og rehabiliteringstilbud i helseforetakene, private sykehus og rehabiliteringsinstitusjoner, samt kommunene (85) i Helse Vest regionen. Oversikt og kontakt kom på plass i Helse Fonna og foretaksområdet i løpet av året. I øvrige foretak og områder forelå delvis oversikt. Mot slutten av året ble videreutvikling av kontaktnettverk i Helse Bergen med foretaksområde prioritert. Senteret videreutviklet sin nettside, og den koordinerende funksjonen fikk også en mer fremtredende plassering her. Informasjon om tilbud, tjenester og kontaktnettverk i regionen ble synliggjort fortløpende. Senteret planla oppstart av ”Opplysningstelefon for habilitering og rehabilitering" fra januar 2009.

Senteret startet utvikling av "Forskningsprogram for habilitering i Helse Vest". Den 1. oktober ble det arrangert informasjonsmøte i Stavanger med formål å involvere og forankre programarbeidet i regionen. Relevante samarbeidspartnere fra helse- og sosialsektor, undervisning, universitet og høgskoler, KS, NAV og brukerutvalg ble invitert til å delta. På seinhøsten ble det etablert tre skrive- og referansegrupper som skal bidra i utvikling av programnotat for satsingen. Til sammen 31 personer med arbeid i eller interesse for habiliteringsfeltet i Helse Vest regionen meldte seg for å delta i programarbeidet. Til å lede skrivegruppenes arbeid knyttet senteret til seg nasjonale ressurspersoner i feltet. Programnotat er planlagt ferdigstilt innen juni 2009.

Arbeidet med å lede og koordinere den nasjonale forskningssatsingen innen muskel- og skjelettlidelser kom i gang på vårparten. Etablering av nasjonal skrivegruppe for utvikling av programnotat for satsingen kom på plass noe seinere enn opprinnelig planlagt. Gruppen hadde sitt første møte på høsten, og utkast til programnotat med strategisk plan for satsingen er planlagt ferdigstilt tidlig i 2009.

Senteret fulgte opp planlegging/oppstart av to forskningsprosjekter i rehabilitering gjennom forskningsleders rolle som prosjektleder og hovedveileder for stipendiater.

Senteret tok initiativ til og/eller engasjerte seg i ulike typer fagutvikling hvor senteret ble kontaktet. Leder representerte Helse Vest i to nasjonale arbeidsgrupper som startet utvikling av "Veileder for voksenhabiliteringstjenesten" og "Handlingsplan for habilitering av barn og unge". Begge arbeidene vil bli fulgt opp til planlagt ferdigstilling våren 2009. Deltok også i videreutvikling av prosedyrekodeverk HRRP i samarbeid med KITH og Helsedirektoratet. Oppnevnt av Helsedirektoratet til "faglig rådgivende gruppe" ved Nasjonalt kompetansemiljø om utviklingshemning, NAKU.

Medarbeidere ved senteret har veiledet og gitt råd i flere fagutviklingsprosjekter knyttet til habilitering, rehabilitering og pasientopplæring. På høsten ble det tatt initiativ til etablering av "Regionalt nettverk for pasientopplæring for habiliteringspasienter".

Senteret koordinerte planlegging og fremdrift av "ReHabiliteringsuka" i Helse Vest. Denne markeringen av fagfeltene resulterte i til sammen 36 arrangementer i regionen, inkludert den nasjonale åpningen i Helse Stavanger som kom i stand på initiativ fra senteret.

Evaluering
Senteret gjennomførte i hovedsak tiltak iht. årsplanen. Noen forsinkelser inntraff. Disse skyldes i det vesentlige manglende rekruttering i regionale bindeleddstillinger. Andre oppgaver, som utvikling av forskningsprogram for habilitering, ligger foran opprinnelig plan. Senteret har prioritert arbeid med den koordinerende funksjonen, og har allerede lykkes i å opparbeide omfattende kontaktnettverk og samarbeid innenfor feltene i regionen og også nasjonalt. Denne innsatsen antas å være nyttig også med tanke på gjennomføring av den varslede samhandlingsreformen. Blant formålene med senteret var å bidra til synliggjøring og økt fokus mot feltene i spesialisthelsetjenesten, og til faglig utvikling i feltene på tvers av HF og sektorer. I kontakt med samarbeidspartnere i regionen og nasjonalt, mottar senteret og dets aktiviteter både interesse og oppmerksomhet. Arbeidet med forskningsprogram i habilitering har så langt vist seg å realisere samarbeid på tvers av sektorer, fag og foretak.

Senteret hadde til sammen tre årsverk; Leder 1/1, Rådgiver 1/1, Rådgiver i Helse Fonna 1/2 og Forskningsleder 1/2 årsverk. Sykefravær, oppsigelse og nyrekruttering medførte at senteret disponerte ca 2,5 årsverk halve året. Senteret har ergoterapeut, lege, syke- og vernepleier. Lege har PhD grad og to spesialistkompetanser. Syke- og vernepleier har mastergrad/hovedfag. Alle har relevante videre- og etterutdanninger.

Senteret planla og budsjetterte for delfinansiering av tre stillinger for "rådgiver med bindeleddsfunksjon" i Helse Stavanger, Førde og Bergen fra 2008. Stillingene skulle etter planen besettes i samarbeid mellom HF og senteret. Funksjon på plass i Helse Bergen fra 1. sept. I Stavanger og Førde ble plan ikke gjennomført. Rekruttering startet i Helse Stavanger i nov/des. Stillingene med bindeleddsfunksjon mellom senter og hvert av de fire foretakene har nøkkelroller for senterets funksjon som regional koordinerende enhet for habilitering og rehabilitering i Helse Vest.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 3,00

2 forskningsprosjekt i 2008

Jan Sture Skouen, Helse Bergen HF
Effekt av tverrfaglig poliklinisk behandling hos pasienter med mild traumatisk hodeskade-en RCT studie
Prosjektperiode: 2008 - 2011

Jan Sture Skouen, Helse Bergen HF
"Slagbehandlingskjeden-Bergen" . Et samarbeidsprosjekt mellom 1. og 2. linjetjenesten-en RCT studie
Prosjektperiode: 2008 - 2012

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglige retningslinjer
    - Forskrift Individuelle planer, 2001
    - Forskrift om habilitering og rehabilitering, 1999

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - Informasjon om kompetansesenter i Revmatismeforening, Konferanse
    - Foredrag om synsvansker , RP forening, Seminar
    - Informasjon om kompetansesenter i Parkinsonforening, Seminar

- Kommunehelsetjenesten
    - Undervisning om Individuell plan overfor nettverk i kommunene, Kurs
    - Informasjon om kompetansesenter på regional konferanse om rehabilitering, Ulvik, Konferanse
    - Presentasjon av kompetansesenter og bindeleddsfunksjon i Helse Fonna i Samarbeidsutval, Stord, Seminar

- Spesialisthelsetjenesten
    - Opplæring i nytt prosedyrekodeverk, HRRP, for personell i Helse Bergen, Kurs
    - Undervisning om syn og synsvansker ved hjerneskader, Vestlund habiliteringssenter, Kurs
    - Undervisning om synsvansker etter hjerneskader til personell i 1. og 2. linje tjenester, Kurs
    - Undervsining om ryggsmerter på kurs om smertebehandling, Haukeland universitetssykehus (HUS), Kurs
    - Presentere kompetansesenter og arbeid med "Forskningsprogram for habilitering" på nasjonal konferanse om habilitering, Konferanse
    - Informasjon om kompetansesenter og bindeleddsfunksjon i Helse Fonna, Odda sjukehus, Seminar
    - Informasjon om kompetansesenter og regional koordinerende funksjon overfor koord. enheter i Norge, Seminar
    - Informasjon om kompetansesenter og regional koordinerende funksjon ved HUS, AFMR, Nakke- og ryggpol., Seminar
    - Informasjon om kompetansesenter og regional koordinerende funksjon ved HUS, Ergoterapiavd., Seminar
    - Informasjon om kompetansesenter og regional koordinerende funksjon ved HUS, Fysioteravd., Seminar
    - Informasjon om kompetansesenter og regional koordinerende funksjon ved HUS, Hjerteavd., Seminar
    - Informasjon om kompetansesenter og regional koordinerende funksjon ved HUS, Lungeavd., Seminar
    - Informasjon om regional koordinerende funksjon på møte i Helsedirektoratet, Seminar
    - Informasjon om regional koordinerende funksjon på Voss sjukehus, Seminar
    - Informasjonsutveksling med Rehabiliteringsteam og LMS på Voss sjukehus, Seminar

- Helsepersonell
    - Foredrag på "Nakke- og ryggdagene", Nasjonal konferanse, Konferanse
    - Informasjon om "Forskningsprogram for habilitering" for aktuelle aktører i Helse Vest regionen, Konferanse
    - Informere om pågående forsknings- og fagutviklingsprosjekter ved senteret ifbm Forskningsdagene, Høgskolen Stord/ Hauges, Konferanse
    - Informasjon om kompetansesenter i Kreftforeningen, Seminar
    - Informert om senterets virksomhet under regionalt ledermøte ved Statped Vest, Seminar
    - Regionalt informasjons- og samarbeidsmøte om ReHabiliteringsuka 2008, Seminar
    - Undervisning om Individuell plan i Kreftforeningen, Seminar

Utdanning av helsepersonell

Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 3 timer
Andre regioner: Videreutdanning av helsepersonell: 87 timer
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 12 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 3 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Ingeleiv Haugen (Ingeleiv_haugen@yahoo.no), Helse Vest RHF
Else-Berit Ingvaldsen (else-berit@c2i.net), Helse Vest RHF
Stig Igland (stig.igland@helse-forde.no), Helse Vest RHF
Emma Manin (emma@sus.no), Helse Vest RHF
Jostein Melheim (jomelhei@online.no), Helse Vest RHF
Drude Berentsen (drudelb@online.no), Helse Vest RHF
Hilde Husby (hilde.husby@helse-fonna.no), Helse Vest RHF
Kari Fredriksen (kafr@sus.no), Helse Vest RHF
Janny Anita Strøm Dvergsdal (janny.strom.dvergsdal@helse-forde.no), Helse Vest RHF
Anne Brit Sørsdahl (Anne.Brit.Sorsdahl@hib.no), Annen tilhørighet
Marie Mellingen (marie.mellingen@helse-fonna.no), Annen tilhørighet
Kim Sperstad (kim.sperstad@haraldsplass.no), Annen tilhørighet
Kari Vevatne (kari.vevatne@uis.no), Annen tilhørighet
Inger Johanne Osland (inger.osland@rehabiliteringssenter.no), Annen tilhørighet
Helga Kaale (helga.kaale@bergen.kommune.no), Annen tilhørighet
Hege Randi Eriksen (hege.eriksen@unifob.uib.no), Annen tilhørighet
Gudbjørg Oen (gudbjorg.oen@hsh.no), Annen tilhørighet
Dagfinn Dahle (dagfinn.dahle@hsr.as), Annen tilhørighet
Bente Gunnarshaug (bente.gunnarshaug@stavanger.kommune.no), Annen tilhørighet
Asjørn Fjose (asbjorn.fjose@forde.kommune.no), Annen tilhørighet
Arnhild Grostol (arnhild.grostol@sveio.kommune.no), Annen tilhørighet
Anne Halding (Anne.Halding@hisf.no), Annen tilhørighet

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

Regionalt kompetansesenter RK-HS9:

Regionalt kompetansesenter for tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelavhengige

Ansvarlig: **Espen Andreas Enoksen** (eaen@sus.no), Helse Stavanger HF

KORFOR - Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest ble etablert av Helse Vest RHF i 2007. Oppdraget er å fremme forskning og kunnskapsformidling og bidra til fag- og tjenesteutvikling innen rusfeltet. Problemfeltet er rusrelaterte helseskader, sosiale problemer og avhengighet av rusmidler.
Oppdraget tenkes gjennomført på følgende måte: Egen virksomhet, forpliktende partnerskap med kliniske miljøer og forsknings og undervisningsmiljø i helseregionen, og samarbeid med nasjonale og internasjonale fagmiljøer. Alle miljøer inviteres til å delta ut fra følgende prinsipp: Ulike miljøer har anledning til å ta egne initiativer som kan stimulere til kunnskapsutvikling og kunnskapsanvendelse gjennom metodeutvikling på feltet. Alle miljøer skal gis anledning til å delta i de temaene som senteret prioriterer, og som bestemte nettverksaktører er blitt gitt ansvar for å drive fram. Alle miljøer som har kompetansemessig forutsetning for det, vil bli invitert til å ansvar for et spesifikt ansvarsområde.

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

I 2008 kom Regjeringen kom med en egen Opptrappingsplan for rusfeltet. Opptrappingsplanen omfatter hele rusområdet og inneholder tiltak innen forebygging, behandling, rehabilitering og oppfølging.

Styret i Helse Vest RHF behandlet sak om "Satsing innen tverrfaglig spesialisert rusbehandling i 2009" på styremøte 12. desember 2008. Det ble vedtatt en satsing på 45 millioner kroner i 2009 som inkluderer 5 millioner kroner til et forskningsprogram innen tverrfaglig spesialisert rusbehandling.

En kan trygt si at det er stor interesse for å styrke arbeidet mot rusrelaterte helseskader, sosiale problemer og avhengighet av rusmidler. Her inngår forskning, kunnskapsformidling og fag- og tjenesteutvikling som viktige elementer.

KORFOR er nå en nettverksorganisasjon som inkluderer alle helseforetakene i forskning, kunnskapsformidling og fag- og tjenesteutvikling. I tillegg er de private ideelle organisasjonene innenfor rusfeltet i vårt helseforetaksområde engasjert i arbeidet, og universitet og høgskoler. KORFOR har også et nært samarbeid med SERAF/UiO.

Det regionale samarbeidsorganet vedtok 26. november 2008 at ett av de strategiske satsingsområdene for forskning i Helse Vest skal være rus med utvikling og etablering av et regionalt kvalitetsregister for rusbehandling som en integrert del. Målsettingen for registeret er at det skal kunne følge pasienter over tid, også der ulike behandlingstiltak og rehabiliteringstiltak settes inn overfor samme pasient, noe som er svært vanlig innen rusbehandling ("clinical pathways"). Det sentrale målet er å kunne identifisere hvordan ulike tiltak, behandlingsrelasjoner og behandlingsmetoder bidrar til den langsiktige recovery-prosessen hos ulike pasientgrupper. I tillegg til formålene knyttet til dokumentasjon og kvalitetsforbedring vil registeret gi en infrastruktur som er nødvendig for langsiktig klinisk forskning på feltet. Alle behandlingsmiljøene innenfor rusfeltet og kommuner vil bli invitert med i dette arbeidet.

Kommunene er sentrale samarbeidspartnere for å få til kvalitetsforbedringer på rusfeltet. BrukerPlan er et dataverktøy utviklet for å kartlegge rusmiddelmisbrukere i kommunene: livssituasjon, fungeringsnivå, eksisterende hjelpetilbud og forventet etterspørsel etter hjelpetilbud. Verktøyet brukes som planleggings- og evalueringsverktøy for tjenesteutvikling både på spesialisthelsetjeneste- og kommunalt nivå. BrukerPlan har vært brukt i Helse Fonna og 10 kommuner i deres opptaksområde og av Sandnes kommune. Helsedirektoratet har bevilget 1 million kroner til KORFOR for å videreutvikle verktøyet slik at det skal kunne tilbys alle kommuner i landet.

Et annet av KORFOR sine satsingsområder er Rus & Somatikk med grunnlag i overordnet rus&somatikk-strategier i Helse Bergen og Helse Stavanger. Sentrale partnere i dette arbeidet er Helsedirektoratet, somatiske klinikker i Stavanger, Rusmedisinsk team og Læringsportalen i Helse Bergen, IRIS, Rokkansenteret og Rogaland A-senter. Både Helse Fonna og Helse Førde vil bli invitert med i arbeidet. I dette arbeidet samarbeider vi også meget tett med Bispebjerg Hospital WHO-CC. Lederen av WHO-CC ved Bispebjerg hospital, Hanne Tønnesen, er under ansettelse som gjesteprofessor ved Universitetet i Stavanger. Innsatsen innbefatter opplæringsprogram, prosedyreutvikling og forskningsprogram. Kristian Oppedal er ansatt i KORFOR som stipendiat på dette arbeidet.

Som en del av arbeidet med rusmiddelforskning som tematisk strategisk forskningssatsing, og i tilknytning til forskningsprosjekter som er i gang, er det blitt arbeidet med forskningsbasert kunnskap på to vitenskapelig og klinisk betydningsfulle områder: a)kunnskap om prosesser på nevrofysiologisk, nevropsykologisk, psykologisk og sosiokulturelt plan som fører pasienten ut av rusmiddelavhengigheten, og utvikling, implementering og effektevaluering av integrerte behandlingsmetoder for pasienter med komorbid depresjon. Dette er et arbeid vi håper å kunne satse mer på, i samarbeid med nasjonale og internasjonale forskningsmiljøer i tilknytning til forskningsprogram innen tverrfaglig spesialisert rusbehandling.

Evaluering
Interessen for kunnskapsformidling gjenspeiles i en omfattende undervisnings- veilednings- og informasjonsvirksomhet. Arbeidet vil videreutvikles gjennom utvikling av en samarbeidsmodell med universitet og høgskoler om kunnskapsformidling.

KORFOR bidrar i dag aktivt når det gjelder tjenesteutvikling på rusfeltet. Behovet vil øke med Opptrappingsplanen for rusfeltet. Både BrukerPlan og Regionalt kvalitetsregister for rusbehandling vil være viktige redskaper for å sikre fag- og tjenesteutvikling med kvalitet.

KORFOR, i samarbeid med våre partnere, er nå i gang med 12 større og mindre forskningsprosjekt. Det er i alt produsert fire foreløpige rapporter fra disse prosjektene, som i løpet av året vil være omarbeidet til vitenskapelige artikler for internasjonal publisering. Og tilsvarende publiseringer er planlagt i løpet av første halvår 2009, fra de øvrige prosjektene.

Vi er på rett vei når det gjelder å utvikle et livskraftig miljø for klinisk rusmiddelforskning i Helse Vest.

Senteret har følgende bemanning:
Forskningsleder Sverre Nesvåg (100 %)
Daglig leder Espen Andreas Enoksen (40 %)
Konsulent Liljan Kristensen (20 %)
Stipendiat Kristian Oppedal (100 %)
Rådgivere i 20 % stillinger:
- Fanny Duckert, SERAF/UiO
- Tor Kjetil Larsen, Helse Stavanger
- Svein Skjøtskift, Helse Bergen

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 3,20

4 forskningspublikasjoner i 2008

Njå O, Nesvåg S
Traffic behaviour among adolescents using mopeds and light motorcycles.
J Safety Res 2007;38(4):481-92. Epub 2007 aug 8

Njå O, Jakobsson E og Nesvåg S
Høyrisikogrupper i veitrafikken
UiS Rapport 2008 nr. 16

Lie T
OBS! Evaluering av Oppsøkende behandlingsteam i Stavanger
IRIS Rapport 2008/025

Nesvåg S og Dahlberg I E
Tid som dimensjon i rusmiddelavhengiges dagligliv
Paper til Vettre rusforskningsseminar

12 forskningsprosjekt i 2008

Svanaug Fjær og Nils Asle Bergsgard, Internasjonal institusjon
Følgeforskningsprosjekt: Implementering av regional rus&somatikk-strategi
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Kristian Oppedal, Helse Stavanger HF
Scandin-alc
Prosjektperiode: 2008 - 2011

Erlend Haaland, Helse Førde HF
Forekomsten av problematisk alkoholbruk blant pasienter henvist for depresjon
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Jens Skogen, Helse Fonna HF
Alkoholbruk og depresjon
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Kristian Oppedal, Helse Stavanger HF
Effekten av alkoholintervensjoner på postoperative komplikasjoner - en litteraturstudie
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Kristian Oppedal, Helse Stavanger HF
Helse blant pasienter i sykehus - en prevalensstudie
Prosjektperiode: 2008 - 2014

Arvid Skutle, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
ADHD - forekomst blant rusmiddelavhengige I
Prosjektperiode: 2008 - 2009

Terje Lie, Internasjonal institusjon
Overlappende praksisfelt
Prosjektperiode: 2008 - 2010

Sverre Nesvåg, Helse Stavanger HF
BrukerPlan - Datagrunnlag for dimensjonering av tjenester
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Sverre Nesvåg, Helse Stavanger HF
Rusmiddelavhengiges tidsopplevelse
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Anne Selbekk, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
Familiebehandling i rusfeltet
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Henning Mohaupt, Privat ideell institusjon m/avtale med Helse Vest
Barn av rusmiddelavhengige
Prosjektperiode: 2007 - 2009

Undervisnings- og informasjonsvirksomhet

- Pasienter og pårørende
    - to konferanser, Konferanse

- Helsepersonell
    - Åtte kurs i rusproblematikk og kartleggings/forskningsmetodikk, Kurs
    - Åtte konferanser med temaet rusmiddelproblematikk/forskning, Konferanse

- Media
    - 3 innslag i lokale media, Intervjuer/oppslag i media
    - Fire innslag i riksdekkende media, Intervjuer/oppslag i media
    - Kronikk i Stavanger Aftenblad, Intervjuer/oppslag i media

- Politikere
    - 5 seminar med lokale politikere, Seminar

Utdanning av helsepersonell
Egen region: Etterutdanning av helsepersonell: 12 timer
Egen region: Videreutdanning av helsepersonell: 30 timer
Egen region: Grunnutdanning av helsepersonell: 3 timer

Referansegruppe - faglig forankring

Jan Olav Johannessen (jojo@sus.no), Helse Vest RHF
Ingrid Mällberg (ingridmallberg@c2i.net), Helse Vest RHF
Randi Mobæk (rmo@sus.no), Helse Vest RHF
Bernt Netland (bernt.netland@helse-fonna.no), Helse Vest RHF
Svein Skjøtskift (skjs@helse-bergen.no), Helse Vest RHF
Ole Christian Reusch (ole.christian.reusch@helse-forde.no), Helse Vest RHF
Pål Berger (pal.berger@uis.no), Annen tilhørighet
Kjersti Egenberg (kjersti.egenberg@ras.rl.no), Annen tilhørighet
Inger Elvik (inger.elvik@stavanger.kommune.no), Annen tilhørighet
Hans Petter Torvik (hans.petter.torvik@sandnes.kommune.no), Annen tilhørighet
Kari Kristine Ravnanger (kari.kristine.ravnanger@bk-vest.no), Annen tilhørighet
Rolf Bergseth (rolf.bergseth@klepp.kommune.no), Annen tilhørighet
Marit Boyesen (marit.boyesen@uis.no), Annen tilhørighet
Arvid Skutle (arvid.skutle@bergenclinics.no), Annen tilhørighet

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

Forskningssenter FS-HB1:

Senter for genterapi

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

Genterapiprogrammet ble initiert fra 1999 via bevilgning fra SHD. På denne tiden var det stor optimisme knyttet rundt mulighetene for snarlig implementering av genterapi i kreftbehandling. Internasjonalt har dette ikke slått til. Samtidig har midlene vi har fått bevilget medført en unik oppbygging av kompetanse innen transfeksjonsteknologi samt molekylærbiologi generelt, som nå anvendes i de ulike prosjektene. Introduksjon av "stamcelle-konseptet" har de siste årene åpnet helt nye perspektiver innen kreftforskningen, og arbeidet med mesenchymale stamceller utgjør vår viktigste fellesaktivitet. Samtlige delprogrammer beskrevet nedenfor har hatt stor nytte av den basiskunnskap som er ervervet gjennom Genterapiprogrammet. Selv om programmet har fått en noe annen faglig vinkling de siste årene, må aktiviteten, og spesielt prosjektet med transformasjon av mesenchymale stamceller, ses som en naturlig videreføring av de opprinnelige aktiviteter.

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

1. Etablering av cancer stamceller fra humane hjernesvulster (Bjerkvigs forskningsgruppe)
2. Onkogen transformasjon og behandlingsresistens i kreftsvulster (Lønnings gruppe)
3. Malign transformasjon av mesenchymale stamceller, oppbygging av modeller for studering av hvordan cancer dannes (Bjerkvig samt Lønning)

Kvalitetsverktøy
All forskning i de respektive grupper utføres i samarbeid med Norsk Lov og direktiver. Ansvarlig for all virksomhet er Professor Rolf Bjerkvig samt Professor Per Eystein Lønning. All bruk av forsøksdyr er godkjent av det nasjonale forsøksdyrutvalget, og når det gjelder bruk av pasientmateriale samt biobanker er alle studier godkjent av Den regionale komité for forskningsetikk, Biobankregisteret og NSD.

Det har for 2008 vært høy aktivitet innen samtlige av de tre hovedprosjektene.

Prosjekt 1: Etablering av cancer stamceller fra humane hjernesvulster (Bjerkvig).
Arbeidet konsentreres om xenotransplantasjonsmodeller in vivo hvor man kan variere hjernesvulstenes grunnleggende fenotypiske egenskaper. Gruppen har vist at disse svulstene har en utpreget infiltrativ vekst uten neo-vaskularisering. Gjennom screening av fenotyper har man påvist flere hundre funksjonelle proteiner som i øyeblikket blir kartlagt med henblikk på funksjon i en kreftutvikling. Arbeidet griper også direkte over i stamcelleforskning, idet man har kunnet vise at cellene i de ”ikke-angiogene svulstene” uttrykker en rekke nevrale stamcellemarkører. Gruppen har også vist at stamceller som bruker P13K-Akt signalveien har 10 ganger større kjemoresistens enn cellene som er avledet fra dem. En har i 2008 utført ”high throughput” proteomikk teknologi, - såkalt multiplexed isobaric tagging technology (ITRAQ) for å identifisere nye markører på kreftcellene. Vi har til nå identifisert 250 unike proteiner i plasmamembranen på de cellene som uttrykker stamcellemarkører. Flere av disse er nå blitt validert både i xenotransplantasjons-modellen og i klinisk materiale.

Vi vil i 2009 fortsette denne valideringsprosessen og også utføre funksjonelle experimenter for å finne ut hvilken betydning proteinene har for kreftsvulstenes vekst og spredning. Gruppen har også utviklet en immundefekt eGFP mus. Dette har blit gjort ved embryonal lentiviral genoverføring. Den fluorescerende musen har så blitt krysset med en NOD/Scid immundefekt stamme. Musemodellen tillater en komplett separasjon av tumorceller og normale celler. Modellen vil bli brukt for å finne ut hvordan kreftcellene kommuniserer med de normale cellene. Modellen vil på sikt også kunne bli brukt for å studere hvordan kreftceller med stamcelleliknende egenskaper vokser og sprer seg in vivo.

Prosjekt 2: Onkogen transformasjon og behandlingsresistens i kreftsvulster (Lønning)
Vår gruppe har tidligere vist at mutasjoner (ødeleggelser) av TP53, ”vaktmestergenet”, er assosiert med behandlingsresistens. Samtidig vil noen svulster være resistent selv om TP53 er normalt, mens andre svulster responderer på behandling selv om p53 (proteinet kodet for av TP53) er ødelagt. Dette har ført til at vi har satt opp to hoved-hypoteser for vårt arbeid: 1) At svulster som er resistente mot behandling tross normalt p53 sannsynligvis har en defekt i et nøkkelgen lokalisert i samme funksjonelle kaskade som p53, og 2) Det faktum at svulster kan respondere på behandling tross TP53 mutasjoner tyder på at det her må være minst en alternativ mekanisme som kan fungere dersom p53-veien er ødelagt. Ødelegges derimot begge disse veier, vil svulsten være resistent mot behandling.

Vi har i løpet av 2008 generert viktige data som støtter disse hypotesene. Vi har vist at mutasjoner i genet CHK2, som fungerer som aktivator av p53, er assosiert med resistens mot behandling; arbeidet er publisert med Ranjan Chrisanthar som 1. forfatter, og utgjør en viktig del av hans doktorgradsarbeid. Dette er innlevert november 2008, planlagt disputas mars 2009.

I tillegg har vi funnet at spesielle alternative ”mRNA splice variants,” som i prinsippet gir forkortede proteiner uttrykt fra samme gen, muligens kan være årsak til resistens i enkelte svulster der man ikke finner mutasjoner verken i CHK2 eller p53. Et annet nøkkelfunn er at vi suksessivt har identifisert mutasjoner i gener lokalisert i en annen funksjonell kaskade, og inaktivering av denne, sammen med inaktivering av p53, synes å forklare resistens hos storparten av svulstene. Disse data kvalitetssikres nå med tilleggsanalyser, et arbeid som har tatt noe lengre tid enn forventet, og vi forbereder publikasjon i 2009. Slik vi ser det åpner disse funnene for en ny forståelse av resistensmekanismene ved cellegift, ikke bare for anthracycliner ved brystkreft, men for andre former for cellegift ved andre kreftformer, idet funnene gir en ny konseptuell forståelse av problemer.

Prosjekt 3: ” Malign transformasjon av mesenchymale stamceller”. Her har vi fortsatt våre studier over fenomenet spontan transformasjon av mesenchymale stamceller høstet fra normal human benmarg in vitro. Vi har her kartlagt det vi mener er viktige forandringer med tanke på endringer i nøkkel-onkogener under transformasjonen, og vi mener de funn som her er gjort kan gi ny viten til hvilke endringer som leder til kreft. Det dreier seg om forandringer i spesifikke ”aktiveringskaskader” anført av Notch1 samt c-myc med en suksessiv transformasjon til tetra-ploiditet fulgt av aneu-ploiditet (dobling av kromosomantall i celler samt endringer i kromosomstrukturet). Arbeidet er meget omfattende og krevende. Første publikasjon fra dette prosjekt ble innsendt i november 2008 med tanke på publisering, det foreligger resultater som vil gi grunnlag for flere publikasjoner i 2009.

Evaluering
Der vises til tidligere rapporter. Vi anser fremdriften innen prosjektet for 2008 som tilfredsstillende. Med de økonomiske rammer gruppen har hatt har man kunnet påta seg krevende prosjekter, hvilket er en forutsetning for å drive forskning på et så pass avansert nivå. Forskningsgruppene samlet har den kritiske masse som er nødvendig. I dette ligger og det meget viktige moment at vi ved å signalisere gode rammebetingelser i miljøet kan rekruttere den type unge forskertalenter som er innstilt på å ta såpass store utfordringer og ønsker å være med på såpass ambisiøs satsning. Vi ser i dette meget positivt på videreføring av aktivitet i årene som kommer under forutsetning av at de økonomiske rammer blir forutsigbare på samme nivå.

Samlet bemanning Bjerkvig / Lønnings grupper. Personer merket med * er direkte knyttet til aktuelle prosjekt.

Amra Grudic-Feta (stipendiat UiB)
Peter Huszthy (post doc) UiB/Kreftforeningen (Helse Vest)
Agnete Svendsen (stipendiat) UiB *
Gro Røssland (stipendiat) UiB *
Anja Torsvik (stipendiat) Genterapi *
Narve Brekkå (tekniker) Genterapi /EU prosjekt
Kai-Ove Skaftnesmo (stipendiat) NFR
Hrvoje Miletic (post doc) UiB
Lars Prestegarden (student) UiB
Martha Chekenya (post doc) Kreftforeningen
Beryl Leirvaag, avd.ing., Genterapi *

Vidar Staalesen, post doc, Kreftforeningen
Christian Busch, stipendiat, Kreftforeningen
Stian Knappskog, post doc, Kreftforeningen
Christine Eriksen, tekniker, Genterapi *
Elise de Faveri, avd.ing., Genterapi *
Anne Hege Straume, stipendiat, Kreftforeningen (pt. perm)
Elisabet Ognedal Berge, stipendiat, Kreftforeningen
Ranjan Chrisanthar, stipendiat, Helse-Vest
Synnøve Yndestad, avd.ing., Genterapien

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 6,00

21 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Lønning Per Eystein
Strength and weakness of phase I to IV trials, with an emphasis on translational aspects.
Breast Cancer Res 2008;10 Suppl 4():S22. Epub 2008 des 18
PMID: 19128436

Lønning P E
Lack of complete cross-resistance between different aromatase inhibitors; a real finding in search for an explanation?
Eur J Cancer 2008 Dec. Epub 2008 des 3
PMID: 19062270

Geisler Jürgen, Helle Hilgegunn, Ekse Dagfinn, Duong Nhat K, Evans Dean B, Nordbø Yngve, Aas Turid, Lønning Per E
Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels.
Clin Cancer Res 2008 Oct;14(19):6330-5.
PMID: 18829517

Lønning Per Eystein
Aromatase inhibition versus placebo.
Clin Breast Cancer 2008 Aug;8(4):374.
PMID: 18757268

Chrisanthar Ranjan, Knappskog Stian, Løkkevik Erik, Anker Gun, Østenstad Bjørn, Lundgren Steinar, Berge Elisabet O, Risberg Terje, Mjaaland Ingvil, Maehle Lovise, Engebretsen Lars Fredrik, Lillehaug Johan Richard, Lønning Per Eystein
CHEK2 mutations affecting kinase activity together with mutations in TP53 indicate a functional pathway associated with resistance to epirubicin in primary breast cancer.
PLoS ONE 2008;3(8):e3062. Epub 2008 aug 26
PMID: 18725978

Lønning Per E
Endocrine therapy and bone loss in breast cancer: time to close in the RANK(L)?
J Clin Oncol 2008 Oct;26(30):4859-61. Epub 2008 aug 25
PMID: 18725646

Miller William R, Bartlett John, Brodie Angela M H, Brueggemeier Robert W, di Salle Enrico, Lønning Per Eystein, Llombart Antonio, Maass Nicolai, Maudelonde Thierry, Sasano Hironobu, Goss Paul E
Aromatase inhibitors: are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter?
Oncologist 2008 Aug;13(8):829-37. Epub 2008 aug 11
PMID: 18695261

Rønneberg Jo Anders, Tost Jörg, Solvang Hiroko K, Alnaes Grethe I G, Johansen Fredrik E, Brendeford Elen M, Yakhini Zohar, Gut Ivo G, Lønning Per Eystein, Børresen-Dale Anne-Lise, Gabrielsen Odd S, Kristensen Vessela N
GSTP1 promoter haplotypes affect DNA methylation levels and promoter activity in breast carcinomas.
Cancer Res 2008 Jul;68(14):5562-71.
PMID: 18632608

Lønning Per Eystein, Geisler Jürgen
Experience with exemestane in the treatment of early and advanced breast cancer.
Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008 Jul;4(7):987-97.
PMID: 18624685

Lønning Per Eystein
Exploring the lack of cross-resistance between aromatase inhibitors: evidence for a difference?
Anticancer Drugs 2008 Mar;19 Suppl 2():S11-3.
PMID: 18337640

Nordgard Silje H, Alnaes Grethe I G, Hihn Björn, Lingjaerde Ole Christian, Liestøl Knut, Tsalenko Anya, Sørlie Therese, Lønning Per Eystein, Børresen-Dale Anne-Lise, Kristensen Vessela N

Pathway based analysis of SNPs with relevance to 5-FU therapy: relation to intratumoral mRNA expression and survival.
Int J Cancer 2008 Aug;123(3):577-85.
PMID: 18498133

Chekenya M, Krakstad C, Svendsen A, Netland I A, Staalesen V, Tysnes B B, Selheim F, Wang J, Sakariassen P Ø, Sandal T, Lønning P E, Flatmark T, Enger P Ø, Bjerkvig R, Sioud M, Stallcup W B
The progenitor cell marker NG2/MPG promotes chemoresistance by activation of integrin-dependent PI3K/Akt signaling.
Oncogene 2008 Sep;27(39):5182-94. Epub 2008 mai 12
PMID: 18469852

Lønning Per Eystein, Geisler Jürgen
Indications and limitations of third-generation aromatase inhibitors.
Expert Opin Investig Drugs 2008 May;17(5):723-39.
PMID: 18447598

Geisler Jürgen, Ekse Dagfinn, Helle Hildegunn, Duong Nhat Kim, Lønning Per Eystein
An optimised, highly sensitive radioimmunoassay for the simultaneous measurement of estrone, estradiol and estrone sulfate in the ultra-low range in human plasma samples.
J Steroid Biochem Mol Biol 2008 Mar;109(1-2):90-5. Epub 2007 des 15
PMID: 18242079

Lønning Per E, Geisler Jürgen
Aromatase inhibitors: assessment of biochemical efficacy measured by total body aromatase inhibition and tissue estrogen suppression.
J Steroid Biochem Mol Biol 2008 Feb;108(3-5):196-202. Epub 2007 sep 14
PMID: 17996443

Wang Jian, Sakariassen Per Ø, Tsinkalovsky Oleg, Immervoll Heike, Bøe Stig Ove, Svendsen Agnete, Prestegarden Lars, Røsland Gro, Thorsen Frits, Stuhr Linda, Molven Anders, Bjerkvig Rolf, Enger Per Ø
CD133 negative glioma cells form tumors in nude rats and give rise to CD133 positive cells.
Int J Cancer 2008 Feb;122(4):761-8.
PMID: 17955491

Huszthy Peter C, Goplen Dorota, Thorsen Frits, Immervoll Heike, Wang Jian, Gutermann Anja, Miletic Hrvoje, Bjerkvig Rolf
Oncolytic herpes simplex virus type-1 therapy in a highly infiltrative animal model of human glioblastoma.
Clin Cancer Res 2008 Mar;14(5):1571-80.
PMID: 18316582

Niclou Simone P, Danzeisen Claude, Eikesdal Hans P, Wiig Helge, Brons Nicolaas H C, Poli Aurélie M F, Svendsen Agnete, Torsvik Anja, Enger Per Øyvind, Terzis Jorge A, Bjerkvig Rolf
A novel eGFP-expressing immunodeficient mouse model to study tumor-host interactions.
FASEB J 2008 Sep;22(9):3120-8. Epub 2008 mai 21
PMID: 18495755

Johannessen Tor-Christian Aase, Bjerkvig Rolf, Tysnes Berit Bølge
DNA repair and cancer stem-like cells--potential partners in glioma drug resistance?
Cancer Treat Rev 2008 Oct;34(6):558-67. Epub 2008 mai 22
PMID: 18501520

Prestegarden Lars, Misra Anjan, Ware Marcus L, Yeh Ru-Fang, Bjerkvig Rolf, Feuerstein Burt G
Amplifying small amounts of tumor DNA allows detection of DNA copy number abberations with array-CGH.
Biotechniques 2008 Jun;44(7):Piii-Pvi.
PMID: 18533897

Thorsen Frits, Jirak Daniel, Wang Jian, Sykova Eva, Bjerkvig Rolf, Enger Per Øyvind, van der Kogel Albert, Hajek Milan
Two distinct tumor phenotypes isolated from glioblastomas show different MRS characteristics.
NMR Biomed 2008 Oct;21(8):830-8.
PMID: 18613001

Etablerte kvalitetsverktøy

- Faglige retningslinjer
    - Senter for Genterapi, 1999

Norsk senter FS-HB2:

Norsk senter for maritim medisin

Ansvarlig: **Alf Magne Horneland** (amho@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

Norsk senter for maritim medisin (NSMM) er oppretta av Helse- og omsorgsdepartementet i skriv av 16.11.2004. Oppdraget er gitt til Helse Vest RHF som har oppretta senteret som ein seksjon i Yrkesmedisinsk avdeling i Helse Bergen HF. Etter oppdraget frå HOD skal NSMM:

- **samla og formidla kunnskap om maritim medisin til sjøfolk, fiskarar, reiarlag, fartøy, styresmakter, organisasjonar og andre,**
- **setja i gong og sjølv utføra forsking,**
- **registrera førekomst av sjukdom og ulukker til sjøs,**
- **gje undervisningsstøtte ved utdanning av sjøfolk,**
- **vera kontaktpunkt for internasjonalt samarbeid,**
- **samt driva Radio Medico.**

Beskrivelse av aktiviteten i 2008

Forskriftsarbeid: Arbeidet med nye helsekrav til sjøfolk, losar og offshorearbeidarar stoppa opp etter at SD trekte seg frå samarbeidet. Direktorata skal difor utarbeida eigne forskrifter. NSMM har gitt innspel til samordning. Det er utarbeidd framlegg til forskrift om NMHR (sjå nedanfor).

Norsk maritimt helseregister (NMHR): Det er starta opp arbeid med oppretting av Norsk Maritimt Helseregister. Prosessen går sakte grunna ressursmangel.

TeleMedical Assistance Service (TMAS): Medisinsk rådgjevingsteneste til skip (Radio Medico) skal inkorporerast i NSMM. Prosessen har stått stille medan ein har venta på at HDIR skulle overta økonomiansvaret frå NAV frå årsskiftet 08/09. International Maritime Health Association (IMHA) har bede NSMM å etablera eit nettverk av europeiske TMAS.

Internasjonalt: NSMM er invitert til å søkja status som WHO Collaborating Centre on Maritime Health og er allereie i søknadsfasen med i nettverket. NSMM kan verta det fjerde senteret i nettverket i tillegg til Gdynia, Esbjerg og Hamburg innan 2 år.

NSMM har teke del i IMHA arbeidsgrupper om nye internasjonale helsekrav, utforming av skipsmedisinkista og addendum til International Medical Guide for Ships.

Det er signert MOU med Medical University of Gdansk og Interfaculty Institute of Maritime and Tropical Medicine i Gdynia, mellom anna om utgjeving av International Maritime Health. Journalen vert også IMHA sin offisielle vitskaplege journal.

Samarbeid med Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin i Hamburg er i startgropa ved årsskiftet.

I samarbeid med Nordic Institute of Advanced Training in Occupational Medicine (NIVA), arrangerte NSMM ”Second International Course on Seafarer’s Occupational Risks and Health Examinations” med deltaking frå heile verda.

Det er etablert nasjonale samarbeidsavtalar med Sanitetsinspektøren for Sjøforsvaret, Kystverket, Sjøfartsdirektoratet (under arbeid).

NSMM er rådgjevar for Sjøfartsdirektoratet, Helsedirektoratet, Kystverket, Statens havarikommisjon for transport, Sjømannslegar, Fagforeiningar, Reiarlag og reiarlags-organisasjonar og Det Norske Veritas. Dette arbeidet inngår som ein del av mandatet til senteret, og vert ikkje kompensert særskilt.

Læremidlar: Medicine on board vart utgitt 2008. "Textbook of Maritime Medicine" vert utgitt 2009.

Undervisning: Grunnkurs maritim medisin (2 kurs à 40 timar - 80 timar). Medisinsk behandling om bord (71 timar).

I samarbeid med Bergen Maritime Fagskole vart det i 2008 utvikla ein ny modell for kurset ”Medisinsk behandling” etter STCW-konvensjonen. Minimumskravet etter STCW-konvensjonen er 40 timar. Det nye kurset er 71 timar. Kurset vart gjennomført våren 2008 med særs god evaluering.

Sjøhelsekonferansen (23 timar) vart arrangert over tre dagar hausten 2008. Den er ei vidareføring av Maritim-medisinske dagar og er ei årviss hending. Konferansen vart arrangert med noko deltaking frå NAV Arbeidslivssenter Hordaland, Saniteten i Sjøforsvaret, Norsk forening for maritim medisin og Sjøfartsdirektoratet. Innlagt i konferansen er møtet i SJØHELSERÅDET – senteret si referansegruppe.

Undervisning ved kjemikaliekurs (3 kurs à 4 timar), kurs i administrasjon og ledelse (36 timar) – obligatorisk kurs i arbeidsmedisin, undervisning av spesialsjukepleiarar (4 timar), sjøsikkerhetskonferansen (1 t), saniteten i Sjøforsvaret sitt fagseminar (2 t), Joint Meeting, Hardingasete (3 timar), ”Second International Course on Seafarer’s Occupational Risks and Health Examinations” (23 t) i samarbeid med NIVA

Forsking: Helse Vest har avslått alle søknader om forskingsmidlar til senteret i 2007 og 2008, trass i lovnader om spesielt å tilgodesjå NSMM med midlar dei første åra. Senteret sitt innspel på vegne av Yrkesmedisinsk avdeling om Tematisk strategisk forsking i Helse Vest nådde heller ikkje fram, men har hatt mykje å seia for samarbeidet internt i avdelinga, samt i nettverket Bergen Marine Forskningsklynge, der NSMM no er med. Saman med UiB, CMI, Nansensenteret, Havforskningsinstituttet og andre har NSMM levert framlegg til forskingsprosjekt finansiert av Norges Rederiforbund.

”Hvile og søvn i lostjenesten” startar opp januar 2009 finansiert av Kystverket med 1,5 mill over 3 år.

Det er etablert samarbeid med European Network of WHO Collaborating Centres on Maritime Medicine, og fleire prosjekt er under planlegging i denne samanhangen. Desse manglar finansiering.

Det er etablert bilateralt samarbeid med Medical University of Gdansk, og fleire prosjekt er under utarbeiding. Finansiering manglar.

'Undervisningstimar: 241. Målgrupper: legar, legestudentar, sjukepleiarar under spesialisering, kadettar som vil få medisinsk behandlingsansvar ombord, HMS-personell, personalsjefar, leiarar innan shippingbransjen, styresmakter.

Vegleiing og informasjonsverksemd: Utanom den nemnde undervisningstimane har vi gitt råd til Det Norske Veritas, Helsedirektoratet, Sjøfartsdirektoratet, StatoilHydro, Shippingbransjen, Sjømannslegar, Statens Havarikommisjon for transport, WHO, IMHA, m.fl., totalt cirka 200 timar.

Evaluering
Norsk senter for maritim medisin arbeider med minimale ressursar, både når det gjeld budsjett og personell. HOD løyvde i 2004 to hundre tusen kroner – som ei eingongsløyving.
Helse Vest har løyvd 2 mill kroner frå 2007, justert for generell prisauke i 2008 og 2009. Helse Bergen HF har lagt til 750.000 kroner frå og med 2008, vidareført i 2009 utan auke. Det gir NSMM ei samla ramme på vel 2.9 mill kroner for 2009.

Alle søknader om forskingsmidlar frå Helse Vest er avslått, både for einskildprosjekt og tematisk strategisk forsking, trass i lovnader om spesiell skjerming og støtte.

Senteret er under oppbygging. Aktiviteten må auka for å realisera mandatet. Lovnaden om støtte og skjerming har vore grunnlaget for etablering av nasjonale og internasjonale samarbeidsavtalar med tilhøyrande forventning og skyldnad. Utan auke i budsjettet kan NSMM bli nøydd til å avslutta etablerte samarbeidsavtalar både nasjonalt og internasjonalt - før senteret er blitt skikkeleg etablert.

Personell: NSMM har i 2008 hatt:
• Leiar – 100 % stilling
• Nestleiar/forskningssjef – 100 % stilling

• Prof.II ved UiB affiliert til NSMM – 20 % (betalt av Rikshospitalet),
• stipendiat i 40 % stilling frå 1.4.2008 (betalt av prosjektmidlar som varer ut 2009, men ikkje lenger)
• I tillegg har me hatt professor emeritus (80 %) på friviljug basis. Mannskapet må aukast dersom NSMM skal kunne løysa oppgåvene sine på en tilfredsstillande måte.

Nøkkeltall 2008

Årsverk: 2,50

5 forskningspublikasjoner i 2008

Koefoed, Vilhelm F.
Sjøfolks syn – har vi riktig fokus på helsekrav og undersøkeslesmetode?
Navigare 2008 (3) s 38-41.

Moen BE, Koefoed Vilhelm F, Bondevik K and Haukenes I
A survey of occupational health in the Royal Norwegian Navy
International Maritime Health 2008; 59 (1-4).

Strand, Leif Aage, Koefoed, Vilhelm F; Oraug, Tore M T, Grimsrud Tom K.
Establishment of the Royal Norwegian Navy Personnel Cohorts for Cancer Incidence and Mortality Studies.
Military Medicine 2008; Volum 173.(8) s. 785-791.

Gould, Kristian; Røed, Bjarte Knappen; Saus, Evelyn-Rose; Koefoed, Vilhelm F; Bridger, Robert S, Moen, Bente Elisabeth
Effects of navigation method on workload and performance in simulated high-speed ship navigation.
Applied Ergonomics 2008; Volume 40.(1) s. 103-114.

Dahl Eilif; Ulven Arne Johan; Horneland Alf Magne
Crew Accidents reported during 3 years on a cruise ship.
Akseptert for publisering i International Maritime Health 2008, 59 1-4

2 forskningsprosjekt i 2008

Vilhelm F Koefoed, Nasjonal institusjon
Contrast sensitivity and evaluation of visual function
Prosjektperiode: 2008 - 2014

Arne Johan Ulven, Nasjonal institusjon
Hvile og søvn i lostjenesten
Prosjektperiode: 2008 - 2011

Etablerte kvalitetsverktøy

• Faglige retningslinjer
    • Ship Medical facilities, 2006
    • Lærebok: Medicine on board, 2008
    • Lærebok: Medisin om bord, 2005
    • DVD: Førstehjelp om bord, 2007

Referansegruppe - faglig forankring

N N (N@N.no), Helse Nord RHF
N.N (n@n.NO), Helse Midt-Norge RHF
n.n. (n@N.NO), Helse Sør-Øst RHF
Alfred Halstensen (Medlem Styringsgruppen - UiB) (mmbah@uib.no), Annen tilhørighet
Lars Oddvar Arnestad (Medlem styringsgruppen) (loar@helse-bergen.no), Annen tilhørighet
Olav Eielsen (medlem Styringsgruppen) (eiol@sus.no), Annen tilhørighet
Jan Sommerfelt Pettersen (Formann Styringsgruppe) (jsp@isf.uib.no), Annen tilhørighet
Oljeindustriens Landsforening (postmottak@olf.no), Annen tilhørighet
Petroleumstilsynet (postmottak@ptil.no), Annen tilhørighet
Fiskebåtredernes forbund (nn.nn@n.no), Annen tilhørighet
Sjømannsforbundet / Sjøoffisersforbundet / Maskinistforbundet (Leif.Ivar.Bakke@sjooff.no), Annen tilhørighet
Helsedirektoratet (Jon.Hilmar.Iversen@helsedir.no), Annen tilhørighet

Helse Vest RHF (helge.bryne@helse-vest.no), Annen tilhørighet
Nasjonalt Kompetansesenter for Telemedisin (Stein.Moksness@telemed.no), Annen tilhørighet
SINTEF (Ingunn.Holme.Geving@sintef.no), Annen tilhørighet
Saniteten i Sjøforsvaret (v@koefeod.no), Annen tilhørighet
Kystverket (tommy.haugsnes@kystverket.no), Annen tilhørighet
KOKOM (egil.bovim@kokom.no), Annen tilhørighet
Sjøfartsdirektoratet (Torbjorn.husby@sjofartsdir.no), Annen tilhørighet
Norges Rederiforbund (HAP@rederi.no), Annen tilhørighet
Universitetet i Tromsø (aase.tveito@adm.uit.no), Annen tilhørighet
Norges Fiskarlag (Torleif.Paasche@fiskarlaget.no), Annen tilhørighet
Rederienes Landsforening (Harald.Thomassen@rlf.no), Annen tilhørighet
Fraktefartøyenes Rederiforening (Siri.Hatland@fraktefartoyene.no), Annen tilhørighet
Fylkeslegen i Rogaland (postmottak@fmro.no), Annen tilhørighet

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

Del 3:

Forskningsprosjekter 2008

Forskerutdanning - dr.grad 911255

Produktkvalitet og komplikasjoner ved blodplatetransfusjoner

Prosjektansvarlig: **Torunn Oveland Apelseth** (ovto@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Standard allogen benmargstransplantasjon.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Transfusjonstjenesten skal sikre et høyt beskyttelsesnivå for blodmottakere, herunder å hindre overføring av smitte og trygge sikkerheten og kvaliteten på humant blod og blodkomponenter (§ 1-1 i Blodforskriften av 4. februar 2005). Særskilte forhold rundt blodplatetransfusjoner gjør dem særlig utsatt. Prosjektet søker å møte denne utfordringen.

Særskilte forhold rundt produksjon og oppbevaring av blodplateprodukter gjør dem utsatt for forurensning av bakterier og andre sykdomsfremmende organismer (patogener). Strenge utvelgelseskriterier for blodgivere og metoder for virustesting og bakteriell overvåkning brukes i dag for å forebygge smitte gjennom transfusjon. Ved tidlig å ta i bruk nyutviklet teknologi for patogeninaktivering (fotokjemisk behandling/PCT) av blodplatekonsentrater har Blodbanken ved Haukeland Universitetssykehus stilt i fremste rekke i arbeidet mot transfusjonsrelatert smitte. Mekanisk og kjemisk stress under produksjon og lagring fremmer aktivering og destruksjon av blodplater. Dette forårsaker frigjøring av cytokiner og andre løselige biologisk aktive substanser til væskefasen av blodplatekonsentratet. Cytokiner antas å medvirke ved transfusjonsrelaterte bivirkninger og kan ha inflammasjonsfremmende eller trombosefremmende effekter i pasienten som mottar blodplateproduktet. Vi har derfor undersøkt kvalitative egenskaper i patogeninaktiverte og konvensjonelle blodplatekonsentrater under lagring, herunder blodplatefunksjon, blodplateaktivering, celledestruksjon og konsentrasjoner av utskilte cytokiner. I våre studier dokumenterer vi akkumulering av cytokiner i blodplatekonsentrater samt økende nivåer av blodplateaktiverings- og celledestruksjonsmarkører under lagring med signifikant høyere nivåer etter patogeninaktivering sammenlignet med konvensjonelt fremstilte blodplatekonsentrater. Mengden av ulike cytokiner i blodplatekonsentrater stiger med andre ord ved økende alder på blodplatene og er relatert til øket blodplateaktivering og celledestruksjon.

Nylig publiserte europeiske og amerikanske randomiserte kliniske studier viser høy forekomst av transfusjonsreaksjoner ved blodplateoverføring. 25-30 % av pasientene opplever ifølge disse studiene alvorlige komplikasjoner etter blodplatetransfusjoner, mens 90-100 % pasienter opplever mildere former for reaksjoner. I Norge har det vært en betydelig underrapportering av komplikasjoner knyttet til blodplatetransfusjoner. I den kliniske delen av doktorgradsprosjektet har vi derfor gjort en registrering og gjennomgang av behandlingseffekt og komplikasjoner ved blodplatetransfusjon hos pasienter under behandling for hematologisk malign sykdom ved medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus.

1 forskningspublikasjon i 2008

Apelseth TO, Hervig T, Bruserud Ø
Transference of sCD40L and leukocyte- or platelet derived cytokines to patients receiving platelet transfusions
Transfusion, 2008, Vol 48, No.S2 September, Supplement, SP509

Forskerutdanning - dr.grad 911261

Risk Markers in coronary heart disease

Prosjektansvarlig: **Trygve Brügger-Andersen** (hagerman@online.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Biomarkører ved akutt koronar syndrom

Flere av pasienter innlagt med brystsmerter og underliggende koronarsykdom lar seg dessverre ikke fange opp ved hjelp av dagens diagnostiske hjelpemidler og forblir derfor udiagnostiserte. – Vi ønsker derfor å utvikle et batteri av risikomarkører i blod for å øke den diagnostiske treffsikkerheten.

Dette forskningsprosjektet har til hensikt å identifisere biomarkører i blod ved akutt koronar syndrom (hjerteinfarkt) som kan avdekke risiko for nye akutte hjerterelaterte hendelser.

Koronar hjertesykdom er fortsatt et stort problem i de vestlige land. Til tross for god utredning og aggressiv behandling er det flere i pasientgruppen som likevel senere i forløpet utvikler et hjerteinfarkt. Dette betyr at dagens etablerte diagnostiske hjelpemidler dessverre ikke er optimale. Den vanligste biologiske markøren som blir benyttet som utrykk for et hjerteinfarkt er Troponin-T (TnT). Men det har vist seg at TnT ikke er aktivt involvert i prosessen ved hjerteinfarkt og begrenser seg til å være en markør for en persisterende eller forbigående blodpropp. Dette medfører at mange pasienter med brystsmerter kan ha normale nivåer av TnT og likevel senere utvikle et hjerteinfarkt. Imidlertid er det nylig blitt identifisert flere biomarkører som anses som aktive deltagere tidlig i denne patologiske prosess: B-type natriuretic peptide (BNP), high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), myeloperoxidase (MPO) og long pentraxin 3 (PTX3) etc. Noen av disse markørene har potensialet til å fange opp sykdomsaktivitet før tilkomst av et hjerteinfarkt og til tross for negativ TnT. For å kunne stille diagnosen akutt koronar syndrom på et tidligere tidspunkt, eksisterer det et klart behov for å få utarbeidet et supplement til de diagnostiske hjelpemidlene vi har til rådighet i dag.

Prosjektet er basert på et pasientmateriale fra to studier gjennomført ved Stavanger Universitetssykehus. I den første studien ble det inkludert 300 pasienter som var innlagt med et akutt hjerteinfarkt i perioden september 1995 til desember 1996 med en total oppfølgingstid på 4 år. Den andre studien hadde en større pasientpopulasjon hvor det ble inkludert 871 pasienter innlagt med akutte brystsmerter med en oppfølgingstid på 2 år. Blodprøver ble innhentet og analysert både ved innleggelse og senere i forløpet. Alle kliniske hendelser ble registret fortløpende under oppfølgningstiden.

De foreløpige forskningsresultatene har vist en sammenheng mellom forhøyd nivå av BNP og PTX3 i blod målt umiddelbart ved innleggelse og risiko for død og nye hjerterelaterte hendelser. De andre markørene har ikke vist seg å ha samme evne til å predikere hendelser. Sannsynlig vil BNP og PTX3 være et supplement ved utredningen av pasienter innlagt med brystsmerter.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Brügger-Andersen Trygve, Aarsetøy Hildegunn, Grundt Heidi, Staines Harry, Nilsen Dennis W T
The long-term prognostic value of multiple biomarkers following a myocardial infarction.
Thromb Res 2008 Apr;123(1):60-6. Epub 2008 apr 2
PMID: 18387656

Brügger-Andersen Trygve, Pönitz Volker, Staines Harry, Grundt Heidi, Hetland Øyvind, Nilsen Dennis W T
The prognostic utility of D-dimer and fibrin monomer at long-term follow-up after hospitalization with coronary chest pain.
Blood Coagul Fibrinolysis 2008 Oct;19(7):701-7.
PMID: 18832914

Brugger-Andersen Trygve, Ponitz Volker, Staines Harry, Pritchard David, Grundt Heidi, Nilsen Dennis
B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas hsCRP predicts short-term ischemic events in coronary chest pain patients: a prognostic study.
BMC Cardiovasc Disord 2008 Nov;8(1):34. Epub 2008 nov 25
PMID: 19032759

Pönitz V, Brügger-Andersen T, Pritchard D, Grundt H, Staines H, Nilsen D W T, for the RACS study group
Activated Factor XII Type A Predicts Long-Term Mortality in Patients Admitted with Chest Pain.
J Thromb Haemost 2008 Dec. Epub 2008 des 1
PMID: 19054318

3 forskningspublikasjoner i 2008

R. Leòn De La Fuente, H. Aarsetoey, T. Brügger-Andersen, V. Pönitz, SA. Dib Ashur, ST. Nilsen, L. Woie, H. Staines, WS. Harris, DWT. Nilsen.
The relationship between BNP and hsCRP and quartiles of the omega-3 index in a beef eating ACS population in Argentina as compar
World Conference of Cardiology 2008, Buenos Aires May 18th.

Brügger-Andersen T, Pönitz V, Kontny F, Staines H, Grundt H, Miyamoto K, Miyazawa C, Matsuura T, Sagara M, Nilsen DWT.
The Prognostic Value of the Long Pentraxin 3 as Compared to B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitive C-Reactive Protein, an
AHA. Circulation 2008; abstract 17070.

Kontny F, Brügger-Andersen T, Pönitz V, Staines H, Grundt H, Miyamoto K, Miyazawa C, Matsuura T, Sagara M, Nilsen DWT.
Long Pentraxin 3: A New, Independent Marker of Mortality in Acute Chest Pain. AHA.
Circulation 2008; abstract 17071.

Forskerutdanning - dr.grad 911154

Plutselig død - genetisk risiko

Prosjektansvarlig: **Anniken Hamang Carlsson** (anniken.carlsson@stolav.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Vi gjennomfører en undersøkelse og ønsker å utdype problemstillinger rundt sårbarhet, mestring og forebygging i forbindelse med at hjertepasienter med Lang QT syndrom (LQTS) og Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) og deres familier blir henvist eller henvender seg til genetisk veiledning med tanke på gentesting for arvelig hjertesykdom.

Hjertepasienter med Lang QT syndrom (LQTS) og Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) representerer nye og til dels ukjente utfordringer for helsevesenet. Pasientene har familiært overført sykdomsrisiko for alvorlig hjertesykdom, noe som medfører at de må forholde seg til en trussel om plutselig død. Familiene har ofte opplevd meget traumatiske livshendelser i form av å ha mistet en nær pårørende eller erfart at et barn mister bevisstheten som resultat av hjertesykdommen. Dødsfallene som følge av disse hjertelidelsene, er plutselige og dramatiske, og kan i mange tilfeller være første symptom på at tilstanden er i familien.

Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Barneavdelingen og Hjerteavdelingen, HUS, har siden 2001 hatt et tilbud om medisinsk genetisk utredning og veiledning av familier med arvelig hjertesykdom i Helse Vest. Ved Rikshospitalet startet et slikt tilbud i 2004 og ved St. Olavs Hospital i 2005. Målsetting med tilbudet er å tilby pasient og deres familier et bedre tilbud for kardiologisk og medisinsk genetisk utredning og oppfølging, samt å øke kunnskapen om disse hjertesykdommene blant pasienter, deres familier og helsepersonell.
Kunnskapen om bærerstatus vil også få innvirkning på viktige valg i livet til pasientene som valg av yrke eller omskolering, valg om å bli gravid samt en rekke andre begrensninger som utøvelse av konkurransesport. En genetisk veiledning for disse tilstandene må også ta høyde for å gi livsstilsråd, så det forebyggende aspektet er absolutt til stede.

Hovedhypotesen i prosjektet er at gentesting, og også tilbudet om gentest alene, kan ha store konsekvenser for livet til pasienten og pasientens familie, og ikke bare medisinske konsekvenser. Det er viktig å få kunnskap om hvordan pasientene og familiene har det i forhold til å ha risiko for arvelig hjertesykdom, og hvordan fagfeltet på best mulig måte skal ivareta behovet for veiledning og oppfølging ved gentesting.

Prosjektet startet inklusjon av pasienter i 2005 og planlegges å være avsluttet i 2009-2010. Betydningen av genetisk veiledning måles med en spørreskjemapakke med velkjente og validerte spørreskjema. Studien er prospektiv, og det samles inn data før genetisk veiledning, umiddelbart etter, etter 4 uker, 6 mnd og ett år. Prosjektet er godkjent REK og NSD.

Datainnsamlingen har vært tidkrevende, men er nå avsluttet ved de medisinsk genetiske avdelingene i Norge. Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, HUS (Helse Vest); Avdeling for medisinsk genetikk, Rikshospitalet (Helse Sør og Øst); Avdeling for patologi og medisinsk genetikk, St. Olavs hospital (Helse Midt- Norge). Dataene er blitt plottet og analysearbeidet og skriving av artikler er påbegynt.

Forskerutdanning - dr.grad 911170

Multippel sklerose og svangerskap

Prosjektansvarlig: **Julie Dahl** (juda@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose .
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Trygt å føde med MS

Multippel sklerose (MS) rammer gjerne kvinner i fruktbar alder. I dette doktorgradsarbeidet vurderte vi om MS hos mor utgjør noen risiko i forbindelse med svangerskap, fødsel og den nyfødte. Studien var registerbasert og epidemiologisk, med data fra Medisinsk fødselsregister og Nasjonalt register for multippel sklerose.

Studien tar for seg 2 millioner fødsler mellom 1967 og 2002, hvorav 650 var fødsler hvor mor hadde MS diagnosen.

Økt antall fødsler hvor mor har MS
Kvinner med MS ble frarådet å bli gravide helt frem til omkring 1970, og en uberettiget skepsis henger fortsatt igjen i noen miljøer. Flere forskningsrapporter konkluderer med at det å føde barn eller ei, ikke betyr noe for MS sykdomsutvikling over lang tid.
Vi fant at antallet fødsler hos kvinner med MS nå er 8 ganger høyere enn på 70-tallet. Kvinner med MS har stadig fått bedre medisinsk oppfølgning, og i tillegg er medikamenter som bremser sykdommen vært brukt de siste 15-20 årene. Diagnosen stilles gjerne tidligere i forløpet nå enn på 70-tallet, delvis på grunn av utsiktene til tidlig igangsetting av behandling, men også tilgjengelighet og kvalitet på diagnostiske prosedyrer. Gjennomsnittsalderen for fødende har også økt markant i denne tidsperioden, så kvinnene ”rekker å få” MS diagnosen før de føder barn. Disse faktorene bidrar nok sammen til at flere kvinner med MS får barn nå enn tidligere. Våre data viser at siden 2001 har det vært et snitt på 50 fødsler årlig hvor mor har MS.

Gravide med MS har en litt hyppigere forekomst av operative fødsler, som tang og planlagt keisersnitt. Flere MS relaterte symptomer som lammelser i mage, bekken og bein, spasmer og fatigue/utmattethet kan innvirke på fødselsprosessen. Endret følesans i bryst og mageregionen kan gjøre at den fødende ikke fornemmer sammentrekninger/veer, og kan ha behov for tett overvåkning for å følge med i fødselsprosessen.
Våre data viser at gravide med MS har en litt hyppigere forekomst av operative fødsler, som bruk av tang og planlagte keisersnitt. Sannsynligvis skyldes dette plager kvinnen har forårsaket av MS sykdommen, i tillegg til at sykdommen i seg selv kan tenkes å bidra til at helsepersonell har en lavere terskel for operative prosedyrer. Studien viser også at kvinner med MS noe oftere får igangsetting (induksjon) før og under fødsel samt har en noe forlenget utdrivningstid, noe som kan forklare en økt frekvens av tang ved forløsning. Planlagt keisersnitt kan være valgt av den gravide og hennes fødselslege for å lette fødselen for de som har mye plager relatert til sin sykdom, men vi har ikke data som viser hvilken sykdomsplager som gjør at keisersnitt blir valgt for de ulike kvinnene.

Barn av kvinner med MS har noe lavere fødselsvekt
Vi fant at barn av mødre med MS har noe lavere fødselsvekt (drøyt 100 gram) enn barn av mødre uten MS. Den lavere fødselsvekten ble funnet hos MS mødrene i fødsler etter at hun hadde fått MS diagnosen, men ikke før sykdomsdebut. Den reduserte fødselsvekten i MS gruppen skyldtes ikke en økt frekvens av røyking eller en større andel storrøykere.
Våre data viste at kvinner med MS som føder barn ikke har økt risiko for å få barn med medfødte misdannelser eller dødfødsler sammenlignet med kvinner uten MS.

Samlet sett var vår konklusjon på studien at det er trygt for MS kvinnen å føde barn med tanke på svangerskapet, fødselen og den nyfødte.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Dahl Julie, Myhr Kjell-Morten, Daltveit Anne Kjersti, Gilhus Nils Erik
Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis.
J Neurol 2008 May;255(5):623-7. Epub 2008 feb 19
PMID: 18283397

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Julie Dahl
Multiple sclerosis and Pregnancy. Pregnancy, delivery and birth outcome in women with Multiple sclerosis
Disputert: September 2008
Hovedveileder: Kjell-Morten Myhr

Forskerutdanning - dr.grad 911180

Childhood obesity. Characteristics and treatment.

Prosjektansvarlig: **Yngvild Sørebø Danielsen** (yngvild.danielsen@psysp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Kognitiv atferdsterapi kan gi bedre selvbilde hos barn med fedme

40 familier med barn med alvorlig overvekt har deltatt i behandlingsprosjektet ved Psykologisk fakultet i Bergen. Flertallet av barna viser en positiv utvikling i forhold til å stoppe vektøkning, minske mageomfang og bedre selvbilde.

Både kroppsbilde, generelt selvbilde og mestringsfølelse har bedret seg hos barna med alvorlig overvekt som har deltatt i behandlingsopplegget ved Universitetet i Bergen. Samtidig har vektøkningen hos flertallet av barna stoppet i løpet av behandlingsperioden. I en kontrollgruppe med alvorlig overvektige barn som ikke har deltatt i behandling finner en ikke den samme positive utviklingen. Behandlingsprogrammet for barn med alvorlig overvekt, som prøves ut i et forskningsprosjekt ved Universitetet i Bergen, er familiebasert og innebærer 12 ukentlige samtaler. Fokuset er på hvordan en kan få til å endre matvaner og aktivitetsnivå i praksis. En jobber blant annet med å innarbeide nye tankemønstre, problemløsningsstrategier, sette mål og øke motivasjon for endring.
- De fleste i dag vet mye om hva som er sunt å spise og at det er bra å trene og å være i aktivitet. For mange kan det likevel oppleves vanskelig å få til de nødvendige livsstilsendringene i praksis. Det kan derfor være viktigere å jobbe med de psykologiske mekanismene som gjør endring lettere heller enn å komme med spesifikke kostholds- og aktivitetsråd, sier psykolog og prosjektleder Yngvild Sørebø Danielsen.

Familiefokus
Behandlingsopplegget ønsker å involvere hele familien i å legge om til en sunn livsstil. Tanken er at livsstilsendringene det arbeides med å innføre må være så små og introduseres så langsomt at de kan fastholdes over tid. Forskning viser at å inkludere foreldre på en god måte i endringsarbeidet er nødvendig for å oppnå et godt resultat ved behandling av alvorlig overvekt hos barn.
- Foreldrene er sentrale i forhold til å innarbeide en sunn livsstil på mange måter; som rollemodeller, som de som handler mat og er ansvarlig for hva slags matvarer som serveres og er tilgjengelige til et hvert tidspunkt, som kompanjonger i fysisk aktivitet og ikke minst i forhold til å gi ros og motivasjon til endring til barna sine, mener Danielsen.

Endring som varer
Et hovedfokus i forskning på behandling av alvorlig overvekt har de siste årene vært å inkludere komponenter som skal være med å hindre ny vektoppgang på sikt. Ved mange vektreduksjonsprogrammer ser en at deltakere øker i vekt igjen etter avsluttet behandling. Ved nyere kognitiv- atferdsterapeutiske tilnærminger vil en jobbe for å unngå dette ved å fokusere på å jobbe med å bedre generelle problemløsningsevner, bedre mestringsfølelse, jobbe med tanker og følelser som man tenker seg vanskeliggjør endringer og å sette realistiske mål. I tillegg arbeider man spesifikt med å se for seg utfordrende situasjoner som kan oppstå etter avsluttet behandling og å lage strategier for å hanskes med disse situasjonene. Familiene som har deltatt i prosjektet ved UiB vil kalles inn til oppfølging ett år etter avsluttet behandling.

- Det blir spennende å se om endringer som er innarbeidet i løpet av behandlingsfasen fremdeles fastholdes av familiene ett år etter behandling. Det at vi ser en endring i selvbilde og mestringsfølelse hos flertallet av barna i løpet av behandlingen tenker jeg lover positivt i forhold til å holde fast på livsstilsendringer, sier Danielsen.

3 forskningspublikasjoner i 2008

Danielsen Y, Pallesen S
Effects of a manualized cognitive behavioral treatment for childhood obesity (age 8-12)
XXIX International Congress of Psychology, 20-25.juli 2008

Danielsen Y, Pallesen S, Stormark KM
The Relationship Between Sleep Duration and Body Mass Index in Norwegian Children (age 10-12)
16th European Congress on Obesity

Jørgensen HMV, Knag T, Danielsen Y, Juliusson P
Behandling av fedme hos barn og unge
Pediatrisk endokrinologi

Forskerutdanning - dr.grad 911363

Risikoen for total hofteleddprotese hos kreftpasienter

Prosjektansvarlig: **Eva Dybvik** (eva.dybvik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

I denne studien ønsker vi å se nærmere på sammenhengen mellom kreftpasienter og deres risiko for å få hofteprotese. Behandlingen av kreft kan gi langtidseffekter som påvirker beinstrukturen og dermed øker behovet for hofteprotese.

Ca 60 % av alle kreftpasienter lever i minst 5 år og har dermed en risiko for å utvikle seneffekter relatert til gjennomgått behandling. Største delen av de siste års forskning på seneffekter etter kreftbehandling har dreid seg om kartlegging av kardiovaskulære og gonadale senbivirkninger. Bivirkninger knyttet til muskler og skjellett har det vært mindre fokus på.

Hofteproteser hos kreftpasienter er bare publisert for enkelt kasus. Kreftregisteret og Nasjonalt Register for Leddproteser er nasjonale registre med nær 100 % rapportering. Dette prosjektet bygger på en kobling mellom disse to registrene. Vi ønsker her å se nærmere på eventuelle langtidseffekter i bensystemet etter kreftbehandling av ulike kreftdiagnoser. Hovedmålet med prosjektet er å øke kunnskapen om sammenhengen mellom kreftsykdom og risikoen for å få en total hofteprotese.

Første artikkel er en metode artikkel, her beskrives datamaterialet og det blir gjort beregninger på antall hofteproteser blant kreftpasientene sammenlignet med antall hofteproteser hos den norske befolkning. Studien baserer seg på data for 741 901 kreftpasienter.

Analysene viser en liten økning i antall hofteproteser for kreftpasienter. Kreft lokalisasjonen har vært utgangspunktet for subanalyser, og kreft i bekkenområdet og lymfomer var de lokaliseringene som gav høyest risiko for hofteprotese.

I artikkel to skal vi se nærmere på pasientene med kreft i bekkenområdet. Vår hypotese er at stråling mot bekkenet kan skade beinkvaliteten i hoftene, og øke behovet for hofteprotese. Vi er i gang med å gjøre en case controll studie der vi ser nærmere på strålebehandling og strålingsdoser hos pasientene. Studien baserer seg på 9816 pasienter med kreft lokalisert til bekkenområdet.

1 forskningspublikasjon i 2008

Dybvik E, Furnes O, Fosså SD, Trovik C, Lie SA
Lang tids risiko for total hofteprotese hos kreftpasienter. En kobling mellom Leddproteseregisteret og Kreftregisteret
Høstmøtet i Norsk Ortopedisk Forening, Oslo, 22.-24. oktober 2008.

Forskerutdanning - dr.grad 911176

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

Prosjektansvarlig: **Signe Karen Dørheim** (sdhy@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Kvinner med fødselsdepresjon sover ikke objektivt dårligere

Kvinner med fødselsdepresjon sover ikke dårligere enn ikke-deprimerte mødre etter fødselen. Dette viser en studie gjort blant kvinner om født ved Stavanger Universitetssykehus i 2006. Studien omfattet et utvalg på 42 kvinner, hvorav halvparten skåret høyt for depressive symptomer etter fødselen.

Kvinnene fikk utlevert en søvnbrikke (aktigraf) og søvndagbok to måneder etter fødselen og registrerte sin egen søvn i to uker. Vi fant flere forskjeller i søvn fra spørreskjemaet: dårligere søvnkvalitet, dårligere dagtidsfunksjon, kortere total søvntid og lengre tid til innsovning rapportert hos de deprimerte. Men bortsett fra kvaliteten på dagen ble disse forskjellene ble ikke bekreftet av objektive målinger (søvnbrikke), eller mer nøyaktige og fortløpende natt til natt registreringer (søvndagbok). Deprimerte mødre opplevde at de hadde mindre overskudd og energi på dagen, og søvnbrikken registrerte også en mindre forskjell i aktivitetsnivå mellom dag og natt for disse kvinnene.

Førstegangsmødrene rapporterte ikke forskjellig fra flerbarnsmødrene i spørreskjemaet for søvn. Men de hadde forskjell i de objektive registreringene (søvnbrikken). Førstegangsmødrene var våkne i lengre perioder på natta (i gjennomsnitt 25 min lengre, totalt 1 time og 14 min.) og hadde derfor dårligere søvneffektivitet. Vi tolker dette som om de ”styrer” mer med barnet nattestid og at de kanskje også våkner lettere av mindre lyder fra barnet.

Dette var et ”øyeblikksbilde” (en tverrsnittsstudie) av søvnmønsteret, og vi så ikke på endringer over tid i søvn hos samme kvinne. Det kan være at det en kvinne synes er nok søvn og derfor ikke blir sliten av, er for lite for en annen. Alle sov mindre enn anbefalt, og noen kvinner kan være mer sårbare for redusert søvn enn andre, og reagere med trøtthet og depresjon. Samtidig er også tanker og bekymringer rundt for lite søvn viktige bidrag til hvordan søvnkvaliteten oppleves. Det kan kanskje hjelpe å vite at alle sover dårlig, men at kvaliteten på dagen ikke nødvendigvis blir verre av det.

Depressive følelser i barseltiden er dessverre ikke uvanlig, og depresjon har som et av sine symptomer nedsatt energi og tiltakslyst på dagen. Dårlig søvn kan kanskje være en kvinnes forklaring på denne nedsatte energien, men kan for noen heller være et uttrykk for at hun sliter med depresjon. Både helsepersonell, familie og venner kan bagatellisere disse følelsene, og si at det bare skyldes dårlig søvn. Samtidig kan det oppleves vanskelig, nærmest ukontrollerbart, å gjøre noe med søvnen i denne fasen, da en har en nyfødt baby som må ha stell også på natten. Det er viktig å være åpen for at det også kan være andre forhold som bekymrer mor og som stjeler energi. De viktigste risiko faktorene for depresjon etter fødselen er forholdet til partneren, stressende livshendelser siste året (som konflikter med eller tap av nære pårørende, sykdom og ulykker, problemer på arbeidsplassen, etc) samt tidligere depresjon hos kvinnen eller i hennes familie.

Studien ble gjennomført i samarbeid mellom seksjon for allmennmedisin ved Universitetet i Bergen, Psykiatrisk klinikk ved Stavanger Universitetssykehus, Folkehelsa samt Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer, Helse Bergen. Helse Vest finansierte studien. Resultatene er presentert på nettsidene til Acta Psyciatricia Scandinavica, 2008.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Dørheim S K, Bondevik G T, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B
Subjective and objective sleep among depressed and non-depressed postnatal women.
Acta Psychiatr Scand 2008 Sep. Epub 2008 sep 23, PMID: 18822089

Forskerutdanning - dr.grad 911160

Arteriell blodforsyning til lever og tarm i fosterlivet. Utvikling av ny diagnostisk ultralydmetode ved vekstforstyrrelser

Prosjektansvarlig: **Cathrine Ebbing** (cebb@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Blodforsyning i fosterets bukorganer

Ny Doppler-basert metode gir referanseverdier for å måle blodforsynig til bukorganene hos fosteret, og kan brukes ved overvåking av fostre med vekstavvik.

Blodforsyningen til fosterets lever og bukorganer er sentral i regulering av vekst. Ved avvik i veksten skjer det omdisponeringer og endringer i blodstrømshastigheter, og Doppler-ultralyd av navlevene, ductus venosus og arteriene i navlesnor og hjerne er etablerte verktøy for å overvåke fostre med vekstavvik. I prosjektet viser vi hvordan Doppler-ultralyd kan brukes til å måle blodforsyning til fosterets bukorganer.

Vi undersøkte 161 kvinner med lavrisikosvangerskap 4 ganger i uke 20-40. Ved hver undersøkelse gjorde vi en detaljert kartlegging av arteriell blodstrømshastigheter i kar til lever, tarm og milt hos fostrene. Blodstømshastighet i hjerne, navlearterier og navlevene samt fosterstørrelse ble også målt. Fosteret får oksygen og ernæring gjennom navlevenen som direkte forbinder morkaken og fosterets lever. Fosterleveren får også veneblod fra bukorganene, og arterieblod direkte fra fosterets livpulsåre. Resultatene våre tyder på at leverens blodstrøm holdes mest mulig konstant ved at blodstrømshastigheter mellom bukorganene omfordeles i takt med navlevenetrykket.

Vi har etablert standardiserte målemetoder og referanseverdier for blodstrømshatigheter til bukorganene og hjernen hos normale fostre. Dette kan brukes til å undersøke endringer i blodstrømmen hos fostre med vekstforstyrrelser, og til å studere fysiologiske prosesser som kan ha konsekvenser for helsen senere i livet. Siden observasjonene i prosjektet er longitudinelle egner referanseverdiene seg også til å vurdere resultatet av seriemålinger av blodstrømshastigheter.

Ved å ha kartlagt normal sirkulasjon til lever, tarm og milt vil vi kunne få økt forståelse av sykdomsbilder hos fostre der disse organene er involvert, som ved anemi, leversykdommer og vekstforstyrrelser. Metodene har blitt brukt til å studere en gruppe fostre med langsom vekst. Foreløpige resultater tyder på at fostre med langsom vekst på tross av lav navlevene forsyning opprettholder gjennomblødningen av leveren gjennom å øke forsyningen fra leverarterie og portvene ved økt tilskudd fra miltarterien. Metodene vil også bli brukt til å studere fostre med rask vekst.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Ebbing Cathrine, Rasmussen Svein, Godfrey Keith M, Hanson Mark A, Kiserud Torvid
Fetal superior mesenteric artery: Longitudinal reference ranges and evidence of regulatory link to portal liver circulation.
Early Hum Dev 2008 Nov. Epub 2008 nov 12
PMID: 19013030

Ebbing C, Rasmussen S, Godfrey K M, Hanson M A, Kiserud T
Fetal celiac and splenic artery flow velocity and pulsatility index: longitudinal reference ranges and evidence for vasodilation at a low portocaval pressure gradient.
Ultrasound Obstet Gynecol 2008;32(5):663-72.
PMID: 18816500

Ebbing Cathrine, Rasmussen Svein, Godfrey Keith M, Hanson Mark A, Kiserud Torvid
Hepatic artery hemodynamics suggest operation of a buffer response in the human fetus.
Reprod Sci 2008;15(2):166-78.
PMID: 18276952

1 forskningspublikasjon i 2008

Ebbing C;Rasmussen S;Kiserud T
Venous liver redistribution in IUGR: Relationship to splanchnic arteries
Ultrasound Obstet Gynecol 2008;32 (3):356-357

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Cathrine Ebbing
Fetal splanchnic arteries. A longitudinal study and hemodynamic relations to common Doppler parameters
Disputert: Mai 2008
Hovedveileder: Torvid Kiserud

Forskerutdanning - dr.grad 911314

Bruk av ultralyddiagnostikk ved fødselen

Prosjektansvarlig: **Torbjørn Moe Eggebø** (tme@lyse.net), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Ultralyd og fødsel

Kan bruk av ultralyd før fødselen predikere utfallet av induserte (igangsatte) fødsler? Ja, til en hvis grad, men det å ha født tidligere er den viktigste faktoren.

Hensikt

Hensikten med studien var å vurdere nytten av ultralydmålinger for fødselsinduksjon og å sammenligne med anamnestiske opplysninger og klinisk undersøkelse.

Materiale og metode

Vi inkluderte 275 kvinner med enkelt svangerskap, hodeleie og ingen tidligere. De ble undersøkt like for fødselsinduksjon. Outcome (utfall) var vaginal fødsel og tid fra induksjon til fødsel. Vi undersøkte fosterets posisjon (rotasjon) med vanlig utvendig ultralydundersøkelse fra mors mage, fosterhodets nivå i fødselskanalen med ultralydundersøkelse fra skjedeåpningen og livmorhalsens lenge, vinkel og åpning med ultralyd via skjeden. En fødselshjelper som ikke kjente resultatene av ultralydundersøkelsene, utførte tradisjonell vurdering med hendene, såkalt Bishop score. Betydningen av paritet (tidligere fødsler), KMI, svangerskapslengde og alder ble også vurdert.

Resultater

Paritet var den viktigste prognostiske faktoren. KMI, svangerskapslengde og alder hadde ikke sikker betydning for fødselsutfallet. Fosterets posisjon hadde heller ingen sikker prognostisk betydning. Fosterhodets nivå, lengden av livmorhalsen og livmorhalsens vinkel hadde signifikant betydning for sannsynligheten for vaginal fødsel og for tiden fra induksjon til fødsel. Nytteverdien av hver av disse tre ultralydundersøkelsene var lik verdien av Bishop score. Paritet, klinisk undersøkelse og ultralydundersøkelser bør kombineres for å få en bedre vurdering av sannsynligheten for en normal fødsel.

Konklusjon

Ultralydundersøkelser kan være et nyttig supplement til klinisk undersøkelse før fødselsinduksjon.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Eggebø T M, Heien C, Økland I, Gjessing L K, Romundstad P, Salvesen K A
Ultrasound assessment of fetal head-perineum distance before induction of labor.
Ultrasound Obstet Gynecol 2008 Aug;32(2):199-204.
PMID: 18528923

2 forskningspublikasjoner i 2008

Eggebø TM, Økland I, Heien C, Gjessing LK, Romundstad P, Salvesen KÅ
Ultrasound measurements or Bishop score before induction of labor?
NFOG 2008 Reykjavik June 16th 2008

Eggebø TM, Økland I, Heien C, Gjessing LK, Romundstad P, Salvesen KÅ
The Bishop score-components correlated to sonographic measurements prior to induction of labor
Euroson 2008, Timisora (Romania). 1. Juni 2008

Forskerutdanning - dr.grad 911062

Depresjon ved Parkinsons sykdom

Prosjektansvarlig: **Uwe Ehrt** (uwe.ehrt@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Depresjon er en hyppig symptom ved Parkinsons sykdom som fører til redusert livskvalitet, økt pårørende stress og økt mortalitet. Mange aspekter ved depresjon ved PD, som etiologi, biokjemisk bakgrunn og behandling er fortsatt uklar. Med vår arbeid skal vi bidra til en bedre forståelse av dette komplekse sykdomsbilde.

I løpet av dette året har vi avsluttet alle delprosjekter. Vi har i år særlig jobbet med somatiske aspekter og ved depresjon og PD. I et arbeid om smerte fant vi at den forekommer svært hyppig ved PD og at den har en signifikant betydning for å utvikle depresjon.

Et annet delprosjekt skulle vise om administrasjon av antikolinerge medisiner har negativ betydning for utvikling av kognitiv svikt. Dette er et mye diskutert spørsmål ikke bare ved PD, men også i alderspsykiatrien ellers. Mange av de psykiatriske komplikasjoner som ledsager PD behandles med psykofarmaka som til dels har betydelige antikolinerge egenskaper. Etter vår studie konkluderte vi med at bruk av antikolinerge substanser hos pasienter med PD er svært vanlig og at dose og varigheten av deres bruk korrelerte med graden av kognitiv svikt. Disse funn er viktige og impliserer å bruke slike medisiner svært forsiktig.

Dessuten har vi publisert en review-artikkel sammen med en arbeidsgruppe fra Maastricht/Nederland hvor prøvde å bestemme prevalensen til depresjon ved PD. Til nå ble denne prevalensen angitt med utilfredsstillende stor variasjon. Vi studerte alle publiserte studier som angir prevalenstall på depresjon ved PD og tok hensyn til kvalitet og metode til studiene. Vi fant at den gjennomsnittlige prevalensen av major depression (MD) ligger ved 17 % mens dysthymia forekommer i 13 % av tilfellene. Minor depression angis med gjennomsnittlig 22 %.

I et annet sammenarbeidsprosjekt som vi gjennomførte sammen med en gruppe fra Kings College i London undersøkte vi serotonin 1A receptor (5-HT(1A)) konsentrasjon i forskjellige temporale hjernearealer (Brodmann arealer BA20 og BA36) hos pasienter med PD og Lewy body dementia post-mortem relatert til depresjon. Vi fant høgere 5-HT(1A)tetthet i BA 36 blant pasientene som har hatt depresjon. Dette var uavhengig av diagnosen PD eller DLB.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Reijnders Jennifer S A M, Ehrt Uwe, Weber Wim E J, Aarsland Dag, Leentjens Albert F G
A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease.
Mov Disord 2008 Jan;23(2):183-9; quiz 313.
PMID: 17987654

Sharp Sally I, Ballard Clive G, Ziabreva Iryna, Piggott Margaret A, Perry Robert H, Perry Elaine K, Aarsland Dag, Ehrt Uwe, Larsen Jan P, Francis Paul T
Cortical serotonin 1A receptor levels are associated with depression in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia.
Dement Geriatr Cogn Disord 2008;26(4):330-8. Epub 2008 okt 8
PMID: 18841018

Forskerutdanning - dr.grad 911069

Tumor markers Predicting Lymph Node Metastases in Endometrial Carcinoma

Prosjektansvarlig: **Ingeborg Bø Engelsen** (iben@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Biologiske forhold ved kreft i livmorslimhinnen

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. En rekke risikofaktorer er identifisert, men årsaken er fortsatt ukjent. Sykdommen oppdages ofte i et gunstig stadium fordi blødning etter overgangsalder er et tidlig symptom som raskt leder kvinnen til lege.

Hvis svulsten fortsatt er begrenset til selve livmoren fjerner man ved operasjon livmor og eggstokker. I tillegg fjernes lymfeknuter på de fleste pasientene for å finne frem til hvilke pasienter som har en mer aggressiv kreftsykdom. De fleste kvinnene kureres med kirurgi (80-90%), men til tross for vellykket operasjon, får om lag 20 % tilbakefall av sykdommen. Ved kreft i livmorslimhinnen er svulstene lett tilgjengelig for undersøkelse før operasjon ved at man kan gjøre en utskrapning fra livmorhulen. Materialet kan så undersøkes med ulike biomarkører for aggressiv sykdom, og dette gir oss muligheten til å bedre planlegge en individuelt tilpasset behandling. Økt innsikt i tumorbiologiske mekanismer og prognostiske faktorer ved livmorkreft vil således kunne bidra til bedre behandling gjennom forbedret diagnostikk og bedre seleksjon av pasienter for utprøving av ny målrettet terapi.

Vi har i våre studier undersøkt ulike biologiske egenskaper ved livmorkreft med spesielt fokus på preoperativ undersøkelse av utskrapsmateriale og dets betydning for sykdomsutvikling og overlevelse (prognose). Slik vil vi også finne frem til de kvinner med lav risiko for tilbakefall og gjennom dette motvirke overbehandling. Vi har studert proteinuttrykket av tumor suppressorgener som hemmer celledeling samt andre proteiner som regulerer cellesyklus. Vi har funnet at økt uttrykk av noen proteiner og bortfall av andre, er forbundet med økt cellevekst, større utbredelse av sykdommen og dårligere prognose for pasientene. En annen innfallsvinkel vi har brukt for å studere de molekylære forandringer ved livmorkreft har vært å undersøke det genetiske uttrykket av et stort antall gener ved hjelp av mikromatriser. Vi har på denne måten kunne studere sammenhenger mellom genuttrykk og proteinuttrykk i svulstene, og vi har særlig fokusert på forandringer i gener der det er ny målrettet behandling tilgjengelig eller under utvikling.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Engelsen I B, Mannelqvist M, Stefansson I M, Carter S L, Beroukhim R, Øyan A M, Otte A P, Kalland K H, Akslen L A, Salvesen H B
Low BMI-1 expression is associated with an activated BMI-1-driven signature, vascular invasion, and hormone receptor loss in endometrial carcinoma.
Br J Cancer 2008 May;98(10):1662-9. Epub 2008 mai 13
PMID: 18475299

Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
GATA3 expression in estrogen receptor alpha-negative endometrial carcinomas identifies aggressive tumors with high proliferation and poor patient survival.
Am J Obstet Gynecol 2008 Nov;199(5):543.e1-7. Epub 2008 jul 3
PMID: 18599012

Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Beroukhim Rameen, Sellers William R, Meyerson Matthew, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
HER-2/neu expression is associated with high tumor cell proliferation and aggressive phenotype in a population based patient series of endometrial carcinomas.
Int J Oncol 2008 Feb;32(2):307-16.
PMID: 18202752

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Ingeborg Bøe Engelsen
Biologic and prognostic markers in endometrial carcinoma. A study with special focus on tumor markers in curettage specimens.
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Helga Salvesen

Forskerutdanning - dr.grad 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 HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Addisons sykdom og dødelighet

Addisons sykdom (primær binyrebarksvikt) er en dødelig sykdom hvis den ikke behandles. Gjennom en studie av binyrebarksviktpasienter i Norge har vi funnet at leveutsiktene er gode for de fleste pasientene. Unntaket er menn som får diagnosen før de fyller 40 år. De har som gruppe økt dødelighet.

Ved diagnose av primær binyrebarksvikt er den syke ofte svært dårlig og opplever det som kalles Addisonkrise. Pasientens overlevelse i den akutte fasen avhenger av om legen tenker på muligheten av om det kan være binyrebarksvikt som ligger til grunn. Behandlingen er enkel. Fordi sykdommen er sjelden, og fordi symptomene kan ligne andre sykdommer, er det lett å undervurdere den sykes tilstand. Pasienter som allerede er kjent med sin sykdom, kan også utvikle Addisonkrise i tilslutning til andre og mer ufarlige sykdommer.

I den norske norsk befolkning gjorde vi diagnosesøk etter primær binyrebarksvikt og fant vel 800 pasienter. Av dem var 147 pasienter døde. Diagnosesikkerheten ble vurdert ved at pasientjournalene er kontrollert mht diagnose og diagnoseår. Det er gjort beregninger for dødeligheten i pasientgruppen, standard mortalitetsratio (SMR), som samlet sett har en dødelighet som statistisk ikke fraviker fra dødeligheten i hele befolkningen. En undergruppe med menn som var diagnostisert med primær binyrebarksvikt før 40-årsalder, utmerket seg med doblet dødelighet, SMR 2,03 (95 % CI 1,19-2,86).

Gjennomsnittsalderen for døde kvinner var 75,7 år og for de døde menn 64,8 år. Dødsregisteret leverte dødsårsaken for pasientene, og det ble gjort sammenligninger med statistiske informasjoner om dødsårsaker for den totale norske befolkning. Binyrebarksvikt, infeksjonssykdommer og plutselig død var økt blant Addisonpasienter. Det var noe lavere forekomst av kreftdød og det var sammenlignbare tall for hjerte-kartilfeller i forhold til bakgrunnsbefolkningen. Seks personer som døde, fikk først etter sin død påvist at de hadde binyrebarksvikt.

Dette forskningsarbeidet står i kontrast til en svensk registerstudie som har vist generell økt dødelighet for personer med binyrebarksvikt pga kreft, hjerte-karsykdom og infeksjoner. Vår norske studie er basert på kontroll av diagnosekoder og diagnostiske tester. De fleste Addisonpasienter går regelmessig til legekontroll og kan derfor være begunstiget med tidlig diagnose av andre sykdommer som kan true liv og helse. I vår landsomfattende studie konkluderer vi med at prognosen for Addisonpasienter generelt er god, men en risikogruppe for tidlig død er menn som får diagnosen i ung alder.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Erichsen Martina, Løvås Kristian, Fougner Kristian, Svartberg Johan, Hauge Erik, Bollerslev Jens, Berg Jens, Mella Bjarne, Husebye Eystein
Normal overall mortality in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death.
Eur J Endocrinol 2008 Nov. Epub 2008 nov 14
PMID: 19011006

Forskerutdanning - dr.grad 911168

Optimalisering av kreftbehandling med tamoxifen

Prosjektansvarlig: **Jennifer Gjerde** (jennifer.gjerde@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Antiøstrogenet tamoxifen har vært det mest brukte legemiddel mot brystkreft som har ført til at dødeligheten av sykdommen er betydelig redusert. Dessverre har tamoxifen store variasjoner i terapirespons og bivirkningsrisiko. Individuelt tilpasset legemiddeldosering basert på målt konsentrasjon i blodet vil muligens forbedre behandlingsresultatene.

Tamoxifen konverteres i kroppen til noen metabolitter som er ca 100 ganger mer aktive enn tamoxifen. Imidlertid foreligger disse metabolittene i lavere konsentrasjoner. Vi har utviklet en meget sensitiv metode for måling av tamoxifen og fem metabolitter i blod og brystvev. Ved anvendelse av metoden har vi påvist at konsentrasjonen i svulstene samvarierer med konsentrasjonene i blod. I tillegg har en funnet at omdannelsen av tamoxifen til de høyaktive metabolittene er avhengig av genetiske faktorer. Det er rapportert at disse genetiske faktorer påvirker sykdomsprogrediering. Pasienter kan muligens grupperes slik at noen vil ha særlig nytte av tamoxifen mens andre grupper bør heller ha andre former for behandling.

Konsentrasjonen av de høyaktive metabolittene, som varierer sterkt fra pasient til pasient, synes å være av betydning for gevinsten av behandlingen. Våre funn gir holdepunkt for at dosering av tamoxifen kan reduseres uten at en mister effekt på brystkreftsvulster. En reduksjon av dosen vil forhåpentligvis føre til at bivirkningene avtar eller forsvinner.

Videre kliniske studier tar sikte på å undersøke om en ved justering av behandlingsdosene basert på måling av tamoxifen og dets metabolitter kan forbedre behandlingsresultatene. Resultatene er til dels oppnådd i nært samarbeid med Helse- Vest, Helse- Førde, Trondheim Sykehus og ”European Institute of Oncology” i Milano. De gir holdepunkt for at brystkreftbehandlingen kan ”skreddersyes” for den enkelte pasient. For å vise dette er det behov for videre langsiktige studier.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Gjerde J, Hauglid M, Breilid H, Lundgren S, Varhaug J E, Kisanga E R, Mellgren G, Steen V M, Lien E A
Effects of CYP2D6 and SULT1A1 genotypes including SULT1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism.
Ann Oncol 2008 Jan;19(1):56-61. Epub 2007 okt 18
PMID: 17947222

Karimian Elham, Chagin Andrei S, Gjerde Jennifer, Heino Terhi, Lien Ernst A, Ohlsson Claes, Sävendahl Lars
Tamoxifen impairs both longitudinal and cortical bone growth in young male rats.
J Bone Miner Res 2008 Aug;23(8):1267-77.
PMID: 18348701

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Jennifer Gjerde
Tamoxifen treatment of breast cancer: Pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Ernst A. Lien

Forskerutdanning - dr.grad 911376

Sykdomsforløp og prognose ved multippel sklerose

Prosjektansvarlig: **Solveig Bergliot Glad** (sgla@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Hovedmålet med studien er en langtidsoppfølging av sykdomsforløp og prognose hos pasienter med multippel sklerose for å kartlegge sykdomsutvikling, funksjonsnivå og mulige prognostiske kliniske og demografiske faktorer.

Prosjektets formål er å kartlegge sykdomsutvikling og funksjonsnivå hos MS-pasienter med langtidssykdom med hovedfokus på ikke-motoriske symptomer som fatigue, smerte, depresjon og kognitiv dysfunksjon, og definere omfang og kjennetegn ved benign (godartet) MS. Studien er en populasjonsbasert insidens kohort. Alle pasienter med symptomdebut fra 1. januar 1976 til 1. januar 1987 i Hordaland er inkludert. Populasjonen utgjør 230 pasienter inkludert 42 døde. Pasientene er kartlagt med klinisk scoring av fysisk og kognitiv funksjon, og fatigue, smerte, depresjon og helserelatert livskvalitet er registrert. Dokumentasjon av ikke-motoriske symptomer er svært viktig da denne pasientgruppen ofte møter liten forståelse for dette hos helse- og trygdevesenet, i arbeidslivet og hos pårørende. Økt kunnskap om disse problemstillingene vil gjøre helsepersonell mer i stand til å tilby denne pasientgruppen et bedre helsetilbud i forhold til optimal oppfølging og medisinsk behandling. Studien tar sikte på økt bevisstgjøring i forhold til bedre tilrettelegging for denne pasientgruppen i arbeidslivet (inkluderende arbeidsliv). Studien vil være nyttig for andre kroniske pasientgrupper med lignende problemstillinger. Prosjektet er en av de siste ”natural history” studiene som lar seg gjennomføre av en nesten ubehandlet MS-populasjon. Resultatene fra denne studien er derfor viktige og nyttige til senere sammenligning mot andre MS-populasjoner som får medikamentell behandling.

Tidligere forskningspublikasjoner tilknyttet prosjektet:

1. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. Nortvedt MW, Riise T, Frugård J, Mohn J, Bakke A, Skår AB, Nyland H, Glad SB, Myhr KM. Mult Scler. 2007 Jan;13(1):106-12. PMID: 17294618
2. Benign multiple sclerosis. Glad S, Nyland H, Myhr KM. Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:55-7. Review. PMID: 16637931

Andre tidligere forskningspublikasjoner (abstracts og posters) tilknyttet prosjektet:

1. Benign multiple sclerosis- Clinical characteristics. Solveig B. Glad, Kjell-Morten Myhr, Harald Nyland. Abstract, EFNS 2003, Helsinki.
2. Pasienter med benign MS har redusert helserelatert livskvalitet. Solveig B. Glad, Harald Nyland, Monica Nortvedt, Kjell-Morten Myhr. Abstract, Nevrodagene 2003, Oslo.
3. Patients with benign multiple sclerosis (MS) have reduced quality of life. Solveig B. Glad, Harald Nyland,Monica Nortvedt, Kjell-Morten Myhr. Poster EFNS 2004, Paris.
4. Benign multiple sclerosis. Solveig B. Glad, H. Nyland, J.H. Aarseth, K.M. Myhr. Poster ECTRIMS 2006, Madrid.
5. Benign multippel sklerose. Solveig B. Glad, H. Nyland, J.H. Aarseth, K.M. Myhr. Abstract Nevrodagene 2006, Oslo.
6. Benign multiple sclerosis- often a temporary condition. Solveig B. Glad, Harald Nyland, Jan Harald Aarseth, Kjell-Morten Myhr. Poster ECTRIMS 2007, Praha.

Artikler som vil inngå i avhandlingen:

1. Fatigue in multiple sclerosis is associated with self-perceived health, but less with physical performance. BMC Neurology (Submitted).
2. Long-term follow-up of benign MS in Hordaland County, Western Norway. (Manuskriptet er under bearbeidelse, og snarlig klar for innsending).
3. Natural history of Multiple Sclerosis- long-term follow-up in Hordaland county, Western Norway.
4. Natural history of self-reported quality of life (QoL) in Multiple Sclerosis.

1 forskningspublikasjon i 2008

Tori Smedal, Antonie G Beiske, Kjell-Morten Myhr, Jan H Aarseth, Elisabeth Svensson, Solveig B Glad, Bente Gjelsvik and Liv I Strand
Fatigue in multiple sclerosis is associated with self-perceived health, but less with physical performance.
BMC Neurology (Submitted)

Forskerutdanning - dr.grad 911260

Angiogenese og molekylærbiologiske markører ved aggressiv prostatakreft

Prosjektansvarlig: **Karsten Gravdal** (kngr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Formålet er å kartlegge molekylære, kliniske og patologiske faktorer knyttet til et aggressivt forløp med tanke på bedret terapi og prognostikk. Videre studeres mekanismer bak angiogenese (karnydannelse), da hemming av denne kan gi redusert svulstvekst. Problemstillingene studeres i et stort retrospektivt materiale av pasienter behandlet med radikal prostatektomi og innsamlet vev, urin og blod.

Problemstillinger

1. Undersøke forekomst og prognostisk betydning av angiogenese og karproliferasjon og faktorer som regulerer denne i prostatakreft.
2. Undersøke et utvalg celleadhesjonsmolekyler og deres prognostiske betydning i prostatakreft.
3. Kartlegge flere angiogene faktorer i tumormaterialet og forekomst av umodne kar, med fokus på både prognostisk og terapeutisk betydning. Har for eksempel aggressiv prostatakreft samme angiogene fenotype som mindre aggressive svulster?
4. Kartlegge hvilke biologiske faktorer (bla. transkripsjonsfaktorer) som regulerer "epithelial to mesenchymal transition" i prostatakreft.
5. Analysere et utvalg kandidatgener fra vårt DNA mikromatrisemateriale, med spesielt fokus på angiogen fenotype og prognostisk betydning. For tiden kartlegges prognostisk betydning av prosaposin.

Delarbeid 1
Angiogenese er en forutsetning for vekst av svulster. Delstudien baserer seg foreløpig på 104 pasienter operert med radikal prostatektomi for prostatakreft. Økt kartetthet (MVD, microvessel density) var assosiert med et aggressivt forløp. På snitt fra 104 kasus ble det beregnet karproliferasjon (FVIII / Ki-67). Denne var relatert til økning av fibroblast relaterte vekstfaktorer og receptorer i tumor-stroma overgangen. Status: Studien er publisert i Virchows Archiv (januar 2006).

Delarbeid 2
Dette arbeidet er en analyse av 5 celleadhesjonsmolekyler, og det ble påvist at endringer av disse var assosiert med aggressiv prostatakreft, blant annet i multivariate overlevelsesanalyser. Status: Publisert i Clinical Cancer Research (desember 2007).

Utvidelse av materialet
Siste 2-3 år ble det fikserte materialet utvidet fra 104 til 339 radikale prostatektomier i form av nøye utvalgte vevsmikromatriser og vanlige vevsblokker fra samtlige kasus, tilsvarende fiksert vev fra 46 metastaser, 41 hyperplasier, 35 hormonrefraktære kasus og 40 kasus med PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia). I tillegg er det laget vevsmikromatriser fra tumorområder hvor det er tatt ferskt frosset vev (93 kasus). Innsamling av kliniske data fra de 339 pasientene pågår. Totalmaterialet er således blitt stort og verdifullt, velegnet til forskning neste 20-30 år. Pasientmengden økes stadig og det antas at en med tiden vil inkludere minst 2000 pasienter.

Delarbeid 3
Tredje arbeid konsentrerer seg også om karnydannelse og regulering av denne. Det skal på nytt beregnes karproliferasjon, men ved bruk av en ny metode som aldri før er brukt ved prostatakreft (kombinasjonen av Nestin, en markør for umodne endotelceller og Ki-67). I tillegg er den utvidete TMA serien immunfarget for den proangiogene liganden VEGF-A og hypoximarkøren HIF-1a. Prognostisk effekt av disse er beregnet, inkludert deres relasjon til tumorassosiert angiogenese og vaskulær proliferasjon gitt ved Nestin/Ki-67. Status: Innsendt november 2008 til Cancer Research, under review.

Delarbeid 4
Dette påbegynte arbeidet er en fortsettelse av delarbeid 2, hvor formålet vil være å belyse hvilke faktorer, bla. embryonale transkripsjonsfaktorer som regulerer den observerte endring i celleadhesjonsmolekyler (beskrevet i delarbeid 2) knyttet til mer invasiv fenotype ved prostatakreft.

Fremtidige arbeid
Ferskfrosset og fiksert vev, i tillegg til blod og urin vil også bli benyttet til undersøkelse av RNA, DNA og diverse vevsmolekyler og strukturer, bla proteiner, med til enhver tid tilgjengelig og lovlig/godkjent metodikk, bla. DNA mikromatriseus, immunhistokjemiske us. etc.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008
Lin Biaoyang, Utleg Angelita G, Gravdal Karsten, White James T, Halvorsen Ole J, Lu Wei, True Lawrence D, Vessella Robert, Lange Paul H, Nelson Peter S, Hood Leroy, Kalland Karl-Henning, Akslen Lars A
WDR19 expression is increased in prostate cancer compared with normal cells, but low-intensity expression in cancers is associated with shorter time to biochemical failures and local recurrence.
Clin Cancer Res 2008 Mar;14(5):1397-406.
PMID: 18316561

1 forskningspublikasjon i 2008
Gravdal K, Halvorsen OJ, Haukaas S, Akslen LA.
Vascular proliferation by Nestin/Ki-67 is a novel predictor of the clinical progress of prostate cancer
Konferanse, BCCR, mai 2008

Forskerutdanning - dr.grad 911318

High resolution computed tomography (HRCT) of thorax in patients with COPD; relationship to lung function and respiratory symptoms

Prosjektansvarlig: **Thomas Blix Grydeland** (thomas.grydeland@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Kvantitativ HRCT og KOLS

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er en hovedsakelig røykerelatert og kompleks progressiv lidelse karakterisert av vanligvis irreversibel kronisk luftveisobstruksjon. Prevalensen øker over hele verden, og innen 2020 vil KOLS være den tredje vanligste årsak til død.

Spirometri har vært standardmetoden for måle graden av luftveisobstruksjon, men har klare begrensninger. Høyoppløselig Computer Tomografi (HRCT) er en røntgenteknikk som blir brukt stadig mer for å avdekke graden av KOLS, og mange studier viser at HRCT er en trygg og ofte mer sensitiv undersøkelse. Kvantitativ HRCT gir verdifull tilleggsinformasjon om bl.a. vevstetthet/emfysem og luftveisdimensjoner. Men de fleste studiene er små, og omhandler kun en subfenotype (emfysem). Fortsatt vet man lite om hvordan forholdet mellom kvantitative HRCT-mål varierer med lungefunksjon, luftveissymptomer, alder, kjønn og røykehistorie.

I denne befolkningsstudien har vi inkludert totalt 951 nåværende- eller eksrøykere med minst 2,5 pakkeår, og alle har gjennomgått HRCT-us, spirometri og svart på en rekke spørreskjemaer. Så vidt vi vet er dette det største datasettet med HRCT av KOLS-pasienter i verden, bestående av 463 KOLS-pasienter i GOLD klasse II eller verre, og 488 friske kontroller.

Målet med dette prosjektet er å sammenlikne kvantitative HRCT-mål med lungefunksjon, luftveissymptomer og subfenotyper innen den heterogene KOLS-diagnosen, samt å vurdere i hvilken grad dette forholdet varierer med kjønn, alder og røykehistorie.

Så langt har vi vist at kjønn, alder og røykehistorie har en kraftig innvirkning på kvantitative HRCT parametre, og at disse faktorene må tas hensyn til både i forskning og klinikk. Vi har også vist at det er en sterk sammenheng mellom disse nye målene på emfysem og luftveier, og luftveissymptomer som åndenød, hoste og oppspytt. Dette styrker rasjonale for utvidet bruk av HRCT, da det gir tilleggsinformasjon om KOLS-sykdommen som ikke fanges opp av vanlig spirometri.

<u>1 forskningspublikasjon i 2008</u>

Grydeland T, Coxson H, Dirksen A, Sharma S, Pillai S, Anderson W, Gulsvik A, Bakke P
Indications of airway disease and emphysema estimated by HRCT: Relation to respiratory symptoms
Poster, American Thoracic Society International Conference, Toronto, Canada, Mai 2008

Forskerutdanning - dr.grad 911267

Flyktninger og mentale helsetjenester - en casestudie i Bergen

Prosjektansvarlig: **Eugene Guribye** (eugene.guribye@rbup.uib.no), R-BUP
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Flyktninger har tilgang til lavterskel mentale helsetjenester, men benytter dem i liten grad. Eugene Guribye sin doktorgradsavhandling undersøker hvilke erfaringer og holdninger flyktninger har i forhold til mentale helsetjenester i Norge, og hvordan flyktningforeldre håndterer sine barns mentale helse utenfor det offentlige hjelpeapparatet

Guribyes forskning er knyttet til UNGKUL undersøkelsen ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt som forsøker å finne ut hvordan sosiale og kulturelle faktorer påvirker barns utvikling, mestring og trivsel.

Delprosjektet har vært todelt: først ble det gjennomført en oversiktsstudie over all tidligere forskning på flyktninger og mentale helsetjenester her i landet. Den viste i utgangspunktet at tidligere forskning var tildels vanskelig tilgjengelig og lite prioritert. Innenfor helsetjenestene er det videre en tendens til at problemer som skyldes mangelfull bruk av tolk og dårlig flyt av informasjon, oppfattes som kulturelle barrierer av helsearbeidere. Det er også en mangel på tverretatlig samarbeid og imøtekomming av de problemene flyktningene selv mener de trenger hjelp til å løse. I stedet for å for eksempel bidra til å legge forholdene til rette i navigasjonen mellom atskilte hjelpetjenester, organisasjoner og institusjoner, tvinges helsearbeidere ofte til å forsøke å kanalisere hjelpen inn i de rammebetingelsene de arbeider innenfor.

Selv om det her i landet tilbys lavterskel mentale helsetjenester til flyktninger på lik linje med andre innbyggere, bruker flyktninger av ulike årsaker kanskje først og fremst egne nettverk for å sørge for sine barns mentale helse.

Denne observasjonen dannet bakgrunnen for delprosjektets andre og viktigste del. Guribye har gjennomført rundt to års deltagende observasjon blant tamilske flyktningforeldre for å kunne si noe om hvordan en velfungerende gruppe av flyktninger bruker sine ressurser til å forebygge og mestre egne problemer.

-Tamilenes innsats for sine barns velvære er basert på tilnærminger som også har blitt pekt ut som viktige satsingsområder innenfor offentlig helsearbeid med flyktninger de siste ti årene. Forebygging, oppsøkende virksomhet, tverrfaglighet, nettverksbygging, mestring og et utvidet helsebegrep som tar hensyn til sosiale sammenhenger, er alle viktige stikkord her, forteller Guribye.

Tamilene forebygger problemer ved å skape tette sosiale nettverk rundt barna og å legge til rette for en meningsfylt hverdag og fremtid gjennom et sterkt fokus på utdanning. Samtidig viser de seg i stand til å revurdere og reflektere omkring sine egne strategier underveis. Ikke minst jobbes det aktivt for å også dra inn norske ressurser, gjerne gjennom uoffisielle kanaler. Norsk-Tamilske helsearbeidere her i landet er blant dem som legger ned et omfattende frivillig engasjement, men norske forskere, helsearbeidere og andre ressurspersoner gjør en viktig innsats for tamilske barns velvære. - Denne frivillige innsatsen kan ha bidratt mer til tamilenes suksesshistorie som innvandrere her i landet enn det samlede bidraget fra det offentlige hjelpeapparatet, avslutter Guribye.

Forskningsprosjektet har holdt på siden januar 2006, og avhandlingen ble levert september 2008.

1 forskningspublikasjon i 2008

Guribye, E. og Sam, D. L.
Beyond Culture: A Review of Studies on Refugees and Mental Health Services in Norway
Norsk tidsskrift for migrasjonsforskning 2008 (1)

Forskerutdanning - dr.grad 911082

Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie

Prosjektansvarlig: **Ellen Merete Hagen** (ehag@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Klinisk epidemiologisk studie av traumatiske ryggmargsskader

Prosjektet fokuserer på pasienter i Helseregion Vest med ryggmargsskader (RMS) etter ulykker. Hvem blir skadet? Hvordan skader de seg? Hvilke skader får de? Hvordan går det med dem? Blir forventet levetid endret i forhold til den generelle befolkningen etter en traumatisk RMS? Hva dør pasienter med RMS av?

Vi har tidligere identifisert alle pasienter med RMS i innlagt på Haukeland Universitetssykehus i perioden 1982 – 2001 via sykehusets pasientadministrative registre og journalsystem. P.g.a. at kodesystemene har forandret seg og kodemåten varierer har det vært en utfordring å finne pasientene. Journalene til alle mulige kandidater er personlig gjennomgått, totalt 1798 journaler hvorav 262 pasienter hadde en traumatisk RMS.

Ved utskrivelse etter et opphold får alle pasienter en eller flere diagnosekoder basert på et internasjonalt diagnosesystem (ICD). I løpet perioden 1982 – 2001 har 3 versjoner av dette systemet vært brukt. Frem til 1986 brukte vi ICD-8 som hadde kun 2 aktuelle diagnosekoder for den aktuelle pasientgruppen. ICD-9 ble brukt fra til 1998 og hadde 6 diagnosekoder. ICD-10 har vært i bruk siden 1998 har 24 koder som kan representere en ryggmargsskade.

Vi fant at hvis utskrivningsdiagnosene fra sykehusdatabaser blir brukt som eneste datakilde vil insidensen av traumatiske RMS bli overestimert. Etter innføringen av ICD-10 er det mer komplisert å identifisere denne pasientgruppen fordi den finnes en rekke koder for både akutte RMS og senfølger etter RMS. Til tross for dette er den siste versjonen mer pålitelig. Til bruk for forskning, helseplanlegging og administrative planlegging er det ikke mulig å bruke registerdata basert på diagnosekoder uten omfattende kontroller. Funnene våre er ble publisert i Spinal Cord online 7. oktober 2008.

Vi har tidligere vist at andelen eldre med traumatisk ryggmargsskader har økt siste 5 år. Disse dataene ble publisert i Tidsskriftet for den Norske Legeforening i november 2001: "Traumatiske ryggmargsskader ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Sykehus 1952-99".

Totalt ble 404 personer fa Helse Vest skadet i perioden 1952-2001, 70 kvinner og 334 menn. Pr. 31. august 2008 var 173 døde. Vi har fra Dødsårsaksregisteret fått opplysninger om dødsårsak på samtlige pasienter. Vi fant at pasienter med RMS har en doblet risiko for å dø sammenlignet med Norges befolkning matchet på alder og kjønn. Risikoen er størst de første 10 årene etter skade. Komplett RMS gir redusert forventet levetid uavhengig av skadenivå, i motsetning til inkomplette skader. Kvinner har redusert forventet levetid i forhold til menn, korrigert for andre faktorer. I forhold til befolkningen dør pasienter med RMS oftere av lungesykdom og selvmord og tilfeldig forgiftning. Risikoen for å dø av lungesykdom er høyest hos pasienter med nakkeskader, mens selvmord og tilfeldig forgiftning forekommer hyppigst hos pasienter med lave inkomplette skader. Vi fant ingen økt dødelighet av kreft, hjertekarsykdom og urogenitale sykdommer i denne pasientgruppen sammenlignet med Norges befolkning. Pasienter med nakkeskader bør følges nøye opp med tanke på lungesykdom. Det er viktig å tenke på forebygging av selvmord og tilfeldig forgiftning både i akuttfasen og langtidsoppfølgingen av denne pasientgruppen. Artikkelen er klar til innsending til tidsskriftet Neurology: "Mortality after traumatic spinal cord injury: 50 years of follow-up".

Av våre 404 pasienter ble 46 % skadet som følge av fall, 33 % i trafikkulykker, 9 % i sportsulykker og de resterende i andre ulykker. Gjennomsnittsalder ved skade var 43 år. Det har vært en betydelig

økning i antall skader pr. år fra 3,2 i perioden 1952-1961 til 14 i perioden 1992-2001. Vi analyserer nå disse dataene for en epidemiologisk artikkel som planlegges publisert i et internasjonalt tidsskrift.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Hagen E M, Rekand T, Gilhus N E, Gronning M
Diagnostic coding accuracy for traumatic spinal cord injuries.
Spinal Cord 2008 Oct. Epub 2008 okt 7
PMID: 18839007

5 forskningspublikasjoner i 2008

Hagen EM, Rekand T, Lie SA, Gilhus NE, Gronning M
Mortality and causes of death after traumatic spinal cord injury in the Western Region of Norway 1952-2001
Abstracts of the 5th Congress of Baltic Spinal Cord Society, Tartu Estonia, November 22-24, 2008.

Hagen EM, Lie SA, Rekand T, Gilhus NE, Gronning M
Mortalitet etter traumatisk ryggmargsskade på Vestlandet 1952-2001
Norsk Nevrologisk Forening: Abstrakthefte De XXI. Nevrodagene, Oslo 24.-28. november, 2008.

Hagen EM, Lie SA, Rekand T, Gilhus NE, Gronning M
Mortalitet og dødsårsaker etter traumatisk ryggmargsskade
Norsk Epidemiologi 2008; 18 (Supplement 1): Abstrakter fra den 16. norske epidemiologikonferansen, Bergen 11.-12. november, 2008.

Hagen EM, Rekand T, Gilhus NE, Gronning M
Respiratory and cardiovascular dysfunction are the main causes of death after traumatic spinal cord injury
Eur J Neurol. 2008 Aug;15 Suppl 3:1-419: Abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS). Madrid, Spain. August 24-26, 2008.

Hagen EM, Rekand T, Gilhus NE, Gronning M
Causes of death after traumatic spinal in the Western Region of Norway 1952-2001
J Rehabil Med. 2008 Jun;(47 Suppl):3-287: Abstracts of the 16th European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine, June 3-6, 2008, Brugge, Belgium.

Forskerutdanning - dr.grad 911257

Primære lymfomer i sentralnervesystemet i Norge 1989-2003

Prosjektansvarlig: **Ingfrid Salvesen Haldorsen** (isha@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Primært lymfom i sentralnervesystemet (PCNSL) er en type hjernesvulst med alvorlig prognose. - I Norge har vi funnet en stigende forekomst av PCNSL blant non-AIDS pasienter; blant pasienter med AIDS har vi derimot funnet en fallende forekomst, sier prosjektleder Ingfrid Haldorsen.

Det er rapportert økende forekomst av primært lymfom i sentralnervesystemet (PCNSL) i mange land. Denne økningen er delvis forårsaket av AIDS-epidemien idet AIDS-pasienter har en overhyppighet av PCNSL. Hyppigheten av PCNSL blant pasienter uten AIDS øker også i flere land, mens stabil forekomst rapporteres fra andre land. Forekomsten av PCNSL hos pasienter uten AIDS i Norge økte fra 0,89 per million i 1989-1993 til 1,74 per million i 1994-1998 og 1,82. per million i 1999-2003 (1). Halvparten av pasientene var i live 7 måneder etter diagnosetidspunktet og kun 16 % var i live 5 år etter diagnosetidspunktet. Leveutsiktene var best hos pasienter under 50 år og hos pasienter med god almenntilstand på diagnosetidspunktet.

PCNSL har vært en relativt vanlig sykdom hos AIDS pasienter. Nyere behandlingsregimer har ført til betydelig forbedret overlevelse ved AIDS siste tiår. Forekomsten av PCNSL blant AIDS pasienter i Norge falt fra 3,6 per 100 personår i 1989-1993 til 2,5 per 100 personår i 1994-1998 og 0,4 per 100 personår i 1999-2003 (2). Livstidsrisikoen for å utvikle PCNSL blant AIDS pasienter var 5,5%. Kun halvparten av pasientene var i live 2,3 måneder etter at symptomene på AIDS-relatert PCNSL debuterte; en av pasientene var fortsatt i live 4 år etter avsluttet strålebehandling.

PCNSL kan være vanskelig å påvise fordi symptomene kan være uspesifikke. Dessuten er CT- og MR-forandringer ved PCNSL ikke alltid typiske, og diagnosen kan derfor være vanskelig å påvise billedmessig. I et arbeid som omfatter diagnostisk forsinkelse ved PCNSL i 1989-1998 har vi påvist at det tar lengre tid før diagnosen blir stilt når sykdommen debuterer med personlighetsforandringer eller synsforstyrrelser eller når første radiologiske undersøkelse av hjernen ikke gir mistanke om svulst (3). Vi har gjennomført en regranskning av alle tilgjengelige radiologiske undersøkelser med tanke på en bedret kartlegging av radiologiske forandringer hos disse pasientene. - Vi håper at dette kan være med å belyse diagnostiske fallgruver ved denne sykdommen, avslutter prosjektleder Ingfrid S. Haldorsen ved Radiologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus.

Referanser:

1. Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, Scheie D, Johannesen TB, Mella O et al. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989-2003: Time trends in a 15-year national survey. Cancer 2007;110:1803-14.
2. Haldorsen IS, Krakenes J, Goplen AK, Dunlop O, Mella O, Espeland A. AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a Norwegian national survey 1989-2003. BMC.Cancer 2008;8:225.
3. Haldorsen IS, Espeland A, Larsen JL, Mella O. Diagnostic delay in primary central nervous system lymphoma. Acta Oncol 2005;44:728-34.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Haldorsen Ingfrid S, Kråkenes Jostein, Goplen Anne K, Dunlop Oona, Mella Olav, Espeland Ansgar
AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a Norwegian national survey 1989-2003.
BMC Cancer 2008 Aug;8():225. Epub 2008 aug 6
PMID: 18684320

1 forskningspublikasjon i 2008

Haldorsen IS, Kråkenes J, Krossnes BK, Mella O, Espeland A
CT and MR Imaging Features of Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) in Norway 1989-2003
Radiological Society of North America, Chicago, Nov 2008

Forskerutdanning - dr.grad 911320

Behandling av sosial fobi og panikklidelse med en trinnvis behandlingsmodell

Prosjektansvarlig: **Thomas Haug** (thomas.haug@psykp.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Prosjektet tar sikte på å identifisere prediktorer og mediatorer for effekt av behandling av sosial fobi og panikklidelse med en trinnvis behandlingsmodell basert på kognitiv atferdsterapi. Behandlingen gjennomføres i 11 poliklinikker i Helse Vest. Den trinnvise behandlingsmodellen består av psykoedukasjon, assistert selvhjelp via internett og manualisert kognitiv atferdsterapi.

I det inneværende året har det blitt gjort forberedelser og gjennomført oppstart av datainnsamling som skal brukes i prosjektet. Datainnsamlingen skal etter planen være avsluttet i løpet av våren 2011.
I tillegg har det blitt jobbet med en systematisk oversiktsartikkel og metaanalyse som undersøker effekten av selvhjelpsbehandling for angstlidelser, samt potensielle prediktorer og moderatorer for behandlingseffekt. 35 studier av selvhjelpsbehandling for ulike angstlidelser ble inkludert i analysen. Blant de ulike formene for selvhjelpsbehandling som ble inkludert var skrevne manualer/ bøker og ulike data baserte selvhjelpsprogrammer. For en del av de ulike selvhjelpsprogrammene ble det tilbudt noe kontakt med en terapeut i tillegg til selvhjelpsprogrammet, enten over telefon, via e- post eller ansikt til ansikt. Denne kontakten er kortvarig, av støttende karakter og sekundær til selvhjelpsbehandlingen. Noen selvhjelpsprogrammer inkluderte imidlertid ingen terapeut kontakt.

Resultatene av metaanalysen indikerer at selvhjelpsbehandling generelt er effektivt for behandling av angstlidelser. Effekten er stor når en sammenligner symptomer etter behandling med symptomer før behandling innenfor behandlingsgruppen. Når en sammenligner symptomer hos pasienter som har fått selvhjelpsbehandling med en kontrollgruppe som ikke har fått behandling er effekten moderat til stor. Når en sammenligner selvhjelpsbehandling med en annen aktiv behandling finner en i gjennomsnitt ingen forskjeller i behandlingsresultat.

Det er imidlertid store forskjeller mellom ulike studier som ble inkludert i analysen i forhold til behandlingsresultat. For å finne svar på denne heterogeniteten ble ulike potensielle moderator variabler sin sammenheng med behandlingsresultatet analysert. Resultatene fra de foreløpige analysene indikerer at selvhjelps behandling som pasienter får tilgang på via internett er mer effektiv enn skrevne manualer og selvhjelpsbøker. I tillegg er selvhjelp som blir supplert med jevnlig, kortvarig kontakt med en terapeut knyttet til arbeidet med selvhjelpsprogrammet forbundet med et bedre behandlingsresultat. Det er også indikasjoner på et bedre behandlingsresultat dersom terapeutkontakten som gis sammen med selvhjelpsprogrammet foregår via e- post eller telefon, enn dersom kontakten foregår ansikt til ansikt.

Denne metaanalysen indikerer at selvhjelpsbehandling er effektiv for behandling av angstlidelser, og gir i tillegg noen indikasjoner på variabler som er forbundet med effekt av behandlingen.

1 forskningspublikasjon i 2008

Haug, Thomas; Nordgreen, Tine; Havik Odd E.
Self help for anxiety disorders. A review and meta- analysis of effect and potential moderators.
Poster ved Europeian congress for cognitive psychotherapy i Roma 20/6- 2009

Forskerutdanning - dr.grad 911377

Diabetes og psykososial helse

Prosjektansvarlig: **Anne Haugstvedt** (anne.haugstvedt@hib.no), Høgskolen i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Diabetes regnes som en av vår tids store folkesykdommer. Norge ligger sammen med de andre nordiske land, på verdenstoppen i barnediabetes. Årlig rammes om lag 300 barn under 15 år av diabetes her i landet. Insidensen er mer enn fordoblet de siste 30 år og tall fra Norsk Diabetesregister viser en økning på hele 25 % i perioden 1999-2003.

At barn rammes av diabetes innebærer ekstra belastninger og store utfordringer i familien. Foreldre pålegges en krevende behandlerrolle for barna, og sykdommen må håndteres 24 timer i døgnet, året rundt. Behandlingsmessige valg må taes mange ganger daglig og risikoen for hypoglykemiske anfall er tilstedet hele tiden. I tillegg til de daglige belastninger viser studier at foreldre også føler stor belastning knyttet til bekymringer for barnets framtidig helse og risiko for utvikling av sendiabetiske komplikasjoner.

Hensikten med prosjektet ”Diabetes og psykososial helse” er å studere sammenhenger mellom metabolsk kontroll hos barn med diabetes og sosioøkonomiske -, psykososiale – og relasjonelle forhold blant foreldrene. Mødre og fedre til 115 barn (1-15 år) med type 1 diabetes (103 mødre og 97 fedre) har deltatt i denne populasjonsbaserte tverrsnittsundersøkelsen som ble gjennomført som en postal survey i desember 2006. Foreldrene har besvart spørsmål vedrørende barnets diabetes og hvordan den håndteres i hverdagen, de har svart på spørsmål om bekymringer og atferd knyttet til hypoglykemi, de har svart på spørsmål vedrørende sin mentale helse, sitt forhold til eventuell partner og hvordan de opplever samarbeidet i hverdagen. I tillegg er det samlet inn data om bruk av humor i hverdagen og generell tilfredshet og innstilling til livet. Valg av instrumenter gir prosjektet gode muligheter for sammenligning både med normaldata og andre internasjonale studier blant foreldre til barn med diabetes.

Data fra studien viser at barna behandles intensivt med enten insulinpumpe (43 %) eller multiinjeksjonsregime med minimum 3 insulin injeksjoner daglig (57 %). Alle barna måler blodsukker daglig og nær 90 % av barna får målt sitt blodsukker 4 eller flere ganger daglig. Hele 32 % av barna måler 7 eller flere ganger daglig. Over ¼ av foreldrene rapporterer at de lar seg vekke minst en natt i uken for å måle barnets blodsukker. Disse tallene viser at det å ha barn med diabetes innbefatter store ekstra belastninger i hverdagen. Til tross for denne intensive oppfølging er det mange av barna som ikke oppnår tilfredsstillende behandlingsresultater. Gjennomsnittlig HbA1c for barna i denne studien er på 8.1 %, med en signifikant bedre metabolsk kontroll hos de minste barna sammenlignet med de eldste.

I løpet av 2009 vil vi publisere data vedrørende mødres og fedres bekymringer og atferd knyttet til hypoglykemi hos barnet. Vi vil kunne si noe om forskjeller mellom mødres og fedres bekymringer og atferd og vi vil kunne si noe om hvilke faktorer som er assosiert med økt grad av bekymring og hvorledes slik bekymring eventuelt predikerer barnets metabolske regulering og foreldrenes egen mentale helse.

I løpet av kommende år vil vi også kunne publisere data om hvordan både foreldres bekymringer og andre psykososiale og sosioøkonomiske variabler kan være av betydning for barnets metabolske kontroll. I en studie blant 109 barn og ungdommer i USA fant man at forhold i familien og familiens tilpasning til diabetesbehandlingen, samt familiestruktur, barnets alder og alder ved diabetesdebut forklarte hele 49 % av variasjonene i barnets metabolske regulering. Dette viser at forhold i familien er av stor betydning.

Det er ikke gjort studier som denne i Norge tidligere. Internasjonalt er det heller ikke gjort mye. Spesielt er kunnskapen om fedres rolle og situasjon mangelfull. Noe av fokuset videre vil være å studere forskjeller mellom mødre og fedre og forskjeller mellom foreldre til barn i ulike aldersgrupper.

3 forskningspublikasjoner i 2008

Haugstvedt A , Wentzel-Larsen T, Hanestad B R, Graue M
Children's Insulin Regime, Frequency of Blood Glucose Monitoring and Hypoglycemia Problems Reported by Parents in a Population B
Abstract in Diabetes, Vo 57, Suppl 1, June 2008.

Haugstvedt, Anne
Psykososial helse blant foreldre til barn med diabetes
Instituttets dag v/ Institutt for Samfunnsmedisinske fag, UiB, 14. mai 2008.

Haugstvedt, Anne
Når barnet får diabetes
Forskningsdagene i Bergen, 20.sept 2008.

Forskerutdanning - dr.grad 911369

10 års oppfølging av førstegangs psykosepasienter i TIPS-prosjektet

Prosjektansvarlig: **Wenche ten Velden Hegelstad** (wtv@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

TIPS-prosjektet (Tidlig Intervensjon ved Psykose) ble startet i 1997 for å forkorte tiden pasienter hadde psykose uten å få behandling. Nå undersøkes effekten av raskere behandling på forløp. Ti år etter at pasienter først opplevde en psykose undersøker vi status psykisk, sosialt, arbeidsmessig og livskvalitetsmessig.

Sammen med Ullevål Sykehus og Roskilde Amtssygehus (DK) undersøker TIPS-prosjektet ved Stavanger Universitetssykehus effekten av tidlig intervensjon på varigheten av ubehandlet psykose (VUP) og langtidsforløp. Tidlig intervensjon fant sted i Rogaland (eksperimentell sektor) gjennom opplysningskampanjer og et tidlig oppdagelsesteam. Slik ble i eksperimentell sektor VUP forkortet fra 26 uker (median) til 4 uker i (median). Nå, ved 10-års oppfølging, undersøkes følgende problemstillinger:

- Hva er effekten av systematisk tidlig intervensjon på langtidsforløp ved schizofreni og relaterte psykoser?
- Hva er langtidseffekt av tidlig intervensjon på negative symptomer, "deficit syndrome", og biologiske korrelater?
- Hva er langtidseffekt av tidlig intervensjon på suicidalitet?
- Finnes det en relasjon mellom tidlig intervensjon, rusmisbruk, og symptomnivå i langtisforløp av schizofreni og relaterte psykoser?
- Finnes bestemte undergrupper av pasienter med ulik effekt av tidlig intervensjon, også kjennetegnet ved biologiske karakteristika som hjernestruktur (MRI) og genetiske markører (blodprøver)?

301 pasienter var aktuelle for 10-års kontroll, hvorav 134 i Rogaland. År 2008 ble brukt til å organisere og starte opp datainnsamling. MRI-maskinene på de forskjellige sites ble prøvd ut på friske kontrollpersoner for å sikre sammenlignbarhet, og det ble arbeidet med å komme frem til analyseparametre som kan brukes på alle sites. I samarbeid med Stavanger Helseforskning er det også organisert blodprøvetakning som skal være standardiserte i henhold til TIPS-prosjektet og samarbeidsprosjektet TOP i Oslo (se opprinnelig prosjektbeskrivelse). Datainnsamling ved Haugesund Sykehus er organisert og påbegynnes tidlig vår 2009. Også innsamling av nevropsykologiske data er startet opp på alle sites etter at nevropsykologisk testbatteri er endelig avklart, samkjørt og klargjort. Kliniske intervjuer blir filmet på video for reliabilitetstesting mellom sites. Hver utredning av pasienter tar mellom 4 og 6 timer inkludert intervjuer, biologiske mål og nevropsykologisk utredning, og deles ofte opp i to etapper. Det er skaffet full oversikt over alle aktuelle pasienters nåværende adresse og av 134 pasienter i Rogaland er nå 33 utredet ferdig. En strever etter å ha utredet alle ferdig til høsten 2009.

Stipendiaten er tatt opp i Phd-programmet ved Universitetet i Bergen og har fullført to kurs i statistikk her ved SUS/UiS som vil telle med i Phd-utdanningen.

Forskerutdanning - dr.grad 911065

Klinisk, radiologisk og nevropsykologisk evidens for at intrakraniale araknoidale cyster bør opereres

Prosjektansvarlig: **Christian Andre Helland** (chhe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Araknoidale cyster – Fra klinikk til molekylærbiologi

Araknoidale cyster er godartede, medfødte misdannelser i en av hjernehinnene (araknoidea), hvor en splitting av hinnen gir opphav til et hulrom (cyste) som inneholder væske under trykk. Hvorfor slike cyster oppstår, hvordan de oppfører seg over tid, og hvordan omgivende hjernevevs funksjon endres som følge av cysten, er uavklarte spørsmål.

Araknoidale cyster er godartede, medfødte misdannelser i en av hjernehinnene, den såkalte spindelvevshinnen (araknoidea), hvor en splitting av hinnen gir opphav til et hulrom (cyste) som inneholder væske under trykk. De kan opptre både intrakranialt (hyppigst) og i relasjon til ryggmargen. Hyppigst forekommer de i spalten mellom pannelapp og tinninglapp i midtre skallegrop. Cysten komprimerer omgivende hjernevev, og avhengig av hvor cysten ligger gir dette ulike symptomer hos pasientene. De vanligste symptomene er hodepine, epilepsi og kvalme/svimmelhet, men cystene kan også gi forstyrrelser i hjernens tankevirksomhet, såkalt kognitive forstyrrelser. Disse kan det være vanskeligere å finne, med mindre man leter spesielt etter dem med nevropsykologiske undersøkelser. Vanlige kriterier for kirurgisk behandling (dekompresjon) av slike cyster er ikke alltid anvendbare på denne pasientgruppen. Det hersker fortsatt uenighet nasjonalt og internasjonalt om i hvilken grad slike pasienter skal opereres og eventuelt hvordan dette bør gjøres. Hvorfor slike cyster oppstår, om de endrer seg over tid (vokser eller minker), og om funksjonsforandringene i hjernen er varige, eller bedres etter fjerning av cysten, er heller ikke belyst i særlig grad.

Vi benytter en kombinasjon av vanlige undersøkelser (klinisk undersøkelse og CT/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.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Wester K, Helland C A
How often do chronic extra-cerebral haematomas occur in patients with intracranial arachnoid cysts?
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 Jan;79(1):72-5. Epub 2007 mai 8
PMID: 17488784

1 forskningspublikasjon i 2008

Helland CA, Aarhus M, Knappskog P, Amiry-Moghaddam M, Lund-Johansen M, Wester K
Molekylærbiologisk profilering av araknoidale cyster
Kirurgisk høstmøte

Forskerutdanning - dr.grad 911155

Kardiopulmonal funksjon hos barn og unge voksne med hypertrofisk kardiomyopati

Prosjektansvarlig: **Asle Hirth** (ahir@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Vevsdoppler for tidlig påvisning av redusert hjertefunksjon

Tidlig påvisning av redusert funksjon i hjertemuskelen, kan ha stor betydning for langtidsprognose og livskvalitet hos utvalgte pasientgrupper. Fremskritt innen ultralydsteknologi har gjort det mulig å studere hjertemuskelens funksjon i detalj.

Pasienter med medfødt hjertefeil og pasienter med kronisk nyresykdom er eksempler på pasientgrupper som kan utvikle hjertesvikt i ung alder. I et samarbeidsprosjekt mellom Haukeland Universitetssykehus og University Hospital Birmingham, Queen Elizabeth, UK, ønsket vi å studere nytten av ny ultralydsteknologi for tidlig påvisning av redusert hjertefunksjon.

I den første studien undersøkte vi 40 pasienter med kronisk nyresykdom i tidlig stadium. Ved hjelp av vevsdoppler teknikk fant vi redusert funksjon i hjertets langsgående muskelfibrer, når vi sammenlignet dem med 30 friske personer. Forandringene var ikke synlige ved konvensjonell ultralydsteknikk. Disse pasientene er i tillegg undersøkt med MR tagging, en spesiell form for MR undersøkelse, som gir svært detaljert framstilling av hjertets muskelfibrer/funksjon. Denne teknikken vil bli sammenlignet med ultralyd for å se hvordan de to metodene samsvarer med hverandre og hvilke metode som er mest anvendelig i klinisk praksis.

I den andre studien har vi undersøkt 46 unge voksne pasienter med medfødt hjertefeil i form av transposisjon av de store arterier, korrigert med Senning eller Mustard teknikk. Hos disse pasientene er det høyre hjertekammer som står i systemisk posisjon, dvs. det er høyre hjertekammer og ikke venstre hjertekammer, som pumper blod ut i kroppen. Det er kjent at pasienter i denne gruppen risikerer høyresidig hjertesvikt og alvorlige hjerterytmeforstyrrelser og død i ung alder. Vi ser på om ny ultralydsteknologi og MR tagging kan føre til tidligere påvisning av redusert hjertefunksjon, sammenlignet med konvensjonelle metoder. Tidlig påvisning av eventuelle forandringer vil sette oss i stand til å iverksette målrettet behandling på et tidligere tidspunkt, i håp om å redusere eller unngå alvorlige komplikasjoner. I tillegg har alle deltagere i denne studien gjennomgått full hjerte- og lungetesting på tredemølle for å kunne sammenligne reell fysisk kapasitet med målt hjertemuskelfunksjon. Alle pasientdata sammenlignes med data fra 40 friske blodgivere. Alle resultat fra studiene skal etter planen være publisert i løpet av 2009.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Edwards Nicola C, Hirth Asle, Ferro Charles J, Townend John N, Steeds Richard P
Subclinical abnormalities of left ventricular myocardial deformation in early-stage chronic kidney disease: the precursor of uremic cardiomyopathy?
J Am Soc Echocardiogr 2008;21(12):1293-8.
PMID: 19041571

Forskerutdanning - dr.grad 911174

Epidemiologisk undersøkelse av psykiske lidelser hos voksne med psykisk utviklingshemming

Prosjektansvarlig: **Oddbjørn Hove** (oddbjorn.hove@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Risikofaktorer for psykiske lidelser hos personer med utviklingshemning

Enkelte faktorer som er assosiert med økt risiko for symptomer på psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser i den generelle befolkningen har vist seg å ha liknende effekt også hos personer med utviklingshemning. Faktorer som høyere alder, være kvinne og negative livserfaringer gir en økt risiko for psykiske lidelser i begge grupper.

Forskningen på psykiske lidelser hos voksne med utviklingshemning er relativt ung og i større grad enn forskning i den generelle populasjonen preget av usikkerhet knyttet til reliabilitet og validitet av diagnoser. Vi forutsetter i dag at psykiske lidelser hos personer med og uten utviklingshemning og er fundamentalt lik. Når vi ser på risikofaktorer er det derfor relevant å sammenlikne med funn fra den generelle befolkningen siden dette til en viss grad indikerer validitet, i alle fall på gruppenivå.

I denne studien ser vi på sammenhengen mellom risikofaktorene og symptomer på enkeltdiagnoser. Vi tar utgangspunkt i en generell forståelsesmodell for psykiske lidelser bestående av biologiske, ikke-reaktive faktorer og mer reaktive, psykososiale faktorer. Følgende biologiske risikofaktorer benyttes: alder, kjønn, genetisk syndrom, nevrologisk dysfunksjon/skade. De to psykososiale faktorer som benyttes er: negative livshendelser og kvalitet på sosiale tjenester. Siden vi er opptatt av å se hvilke bidrag grad av utviklingshemning har en forståelsesmodell av psykiske lidelser ble dette lagt inn i modellen til slutt.

- Som ventet finner vi at symptomer på demens er mer vanlig hos eldre personer og symptomer på angst forkommer oftere hos yngre personer. Dette er i samsvar med hva man finner i epidemiologisk forskning på den generelle befolkningen. Det genetisk syndrom Downs var også assosiert med høyere forekomst av symptomer på demens.

Epidemiologisk forskning har gjentatte ganger funnet at det er forskjellig risiko blant menn og kvinner når det gjelder utvikling av psykiske lidelser. Når det gjelder sammenhengen mellom kjønn og psykiske lidelser hos personer med utviklingshemning foreligger det imidlertid ikke entydige resultater. Det er flere ganger vist at det ikke er en slik sammenheng. En relativt ny undersøkelse fant en svak sammenheng, hvor kvinner hadde noe høyere risiko enn menn. Vår studie fant ingen slik sammenheng.

Relativt sterke sammenhenger ble funnet mellom de to psykososiale risikofaktorene og symptomer på spesifikke psykiske lidelser. To funn vil vi trekke frem som spesielt interessante.

- For det første fant vi at erfaring med negative livshendelser henger sammen med seks av de åtte diagnosegrupper. Kun ved angst og tvangslidelse ble det ikke funnet en assosiasjon. For første gang ble det funnet en sammenheng mellom negative livshendelser og psykose blant personer med utviklingshemning.

-For det andre; det har vært antatt at sosial støtte kan moderere effekten av negative livshendelser hos personer med utviklingshemning. Denne studien viser at sammenhengen mellom negative livshendelser og psykiske lidelser var sterk, også når det ble tatt hensyn til kvaliteten på de sosiale tjenestene. Dette kan indikere at eksponering for negative livshendelser er en selvstendig faktor i forhold til psykiske lidelser, og som kan krever individuell og spesifikk oppfølging for å forebygge utvikling av psykiske lidelser.

Grad av utviklingshemning ble lagt inn i modellen som siste variabel. Hovedfunnene her var at symptomer på angst og problematferd øker med fallende intellektuell fungering, mens symptomer på psykose økte med økende intellektuell fungering. En mulig forklaring på disse funnene er at lavere intellektuell fungering påvirker en persons mestringsevne i det daglige og kan føre til mer frustrasjon og engstelighet. I motsetning til angst, som ofte kan være en kroppslig og konkret opplevelse. Psykoselidelser derimot krever relativt gode språklige ferdigheter, i det minste for å rapportere symptomer. For de øvrige diagnosegruppene fant vi ikke-lineær sammenhenger, hvor symptomnivået er økende fra mild til moderat/alvorlig utviklingshemning for så å falle kraftig ved dyp utviklingshemning.

1 forskningspublikasjon i 2008

Hove O & Havik OE
Mental Disorders and Problem Behavior in a Community Sample of Adults with Intellectual Disability: Three-Month Prevalence and C
Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities, vol 1, 4, 223-37

Forskerutdanning - dr.grad 911322

Chronic Inflammation and Fibrosis of the Kidney in Hypertension

Prosjektansvarlig: **Michael Hultstrøm** (michael.hultstrom@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

High blood pressure damages the kidneys, which eventually leads to kidney failure and need for dialysis or transplantation. Our project focuses on the mechanisms behind renal damage and protection.

In our recently published paper in NDT we show that the whole chain of enzymes responsible for collagen deposition is activated in an experimental model of hypertensive renal damage. At the same time there are proteins in the body that inhibit collagen break-down, and we show that one of these are strongly upregulated in hypertensive renal damage.

We have now been able to confirm the importance of both the increased deposition and decreased break-down of collagen in 2k1c-hypertensive rats. Importantly we have been able to confirm the successive development of fibrosis from the inner parts of the cortex toward the outer cortex. This accentuates the importance of the vascular protective mechanism, as the vasculature in the inner cortex is the first to be damaged and the first to lose its protective function.

The second area of interest in the project is how the kidney protects itself from the high blood pressure. In this mechanism the most important structure are the afferent arterioles that are responsible for regulating the blood flow to the kidneys. The afferent arterioles protects the functional units of the kidneys by contracting and thereby letting through only part of the blood pressure in the central circulation.

In recently published paper we show that in renal hypertensive rats, with a renal artery stenosis, this ability is decreased. This is caused by an increased release of the vaso-dilator nitric oxide, or NO. We have found an increased gene expression of the molecules responsible for providing the raw material for NO production in the afferent arterioles. At the same time the expression of the enzyme NO-synthase is decreased in vessels from the stenotic kidney.

The fact that several genes were similarly up-regulated in vessels from both kidneys in rats with renal artery stenosis implicates the systemic level of angiotensin-II (AngII) as the signal causing the up-regulation. In recent experiments we have been able to show that AngII infusion for two weeks causes up-regulation of these same genes and that this can be inhibited by using an AngII-receptor blocker.

The increase of NO release appears to be related both to the decreased function of the kidney with the arterial stenosis and to the increased levels of the hormone Angiotensin II. We have mimicked the effect of the stenosis with out hypertension by removing one kidney. The remaining kidney will then increase its blood flow to be able to function at a higher level, thereby compensating for the removed (or stenotic) kidney. In this model we also see an increased NO release from the afferent arteriole. But the gene expression of the genes affected by AngII was unchanged.

In conclusion, we have found an increased ability for collagen deposition as well as an inhibition of collagen break-down and have shown that it is a general mechanism in renal hypertensive damage in rats. We have further found an increased NO release from afferent arterioles that makes the kidneys more sensitive to renal damage and are trying to understand the mechanisms behind this better.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Hultström Michael, Leh Sabine, Skogstrand Trude, Iversen Bjarne M
Upregulation of tissue inhibitor of metalloproteases-1 (TIMP-1) and procollagen-N-peptidase in hypertension-induced renal damage.

Nephrol Dial Transplant 2008 Mar;23(3):896-903. Epub 2007 okt 31
PMID: 17977875

Bivol Liliana Monica, Hultström Michael, Gudbrandsen Oddrun A, Berge Rolf K, Iversen Bjarne M
Tetradecylthioacetic acid downregulates cyclooxygenase 2 in the renal cortex of two-kidney, one-clip hypertensive rats.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008 Dec;295(6):R1866-73. Epub 2008 okt 8
PMID: 18843091

3 forskningspublikasjoner i 2008

Michael Hultström and Bjarne Iversen.
Angiotensin II regulates the mRNA expression of enzymes involved in arginine metabolism in isolated renal resistance vessels thr
SPS annual meeting, Oulu, 2008. Oral Presentation by Michael Hultström.

Trude Skogstrand, Michael Hultström, Sabine Leh and Bjarne Iversen.
Collagen metabolism and renal damage in 2k1c hypertensive rats.
Experimental Biology in San Diego 2008. Poster presentation by Trude Skogstrand

Michael Hultström, Frank Helle, Fredrik Palm and Bjarne Iversen.
Compensatory hyperfiltration and NO in 2k1c and uninephrectomised rats,
Biology in San Diego 2008. Poster presentation by Michael Hultström.

Forskerutdanning - dr.grad 911323

Flermodal behandling av spiserørskreft ved Haukeland Universitetssykehus 1996-2005.

Prosjektansvarlig: **Meysan Hurmuzlu** (meysan.hurmuzlu@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Spiserørskreft er en alvorlig sykdom med grim prognose. Kirurgi gir 5-års overlevelse på ca 25 %. Kombinert behandling med cellegift og radioterapi, med eller uten esofagectomi viste noe økende overlevelse. For å prøve å forbedre behandlings resultat enda mer har man fra 1996 intensivert dosen på denne behandlingen i HUS. Nå analyserer vi resultatene av denne høy-dose kjemoradioterapien.

Behandlingen av spiserørskreft er en etablert regionfunksjon ved Haukeland Universitet Sykehus (HUS). Det diagnostiseres cirka 170 nye tilfelle av spiserørskreft per år i Norge. Forekomsten er 3 ganger så høy hos menn som hos kvinner.

Studier blant annet fra HUS har vist en 5-års overlevelse på 20-25 % med bare kirurgi. Resultater ved kirurgisk behandling er best ved tidlige sykdoms stadier. Det er nesten ingen langtidsoverlevere etter kirurgi ved avanserte stadier. Det er derfor av største betydning å studere nye behandlingsmetoder med tanke på bedret overlevelse for denne pasientgruppen.

Flere studier har vist at en kan forsterke effekten av strålebehandling ved å gi den kombinert med kjemoterapi. Dette øker andel pasienter som blir helbredet. Likevel forekommer det en del lokalt residiv og fjern metastaser som utvikler seg etter denne kombinert behandlingen. Derfor har noen studier prøvd høyere stråledoser for å motvirke sykdoms residiv. Disse studiene har rapportert at høyere stråledoser kan øke sannsynligheten for helbredelse.

Fra 1996 startet man i HUS å administrere høydose kombinert kjemoradioterapi til pasienter med spiserørskreft enten uten operasjon eller etterfulgt av spiserørsreseksjon i kurativ hensikt. I vårt prosjekt analyserer vi resultater av denne høydose kombinerte behandlingen som ikke er brukt i andre sykehus i Norge.

I vårt prosjekt har vi økt stråledosen til 66 Gy/33 fraksjoner og samtidig administrert cellegift (Cisplatin 100 mg/m2/ kur og 5-Fluorouracil 5000 mg/m2/ kur). Vi vil sammenligne resultater fra denne behandlingen med resultater fra en pasientgruppe som fikk kirurgisk behandling alene. Et vesentlig spørsmål er om denne kombinerte behandlingen kan bedre resultatene ved denne kreftformen, om den er godt tolerert av pasientene og pasientenes livskvalitet etter denne behandlingen.

Blant våre pasienter var det 49 som fikk høydose kjemoradioterapi uten operasjon. Analysen av behandlings resultater i denne gruppen viser en positiv korrelasjon mellom høydose strålebehandling og locoregional tumor kontroll. Median lokal residivfri overlevelse var 34 måneder som er signifikant lengre enn når man bruker lavere stråledoser.

Klinisk komplett respons rate (av tumoren) og overlevelses rate var i same nivå som andre studier som brukte mindre kjemoradioterapi doser. Dette kan kanskje forklares med at høy andel av vår pasienter hadde negative faktorer før behandlingen (som avanserte tumor stadier, comorbiditet, mye vekttap). Denne gruppe pasienter hadde ingen operasjons mulighet pga disse faktorene og hadde veldig dårlig prognose og kort forventet levetid, uten behandling. I tiden før oppstart av kombinert kjemoradioterapi regimen på sykehuset, fikk disse pasientene bare palliativ behandling.

Risikofaktorer før behandling assosiert med økt toksisitet av høydose behandling var redusert almenntilstand, vekttap > 5 %, histologisk type plateepitelcarcinom og hemoglobin nivå < 12 g/dl. God respons av tumoren på kjemoradioterapi og tidlige sykdoms stadier var positive prognostiske faktorer for overlevelse. Dessuten, hemoglobin nivå = 12 g/dl var assosiert med signifikant bedre lokal

tumor kontroll. I tillegg fant man en høy forekomst av alvorlige bivirkninger med denne behandlingen, spesielt nøytropeni og esofagitt. Man foreslår rutine bruk av granulocytt-colony stimulerende faktor injeksjoner (Neupogen/ Neulasta) når man administrerer høydose kjemoradioterapi.

Forskerutdanning - dr.grad 911319

Optimering av strålebehandling med tarm som risikoorgan

Prosjektansvarlig: **Liv Bolstad Hysing** (liv.bolstad.hysing@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

I denne studien har vi samanlikna korleis indre organbevegelsar påverkar utfallet frå strålebehandling av lokalavansert prostatakreft med ein ny og ein gamal strålebehandlingsteknikk.

Ioniserande stråling er blitt brukt for å behandle kreft i meir enn ein mannsalder. Likevel er strålebehandling ei behandlingsform i kontinuerlig endring grunna teknologiutvikling og metodane som vert brukte i dag skil seg difor frå dei som vart nytta for fem til ti år sidan. Ei, i teorien gamal, men i praksis relativt ny behandlingsform er såkalla Intensitets-Modulert RadioTerapi (i kortform IMRT).

Fordi ioniserande stråling er like skadeleg for friske celler som for kreftceller, og fordi strålinga som regel må gå igjennom friskt vev for å nå svulsten, vil strålebehandling alltid medføre ein risiko for biverknader, men denne kan reduserast med nye teknikkar som til dømes IMRT. Det er likevel ikkje rett fram korleis ein best mogleg kan utnytte potensialet som ligg i IMRT til å gje ei enno betre behandling enn den vi gir i dag. Med dette prosjektet håper vi å finne metodar for å betre utnytte dette potensialet med fokus på strålebehandling av svulstar i bekkenområdet (til dømes ved behandling av prostatakreft, blærekreft eller gynekologisk kreft).

Vanlegvis vert strålebehandlinga (både standard og IMRT) tilpassa kvar einskild pasient ved hjelp av eit CT-scan som viser pasienten sin indre geometri på eit tidspunkt før behandlinga startar. Det er viktig å hugse på at dette berre er ein statisk modell av pasienten og at mykje kan endre seg undervegs i behandlinga som vert gitt over fleire fraksjonar og varer typisk frå 5-7 veker. I bekkenet kan til dømes luftbobler i tarmen og blærefylling påverke forma og posisjonen til både svulsten og dei omkringliggande friske organa.

Tradisjonelt har ein brukt ein sikkerheitsmargin omkring svulsten for å korrigere for geometriske usikkerheiter. Med standard kurativ strålebehandling fokuserer ein først og fremst på å gje ein tilstrekkelig stråledose til svulsten med margin. Kva som er teknisk mogleg, samt om pasienten har ein ”heldig” eller ”uheldig” indre geometri, avgjer då sannsynet for biverknader. For strålebehandling i bekkenet vil ein såkalla ’uheldig geometri’ typisk vere at pasienten har mykje tynntarm - som er svært strålesensitiv - liggande inni eller svært nærme behandlingsvolumet. Om dette fører til at den estimerte risikoen for biverknader er for stor må ein eventuelt redusere dosen til svulsten, noko som igjen reduserer sannsynet for at ein klarer å ta livet av alle kreftcellene.

IMRT vert ofte omtala som skreddarsydd strålebehandling. Dette kjem av at denne teknikken har færre avgrensingar enn standard strålebehandling og at ein difor står mykje friare til å kunne forme dosen i pasienten. Ved hjelp av CT-modellen kan ein med denne teknikken optimalisere dosefordelinga i pasienten til både å gje ein like høg dose til svulsten med marginar som før og samstundes redusere dosen til dei mest kritiske friske organa (som til dømes tynntarm for bekkenbestråling). Det er først og fremst pasientane med ein ”uheldig” indre geometri som har nytte av IMRT.

Problemet med å forme dosefordelinga til å unngå dei mest kritiske friske organa slik dei er framstilt på CT-modellen, er at ein kan ende opp med ei behandling som er meir sensitiv ovanfor organbevegelsar. Vi hadde difor ein hypotese om at IMRT var mindre robust ovanfor organbevegelsar enn standard strålebehandling og har undersøkt om den teoretiske forbetringa med IMRT for behandlinga av lokalavansert prostatakreft faktisk er tilstade når ein også tek omsyn til at organa beveger seg.

Ved hjelp av CT-scan teke undervegs i behandlinga kunne vi analysere verknaden av organbevegelse både på IMRT og standard strålebehandling og samanlikne dei to behandlingsformene opp mot kvarandre. Eit viktig resultat var at IMRT kjem betre ut enn standard strålebehandling også når ein tek

omsyn til organbevegelse. Likevel finnast det eit forbetringspotensial for å gjere IMRT behandlinga mindre sensitiv for organbevegelse.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Muren Ludvig Paul, Wasbø Ellen, Helle Svein Inge, Hysing Liv Bolstad, Karlsdottir Asa, Odland Odd Harald, Valen Harald, Ekerold Randi, Johannessen Dag Clement
Intensity-modulated radiotherapy of pelvic lymph nodes in locally advanced prostate cancer: planning procedures and early experiences.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Jul;71(4):1034-41. Epub 2008 feb 4
PMID: 18249502

Hysing Liv Bolstad, Skorpen Tone Nybø, Alber Markus, Fjellsbø Lise Bauge, Helle Svein Inge, Muren Ludvig Paul
Influence of organ motion on conformal vs. intensity-modulated pelvic radiotherapy for prostate cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Aug;71(5):1496-503. Epub 2008 jun 4
PMID: 18538493

2 forskningspublikasjoner i 2008

Hysing LB, Skorpen T, Alber M, Fjellsboe L, Helle SI, Muren LP
On the influence of organ motion on conformal versus intensity-modulated pelvic radiotherapy for prostate cancer
NACP meeting in Aarhus, June 2008

Hysing LB, Skorpen T, Alber M, Fjellsboe L, Helle SI, Muren LP
A quantification of the influence of organ motion on conformal vs intensity-modulated pelvic RT for prostate cancer based on EUD
The 27th ESTRO meeting in Gothenborg, Sept. 2008

Forskerutdanning - dr.grad 911070

Molekylære mekanismer og stamcellemarkører ved kreft i bukspyttkjertelen

Prosjektansvarlig: **Heike Immervoll** (hkim@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Svulster i bukspyttkjertelen forårsaker årlig 5-600 dødsfall i Norge. Hensikten med dette prosjektet er å fremskaffe mer kunnskap om de molekylære mekanismene bak denne sykdommen med tanke på at dette på sikt kan bidra til å bedre diagnostikk og behandling.

Svulst i bukspyttkjertelen (pankreas) er en fryktet kreftsykdom. Den vanligste typen, kalt duktalt adenokarsinom, er svært alvorlig. Mange pasienter kommer sent til behandling og leveutsiktene er dårlige, selv hos dem som kan opereres. Sykdommen er på tolvte plass når det gjelder krefthyppighet i Norge, men på grunn av alvorlighetsgraden er den på femte plass som årsak til at mennesker dør av kreft her i landet. Flere genetiske forandringer er påvist ved pankreaskreft, men hittil har denne kunnskapen ikke ført til gevinster i form av mer treffsikker diagnostikk eller mer effektiv behandling. Målet med 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 markørene skal brukes til studier av svulstenes vekst og differensiering.

I prosjektet er det bygget opp en biobank av pankreassvulster og blodprøver fra pasienter operert ved Kirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus og diagnostisert ved Avdeling for patologi, Gades institutt gjennom de siste fem årene. Dette materialet har blitt undersøkt for mutasjoner i tre gener (KRAS, BRAF, EGFR) som alle er involvert i kontroll av celleveksten. Vi fant en meget høy frekvens av KRAS-mutasjoner, mens de to andre genene ikke viste forandringer. Videre er proteinet CD133, som er karakteristisk for mange celler med stamcelleegenskaper, blitt studert. CD133 ble påvist både på cellenes overflate og inni cellene. Den subcellulære fordelingen så ut til å variere alt etter hvordan cellene var organisert i vevet. CD133 ble uttrykt i normal pankreas og i over 80 % av pankreassvulstene, men pasientenes overlevelse var uavhengig av mengden CD133 i kreftvevet. På bakgrunn av våre resultater er det lite trolig at CD133 alene kan fungere som en stamcellemarkør, verken i normalt vev eller i svulster. Vi har derfor startet studier av proteinet CD44, som også har vært rapportert brukt til isolering av kreftceller med stamcelleegenskaper fra pankreassvulster. Målet er å se om noen celler samtidig uttrykker CD44 og CD133, og om disse i så fall kan være gode kandidater for kreftstamceller.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Bruland O, Fluge O, Immervoll H, Balteskard L, Myklebust Mp, Skarstein A, Dahl O
Gene expression reveals two distinct groups of anal carcinomas with clinical implications.
Br J Cancer 2008 Apr;98(7):1264-73. Epub 2008 mar 18
PMID: 18349847

Huszthy Peter C, Goplen Dorota, Thorsen Frits, Immervoll Heike, Wang Jian, Gutermann Anja, Miletic Hrvoje, Bjerkvig Rolf
Oncolytic herpes simplex virus type-1 therapy in a highly infiltrative animal model of human glioblastoma.
Clin Cancer Res 2008 Mar;14(5):1571-80.
PMID: 18316582

Immervoll Heike, Hoem Dag, Sakariassen Per Øystein, Steffensen Ole Johnny, Molven Anders
Expression of the "stem cell marker" CD133 in pancreas and pancreatic ductal adenocarcinomas.
BMC Cancer 2008 Feb;8():48. Epub 2008 feb 8
PMID: 18261235

Wang Jian, Sakariassen Per Ø, Tsinkalovsky Oleg, Immervoll Heike, Bøe Stig Ove, Svendsen Agnete, Prestegarden Lars, Røsland Gro, Thorsen Frits, Stuhr Linda, Molven Anders, Bjerkvig Rolf, Enger Per Ø
CD133 negative glioma cells form tumors in nude rats and give rise to CD133 positive cells.
Int J Cancer 2008 Feb;122(4):761-8.
PMID: 17955491

Forskerutdanning - dr.grad 911379

Strålebehandling ved bløtvevssarkom - betydning for lokal kontroll og prognose.

Prosjektansvarlig: **Nina Louise Jebsen** (njeb@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Hovedmålet med prosjektet er å kartlegge nytteverdien av strålebehandling som tillegg til kirurgi ved lokalisert bløtvevssarkom.

Bløtvevssarkom (bløtvevskreft) er en heterogen gruppe av ondartede svulster oppstått i bløtvev (muskler, fett, bindevev etc.). Forekomst i Norge er ca 140 nye tilfeller per år. De fleste bløtvevssarkom er lokalisert i ekstremitetene, oftest i låret. Hovedbehandlingen av bløtvevssarkom er kirurgi hvor man søker å bevare ekstremiteter (armer, ben) med tilfredsstillende funksjon. Strålebehandling er et viktig supplement til kirurgi, og bidrar til å redusere risiko for tilbakefall.

Skandinavisk Sarkomgruppe (SSG) omfatter spesialiserte sarkomsentre i de nordiske landene. SSG utarbeider behandlingsretningslinjer for sarkom, og leder kliniske behandlingsprotokoller. I 1986 ble et register opprettet for å samle data om alle sarkompasienter i Skandinavia, og registeret inneholder nå informasjon om ca 10 000 sarkompasienter. Data fra SSG-registeret var grunnlaget for en longitudinell gransking med hensyn til effekten av strålebehandling som tillegg til kirurgi på lokal tilbakefallsrate. Vår analyse av 1093 senterbehandlede pasienter med bløtvevskreft lokalisert i ekstremiteter eller kroppsvegg viser en reduksjon i lokal tilbakefallsrate fra 27 % til 15 % i perioden 1986 – 2005. Samtidig er bruken av strålebehandling etter kirurgi øket fra 28 % til 53 %. Dette er trolig den viktigste forklaring på bedringen i lokal sykdomskontroll. Vår studie viser at strålebehandling signifikant forbedrer lokal sykdomskontroll, og at nytten av strålebehandlingen øker med økende antall risikofaktorer for lokalt tilbakefall.

Både cellegiftbehandling og strålebehandling har en stadig større betydning innen behandlingen av bløtvevssarkom. SSG etablerte i 1998 en prospektiv multisenterstudie (Protokoll SSG XIII) med postoperativ cellegiftbehandling og strålebehandling for bløtvevssarkompasienter i ekstremiteter/kroppsvegg med høy risiko for tilbakefall. SSG XIII var åpen for inklusjon i perioden 1. juli 1998 til 1. okt. 2007, og har inkludert 140 pasienter. Det arbeides med en analyse av hvilken betydning behandlingsprogrammet har hatt for lokal sykdomskontroll og overlevelse. Registrerte akutte og sene bivirkninger av behandlingen vil også bli analysert.

Ettersom bruken av strålebehandling har økt betydelig i de senere år, er det av verdi å kartlegge konsekvenser av strålebehandling med tanke på uønskede bivirkninger. Hvilke bivirkninger pasienter påføres, og hvordan disse påvirker pasientenes funksjon og aktivitetsnivå er utgangspunkt for siste delprosjekt. Slik kunnskap vil være en del av grunnlaget for forbedring av gjeldende behandlingsretningslinjer. Norske og svenske pasienter som er operert og evt strålebehandlet for et lokalisert bløtvessarkom i ekstremitet vil i forbindelse med en planlagt kontroll bli invitert til etterundersøkelse med hensyn til seneffekter av behandlingen. Spørreskjema til pasientene om funksjon i dagliglivets aktiviteter samt en vurdering utført av lege vil utgjøre datagrunnlaget.

Prosjektet vil bidra til å styrke nasjonalt og skandinavisk forskningssamarbeid om den sjeldne sarkomsykdommen. Den overordnete målsetningen er å bidra til optimalisering av de skandinaviske behandlingsretningslinjene slik at dette kommer pasientene til gode i form av bedret sykdomskontroll og færre bivirkninger.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Jebsen Nina L, Trovik Clement S, Bauer Henrik C F, Rydholm Anders, Monge Odd R, Hall Kirsten Sundby, Alvegård Thor, Bruland Oyvind S
Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Jul;71(4):1196-203. Epub 2008 jan 22
PMID: 18207661

Forskerutdanning - dr.grad 911362

Vekststudien i Bergen - Anthropometrisk studie av friske norske barn

Prosjektansvarlig: **Pétur B. Júlíusson** (Petur.Juliusson@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Barnas vekst og utvikling er dynamisk og reflekter til dels omgivelsene. Sekulære trender i barnas høyde, samt slutthøyde, har vært beskrevet de siste hundre år og gjenspeiler bedre trivsel, forbedret ernæring og færre infeksjoner. De siste 20-30 årene har det også foregått nokså raske og store endringer i vekt hos barn og voksne.

I vårt forskningsprosjekt ønsket vi å kartlegge norske barns vekst- og vektutvikling. Første norske vekstkurvene ble utarbeidet i Bergen på 1950-tallet og de vekstkurvene som er i bruk i Norge i dag for barn eldre enn 4 år, er utarbeidet med utgangspunkt i datamateriale innsamlet i Bergen 1971-4.

I perioden november 2003 – desember 2006 ble barn i alderen 0-19 år målt på helsestasjoner, barnehager og skoler i Bergen. Totalt ble over 8000 målt og inkludert i studien som har den hensikt å skaffe oppdatert informasjon om vekst- og vektparametere hos barn i Norge. Målinger av lengde/høyde, sittehøyde, armspenn, underarms- og legglengde, hodeomkrets, vekt, mageomfang og hudfolder, ble utført.

Studiens første publikasjon (Acta Paediatrica, 2007) sammenlignet målinger av vekt mot høyde og hudfolder mot alder (triceps og subscapularis) til 4115 friske barn målt i 2003-6 med like målinger utført av Per Erik Waaler 1971-4 i Bergen. Kun etnisk norske barn ble inkludert i denne analysen for å gjøre den sammenlignbar med Waalers studie. I materialet fra Vekststudien i Bergen lå 18 % av guttene og 20,1 % av jentene i alderen 4-15 år over 90-prosentilen for vekt mot høyde i Waalers studie. For hudfoldene var endringen noe større, for triceps lå 30 % av guttene og 28 % av jentene over 90-prosentilen til Waalers studie, for subscapularis var samme tall henholdsvis 26,5 % og 25,9 %. Forekomsten av overvekt og fedme var 12,5 % og 2,1 % hos gutter, og 14,8 % og 2,9 % hos jenter (IOTF internasjonale grenseverdier). Studien viser at økningen i vekt mot høyde fra 1970-tallet er sammenlignbar med utviklingen i andre Nord- og Vesteuropeiske land.

Vekstkurver for norske barn i alderen 0-19 år er utarbeidet på grunnlag av dataene fra Vekststudien i Bergen. Disse blir publisert i Tidsskrift for Den norske legeforening i 2009 (i trykk per dags dato, 23. jan 2009) og sammenlignet med dagens norske kurver og WHOs vekststandard. Barn i alderen 0-4 år har i dag lengde og vekt som kun i liten grad er endret fra de vekstkurvene som er i bruk. Norske skolebarn er derimot høyere i dag enn på 1970-tallet, med økning i medianen (50-prosentilen) for høyde med opp til 3,4 cm hos gutter og 2,5 cm hos jenter sammenlignet med Waalers studie. De nye kurvene ligger over WHOs vekststandard for fødselsvekt, og lengde, vekt og hodeomkrets i alderen 6 mnd - 5 år.

3 forskningspublikasjoner i 2008

Juliusson PB, Roelants M, Eide GE, Waaler PE, Bjerknes R.
Comparison of new Norwegian growth curves with excisting national charts and the WHO growth standards.
Hormone Research 2008;70(suppl 1):88.

Juliusson PB, Roelants M, Eide GE, Moster D, Juul A, Waaler PE, Hauspie R, Bjerknes R.
Nye vekstkurver for norske barn i alderen 0-19 år.
Norsk Barnelegemøte, Fredriksstad, 30. mai 2008.

Juliusson PB, Bjerknes R.
Sekulære trender i vekt hos barn og unge.
Pediatrisk Endokrinologi 2008;22:16-24.

Forskerutdanning - dr.grad 911177

Ernæring, livsstil, homocystein, betain og genetisk variasjon

Prosjektansvarlig: **Svetlana Konstantinova** (svetlana.konstantinova@isf.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Diet, cardiovascular disease risk factors and one-carbon metabolism

The aim of this study was to examine the role of diet, lifestyle and other cardiovasculcar disease (CVD) risk factors in prediction of plasma homocysteine, choline and betaine in a large population-based study. The study population included 7074 men and women aged 47-49 and 71-74 years who participated in the Hordaland Health Study (HUSK) conducted in 1997-1999.

Plasma total homocysteine (tHcy) levels were inversely related to the intake of fruit and vegetables, bread, fish, non-processed meat and eggs and positively related to products rich in sugar and fat. High intakes of saturated, monounsaturated and polyunsaturated fat were related to higher tHcy, with the exception of very long chain n-3 fatty acids [VLC n-3 FA] which was inversely related to plasma tHcy. The latter association may be explained by simultaneous consumption of B-vitamins and by increased plasma betaine concentration.

Plasma choline was positively associated with the intake of eggs, low fat-milk and beer and inversely related to the intake of legumes, sugar products and coffee. Plasma choline was determined by only one nutrient, cholesterol.

Plasma betaine was positively associated with the consumption of bread and tea, and inversely associated with sugar- and fat-rich products, non-processed meat and alcohol. Saturated and monounsaturated fat was inversely and VLC n-3 FA positively related to plasma betaine. The latter association was confounded by dietary folate, vitamin supplement use and physical activity, perhaps reflecting a healthier lifestyle among individuals consuming VLC n-3 FA. In addition, betaine was positively related to total energy intake. A dietary pattern high in fat and sugar was associated with lower betaine concentration.

Plasma choline and betaine were associated with CVD risk factors including major components of the metabolic syndrome. Choline was positively associated with serum triglycerides (TGs), glucose and body fat, and inversely related to HDL cholesterol and smoking. Betaine was inversely associated with serum non-HDL cholesterol, TGs, body fat and blood pressure, and positively associated with HDL cholesterol and physical activity. Thus, an unfavourable cardiovascular risk factor profile was associated with high choline and low betaine concentrations. Divergent associations with choline and betaine may be explained by a disruption of the mitochondrial choline dehydrogenase pathway under conditions of mitochondrial dysfunction in the metabolic syndrome.

Diet influences the concentrations of both plasma tHcy and betaine. A diet low in B-vitamins and with a high content of saturated fat and sugar may decrease betaine and increase tHcy levels. On the other hand, a diet rich in B-vitamins and VLC n-3 FAs may increase betaine, leading to decreased tHcy concentrations and hence, decrease the risk for CVD.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Konstantinova Svetlana V, Tell Grethe S, Vollset Stein E, Ulvik Arve, Drevon Christian A, Ueland Per M
Dietary patterns, food groups, and nutrients as predictors of plasma choline and betaine in middle-aged and elderly men and women.
Am J Clin Nutr 2008 Dec;88(6):1663-9.
PMID: 19064529

Konstantinova Svetlana V, Tell Grethe S, Vollset Stein Emil, Nygård Ottar, Bleie Øyvind, Ueland Per Magne
Divergent associations of plasma choline and betaine with components of metabolic syndrome in middle age and elderly men and women.

J Nutr 2008 May;138(5):914-20.
PMID: 18424601

1 forskningspublikasjon i 2008

Konstantinova SV, Tell GS, Vollset SE, Ulvik A, Drevon CA, Ueland PM
Dietary patterns, food groups and nutrients as predictors of plasma choline and betaine in middle age and elderly men and women.
FASEB Summer Research Conferences. Folate, vitamin B12 and one – carbon metabolism, Lucca (Italy), August 10-15, 2008. Abstract 44. http://www.faseb.org

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Svetlana Konstantinova
Influence of dietary and cardiovascular risk factors on components of one-carbon metabolism
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Grethe Tell

Forskerutdanning - dr.grad 911175

Kronisk nyresvikt: patogenese og behandlingsopsjoner

Prosjektansvarlig: **Sabine Leh** (sabine.leh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Kronisk nyresvikt viser en ”common final pathway” av morfologiske forandringer i nyren. Patogenesen av disse vevsforandringene er bare delvis oppklart.

Forekomst av kronisk nyresvikt har økt bestandig og sykdommen representerer en stor utfordring for helsevesen og økonomi i vestlige land. Kronisk nyresvikt har et bredt spektrum av årsaker men viser lignende vevsforandringer i nyren som er karakterisert av fokal og segmental glomerulosklerose (dvs. partiell arrdannelse i filtrasjonsnøstene), tubulusatrofi (svinn av nyrekanalene) og interstitiell fibrose (sykelig økning av bindevev). Det er bare delvis oppklart hittil hvorfor og i hvilken rekkefølge disse vevsforandringene oppstår. Økt forståelse av disse mekanismer vil gi nye muligheter til forebygging og behandling.

Kronisk hypertensjon er en hyppig årsak for nyresvikt i mennesker. En rottemodell for primær hypertensjon er spontan hypertensive rotter (SHR). Gamle dyr viser de typiske vevsforandringer av kronisk nyresvikt i indre nyrebark. Middels seriesnitt undersøker vi sammenheng mellom hypertensjonsinduserte karforandringer, glomerulusforandringer, spesielt segmental sklerose, og tubulusatrofi innenfor et nefron. Et nefron er funksjonsenheten av nyren og består av glomerulus, proksimal og distal tubulus.

I første del av undersøkelsen dokumenterte vi hyppighet og relasjon av glomerulære og tubulointerstitielle vevsforandringer i et forhåndsdefinert areal i nyrebarken. 29 nefroner ble undersøkt. 22 nefroner var upåfallende. 4 nefroner viste tubulusatrofi. Tubulusatrofien var assosiert med kollaps av det glomerulære kapillærnøstet, såkalte iskemiske glomeruli, og hypertensjonsassosierte karforandringer. 2 nefroner viste segmental sklerose i glomeruli, men ikke tubulusforandringer. I 1 nefron fantes det en akutt hypertensiv glomerulær skade. Dette resultatet underbygger ikke hypotesen at tubulusatrofien er en konsekvens av segmental glomerulosklerose. Assosiasjon av tubulusatrofien til glomerulær minderperfusjon og således redusert filtrasjon tyder heller på inaktivitet som årsak av atrofien.

Målet med andre delen av studien er å underbygge denne konklusjonen idet vi undersøker flere nefroner som viser iskemiske glomeruli eller/og segmental glomerulosklerose. Karforandringer, glomerulære og tubulære forandringer analyseres ikke bare kvalitativt men også kvantitativt, for eksempel ved å måle tubulusdiameter og tubulusepitelhøyde. Redusert tubulusdiameter og tubulusepitelhøyde vil indikere tubulusatrofi. 33 nefroner ble undersøkt, herav 13 nefroner med iskemiske glomeruli og 10 nefroner med segmental glomerulosklerose. Dessuten ble 10 normale nefroner fra SHR (5) og kontrollgruppen normotensive Wistar Kyoto rotter WKY (5) analysert. Normale nefroner fra SHR og WKY viste ingen forskjell i tubulusdiameter. Heller ikke nefroner fra SHR med segmental glomerulosklerose viste redusert tubulusdiameter. Tubulusdiameter var imidlertid signifikant redusert i nefroner fra SHR med iskemiske glomeruli.

Dette preliminære resultat underbygger hypotesen, at redusert aktivitet forårsaker tubulusatrofien.
En kvantitativ analyse av glomeruli og de forsynende blodkar skal følge. Målet er å dokumentere, at glomerulær iskemi og tubulusatrofi er relatert til og muligens en følge av hypertensjonsassosierte karforandringer.

<u>2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008</u>

Christiansen Rolf E F, Kolmannskog Odd, Leh Sabine, Iversen Bjarne M, Tenstad Olav
Glomerular charge barrier and development of proteinuria in passive Heymann nephritis.
Kidney Blood Press Res 2008;31(3):203-9. Epub 2008 jun 10
PMID: 18544954

Hultström Michael, Leh Sabine, Skogstrand Trude, Iversen Bjarne M
Upregulation of tissue inhibitor of metalloproteases-1 (TIMP-1) and procollagen-N-peptidase in hypertension-induced renal damage.
Nephrol Dial Transplant 2008 Mar;23(3):896-903. Epub 2007 okt 31
PMID: 17977875

Forskerutdanning - dr.grad 911256

Prosjekt ekstrem prematuritet - oppfølging ved 2 og 5 års alder

Prosjektansvarlig: **Katrine Tyborg Leversen** (ktle@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Hensikten med studien er å undersøke hvordan barn som er født ekstremt for tidlig utvikler seg med tanke på fysisk helse, motoriske ferdigheter og intelligens. Videre vil man se om det er noen sammenheng mellom forhold i svangerskapet og nyfødtperioden og hvordan barna utvikler seg senere.

Prosjektet er et samarbeid mellom Medisinsk fødselsregister og alle fødeavdelinger og barneavdelinger i Norge. I perioden 1999-2000 ble det født 638 barn etter svangerskapslengde mellom 22 og 28 uker eller fødselsvekt fra 500 – 999 gram, dette utgjør ca 0,5 % av alle fødsler i det aktuelle tidsrommet. 174 barn var dødfødte eller døde på fødeavdelingen.
373 barn overlevde til 2 års alder. 30 (8 %) barn hadde alvorlige funksjonshemninger (cerebral parese, blind eller døv). Forekomsten var 19 % for dem som var født etter 23-25 ukers svangerskap, mens dens sank til 4 % av dem født i uke 26-27. 62 (17 %) hadde lettere synsvansker (skjeling/nærsynthet) eller redusert hørsel. Alle barna ble undersøkt med ultralyd av hjernen i nyfødtperioden, og de som hadde stor hjerneblødning/skader av hjernevev hadde sterkt økt risiko for å få alvorlige funksjonshemninger. De som hadde fått langvarig behandling med steroider som behandling mot lungesykdom/pustebesvær hadde og økt risiko, det same gjaldt om mor hadde hatt infeksjon i livmoren før fødselen. Ekstremt premature barn trenger ofte pustestøtte og ekstra surstoff, og dette kan bidra til skader på netthinnen i øyet. Barna undersøkes derfor jevnlig av øyelege i nyfødtperioden, og ved tegn til alvorlig skade gis det laser eller frysebehandling for å redusere risikoen for synsskade. Skade på netthinnen ga økt risiko for blindhet og mindre synsvansker, det var nær sammenheng mellom alvorligheten av netthinneskade og senere synsfunksjon.

Ved 5 års alder ble barna undersøkt på nytt. I tillegg til legeundersøkelse utførte psykologer en evne-test (WPPSI-R) for å vurdere barnas IQ (intelligens) og fysioterapeuter foretok testing av motoriske ferdigheter (bevegelighet, koordinasjon og balanse) ved hjelp av ABC-test. I tillegg fylte foreldrene ut spørreskjema angående barnas helse og atferd.

Gjennomsnittlig IQ for barna var 93. De som var født i uke 24 hadde i snitt lavest IQ, denne var lik = 85, mens den steg til 96 for dem født etter 2 uker lenger svangerskap. Det var stor spredning i hvor godt barna gjorde det, noen har svært lav IQ og trenger tett oppfølging, mens andre skårer langt over gjennomsnittet. IQ > 85 regnes som normalt, og testen tar utgangspunkt i gjennomsnittlig IQ for en normalbefolkning lik 100.

De mest for tidlig fødte barna gjorde det dårligst på ABC-testen, de hadde mest umodent bevegelsesmønster. Jo høyere svangerskapslengde, desto bedre presterte barna.

1 forskningspublikasjon i 2008

KT Leversen, I Elgen, R Støen, A Rønnestad, JH Skranes, PI Kaaresen, S Rettedal, IE Silberg, I Fagerli, J Ulriksen, IE Engelund, K Sommerfelt, LM Irgens, T Markestad
Prediction of cerebral palsy from perinatal and neonatal factors and cerebral ultrasound findings in extremely preterm infants
2nd Congress of the European Academy of Paediatrics- EAP, Nice, Frankrike, 24.-28.okt 2008

Forskerutdanning - dr.grad 911364

Matoverfølsomhet - perifer og sentral sensitivisering

Prosjektansvarlig: **Kristine Lillestøl** (kristine.lillestol@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Sjølvrapportert matoverfølsomhet er ein svært vanleg men dårleg forstått tilstand. I dette prosjektet studerer vi mulege underliggande mekanismar for mageplager relatert til unormale reaksjonar på mat. Vi fokuserer både på psykologiske faktorar, betennelsesreaksjonar i tarmen og på samanhengen mellom matoverfølsomhet og andre former for allergi.

Så mange som 15-20% av befolkninga i vestlege land rapporterer plager som dei relaterer til overfølsomhet for spesifikke matvarer. Problemet er at hjå berre 1-2% av desse kan matallergi påvisast. Mekanismane for andre slags reaksjonar er framleis langt på veg ukjende.

Til no i prosjektet har vi hatt fokus på "sentral sensitivisering", og vi har studert psykologiske faktorar hjå pasientar med matoverfølsomhet. Resultata så langt tyder på at om lag halvparten av pasientane som vert undersøkt for mageplager relatert til overfølsomhet for mat, oppfyller kriterier for ein psykiatrisk diagnose. Hovudsakleg er dette milde angst- og depresjonslidingar. Ein artikkel om dette er sendt inn til vurdering for publikasjon, og ein ny artikkel om andre psykologiske faktorar vi har studert er under arbeid.

Hovudfokus i resten av prosjektperioden vil vere på "perifer sensitivisering", med andre ord på mulege mekanismar for matoverfølsomhet lokalt i mage-tarm-systemet. Vi har funne at over halvparten av pasientane som kjem til oss med mistanke om matallergi også har andre former for allergi, til dømes høysnue og husdyrallergi, sjølv om matallergi ikkje kan påvisast. Denne samanhengen vil vi no studere nærare, mellom anna gjennom mikroskopiundersøkingar av ulike betennelsesceller (særleg mastceller) i tarmslimhinna, og ved analyser av betennelsesmarkørar i tarmskyllevæske hjå allergiske vs ikkje-allergiske pasientar. Hypotesen vår er at pasientar med annan allergi kan ha andre underliggande mekanismar for dei matrelaterte mageplagene sine enn pasientar som ikkje har allergisk disposisjon i det heile. I tillegg trur vi det kan vere muleg å påvise allergiske reaksjonar, eller disposisjon for slike, lokalt i tarmen hjå fleire pasientar med matoverfølsomhet enn det som hittil har vore gjort, sjølv om rutinemessig allergiutredning med blodprøver og hudprikktest gjev negativt utslag.

Til slutt vil vi og sjå nærare på om der kan vere ein samanheng mellom sentral og perifer sensitivisering ved matoverfølsomhet, gjennom å studere eventuelle assosiasjonar mellom psykologiske faktorar og nivå av allergi- og betennelsesmarkørar i tarmen og elles i kroppen. Våre inntrykk så langt tilseier at psykologiske, immunologiske og andre overfølsomhetsmekanismar i mange tilfelle samverkar i utviklinga av unormale reaksjonar på mat, men vi avventar resultat frå fleire pågåande studier. Doktoravhandlinga knytt til prosjektet vil venteleg verte ferdigstilt i løpet av 2009.

4 forskningspublikasjoner i 2008

Lind R, Lillestøl K, Valeur J, Eriksen HR, Tangen T, Berstad A, Lied GA.
Subjective food hypersensitivity: Job stress and coping strategies.
Artikkel submitta 2008.

Lillestøl K, Berstad A, Lind R, Florvaag E, Tangen T
Anxiety and depression in patients with self-reported food hypersensitivity.
Artikkel submitta 2008.

Valeur J, Øines E, Morken MH, Lillestøl K, Lind R, Vaali K, Milde AM, Holst JJ, Helle KB, Berstad A.
Neuroendocrine biomarkers of symptomatic carbohydrate malabsorption.
Neurogastroenterol Motil 2008; 20 (suppl 2): 138.

Lillestøl K, Berstad A, Lind R, Florvaag E, Tangen T
Anxiety and depression in self-reported food hypersensitivity
Abstract til europeisk kongress i psykosomatisk medisin, Zaragoza juni 2008.

Forskerutdanning - dr.grad 911172

Kronisk smerte hos eldre - psykologisk utredning og behandling

Prosjektansvarlig: **Linn-Heidi Lunde** (liheilu@hotmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Søvn og søvnproblemer hos eldre kroniske smertepasienter

Studier viser at søvnproblemer er utbredt hos kroniske smertepasienter. Imidlertid er det få smertestudier som har brukt standardiserte søvnmål, og enda færre studier som har benyttet objektive søvnmål.

I denne studien ønsket vi å undersøke hva som karakteriserer søvn og søvnplager hos eldre kroniske smertepasienter, sammenlignet med et utvalg av eldre som opplever at de sover godt (”good sleepers”). Vi inkluderte 43 kroniske smertepasienter, åtte menn og 35 kvinner med en gjennomsnittsalder på 68 år, og sammenlignet disse med et utvalg av 29 personer som sov godt. Disse ble rekruttert gjennom avisannonser, og besto av syv menn og 22 kvinner med en gjennomsnittsalder på 69 år. Begge utvalgene ble målt med søvndagbok og aktigrafi i en 14 dagers periode. En aktigraf er et objektivt mål som består av en registreringsenhet som pasienten bærer rundt håndleddet. Aktigrafen registrerer tid og bevegelser, og gjennom algoritmer kan dataene omsettes til søvnparametre. En søvndagbok er en subjektiv daglig rapportering av søvn og søvnproblemer, der man besvarer spørsmål knyttet til kvaliteten på forrige natts søvn. I tillegg er det også spørsmål om fungering på dagtid, og bruk av sovemedisin. Videre fylte begge utvalgene ut to selvrapporteringsskjema om søvn: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) og Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Resultatene fra undersøkelsen viste at smerteutvalget skåret signifikant dårligere på selvrapporteringsmålene når det gjaldt søvnkvalitet, søvnlatens (den tid det tar før man sovner), søvnforstyrrelser, bruk av sovemedisin og fungering på dagtid sammenlignet med ”good sleepers”. Det var imidlertid ingen forskjell mellom gruppene når det gjaldt søvnlengde.
På det objektive målet (aktigrafi) viste resultatene at smerteutvalget tilbrakte signifikant lengre tid i sengen enn sammenligningsgruppen.

Konklusjonen på vår undersøkelse er at søvnproblemer, målt ved standardiserte subjektive og objektive søvnmål, er utbredt hos eldre kroniske smertepasienter. Implikasjoner av våre funn er at det er nødvendig å fokusere på søvn og søvnplager hos eldre kroniske smertepasienter, både ved kartlegging og behandling.

1 forskningspublikasjon i 2008

Lunde, Linn-Heidi, Pallesen Ståle, Nordhus Inger Hilde, Bell Rae
Den eldre pasienten med kroniske smerter
Tidsskrift for Den norske Lægeforening

Forskerutdanning - dr.grad 911157

Astma og allergi hos unge voksne. Grunnleggende faktorer i fosterliv og barndom

Prosjektansvarlig: **Birger N. Lærum** (bnla@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Grunnleggende faktorer tidlig i livet og astma-allergirisiko

Astma og allergi har i løpet av de siste 40 år blitt noen av vår tids folkesykdommer i den vestlige verden. Økningen ser ut til å ha sammenheng med endring i miljøfaktorer. Med utgangspunkt i to store befolkningsstudier har Lærum undersøkt sammenhengene mellom risiko for astma og allergi hos voksne og forhold tidlig i livet som kan ha betydning.

Den Europeiske lungehelsestudien, European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), dannet grunnlaget for et Nordisk samarbeid mellom forskningssentre i Aarhus i Danmark, Bergen i Norge, Uppsala, Umeå og Göteborg i Sverige, Reykjavik på Island og Tartu i Estland. I en oppfølgingsstudie, Respiratory Health in Northern Europe (RHINE) ble over 16.000 deltakere spurt om luftveishelse og -symptomer samt en rekke sosiofamiliære forhold og miljøfaktorer i barndom og voksen alder.

Lærums avhandling koblet informasjonen om voksen luftveishelse og miljøfaktorer med barndomsfaktorer og mål på fødselslengde og -vekt fra fødselsprotokoller. Studien viste ingen sammenheng mellom fødselsvekt eller fødselslengde og risiko for astma og allergi i voksen alder. Det ble påvist en doblet risiko for astma i voksen alder, dersom man ikke hadde spist fisk i barneår. Å spise fisk sjeldnere enn en gang i uken i voksen alder medførte økt risiko for astmasymptomer. Det ble ikke funnet en dose-respons-sammenheng mellom fiskeinntak i barneårene og risiko for astma i voksen alder. Mors alder ved et barns fødsel hadde betydning for astmarisiko i voksen alder. Jo yngre mor var ved fødselen, desto større risiko var det for astma når barna ble voksne.

Avhandlingen er med på å rette fokus på mulige årsaks- og miljøforhold tidlig i livet som påvirker senere astma- og allergirisiko og bidrar til økt forståelse av hvorfor disse sykdommene har økt i de siste 30-40 årene. Det kan innebære nye muligheter for forebygging av astma og allergi.

1 doktorgrad er avlagt i 2008
Birger Norderud Lærum
Early life factors and risk for adult asthma and allergy - Results from North European population based studies
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Amund Gulsvik

Forskerutdanning - dr.grad 911370

Tumor oxygenation. An integreated anatomic, physiologic, genomic and proteomic approach

Prosjektansvarlig: **Ingrid Moen** (Ingrid.moen@student.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Tumor oxygenation using HBO (hyperbaric oxygen). An integreated anatomic, physiologic, genomic and proteomic approach.

The specific aims of our studies are

Aim 1: To study oxygenation of a human glioma model. This represents a translational study in an effort to the development of HBO as a new treatment strategy. Especially important in gliomas, since despite a multimodality approach including surgical resection, radiotherapy and chemotherapy, the prognosis of adults with malignant gliomas is poor and the mean survival time is only 12 months. Professor Rolf Bjerkvig and his group have extensive experience in developing unique tumor models to study the growth and progression of human tumors (by implanting human tumor cell lines or biopsy from patients in immunodeficient nude rats). In this part of the project, we will closely collaborate with this group.

Aim 2: To identify mechanisms behind hyperoxic suppression of tumor growth and simultaneously identify important oxygen-related genes and proteins that needs to be pursued. Particularly we will:

a. Determine and quantify anatomical and biological features that are known to influence tumor growth like; angiogenesis, apoptosis, proliferation and fibrosis. All of these features will be studied by immunostaining procedures and western-blots. Fibrosis will additionally be examined by transmission electron microscopy (TEM).

b. Identification of genes that are regulated in response to oxygenation in vivo. We will use whole genomic profiling. Gene-expression profiling will be performed in collaboration with Professor Karl-Henning Kalland that is a specialist in this area.

Regarding Aim 1 in the project description, we have performed further studies on the human glioma model. We have studied 4 different groups using MRI: One control group, one HBO group, one group treated with noscapine (anti-tussive agent) and one group treated with a combination of noscapine and HBO. The tumor growth has been assessed, and we have started the analysis of permeability and vascularisation using data from the MRI study. Additionally, we have also started immunostaining sections (CD31,Ki67 and TUNEL) for assessment of vascularisation, proliferation and apoptosis.

In addition we are now finishing the work performed on DMBA-induced mammary tumors, and are now writing two articles on this work:

1) “A Mesenchymal to epithelial transition (MET) after hyperoxia in a rat adenocarcinoma model”.
2) “Hyperoxia potentiates the effect of chemotherapy in DMBA-induced mammary tumors”.

Both articles contain new results on identification of genes regulated in response to oxygenation (See Aim 2b).

Forskerutdanning - dr.grad 911163

Spilleavhengighet. Måling, personlighet og behandling

Prosjektansvarlig: **Helga Myrseth** (helga.Myrseth@psysp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Hvem blir spilleavhengige?

Spilleavhengige er mer impulsive, mer spenningssøkende og har behov for mer stimulans enn andre. De er også ofte konkurranseinnstilte, har lavere selvdisiplin og skårer høyt på emosjonell sårbarhet.

Dekningen i mediene av blant annet den såkalte Baaslandsaken gir inntrykk av at spilleavhengighet kun er forårsaket av ytre omstendigheter; pengespill er lett tilgjengelig, spillselskapene er uansvarlige og pågående, og staten formidler et inntrykk av at pengespill er morsomt og lukrativt for folk flest. Inntrykket man kan sitte igjen med er at det er pengespillene i seg selv som skaper avhengigheten, og at gjentatt eksponering for pengespill fører til spilleavhengighet.

I Norge har de fleste voksne mennesker blitt eksponert for pengespill av forskjellige slag over lang tid. Dette gjelder forholdsvis uskyldige spill som lotto, inntil nylig de mer aggressive spilleautomatene, og i den senere tid ulike former for nettspill. Undersøkelser har vist at hele 80 % av den norske befolkningen deltar i en eller annen form for pengespill. Allikevel viste tall fra SINTEFs forekomstundersøkelse i 2007 at kun 1,7 prosent av befolkningen rapporterte at de var spilleavhengige. Siden denne prosentandelen ikke er større, har forskere verden over sett på om det finnes bakenforliggende forklaringer på hva som kjennetegner personer som blir spilleavhengige.

I et doktorgradsprosjekt ved Universitetet i Bergen har vi derfor sett på hvilke personlighetstrekk som kjennetegner spilleavhengige. En gruppe spilleavhengige (n = 83) har blitt rekruttert og sammenlignet med en kontrollgruppe som er matchet på kjønn og alder. Resultatene fra prosjektet viser at spilleavhengige er mer impulsive, spenningssøkende og har behov for større stimulusintensitet sammenlignet med ikke-spilleavhengige. De er også ofte konkurranseinnstilte, har lavere selvdisiplin, og skårer høyt på emosjonell sårbarhet. Slike individuelle personlighetsfaktorer er kanskje med og bidrar til en sårbarhet for utvikling av spilleavhengighet.

Forskningen har også vist at en del spilleavhengige har underliggende emosjonelle problemer, som angst og depresjon. Spillmaskiner så vel som spill på internett kan gi slike personer muligheter til å flytte fokuset bort fra emosjonelt ubehag og over på spillene. De emosjonelle problemene forsterkes imidlertid gjennom spilleavhengighet siden det medfører tap av penger, noe som kan gå ut over spillerens personlig økonomi, og økonomien til de som låner han eller hun penger.

Resultatene fra våre pågående prosjekter ved Universitetet i Bergen vil kunne bidra til økt forståelse for fenomenet spilleavhengighet. Selv om det er kjent at egenskaper ved spillene kan være avhengighetsskapende og at faktorer som tilgjengelighet går hånd i hånd med omfanget av spilleproblemer, har forskning vist at det fins individuelle faktorer som spiller en stor rolle i utviklingen av spilleavhengighet. Spilleavhengighet, i likhet med de fleste psykologiske fenomener, kan derfor sees på som et resultat av interaksjon mellom individets predisponering og en rekke miljøfaktorer.

Forskerutdanning - dr.grad 911324

Anstrengelsesutløst pustebesvær på grunn av larynxdysfunksjon, utredning og behandling

Prosjektansvarlig: **Robert Maat** (robm@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Cochlea implantat – behandling av voksne.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

I løpet av 2008 har vi gått videre med forskningsprosjektet på flere plan. Vanlig drift, med nyhenviste pasienter til utredning av anstrengelsesutløst pustebesvær har blitt framført som året før. Til sammen er det undersøkt ca 200 pasienter og 22 friske kontroller med laryngoskopie under anstrengelse på tredemøllen (Continuous Laryngoscopy Exercise-test).

Parallelt med dette er det arbeidet med to manuskripter til artikler. Den ene er en beskrivelse av vårt materiale i sin helhet og den andre er en evaluering av vår metode til å gradere obstruksjon i strupen ved anstrengelse hos pasienter med anstrengelse utløst larynx dysfunksjon. Dessverre ble ingen av disse artiklene akseptert i første omgang ved de tidsskrifter som ble forespurt. Nå foreligger imidlertid begge manuskriptene i nye versjoner og sendes i løpet av januar 2009 på nytt.

Det er samtidig arbeidet med oppfølging av pasienter som tidligere har fått påvist laryngeal dysfunksjon. I oppfølgingsstudiet er til sammen 14 pasienter undersøkt igjen med CLE-testen etter 4-5 år, det viser seg at fenomenet ikke forsvinner men at ungdommene blir mindre aktive og derfor blir problemet mindre uttalt. Vi håper å få inkludert noen flere pasienter i denne studien for å kunne styrke våre konklusjoner. Artikkelen kan være ferdig til innsendelse i løpet av våren 2009.

Et manuskript til artikkel er under bearbeiding med utgangspunkt i de funn vi har gjort på pasienter som er operert for laryngeal dysfunksjon. Vi beskriver anatomi, bevegelse og obstruksjon i larynx og korrelerer dette mot pasientens symptomer før og etter behandling. Viktige momenter ved seleksjon av pasienter og kirurgisk teknikk ved de ulike typer patologi vil bli vektlagt. Etter det vi vet her ingen andre operert så mange pasienter som oss for denne tilstanden og våre erfaringen vil trolig derfor være av betydning.

Prosjektet er blitt presentert på forskjellige faglige møter i 2008. Blant annet på European Laryngological Society (ELS) sin kongress i Barcelona, i slutten av mai. Bidragene til denne kongressen vil etter det vi har fått opplyst bli publisert i tidsskriftet European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head and Neck i løpet av 2009. Vi holder fortsatt kontakt med våre kollegaer i København og Uppsala. Flere abstrakter er sendt inn til ØNH verdenskongressen (IFOS) i Sao Paulo, juni 2009.

Forskerutdanning - dr.grad 911373

Frequency and prognostic significance of cerebrovascular disease

Prosjektansvarlig: **Sabine Piepenstock Nore** (sabine.nore@haraldsplass.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Hovedmål: Studere forekomst og klinisk betydning av cerebrovaskulære lesjoner og risikofaktorer hos 200 personer i tidlig fase ved ulike demenssykdommer sammenlignet med friske kontroller.

DemVest er et stort anlagt studie om demens ved alle geriatriske, alderspsykiatriske, og nevrologiske avdelinger i Helse Vest. Inklusjon ble påbegynt februar 2005, og ble avsluttet med 200 pasienter som planlagt i februar 2007. Studien er planlagt i samarbeid med studien ParkVest, slik at man har to kontrollgrupper til rådighet: 200 friske eldre og 200 pasienter med nydiagnostisert Parkinsons sykdom.

Hovedmålsettingen er å kartlegge den diagnostiske fordeling ved demens, forløp over tid og kliniske og nevrobiologiske prediktorer for viktige prognostiske mål som psykiatriske symptomer, tap av selvstendig funksjonsevne, sykehjemsinnleggelse og dødelighet.

Inklusjon av i alt 600 forsøkspersoner er avsluttet, og årlige oppfølgingsundersøkelser pågår. Alle forsøkspersoner har gjennomgått en omfattende klinisk undersøkelse (somatisk inkludert nevrologisk, psykiatrisk og nevropsykologisk), blodprøver til rutineanalyser og oppbevaring (frosset) og en omfattende MRI-protokoll av hjernen. Det er nå innhentet spinalvæske(5 ml) (ikke friske kontroller).

Cerebrovaskulære risikofaktorer som kartlegges er alder, kjønn, BMI, utdanning, sivilstatus, hypertensjon, glukosestatus/diabetes mellitus, røyking, kolesterolstatus, homocystein og hjertesykdom. MR av hjernen undersøkes for infarkter og blødning etter protokoll ”Early stroke” ved Nevrologisk avdeling HUS. Kronisk vaskulære lesjoner i hvit substans graderes ved stipendes igjennoppstart etter Scheltens skala, en mye brukt og etablert visuell graderingsskala.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Skogseth Ragnhild, Mulugeta Ezra, Jones Emma, Ballard Clive, Rongve Arvid, Nore Sabine, Alves Guido, Aarsland Dag
Neuropsychiatric correlates of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease.
Dement Geriatr Cogn Disord 2008;25(6):559-63. Epub 2008 jun 9
PMID: 18536520

Aarsland Dag, Rongve Arvid, Nore Sabine Piepenstock, Skogseth Ragnhild, Skulstad Siri, Ehrt Uwe, Hoprekstad Dagne, Ballard Clive
Frequency and case identification of dementia with Lewy bodies using the revised consensus criteria.
Dement Geriatr Cogn Disord 2008;26(5):445-52. Epub 2008 okt 31
PMID: 18974647

Forskerutdanning - dr.grad 911178

Livskvalitet hjå eldre kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt

Prosjektansvarlig: **Tone Merete Norekvål** (tmno@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Korleis opplever pasientane å ha gjennomgått livstrugande sjukdom? Ved Hjerteavdelingen på Haukeland universitetssjukehus blir det gjennomført ei studie på kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt sin opplevde livskvalitet og meistring etter heimkomst.

Frå 60 års alderen er kardiovaskulære sjukdommar den største trusselen mot eldre kvinners helse. Faktisk dør fleire kvinner av hjerte-karsjukdom enn av alle kreftsjukdommar til saman. Trass i dette viser det seg å vere manglande forsking rundt kvinner på dette feltet. Resultat frå studiar gjort hovudsakleg på menn har vist seg også å bli generalisert til kvinner. Denne studien har derfor kvinnehelse som fokus.

Dei tradisjonelle sjukelegheits- og dødelegheitsmål kan synast utilstrekkelege når helsetilstanden skal beskrivast. Ved å gjere bruk av pasienterfaringar i form av livskvalitetsforsking vil vi kunne utfylle dette bilete. Denne studien baserer seg på eigenvurdert helse og livskvalitet etter hjerteinfarkt som komplementert til tradisjonelle biomedisinske mål. Studiar har vist at helsepersonell og pårørande sin vurdering ikkje nødvendigvis stemmer overeins med slik pasienten ser det. At vi også inntek pasientens perspektiv i vår kliniske praksis blir derfor av største viktigheit.

Studien bygger på pasienterfaringar frå eldre kvinner som har gjennomgått ein livstrugande sjukdom; hjerteinfarkt. I studien søkjer vi ved hjelp av spørreskjema kunnskap om pasientens perspektiv på eiga helse og livskvalitet, samt innverknad av levevanar, symptom og andre konsekvensar av infarktet. Desse resultata blir også samanlikna med rapportert livskvalitet hjå normalbefolkninga - rapportert i ei av delstudiane publisert i 2007. Denne delstudien viste at kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt hadde dårlegare fysisk helse, men faktisk rapporterte like høg livskvalitet når vi såg på psykososiale mål. Korleis ei positiv livsinnstilling og meistring kan ha innverknad på helsa er også fokus for studien. Negative tankar og nedstemtheit sin effekt på kropp og sjukdomsforløp kan vere av stor klinisk tyding. Korleis ei positiv livsinnstilling, og evne til å mobilisere meistringsressursar, verkar inn kan imidlertid vere av minst like stor interesse. I den andre delstudien publisert i 2008 kunne vi rapportere at 65% av kvinnene såg noko positivt ved å ha gjennomgått hjerteinfarkt. Dette innebar at dei sette meir pris på livet, fekk helsehjelp, endra livsstil og tok meir vare på seg sjølv og andre.

Vi ser ein reduksjon i liggetida etter gjennomgått hjerteinfarkt dei seinare åra. Dette representerer store utfordringar både for pasient, pårørande og helsepersonell. Pasientens rett til informasjon og helsepersonell sin plikt til å gi denne informasjonen er tydeleggjort i lovverket. Dette framtvingar behovet for eit strukturert opplegg, men har vi kunnskap nok om korleis pasientane opplever sin situasjon etter livstrugande sjukdom til å kunne tilpasse opplegga mest mogeleg hensiktsmessig?

Prosjektet vil bidra til å sette søkjelys mot hjerteinfarkt som den største trusselen mot helsa til eldre kvinner, samt fokusere på korleis kvinnene sjølv, pårørande og vi som helsepersonell kan handtere dette. Hovudmålet er å kunne bidra til auka kunnskap om kvinner sin opplevde livssituasjon etter hjerteinfarkt. Vidare at denne kunnskapen, basert på forskingsdata frå kvinner, skal kunne bidra til ei betra oppfølging.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Norekvål Tone M, Moons Philip, Hanestad Berit R, Nordrehaug Jan E, Wentzel-Larsen Tore, Fridlund Bengt
The other side of the coin: perceived positive effects of illness in women following acute myocardial infarction.
Eur J Cardiovasc Nurs 2008 Mar;7(1):80-7. Epub 2007 okt 31
PMID: 17977796

Norekvål Tone M
The European Society of Cardiology Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions. Interview by Jennifer Taylor.

Circulation 2008;117(5):f27-8.
PMID: 18254182

Fulbrook Paul, Latour Jos, Albarran John, de Graaf Wouter, Lynch Fiona, Devictor Denis, Norekvål Tone, Presence of Family Members During Cardiopulmonary Resuscitation , European Federation of Critical Care Nursing Associations, European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care, European Society of Cardiology Council on Cardiovascular Nursing
The presence of family members during cardiopulmonary resuscitation.
Paediatr Nurs 2008;20(1):34-6.
PMID: 18338459

Moons Philip, Norekvål Tone M
European nursing organizations stand up for family presence during cardiopulmonary resuscitation: a joint position statement.
Prog Cardiovasc Nurs 2008;23(3):136-9.
PMID: 19039895

6 forskningspublikasjoner i 2008

Axelsson ÅB, Fridlund B, Moons P, Mårtensson J, Jaarsma T, Scholte op Reimer W, Smith K, Strömberg A, Thompson DR, Norekvål TM on behalf of the UNITE Research Group.
European cardiovascular nurses attitudes and experiences of having family members present in the resuscitation room.
8th Annual Spring Meeting on Cardiovascular Nursing, Malmø 12-13 March. European Journal of Cardiovascular Nursing March;7 Suppl 1, S44.

Norekvål, T. M., Strömberg, A., Hjellestad, B., Jaarsma, T.
Hjertesviktpoliklinikkar i Norge: sjukepleiaren si rolle i organisering og behandling.
LKS-kongressen, Tromsø 17.-19. april.

Norekvål, T. M.
Should families be present during resuscitation?
Invited speaker at the ESC Acute Cardiac Care Congress, Versailles 24.-28. October.

Norekvål, T. M.
Kvinner og hjertesjukdom.
NSF-LKS' kongress i Tromsø 17.-19. april.

Norekvål, T. M.
Kan det finnast positive konsekvensar av å ha gjennomgått hjarteinfarkt? – ei salutogenisk vinkling på pleie og behandling.
Lokalsjukehuskonferansen i rehabilitering. Hjarterehabilitering "Kunnskap gjev tryggleik når hjertet gjev smerte". Voss 10.-11. april.

Norekvål, T. M.
Kvinner og hjartesjukdom – har me noko ugjort?
Lokalsjukehuskonferansen i rehabilitering. Hjarterehabilitering "Kunnskap gjev tryggleik når hjertet gjev smerte". Voss 10.-11. april.

Forskerutdanning - dr.grad 911378

Identification of novel autoantigens in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I (APS I)

Prosjektansvarlig: **Bergithe Oftedal** (Bergithe.oftedal@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

En sensitiv metode for detektering av pasienter med APS I

Prosjektet ”Identifisering av nye autoantigener i pasienter diagnostisert med autoimmunt polyendokrint syndrom type 1 (APS-I)" bidro i løpet av 2008 til å utvikle en ny og sensitiv screening-metode for pasienter med APS-I. I en annen studeie ble det funnet 2 nye delesjoner i Autoimmun regulator (AIRE) genet.

Vi har studert ulike gener for å se om de er assosiert med risiko for Addison’s sykdom. En aktuell kandidat er autoimmune regulator (AIRE) som er mutert ved sykdommen autoimmunt polyendokrint syndrom type 1 (APS-I). Addison’s sykdom er en av hovedkomponentene ved APS-I. Ved å undersøke et stort nasjonalt Addisonmateriale fant vi at autoimmun binyrebarksvikt ikke er assosiert med polymorfismer eller mutasjoner i AIRE. Videre har vi identifisert 2 nye, store delesjoner i AIRE-genet hos 2 skandinaviske pasienter med APS I (1).

I et annet delprosjekt ble det utviklet en rask og sensitiv metode for måling av antistoffer mot interferon omega (IFN-omega). Nesten alle pasienter med APS-I har slike antistoffer, og metoden egner seg derfor som ”screening”metode (2). Arbeidet med IFN-omega inkluderte også et 2 ukers opphold hos Antony Meager ved National Institute for Biological Standards and Controls (NIBSC) i London.

I denne perioden har jeg tatt 24 studiepoeng. Forskerkurs (8 stp), dyreforsøkskurs (8 stp), HUCEL 362 (5 stp) og deltatt på kurset HUIMM905 ”From Innate to Specific Immunity” (3 stp). I tillegg har jeg godkjent strålevernkurs og deltatt på ulike metoderelaterte kurs. Våren 2008 deltok jeg med poster-presentasjon av interferonantistoffresultatene på et internasjonalt møte i forbindelse med avsluttingen av EU-prosjektet ”EurAPS”, og på ”6th international congress on autoimmunity” i Porto. I tillegg deltok jeg på åpningen av et nytt EU-prosjekt, ”Euradrenal”.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Bøe Wolff A S, Oftedal B, Johansson S, Bruland O, Løvås K, Meager A, Pedersen C, Husebye E S, Knappskog P M
AIRE variations in Addison's disease and autoimmune polyendocrine syndromes (APS): partial gene deletions contribute to APS I.
Genes Immun 2008 Mar;9(2):130-6. Epub 2008 jan 17
PMID: 18200029

Oftedal Bergithe E, Wolff Anette S Bøe, Bratland Eirik, Kämpe Olle, Perheentupa Jaakko, Myhre Anne Grethe, Meager Anthony, Purushothaman Radhika, Ten Svetlana, Husebye Eystein S
Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega; its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I.
Clin Immunol 2008 Oct;129(1):163-9. Epub 2008 aug 16
PMID: 18708298

Forskerutdanning - dr.grad 911169

Hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis

Prosjektansvarlig: **Jone Furlund Owe** (jfow@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Myasthenia gravis og komorbiditet

Doktorgradsprosjektet studerer dødsårsaker, komorbiditet og klinisk hjertefunksjon hos pasienter med myasthenia gravis.

Dette doktorgradsprosjektet har 4 artikler. De to første artiklene er epidemiologiske studier der vi har identifisert alle pasienter med diagnosen myasthenia gravis i dødsårsaksregisteret i perioden 1951-2005. Resultatene viser at luftveissykdommer og -infeksjoner er hyppigere dødsårsak hos myashteni-pasienter enn den generelle befolkning. Det synes samtidig som om myashteni-pasienter sjeldnere hadde kreftsykdom som dødsårsak, og vi stilte spørsmålet om myastheni gjennom immunologiske mekanismer kunne gi en viss grad av beskyttelse mot kreftutvikling. For å besvare dette studerte vi (artikkel IV, submitted januar 2009) thymom-pasienter i kreftregisteret. Hos de 212 inkluderte thymom-pasientene vi identifiserte i perioden 1969-2005 fant vi en klar forøket risiko for kreftsykdom i forhold til kreftinsidens i den generelle, norske befolkningen. Dette var ikke kreftspesifikt, den økte risikoen ble funnet for alle krefttyper. Imidlertid var der ikke forskjell i kreftutvikling etter thymom mellom thymompasienter med og uten myashtenia gravis, og konklusjonen ble derfor at de immunologiske mekanismene som underligger myasthenia gravis ikke påvirker utvikling av kreft (i noen retning) hos disse pasientene.

Artikkel III i doktorgradsprosjektet (publisert i J. Neuorlogy, november 2008) er en klinisk studie som benytter vevsDoppler for å sammenligne hjertefunksjon hos myasthenipasienter og friske kontroller. Resultatene viste subklinisk redusert hjertefunksjon hos myasthenipasienter, og hjertefunksjonen hos myastheni-pasientene ble bedret (nærmet seg friske kontroller) etter administrasjon av pyridostigmin (en acetylkolin-esterase-hemmer). Imidlertid ble det ikke påvist klinisk hjertesykdom hos myastheni-pasientene.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Furlund Owe Jone, Skulstad Davidsen Einar, Eide Geir Egil, Gerdts Eva, Gilhus Nils Erik
Left ventricular long-axis function in myasthenia gravis.
J Neurol 2008 Nov;255(11):1777-84. Epub 2008 des 8
PMID: 19156489

1 forskningspublikasjon i 2008

Owe JF, Gilhus NE
Myasthenia gravis and the heart
Advances in Clinical Neuroscience & Rehabilitation, December 2008

Forskerutdanning - dr.grad 911239

Effekterna av HIV-infektion på mykobakteriers tillväxt i monocytoida celler

Prosjektansvarlig: **Sharad Pathak** (sharad.pathak@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

HIV-infeksjon og mykobakteriers tilvekst i monocytoide celler.

Samtidig infeksjon med tuberkulose bakterier og HIV gir ofte et mye alvorligere sykdomsforløp enn hver infeksjon gir alene og uten behandling vil de fleste dø innen kort tid. I denne studien ønsket vi å kartlegge samspillet mellom tuberkulose og HIV, og finne ut om hvordan de påvirker hverandre ved samtidig infeksjon i kroppens immun celler.

Tuberkulose og HIV/AIDS er globale helseproblem, og rammer mennesker i fattige deler av verden særlig hardt da både forekomsten av sykdommene er høy og tilgangen til optimal behandling begrenset. Samtidig infeksjon med tuberkulose bakterier og HIV er spesielt farlig og uten adekvat behandling vil de fleste dø innen kort tid.

I denne studien ønsket vi å kartlegge samspillet mellom HIV og tuberkulose ved samtidig infeksjon i noen av kroppens immun celler, såkalte makrofager. Makrofager er viktige celler og er blant de første som forsvarer kroppen mot bakterier og virus.

Vi fant at tuberkulose bakterier vokser mye bedre i makrofager når de også er infisert med HIV, samtidig som mengden av HIV øker i makrofager som er infisert med tuberkulose. Både tuberkulose bakterier og HIV synes derfor å gjensidig fremme hverandres vekst i makrofager, og samtidig infeksjon synes å være særs uheldig for makrofagers evne til bekjempe sykdom. Vi har også sett på samspillet mellom HIV og andre mindre farlige mykobakterier enn tuberkulose og funnet at HIV også fremmer veksten av disse.

I forskningsprosjektet har det vært et spesielt fokus på hvordan HIV påvirker makrofager og hvorfor de blir mer mottagelig for bakterie infeksjon. Våre resultater kan tyde på at HIV nedsetter makrofagers evne til å gjenkjenne bakterier som uønskede inntrengere.
Vi er nå i gang med avsluttende eksperimenter og i ferd med utarbeidelse av manuskripter til publisering. Prosjektet er planlagt avsluttet og doktorgradsavhandling innlevert i løpet av året.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Baba Kamaldeen, Pathak Sharad, Sviland Lisbeth, Langeland Nina, Hoosen Anwar A, Asjo Birgitta, Dyrhol-Riise Anne M, Mustafa Tehmina
Real-time quantitative PCR in the diagnosis of tuberculosis in formalin-fixed paraffin-embedded pleural tissue in patients from a high HIV endemic area.
Diagn Mol Pathol 2008 Jun;17(2):112-7.
PMID: 18382372

1 forskningspublikasjon i 2008

Pathak S, Leversen N, Wiker H, Åsjø B
Rapid and Reliable Quantification of Mycobacteria inside Macrophages in vitro and in tissue using Real-time quantitative PCR.
Seventh International Conference on the Pathogenesis of Mycobacterial infections

Forskerutdanning - dr.grad 911179

Risk markers in Acute Coronary Syndromes-evaluation of factor XII as a prognostic marker

Prosjektansvarlig: **Volker Pönitz** (povo@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Risikostratifiseringen i det akutte koronare syndrom (ACS) forblir en stor klinisk utfordring. Målet av den forliggende studien er å undersøke den prognostiske verdien av aktivert faktor XII hos pasienter innlagt med brystsmerter og hjerteinfarkt.

Aktivert faktor XII (XIIa) er en faktor i blodet som har stor betydning i forbindelse med koagulationssystemet. I tillegg har XIIa også innflytelse på andre forskjellige betennelses- og koagulationsprocesser.

Nyere forskning viser at XIIa også er knyttet til koronar hjertesykdom, og at forhøyete XIIa verdier målt etter et hjerteinfarkt gir øket risiko for utvikling av nye infarkter senere i forløpet. Dyrestudier tyder på, at XIIa kan ha sammenheng med selve blodproppdannelse i hjertekarene. I de siste årene har det vist seg at XIIa forligger i forskjellige former i blodet. Målet for studien var å undersøke den prognostiske verdien av XIIa`s forskjellige former ved pasienter innlagt med brystsmerter og hjerteinfarkt.
871 pasienter er blitt inkludert i studien i forbindelse med innleggelse med hjerteinfarktsuspekte brystsmerter. Blodprøver for bestemmelse av forskjellige former av XIIa blitt tatt ved innleggelsen og 4 dager etterpå.

Pasientene er blitt fulgt opp i 2 år med nøye registrering av nye symptomer og hendelser.
Forløpige resultater: Ved innleggelsen viste seg at knapt 50 % av pasientene hadde gjennomgått et akutt hjerteinfarkt ved innleggelsen. Oppfølgingen viste at forhøyete verdier av en spesiell form av XIIa (XIIaA), som er hovedsaklig fri sirkulerende i blodet, ga sterkt øket risiko for død i løpet av 2 år oppfølgningstiden, sammenliknet med pasienter som hadde lave verdier av dette form av XIIa. Denne risikoøkning var til stede så vel i hele undersøkte populasjonen, men overraskende mest tydelige ved pasienter innlagt uten infarkt og risikoøkningen var uavhengige av en rekke andre prognostiske faktorer. Derimot viste en andre form av XIIa, som er hovedsaklig bunnet til celler og andre komponenter i blodet (XIIaR), å ha bare svak verdi mht å forutse død eller nye hjertehendelse.

I tillegg til disse hovedresultatene har vi undersøkt innflytelsen av forskjellige behandlinger av akutte hjerteinfarkter på XIIa nivå. I 2 substudiene kunne vi vise at konsentrasjonen XIIaA stiger rett etter både blokking av koronarkarer (PCI) og etter oppløsende behandling av blodpropper i hjertekarene med medisin (trombolyse), mens XIIaR konsentrasjonen forblir uendret etter slike intervensjoner. Sammenfattende bekrefter våre inntil nu foreliggende resultater tidligere, mindre studier, som viste XIIas potential som risikomarkør ved koronarpasienter med hjerteinfarkt. Utover denne prediktive evne ved pasienter med hjerteinfarkt tyder våre resultater også på at XIIa kan brukes som risikomarkør ved pasienter med brystsmerter, men uten allerede etablert hjerteinfarkt. I tillegg er det sannsynlig at XIIas forskjellige former ville kunne bidrar til videre og mer nøyaktige risikostratifisering av forskjellige pasientpopulasjoner.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Aarsetøy Hildegunn, Pönitz Volker, Nilsen Odd Bjarte, Grundt Heidi, Harris William S, Nilsen Dennis W T
Low levels of cellular omega-3 increase the risk of ventricular fibrillation during the acute ischaemic phase of a myocardial infarction.
Resuscitation 2008 Sep;78(3):258-64. Epub 2008 jun 16
PMID: 18556107

Brügger-Andersen Trygve, Pönitz Volker, Staines Harry, Grundt Heidi, Hetland Øyvind, Nilsen Dennis W T
The prognostic utility of D-dimer and fibrin monomer at long-term follow-up after hospitalization with coronary chest pain.
Blood Coagul Fibrinolysis 2008 Oct;19(7):701-7.
PMID: 18832914

Brugger-Andersen Trygve, Ponitz Volker, Staines Harry, Pritchard David, Grundt Heidi, Nilsen Dennis
B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas hsCRP predicts short-term ischemic events in coronary chest pain patients: a prognostic study.
BMC Cardiovasc Disord 2008 Nov;8(1):34. Epub 2008 nov 25
PMID: 19032759

Pönitz V, Brügger-Andersen T, Pritchard D, Grundt H, Staines H, Nilsen D W T, for the RACS study group
Activated Factor XII Type A Predicts Long-Term Mortality in Patients Admitted with Chest Pain.
J Thromb Haemost 2008 Dec. Epub 2008 des 1
PMID: 19054318

Forskerutdanning - dr.grad 911321

What works for whom? Motivation, beliefs, psychological problems, and subjective health complaints in a population of low back pain patients

Prosjektansvarlig: **Silje Endresen Reme** (Silje.Reme@unifob.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Ny studie om behandling av ryggplager

Ryggstudien CINS (Cognitive Interventions and Nutritional Supplementation) er en stor norsk ryggstudie som kartlegger effekten av fire ulike behandlinger på pasienter som har vært sykmeldt for korsryggsmerter i 3-10 måneder. Pasientene blir tilfeldig fordelt til en kort spesialistbehandling, en lengre kognitiv atferdsterapi, selolje eller soyaolje.

Indahl og Molde-Hagens korte kognitive spesialistbehandling er en klinisk og kostnadseffektiv behandling for ryggpasienter sammenliknet med ”vanlig behandling” når den blir gitt ved 8-12 uker. Av disse er det imidlertid en gruppe på 30 % som ikke blir bedre eller vender tilbake til et normalt sosialt og/eller arbeidsliv. Vi ønsker å undersøke hvorvidt en kognitiv atferdsterapi gir en tilleggseffekt til den korte behandlingen, og hvorvidt behandlingen er økonomisk effektiv. I tillegg ønsker vi å sammenligne kognitiv atferdsterapi med et potensielt gunstig ernæringstilskudd (selolje) og et placebo supplement (soyaolje).

Kognitiv atferdsterapi er en godt dokumentert behandling for en rekke fysiske og psykiske tilstander, og har også vært prøvd ut på pasienter med ryggplager. En gjennomgående mangel i tidligere studier er imidlertid en systematisk og manualbasert behandling som kan si mer om hva som virker. Ett av målene for mitt prosjekt har vært å utvikle en slik detaljert behandlingsmanual spesielt tilrettelagt for behandling av kroniske ryggpasienter. Behandlingsmanualen foreligger nå på norsk og har vært pilottestet på flere ryggpasienter. Alle behandlerne som skal utføre den kognitive atferdsterapien har blitt filmet over flere sesjoner for å sikre at manualen følges og at kvaliteten er god nok. Manualen bidrar dermed til kvalitetssikring av behandlingen i studien, en detaljert beskrivelse av elementer i behandlingen samt muligheter for en senere replisering. I tillegg kan manualen på sikt bli en ressurs for helsearbeidere dersom behandlingen viser seg effektiv.

I prosjektet mitt inngår også en identifisering av prediktorer for behandlingsutfall for de ulike behandlingene. Med utgangspunkt i en kognitiv aktiveringsteori om stress vil jeg sammenligne dem som blir bedre med dem som ikke blir bedre for å se om de er forskjellige med hensyn til psykologiske problemer, subjektive helseplager, endringsmotivasjon og positiv eller negativ responsforventning. På denne måten vil det være mulig å estimere de sterkeste prediktorene for behandlingsutfall, som igjen vil bidra til at vi på forhånd kan si noe om hvilke pasienter som vil ha nytte av en systematisk kognitiv atferdsterapi.

Medisinske, psykologiske og sosiale forhold blir nøye kartlagt, både gjennom spørreskjema, kliniske intervju og data fra NAV. Hypotesen om at korsryggsmertene for noen av pasientene er ett av symptomene på et større ”syndrom” bestående av psykologiske problemer, høyt nivå av subjektive helseplager, en negativ responsforventning og lav endringsmotivasjon, vil bli testet ut. En eventuell identifisering av et slikt syndrom vil kunne ha implikasjoner for behandling av en slik subgruppe. Pasientene blir i tillegg bedt om å rangere plagene sine fra de minst til de mest plagsomme for å se hva pasientene selv opplever som verst, og for å se hvor ryggplagene blir rangert på denne listen. Rangeringen inngår som en del av den kognitive atferdsterapien for de pasientene som blir trukket til denne behandlingen.

Prosjektet inkluderer nå pasienter, og ingen data er tilgjengelig for analyse enda. Per januar 09 er 160 pasienter inkludert, og innen slutten av 09 forventes totalt 780 pasienter inkludert.

2 forskningspublikasjoner i 2008

Tveito, TH; Reme, SE; Harris, A; Chalder, T; Eriksen, HR
CINS - CBT and seal oil for long-term low back pain patients
Poster at the International Congress of Behavioral Medicine

Reme S.E., Eriksen H.R., Ursin H.
Cognitive Activation Theory of Stress - how are individual experiences mediated into biological systems?
Scand J Work Environment and Health Suppl. 6: 177-183

Forskerutdanning - dr.grad 911317

Demensprosjektet på Vestlandet.

Prosjektansvarlig: **Arvid Rongve** (arvid.rongve@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Demens med Lewylegemer (DLB) er vanlig på Vestlandet, og vi har tidligere vist at denne demenstypen står for 20 % av demenstilfellene som henvises til spesialisthelsetjenesten. Det er også kjent at personer med DLB har en spesiell søvnforstyrrelse, REM søvn atferdsforstyrrelse (RBD) som vi finner hos ca. 40 % av personer med DLB og Parkinson's sykdom med demens.

Demensstudien på Vestlandet (DemVest) startet opp i 2005 med hovedmål å følge opp personer med ulike former for demens over hele sykdomsforløpet for å studere utviklingen av funksjonssvikt og svikt i ulike hjernefunksjoner, og for å kunne relatere slike plager og symptomer til ulike biologiske markører på hjernesykdom som magnetrøntgen, spinalvæskeundersøkelse, genetiske undersøkelser og hjerneundersøkelse.

I DemVest har vi samlet en gruppe på 220 personer med nydiagnostisert mild demens som følges opp årlig. Vi har vært spesielt interessert i en nyere form for demens, Demens med Lewylegemer (DLB), som har vært kjent de siste 12 årene. Personer med DLB har demens med synsforstyrrelser der de ser personer, dyr eller lys som ikke er til stede, mange får symptomer på Parkinsons sykdom med skjelving, stivhet og gangvansker, de varierer i våkenhet i løpet av dagen og mange har søvnforstyrrelser.

I første del av DemVest fant vi at 20 % av personer med demens som henvises til spesialisthelsetjenesten på Vestlandet har DLB. 65 % hadde Alzheimer's demens og 7 % Parkinsons demens og 7 % vaskulær demens. Vi har videre studert hyppighet av ulike søvnforstyrrelser ved de ulike formene for demens ved å bruke et skjema utviklet ved Mayoklinikken i USA. Vi finner at i gruppen personer med Lewylegemedemens, som her innbefatter både DLB og Parkinsons demens, har nesten 80 % en eller annen søvnforstyrrelse sammenlignet med ca. 50 % av personer med Alzheimers demens og 50 % av normale friske eldre kontrollpersoner.

REM søvn atferdsforstyrrelse (RBD) er en spesiell søvnforstyrrelse som oppstår i drømmesøvnfasen og som tidligere er beskrevet bl.a. hos personer med Parkinsons sykdom og ved DLB. I vår studie finner vi at hos personer med Lewylegemedemenser har 38 % RBD til sammenligning med 10 % ved Alzheimers demens og 8 % av normale kontrollpersoner.

Som en del av DemVest er det bygget opp et forskningslaboratorium ved Universitetssykehuset i Stavanger for analyse av ryggmargsvæske hos personer ved demens. Her har man analysert tradisjonelle demensmarkører i spinalvæsken til pasienter med Alzheimers sykdom og sammenlignet disse med symptomer ved sykdommen og påvist en sammenheng mellom en av markørene og apati hos pasientene.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Skogseth Ragnhild, Mulugeta Ezra, Jones Emma, Ballard Clive, Rongve Arvid, Nore Sabine, Alves Guido, Aarsland Dag
Neuropsychiatric correlates of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease.
Dement Geriatr Cogn Disord 2008;25(6):559-63. Epub 2008 jun 9
PMID: 18536520

Aarsland Dag, Rongve Arvid, Nore Sabine Piepenstock, Skogseth Ragnhild, Skulstad Siri, Ehrt Uwe, Hoprekstad Dagne, Ballard Clive
Frequency and case identification of dementia with Lewy bodies using the revised consensus criteria.
Dement Geriatr Cogn Disord 2008;26(5):445-52. Epub 2008 okt 31
PMID: 18974647

2 forskningspublikasjoner i 2008

Rongve A, Piepenstock S, Skogseth R, Skulstad S, Hoprekstad D, Ballard C og Aarsland D
Frequency of Dementia with Lewybodies in a referral sample of mild dementia
Poster ICAD Chicago 28. juli 2008

Rongve A, Alves G og Aarsland D
Frequency of REM sleep behaviour disorder in mild dementia.
Poster ICAD Chicago 28. juli 2008

Forskerutdanning - dr.grad 911259

Inflammasjonsmarkører i vevsvæske fra trachea

Prosjektansvarlig: **Elvira Semaeva** (elvira.semaeva@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Vi studerer mekanismer som er ansvarlige for utvikling av inflammatorisk ødem i trachea, og har arbeidet med identifisering av signalstoffer i trachea interstitiell væske.

I dette prosjektet studerer vi utveksling av vann og protein mellom blodbanen og kroppens organer som finner sted ved akutte betennelsestilstander. De dramatiske væskeforflytningene ved akutte betennelser fører meget raskt til hevelser som er lokalisert utenfor blodbanen og mellom kroppens celler, såkalt ødem. Vi håper å kunne bidra til ny kunnskap når det gjelder ødemutvikling i luftveiene ved å analysere den interstitielle væsken fra trachea.

Vi bruker trachea i rotte som vår eksperimentelle modell for å studere luftveisinflammasjon. Sentralt i prosjektet er utvikling av en sentrifugeringsteknikk for isolering av interstitiell væske fra trachea. Ved å utsette isolert trachea for økt G-kraft (< 424 g) har vi vist at væske kan isoleres fra trachea. Vi har brukt ulike metoder for å validere at denne væsken kommer fra den ekstracellulære væskefasen og ikke fra cellene. For å studere kreftene som regulerer væsketransporten i trachea målte vi kolloidosmotisk trykk i interstitiell væske i trachea og har funnet at dette er relativt høyt. Ved økt filtrasjon av væske som ved inflammasjon vil en fortynning av den interstitielle væsken således kunne være en viktig faktor i beskyttelse mot ødemdannelse.

For å studere fordelingen av proteiner i interstitiell væske fra trachea har vi brukt væskekromatografi (HPLC) og denne undersøkelsen tyder på at det finnes noen proteiner i sentrifugat som ikke finnes i plasma. Vi foretok videre undersøkelser og identifikasjon av disse proteinene ved hjelp av HPLC kombinert med tandem massespektrometri, som er en proteomisk teknikk. Vi klarte med denne teknikken å identifisere proteiner som var spesifikke for trachea.

Til å fremprovosere betennelsen har vi brukt komponenter fra cellvegger i bakterier, lippolysakkarider (LPS). En akutt betennelsestilstand resulterer i produksjon av små proteiner kalt cytokiner. Noen av disse cytokinene har vist seg å forsterke selve betennelsesprosessen, og blir regnet som proinflammatoriske mediatorer. Vi har studert mediatorer i interstitiell væske i trachea ved inflamasjon ved hjelp av ELISA og multiplekssteknikk, og har vist at noen mediatorer (IL-1ß og IL-6) er lokaltprodusert i trachea.

Vi arbeider nå videre med å identifisere sykdomsspesifikke proteiner som kan fungere som biomarkører. I dette arbeidet vil vi videreutvikle proteomikkstudiene som beskrevet ovenfor. Det overordnede målet for prosjektet er å få økt kunnskap om mekanismene for den raske ødemdannelsen ved inflammasjon slik at vi bedre vil kunne identifisere potensielle molekylære mål for terapi.

Interstitiell væske representer mikromiljøet i vevet, dvs. den væsken som bader cellene i et vev, og funnet vårt av at det er en lokal produksjon av inflammatoriske mediatorer i trachea har gjort at vi også vil studere om dette skjer i et organ som er sentralt i en systemisk inflammatorisk reaksjon som også kan gi luftveissymptomer, nemlig milten. Dette arbeidet utføres sammen med forskere på Avdeling for indremedisin, HUS. Vi har studert miltlymfe med HPLC-metoden, målt kolloidosmotisk trykk og målt cytokiner. Det ser ut at noen av mediatorer (IL-10, IL-6 og TNF - a) er lokalprodusert i milt og nivået er dramatisk redusert etter splenektomi, som viser miltens sentrale rolle i den inflamatoriske responsen. Vi har arbeidet med identifisering av proteiner i miltlymfe, og vil også studere miltlymfens celletyper i kontroll og LPS situasjon ved hjelp av flow cytometri og studere lymfecellenes intracellulære signalrespons på LPS. Preliminære resultater fra denne studien ble presentert som poster på European Society for Microcirculation sitt møte i Budapest, august, 2008 og et manuskript foreligger.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Semaeva Elvira, Tenstad Olav, Bletsa Athanasia, Gjerde Eli-Anne B, Wiig Helge
Isolation of rat trachea interstitial fluid and demonstration of local cytokine production in lipopolysaccharide-induced systemic inflammation.
J Appl Physiol 2008 Mar;104(3):809-20. Epub 2008 jan 10
PMID: 18187613

1 forskningspublikasjon i 2008

Semaeva E, Tenstad O, Janaczyk B, Enger M, Iversen PO, Gjertsen BT, Wiig H
Splenic lymph flow and local cytokine production in lipopolysaccaride-induced acute inflammation in the rat.
25th Conference of the European Society for Microcirculation, Budapest, Hungary. Published in J Vasc Res, 45, S2, 97, 2008

Forskerutdanning - dr.grad 911158

Prognose ved avansert rectum cancer, en nasjonal cohortstudie

Prosjektansvarlig: **Helgi Kjartan Sigurdsson** (helgiks@gmail.com), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Kreft i tykk- og endetarm er den tredje hyppigste formen for kreft, og antall tilfeller har økt i de siste årene. Forekomsten er doblet siden 1960-tallet og videre økning forventes også framover. Forekomsten er høy i Skandinavia og Norge har den høyeste forekomsten av de nordiske landene.

Behandlingen og resultater har endret seg i positiv retning de siste 15-20 år. Effekter av og resultater etter kirurgisk behandling er vel dokumentert hos pasienter som har helbredelig sykdom. Derimot er omfanget, nytten og effekter av symptomlindrende eller forebyggende kirurgi hos pasienter med uhelbredelig sykdom i liten grad undersøkt vitenskapelig.

I dette prosjektet har vi ønsket å vurdere omfanget av og den mulige gevinst pasienter kan få av palliativ kirurgi, og å beskrive sykdomsforløpet hos pasienter med ubehandlet endetarmskreft. I tillegg ønsket vi å belyse noen aktuelle problemstillinger knyttet til denne pasientgruppens bruk av spesialisthelsetjenester og sykehustjenester.

Fra 1997 til 2001 ble 4831 pasienter diagnostisert med endetarmskreft i vårt land, og denne kreftformen er klart relatert til alder, noe som byr på utfordringer grunnet ledsagende sykdommer som eldre ofte har, samt naturlige, aldersbetingede og generelt svekkede organfunksjoner i denne aldergruppen. En liten gruppe pasienter blir ikke operert i det hele tatt, og grunnen for å avstå fra operasjon er vanligvis en kombinasjon av avansert kreftsykdom og andre ledsagende sykdommer. Pasienter, der kreftsvulsten har vokst gjennom framveggen av endetarmen og inn i bukhinnen og bukhulen, har kortere levetid, og høyere forekomst av lokalt tilbakefall av sykdommen etter kirurgi. Våre observasjoner kan bidra til å identifisere denne gruppen pasienter, som kan ha nytte av tilleggsbehandling for å bedre prognosen. Om denne situasjonen kan diagnostiseres med moderne bildeundersøkelser før operasjon, kan behandling med stråleterapi og/eller cellegift før operasjon eventuelt redusere risikoen for snarlig tilbakefall.

Pasienter med uhelbredelig endetarmskreft utgjør en gruppe av pasienter med ulike behov for behandling og omsorg. Flere vitenskapelige undersøkelser er nødvendig for å kartlegge disse behovene ytterligere slik at denne pasientgruppen kan få et best mulig tilpasset behandlingstilbud i en vanskelig del av livet.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Sigurdsson H K, Kørner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide J A, Norwegian Rectal Cancer Group
Palliative surgery for rectal cancer in a national cohort.
Colorectal Dis 2008 May;10(4):336-43. Epub 2007 sep 13
PMID: 17868410

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Helgi Kjartan Sigurdsson
Advanced Rectal Cancer. Aspects on Palliative Surgery from a National Perspective
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Jon Arne Søreide

Forskerutdanning - dr.grad 911265

Functional genomics and molecular typing of Mycobacterium tuberculosis

Prosjektansvarlig: **Ruth Stavrum** (rst063@student.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Tuberkulose er en infeksiøs sykdom som smitter via luft eller dråpesmitte og som i hovedsak rammer lungene. Ti millioner mennesker rammes hvert år og utfallet av infeksjonen påvirkes av samspillet mellom bakterien og vertens immunforsvar. Vi ønsker å karakterisere genetiske områder hos bakterien som kan være involvert i stammevariasjon og virulens.

Tuberkulose er en sykdom forårsaket av bakterien Mycobacterium tuberculosis (Mtb) og rammer i hovedsak de med nedsatt immunforsvar. Sykdommen kan forebygges ved vaksinering med BCG-vaksinen, men denne har vist seg å ha varierende og til dels dårlig effekt i områder med høy forekomst av tuberkulose. Tuberkulose kan også behandles med antibiotika, men det har i den senere tid blitt registrert en alarmerende økning i forekomsten av resistente bakterier. Enkelte Mtb stammer har vist seg å være mer virulente enn andre stammer. En slik stamme er Beijing-stammen. Denne sprer seg raskere og har høyere frekvens av antibiotikaresistens enn andre. I dette prosjektet ønsker vi å studere de molekylære egenskapene til Mtb isolater fra forskjellige geografiske områder, og bestemme de relative proporsjonene av Beijing stammen. Videre ønsker vi å karakterisere genetiske regioner hos forskjellige kliniske stammer, inklusive Beijing stammen, for å finne genetiske endringer som kan forklare hvorfor enkelte stammer er mer virulente og tilpasningsdyktige enn andre.

Vi har tilgang til et stort batteri av kliniske Mtb stammer fra Myanmar, Sør-Afrika og India. Disse stammene er blitt genotypet ved hjelp av spoligotyping og restriksjonsfragment analyse (RFLP). I tillegg har vi etablert en ny og mindre tidkrevende PCR-basert metode: mycobacterium-interspersed repetetive unit of variable number tandem repeat (MIRU-VNTR). Som en del av dette prosjektet har vi kartlagt frekvensen og sammensetningen av diverse Mtb familier og genotyper i Yangon, Myanmar, New Delhi, India og i 8 av 9 provinser i Sør-Afrika. Vi har påvist en høyere forekomst av multiresistente bakterier innenfor Beijing-familien i Yangon, Myanmar sammenlignet med EAI-familien. Vi har videre avdekket blandingsinfeksjoner med ulike Mtb stammer hos en rekke av pasientene fra Sør-Afrika. Et utvalg av stammene fra Yangon ble også analysert vha helgenom analyse (CGH). Dette arbeidet avdekket deleterte og ekstra gener/områder som var felles for mange av de mest utbredte stammene, Beijing inkludert. I tillegg viste disse resultatene et nærmere slektskap mellom to høyfrekvente stammer, ST1 og ST42. Mutasjonsanalyse av Mtb stammene fra New Delhi, India har også vist at stammer tilhørende CAS1_DELHI familien har en høyere frekvens av mutasjoner i gen som koder for resistens mot to førstelinje antibiotika, rifampicin og isoniazid enn non-CAS1_DELHI stammer. Vi har også avdekket en stille mutasjon spesifikk for medlemmer av CAS-familien.

Vi håper resultatene fra disse studiene kan gi ny og verdifull kunnskap med tanke på forebygging, tidlig diagnose og behandling av tuberkulose.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Phyu Sabai, Stavrum Ruth, Lwin Thandar, Svendsen Oyvind S, Ti Ti, Grewal Harleen M S
Predominance of Mycobacterium tuberculosis EAI and Beijing lineages in Yangon, Myanmar.
J Clin Microbiol 2008 Nov. Epub 2008 nov 26
PMID: 19036933

Mphahlele Matsie, Syre Heidi, Valvatne Håvard, Stavrum Ruth, Mannsåker Turid, Muthivhi Tshilidzi, Weyer Karin, Fourie P Bernard, Grewal Harleen M S
Pyrazinamide resistance among South African multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates.
J Clin Microbiol 2008 Oct;46(10):3459-64. Epub 2008 aug 27
PMID: 18753350

Stavrum Ruth, Valvatne Håvard, Bø Trond H, Jonassen Inge, Hinds Jason, Butcher Philip D, Grewal Harleen M S
Genomic diversity among Beijing and non-Beijing Mycobacterium tuberculosis isolates from Myanmar.
PLoS ONE 2008;3(4):e1973. Epub 2008 apr 9
PMID: 18398483

2 forskningspublikasjoner i 2008

Syre H, Mphahlele M, Valvatne H, Stavrum R, Mannsåker T, Muthivhi T, Weyer K, Fourie PB, and Grewal HMS
Is pyrazinamide resistance a problem among Mycobacterium tuberculosis isolates in South Africa?
The 3rd Annual Conference on Global Health and Vaccination Research, 30-31 October 2008, Bergen, Norge.

Stavrum Ruth, Øvreås Kristi, Mphahlele Matsie, Grewal Harleen M. S.
The use of MIRU-VNTR for the detection of mixed Mycobacterium tuberculosis infection
European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Spain, 19.-22. April, 2008, P1680

Forskerutdanning - dr.grad 911181

Mekanismer for ødemdannelse ved akutt inflammasjon - rollen til den ekstracellulære matrix

Prosjektansvarlig: **Øyvind Sverre Svendsen** (oysv@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Ødemdannelse ved akutt betennelse: bindevevets rolle

Hevelse (ødem) er et av de klassiske kjennetegn på betennelse. I vår forskningsgruppe er det beskrevet en tidligere ukjent ødemmekanisme, hvor bindevevet spiller en avgjørende rolle. Dette gir nye potensielle angrepspunkter for behandling av ødem.

Ved akutte sykdomstilstander og kirurgi ser vi ofte opphopning av vevsvæske i hud og organer. Dette gir utfordringer, både for å opprettholde væskebalansen og for å beholde normal organfunksjon.

Forklaringsmodellene for ødemutvikling tar ofte utgangspunkt i blodkarenes egenskaper. Vi sier gjerne at disse ”lekker” når pasientene utvikler ødem i forbindelse med skader og sykdommer. Imidlertid ble det ganske tidlig påpekt at dette ikke kunne gi den fullstendige forklaringen. Ved brannskader var ødemutviklingen så stor og rask, at det måtte finnes andre mekanismer. I vår forskningsgruppe klarte man på 80-tallet å påvise at bindevevet genererte et ”sug” ved brannskader, som sterkt bidrar til å trekke væske ut fra blodbanen. Senere har man påvist at denne ødemmekanismen også gjør seg gjeldene ved andre typer skader og sykdomstilstander. Det er også påvist molekylære mekanismer som kan forklare bindevevets rolle. Avgjørende for moduleringen av bindevevets over- eller undertrykk, er en type proteiner som finnes i cellemembranene, og som kalles integriner. Disse utgjør ”fortøynings-punkter” mellom bindevevsceller og vevet mellom cellene. Man tenker seg at vevet sveller opp og fylles med ødem, når disse fortøyningene blir slakke eller ryker.

Vi har mulighet til å studere integrinenes rolle i ødemutviklingen ved å bruke celler og dyremodeller. Samarbeidspartnere ved institutt for biomedisin har kartlagt det sist oppdagede av proteinene i integrin-familien (alfa11beta1 integrinet). De har også utviklet genetisk modifiserte mus som mangler dette integrinet. Fram til nylig har det eksistert lite kunnskap om dette proteinets funksjon. Vi har gjort forsøk som viser at bindevevet i disse musene reagerer forskjellig i forhold til bindevevet i vanlige mus, under inflammasjon. Cellestudier og dyrestudier utført ved vårt laboratorium tyder på at dette proteinet bidrar til å opprettholde normal væskebalanse over kapillærene. Vi gjør i disse dager supplerende undersøkelser, for å ferdigstille vårt manuskript der vi beskriver våre funn.

Det er tidligere gjort studier i vårt laboratorium som viser at insulin kan påvirke bindevevstrykket under inflammasjon. Vi tror at denne virkningen moduleres via integriner i bindevevet. Sammen med samarbeidspartnere i Sverige, har vi gjort celleforsøk og dyreforsøk som viser at alfavbeta3 integrinet er involvert i denne prosessen. Disse funnene er allerede publisert (se publikasjoner). Vi har også funnet at dette integrinet spiller en rolle for proteintransporten over blodkar i hjertet. Disse funnene er sammenfattet i et manuskript, som i disse dager ferdigstilles.

Lymfesystemet er avgjørende for å opprettholde den normale væskebalansen i bindevevet. På Yale universitet i USA jobber man med en dyremodell, som pga mangel på signalproteinene lymfotoxin alfa og beta, ikke utvikler lymfeknuter som normalt. Vi har vist at dette også gir seg utslag i endret væskebalanse. I samarbeid med forskere i USA, under ledelse av Prof. N Ruddle (Yale University), er våre funn beskrevet i et manuskript som i nåværende øyeblikk er under revisjon i et anerkjent medisinsk tidsskrift.

I samarbeid med doktorgradsstudent Carl Erik Markhus, har vi også studert væskebalanse og væskedynamikk i en musemodell som har medfødt lymfødem grunnet en genetisk modifikasjon. Resultatene fra disse studiene er nå klare, og det arbeides nå med å ferdigstille et manuskript der våre funn presenteres.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Svendsen Oyvind Sverre, Lidén Asa, Nedrebø Torbjørn, Rubin Kristofer, Reed Rolf K
Integrin alphavbeta3 acts downstream of insulin in normalization of interstitial fluid pressure in sepsis and in cell-mediated collagen gel contraction.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008 Aug;295(2):H555-60. Epub 2008 jun 13
PMID: 18552165

2 forskningspublikasjoner i 2008

Markhus CE, Karlsen TV, Svendsen ØS, Haiko P, Alitalo K, Wiig H.
Microcirculatory consequenses of impaired lymphatic drainage in a mouse model of primary lymphedema.
Journal of Vascular Research 45(suppl 2): 99, 2008. (Abstract)

Svendsen ØS, Mounzer R, Markhus CE, Ruddle NH, Wiig H
The role of lymphotoxin in regulation transcapillary fluid balance in mouse skin.
of Vascular Research 45(suppl 2): 99, 2008. (Abstract)

Forskerutdanning - dr.grad 911372

Novel methods for the diagnosis and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis

Prosjektansvarlig: **Heidi Syre** (heidi.syre@hotmail.com), Helse Fonna HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Nye diagnostiske tester for påvisning av Mycobacterium tuberculosis

Tuberkulose er en av de farligste infeksiøse sykdommer i verden. Tuberkulose rammer årlig 9 millioner mennesker, hvorav 2 millioner dør. Tradisjonelt stilles diagnosen ved hjelp av dyrkning av bakterien som forårsaker sykdommen, Mycobacterium tuberculosis, men dette er tidkrevende. Målet med prosjektet er å utvikle nye og hurtige diagnostiske tester for tuberkulose.

Tuberkulose er en svært smittsom sykdom som spres via luftsmitte. Til tross for omfattende tiltak for å begrense utbredelsen av tuberkulose, stiger antall syke i flere områder i verden. Tuberkulose er mest utbredt i Afrika, Asia og i land fra det tidligere Sovjetunionen, men også i den vestlige verden er tuberkulose et problem, blant annet grunnet økende innvandring. Diagnosen er vanskelig å stille. Tradisjonelt dyrker man spytt prøver, og det kan ta inntil 2 måneder før man har diagnosen og vet hvordan den skal behandles. I de siste tiårene er det utviklet molekylære hurtigtester for påvisning av tuberkulose. Disse testene krever høy kunnskap for å utføre og er dyre. De fleste land med høy forekomst av tuberkulose har ikke råd til disse hurtigtestene.

Vi har utviklet en ny, hurtig og billig test (CONRAS test) for påvisning av tuberkulose. CONRAS testen er basert på en biokjemisk test; nitrat reduksjons test. M. tuberculosis har et enzym, nitrate reductase, som reduserer nitrat til nitritt. De fleste andre mycobacterier mangler dette enzymet. I testen påviser man nitritt ved å tilsette 3 reagenser og det utvikles en rosa farge som indikerer positiv prøve. Dersom det ikke er M. tuberculosis i prøven, forblir prøven fargeløs. Testen er enkel å utføre og resultatet er lett å lese. Gjennomsnittlig tid for positiv prøve er 5 dager, hvor man både får en sikker diagnose og en test for antibiotika følsomhet. I studien har vi sammenlignet CONRAS testen med BACTEC 460TB, en automatisk dyrkningsmaskin som regnes som referansetesten innen påvisning og følsomhets testing av M. tuberculosis. CONRAS testen viser seg å være like god og hurtig som referanse testen for fire av fem 1.linje tuberkulostatika (rifampin, isoniazid, streptomycin og ethambutol). Vi mener CONRAS testen er et godt alternativ til den langt mer kostbare BACTEC 460TB maskinen i land med høy forekomst av tuberkulose og begrensede helsemidler.

Pyrazinamid er et viktig 1.linje tuberkulostatika, men brukes også ved residivbehandling av tuberkulose. Følsomhets testing for pyrazinamid er vanskelig å utføre da det kreves lav pH i mediet for aktivering av legemiddelet. M. tuberculosis vokser dårlig i medium med lav pH. Det utføres derfor sjelden følsomhetstesting av pyrazinamid og det er lite kunnskap om grad av pyrazinamid resistens blant M. tuberculosis stammer. Vi har derfor undersøkt 130 M. tuberculosis stammer fra Sør Afrika for pyrazinamid følsomhet. Sør Afrika har en svært høy forekomst av tuberkulose samt en stigende forekomst av stammer som er resistente mot 1. linje tuberkulostatika. Vi testet stammene ved hjelp av BACTEC 460TB, Waynes test (en biokjemisk test for påvisning av pyrazinamid resistens) samt sekvenserte pyrazinamid genet (pncA) for påvisning av mutasjoner som gir resistens. Studien viste at 52 % av de multiresistente stammene (stammer resistente mot minst rifampin og isoniazid) og 10 % av stammene som var følsomme for andre 1.linje tuberkulostatika var resistente mot pyrazinamid. Studien foreslår en revurdering av pyrazinamids rolle i tuberkulose behandlingen i Sør Afrika av pasienter som er smittet med multiresistente M. tuberculosis stammer.

I studiens siste fase ønsker vi å tilpasse CONRAS testen for resistens testing av pyrazinamid. I tillegg ønsker vi å se på vekstfremmende faktorer som kan stimulere bakterien til vekst i medium med lav pH. Den modifiserte CONRAS testen vil bli testet på 80 M. tuberculosis stammer og resultatene vil bli sammenlignet med resultater fra BACTEC 460TB. Vi håper at CONRAS testen gjør det mulig å bedre

kartlegge sykdomsutbredelse og grad av resistens i verden, samt gi den enkelte pasient mulighet til en mer individuelt tilpasset behandling enn det som er mulig i dag.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Mphahlele Matsie, Syre Heidi, Valvatne Håvard, Stavrum Ruth, Mannsåker Turid, Muthivhi Tshilidzi, Weyer Karin, Fourie P Bernard, Grewal Harleen M S
Pyrazinamide resistance among South African multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates.
J Clin Microbiol 2008 Oct;46(10):3459-64. Epub 2008 aug 27
PMID: 18753350

4 forskningspublikasjoner i 2008

H. Syre, A. C. Hesseling and H. M. S. Grewal
Advances in the laboratory diagnosis of tuberculosis.
In: Manual on TB, HIV and Lung Health; (editor) V.K. Arora. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi. 2008.

Syre H and Grewal HMS
Conventional and automatic detection of acid fast bacilli.
In: Manual on TB, HIV and Lung Health; (editor) V.K. Arora. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi. 2008.

Syre H, Phyu S, Sandven P, Bjorvatn B, Grewal HMS.
Rapid colorimetric method for identification and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis im liquid cultures
Posterdag ved Institutt for Biomedisin, 12. Juni 2008, Bergen, Norge, og Fagdag ved Gades Institutt, 14. mai 2008, Bergen, Norge.

Syre H, Mphahlele M, Valvatne H, Stavrum R, Mannsåker T, Muthivhi T, Weyer K, Fourie PB, and Grewal HMS
Is pyrazinamide resistance a problem among Mycobacterium tuberculosis isolates in South Africa?
The 3rd Annual Conference on Global Health and Vaccination Research, 30-31 October 2008, Bergen, Norge. Pris for beste poster (NOK 6000) tildelt Heidi Syre.

Forskerutdanning - dr.grad 911166

Brystkreft, ApoD og andre prognostiske faktorer - en klinisk, prognostisk og kvantitativ molekylærpatologisk studie.

Prosjektansvarlig: **Håvard Søiland** (soha@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Brystkreft hos kvinner – ny kunnskap om prognostiske faktorer

Brystkreft er den hyppigste kreftsykdom hos kvinner i den vestlige del av verden. Prognostiske og prediktive faktorer (eks.: svulstens størrelse, spredning til lymfeknuter i armhulen og svulstens hormonfølsomhet) brukes for å skreddersy behandlingen. Hormonfølsomme svulster kan hemmes med ulike anti-østrogene medikamenter, bl.a. tamoxifen.

I dette arbeidet har vi vurdert den prognostiske betydningen en bestemmelse av Apolipoprotein D og Androgen receptorinnholdet i brystkreftceller kan ha, og vi har inkludert kvinner med operabel brystkreftssykdom fra Rogaland og Hordaland med lang oppfølgingstid (opptil 22 år).

Apolipoprotein D (ApoD) er et glycoprotein tilhørende gruppen av lipocaliner, og dette proteinet beskytter trolig stressutsatte celler, inklusive kreftceller. I tillegg kan ApoD binde tamoxifen. Studien viser at pasienter over 70 år med spredning til lymfeknuter i armhulen, og som ikke hadde ApoD i svulsten, hadde en signifikant bedre prognose enn de med ApoD positive svulster. Postmenopausale brystkreftpasienter med hormonfølsomme svulster og spredning til lokale lymfeknuter var inkludert i en randomisert studie om effekt av tilleggsbehandling med tamoxifen. Man observerte ingen effekt av tamoxifen hos disse pasientene hvis svulsten også uttrykte ApoD. Proteiner som binder tamoxifen lokalt i kreftcellene ser ut til å spille en rolle for den kliniske effekten dette medikamentet har.

Androgen reseptorer (AR) finnes både i cytoplasma og i cellekjernen. AR er følsom for mannlige kjønnshormoner og virker hemmende på kreftceller — motsatt av østrogeners virkning på østrogen reseptor. Våre studier viser at AR uttrykkes svært heterogent i brystkjertelsvulster i motsetning til østrogen reseptor. Bare AR uttrykt i kreftcellenes cytoplasma gav uavhengig prognostisk tilleggsinformasjon om en bedre overlevelse for hos pasienter under 55 år. Flere studier trengs for å kunne forstå hvordan denne observasjonen kan brukes hos disse pasientene.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Søiland Håvard, Skaland Ivar, Janssen Emiel A M, Gudlaugsson Einar, Körner Hartwig, Varhaug Jan Erik, Søreide Jon Arne, Baak Jan P A
Comparison of apolipoprotein D determination methods in breast cancer.
Anticancer Res 2008 Mar-Apr;28(2B):1151-60.
PMID: 18505051

Søiland Håvard, Janssen Emiel, Kørner Hartwig, Varhaug Jan, Skaland Ivar, Gudlaugsson Einar, Baak Jan, Søreide Jon
Apolipoprotein D predicts adverse outcome in women >/=70 years with operable breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 2008 Mar. Epub 2008 mar 11
PMID: 18330697

Søiland Håvard, Skaland Ivar, Varhaug Jan Erik, Kørner Hartwig, Janssen Emiel Am, Gudlaugsson Einar, Baak Jan Pa, Søreide Jon Arne
Co-expression of estrogen receptor alpha and Apolipoprotein D in node positive operable breast cancer -- possible relevance for survival and effects of adjuvant tamoxifen in postmenopausal patients.
Acta Oncol 2008 Dec. Epub 2008 des 23
PMID: 19107621

Søiland Håvard, Skaland Ivar, van Diermen Bianca, Janssen Emiel A M, Körner Hartwig, Varhaug Jan Erik, Søreide Jon Arne, Baak Jan P A
Androgen receptor determination in breast cancer: a comparison of the dextran-coated charcoal method and quantitative immunohistochemical analysis.
Appl Immunohistochem Mol Morphol 2008;16(4):362-70.
PMID: 18528280

Søiland Håvard, Kørner Hartwig, Skaland Ivar, Janssen Emiel A M, Gudlaugsson Einar, Varhaug Jan Erik, Baak Jan P A, Søreide Jon Arne
Prognostic relevance of androgen receptor detection in operable breast cancer.
J Surg Oncol 2008;98(7):551-8.
PMID: 18937259

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Håvard Søiland
Apolipoprotein-D and Androgen Receptor in Operable Breast Cancer
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Jon Arne Søreide

Forskerutdanning - dr.grad 911161

Autoantistoffer ved paraneoplastisk nevrologisk sykdom

Prosjektansvarlig: **Cecilie Totland** (ctot@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Paraneoplastisk nevrologisk syndrom (PNS) opptrer som en fjerneffekt av kreft i ca 1 % av alle krefttilfeller. Pasienter med PNS uttrykker antistoff mot antigener i kreftsvulsten. Antistoffene benyttes som markører for tidlig kreftdiagnostisering. Å lete etter nye antistoffer er viktig for å kunne identifisere flere kreftpasienter tidlig.

Paraneoplastiske nevrologiske syndromer (PNS) oppstår som en fjerneeffekt av enkelte typer kreft, spesielt lunge-, eggstokk og brystkreft. Disse syndromene er sjeldne, men klinisk viktige, da pasienter med PNS danner antistoffer mot antigener i kreftsvulsten. Disse antistoffene gjenkjenner også proteiner i hjernen, noe som gir nevrologiske utslag. De nevrologiske symptomene oppstår gjerne før en kreftsvulst oppdages. Antistoffene benyttes derfor som tidlige markører for kreft og gir ofte indikasjoner på hvilken type kreft det gjelder.

Å lete etter nye paraneoplastiske antistoffer er viktig for å kunne oppdage flere krefttilfeller på et tidlig tidspunkt. Ved å screene et cerebellum cDNA bibliotek fra rotte mot serum fra pasienter med kreft og PNS ble det identifisert et antistoff mot et hittil uidentifisert protein, coiled-coil domain-containing protein 104 (CCDC104). Funksjonen til dette proteinet er ukjent, men bioinformatiske analyser har vist at dette proteinet er svært godt konservert blant mammalske dyr, og at det sannsynligvis finnes flere ulike isoformer av proteinet. Studier av proteinuttrykking viser at de ulike isoformene er uttrykt i en rekke vev, og at en 39 kDa variant av proteinet er spesielt uttrykt i hjernen og testes.

For å undersøke om dette antistoffet er assosiert med bestemte former for kreft har vi screenet serum fra pasienter med ulike former for kreft ved hjelp av en sensitiv radioimmuno-presipiteringsmetode. Resultatet viste at 0,8 % av pasientene med lungekreft, 0,4 % av pasientene med brystkreft og 0,5 % av pasientene med ovariekreft hadde antistoffer mot CCDC104. Videre viste studien at 10 % av pasientene med et annet paraneoplastisk antistoff, anti-Yo, også hadde antistoffer mot CCDC104. Dette tyder på at anti-CCDC104 er et potensielt nytt paraneoplastisk antistoff, muligens assosiert med anti-Yo. Artikkelen skal sendes inn for publikasjon i februar 2009

Vi planlegger å gjøre funksjonelle studies av CCDC104 blant annet ved hjelp av gjær 2-hybrid system.

I 2007 publiserte vi en artikkel om forskjell i antistoff aviditet mellom pasienter med to ulike paraneoplastiske antistoffer. Vi fant at antistoff aviditeten varierte innenfor en gruppe pasienter med samme antistoff, samt at de to ulike parneoplastiske antistoffene vi så på hadde ulik aviditet. Vi ønsker å utvide denne studien ved å se på aviditeten til flere paraneoplastiske antistoffer i et større pasientmateriale. Disse studiene som gjelder bruk av en radioimmuno-presipiteringsteknikk pågår og forventes ferdige i løpet av februar 2009. Vi vil også bruke en funksjonell metode ”BiaCore” til å undersøke aviditet. I den forbindelse har vi innledet samarbeid med professor Martinez ved Institutt for biomedisin.

Forskerutdanning - dr.grad 911371

Prospective study of endometrial cancer treatment in relation to molecular markers in curettage specimens

Prosjektansvarlig: **Jone Trovik** (jone.trovik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Markører for individuell behandling ved livmorkreft

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. Målet for prosjektet er å finne frem til markører i kreftvev fra livmorslimhinnen som kan danne grunnlag for individuelt tilpasset behandling.

Kreft i livmorslimhinnen er en av de vanligste underlivskreftformer hos kvinner og øker stadig. Den blir ofte diagnostisert i tidlig stadium fordi unormale blødninger, spesielt blødning etter overgangsalder, får kvinnen til å søke lege og da taes det prøve fra livmorhulen. En slik prøve; utskrapning, vil kunne bekrefte at det foreligger kreft. Er kreften kun påvist i selve livmoren blir den fjernet ved operasjon hvor man samtidig fjerner eggstokker og tar prøver fra lymfekjertlene i bekkenet for å lete etter spredning.

Ved tidlige stadier av kreftsykdommen blir 80-90 % kurert med en slik operasjon.
Har kreften allerede spredd seg utenfor livmoren, f.eks. til lymfekjertlene, er det uttrykk for mer aggressiv sykdom med dårligere prognose, dvs. det er større risiko for tilbakefall. Derfor velger man i denne situasjonen ofte å gi tilleggsbehandling med stråleterapi eller cellegift. Slik tilleggsbehandling gis også til en undergruppe av høyrisiko pasienter basert på histologisk type og grad selv om de har en svulst kun i livmoren.

Man vet ikke hva som er årsak til livmorslimhinnekreft men kjenner noen risikofaktorer som høy alder, manglende barnefødsler og overvekt. Vi ønsker å undersøke om det er faktorer i svulstvevet funnet ved utskrapningen før selve operasjon som kan identifisere de svulstene som er spesielt aggressive. Slike biomarkører er bl.a. hormonreseptorer (for kvinnelige kjønnshormon), ulike proteiner i cellen som er høyt uttrykt når cellene vokser og deler seg raskt (typisk for kreftceller) eller proteiner som vanligvis bremser celledeling og som kreftceller ofte har lite av.

Ved å samle og undersøke vevsprøver fra utskrapet hos kvinner med livmorslimhinnekreft, registrere funn ved operasjon, bl.a. lymfeknutespredning som forekommer hos ca 10 %, og så følge hvordan tilstanden utvikler seg hos den enkelte pasient, kan vi beregne om de ulike biomarkørene kan forutsi et godartet eller mer aggressivt forløp. Hvis man finner tydelige forskjeller kan det gi grunnlag for en mer spesifikk behandling for den enkelte pasient. Vi ser spesielt på om noen av markørene kan egne seg godt som en forundersøkelse av utskrapet for å avgjøre om noen av pasientene trygt kan opereres ved mindre spesialiserte enheter uten samme mulighet for lymfeknutefjernelse som ved et regionssykehus. Videre ser vi på om andre biomarkører viser overuttrykk av spesielle faktorer som er tilgjengelig for helt spesifikk behandling som f.eks. antiøstrogen ved østrogenresptorpositivet, Herceptin ved HER2 positive svulster, antiFGFR2 ved FGFR2positive svulster osv. Eventuelt kan pasienter med svulster som er i tidlig stadium, og derfor vanligvis ikke ville fått tilleggsbehandling, men som har svært aggressive biomarkører, likevel ha nytte av cellegift eller stråling.

På bakgrunn av dette har vi derfor startet denne prospektive internasjonale multisenterstudien der vi studerer biomarkører i utskrap i relasjon til forekomst av lymfeknutespredning, andre tumorbiologiske forhold og sykdomsforløp. 10 ulike sentra deltar, og materiale fra nesten 850 pasienter er nå inkludert og tilrettelagt for markøranalyser. Vi er i gang med å studere markører for aktivert PI3 Kinase signalveien og forandringer i hormonreseptorstatus i deler av materialet.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Dutt Amit, Salvesen Helga B, Chen Tzu-Hsiu, Ramos Alex H, Onofrio Robert C, Hatton Charlie, Nicoletti Richard, Winckler Wendy, Grewal Rupinder, Hanna Megan, Wyhs Nicolas, Ziaugra Liuda, Richter Daniel J, Trovik Jone, Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Fennell Tim, Cibulskis Kristian, Zody Michael C, Akslen Lars A, Gabriel Stacey, Wong Kwok-Kin, Sellers William R, Meyerson Matthew, Greulich Heidi
Drug-sensitive FGFR2 mutations in endometrial carcinoma.
Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Jun;105(25):8713-7. Epub 2008 jun 13
PMID: 18552176

1 forskningspublikasjon i 2008

Wik E, Trovik J, Iversen OE, Engelsen IB, Stefansson IM, Vestrheim LC, Haugland HK, Akslen LA, Salvesen HB
DNA ploidy is a stronger prognostic marker in primary investigation setting than a routine diagnostic setting for endometrial ca
Poster på Int Gyn Cancer Sosciety Congress 25-28.okt 2008 Bangkok

Forskerutdanning - dr.grad 911374

Clinical and molecular studies of mitochondrial DNA polymerase gamma (POLG) associated disease.

Prosjektansvarlig: **Charalampos Tzoulis** (tzou@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Studier av POLG assosiert sykdom

Mitokondriesykdommer er en stadig voksende gruppe arvelige tilstander som er assosiert med alvorlig sykdom og invaliditet og affiserer en betydelig andel av befolkningen. Våre forskningsprosjekter sikter mot å belyse de biologiske mekanismene som ligger bak mitokondriesykdom og, basert på dette, designe potensielle behandlingsmetoder.

Mitokondria er et nettverk av membranbundet strukturer som finnes i alle dyreceller. De er hovedkilden til biologisk energiproduksjon or er dermed vesentlig for liv og funksjon. Mitokondria inneholder sitt eget arvestoff (mtDNA), som koder for komponenter av cellens energiproduksjonsmaskineri. Selv om mitokondria har sin egen DNA, er de fult avhengig av cellenes hoved-DNA kilde, cellekjernen og disse to arvestoffene må samarbeide tett for å oppnå optimal cellefunksjon i kroppen.

Dysfunksjon i mitokondria kan føre til alvorlig sykdom. Det finnes 2 hovedkategorier mitokondriesykdom, en som er forårsaket av mutasjoner (arvestoffsendringer) i selve mtDNA og en som skyldes mutasjon i kjernegener involvert i mitokondriefunksjon. MtDNA mutasjoner er enten nyoppståtte eller nedarvet fra moren og inkluderer sykdommer som f.e: Leber's sykdom som gir synstap og MELAS syndrom som gir bl.a. muskel og hjernesykdom, hørselstap og sukkersyke. Kjernemitokondriesykdommer kan være arvet fra en eller begge foreldrene og har et mer variabel sykdomsbilde en mtDNA mutasjoner. Sykdomsspektrum varierer fra sendebuterende, mild muskelsykdom til alvorlig hjerne og leversykdom hos barn og tenåringer.

Vår gruppe har høy klinisk og forskningskompetanse innen mitokondriesykdom. Mitt hovedfokus er kjernemitokondriesykdom og spesielt den som hetter "Mitokondriell Spinocerebellær Ataksi og Epilepsi" (MSCAE). MSCAE skyldes mutasjoner i POLG1 gen og arves fra begge foreldrene, som er friske bærere av mutasjon. Vi og andre har vist at det er hovedsakelig to mutasjoner i POLG1 genet som kan gi MSCAE og vi har funnet at den kombinerte bærerfrekvens for disse to mutasjonene i Norge er 1:50. Dette gir en estimert MSCAE prevalens på 1:10.000.

Vår forskning består av kliniske studier av en stor pasientgruppe med MSCAE, molekylære studier av biologisk material fra pasientene og genetisk arbeid rettet mot å lage en dyremodell for sykdommen. Våre resultater hittil har vist bl.a. at MSCAE starter vanligvis i tenårene og er preget av bevegelseskoordinasjonsforstyrrelse, behandlingsresistent epilepsi, og lammelse av øyemusklene. Pasienter kan få leversvikt, spesielt når de får et bestemt epilepsi medikament. Forløpet er alltid gradvis tiltagende og mange får i tillegg akutte forverringsepisoder som kan vare i opp til flere måneder. Mange dør i løpet av slike episoder av epilepsi og/eller leversvikt.

For å studere sykdomsmekanismen, har vi brukt avansert "røntgen" teknologi som tillater hjernefunksjonsstudier og t.o.m. måling av forskjellige substanser. Vi har i tillegg utført vevsundersøkelser og avanserte molekylære analyser av vevsprøver og obduksjonsmaterial. Funnene våre viser at energisvikt i cellene ser ut til å spille en ganske sentral rolle i MSCAE og tillater å foreslå en modell for hvordan sykdommen oppstår og utvikler seg.

Samtidig med hovedfokuset i MSCAE har vi fullført andre prosjekter inklusivt påvisning av en ny mutasjon ved en type arvelig beinlammelse og en studie av hjerne magnet tomografi ("magnet røntgen", MR) egenskaper ved MELAS (en annen type mitokondriesykdom).
Vi driver innovativ og produktiv forskning innefor en relativt ny og stadig voksende bransje av nevrogenetikk: mitokondriemedisin. Vi er opptatt av både pasient behandling og forskning som kan gi

oss en bedre forståelse av disse tilstandene og potensielt føre til mer effektive behandlingsmetoder i framtiden.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Tzoulis Charalampos, Denora Paola S, Santorelli Filippo M, Bindoff Laurence A
Hereditary spastic paraplegia caused by the novel mutation 1047insC in the SPG7 gene.
J Neurol 2008 Aug;255(8):1142-4. Epub 2008 jun 23
PMID: 18563470

Engelsen Bernt A, Tzoulis Charalampos, Karlsen Bjørn, Lillebø Atle, Laegreid Liv M, Aasly Jan, Zeviani Massimo, Bindoff Laurence A
POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection.
Brain 2008 Mar;131(Pt 3):818-28. Epub 2008 jan 30
PMID: 18238797

Tzoulis Charalampos, Bindoff Laurence A
Melas associated with mutations in the polg1 gene.
Neurology 2008 Mar;70(13):1054; author reply 1054-5.
PMID: 18362288

Tzoulis Charalampos, Bindoff Laurence A
Serial Diffusion Imaging in a Case of Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes.
Stroke 2008 Dec. Epub 2008 des 18
PMID: 19095975

Forskerutdanning - dr.grad 911325

Maternal neurological disease as a risk factor for pregnancy, delivery and adverse perinatal outcome

Prosjektansvarlig: **Gyri Veiby** (gyri.veiby@hotmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Maternell epilepsi som risikofaktor for svangerskap, fødsel og utfall hos barnet

Nevrologisk sykdom hos mor kan innbære økt risiko for komplikasjoner under svangerskap og fødsel. Nevrologisk avdeling ved Haukeland Universitetssykehus har etablert en forskergruppe som ved hjelp nasjonale registre ønsker å kartlegge morbiditet under svangerskap ved ulike nevrologisk tilstander.

Epilepsi er den nevrologiske tilstand som hyppigst medfører indikasjon for bruk av medikamentell behandling under svangerskap. Tidligere studier har demonstrert økt risiko for fosterskade ved bruk av epilepsimedisin. I tillegg medfører sykdommen i seg selv risiko for svangerskapskomplikasjoner knyttet til epileptiske anfall. Ved svangerskap hos kvinner med epilepsi må alltid komplikasjoner knyttet opp mot diagnosen i hvert tilfelle nøye veies opp mot mulige komplikasjoner knyttet til medikamentell behandling.

Epilepsibehandling har endret seg betydelig siden man på 60-tallet beskrev fosterskader ved bruk av antiepileptika under svangerskap. I tillegg til stadig introduksjon av nye medikamenter, tilstreber man i Norge i dag færrest mulig antall medikamenter og lavest mulig terapeutisk dosering under svangerskap.
Vi vil med dette prosjektet undersøke aktuell risiko for komplikasjoner under svangerskap og fødsel, samt potensielle uønskede utfall for barnet i nyfødt perioden og småbarnsalder. Epidemiologisk studie av innsamlet materiale i nasjonale registre gir mulighet til å undersøke relativt store og representative grupper.

I løpet av 2007-2008 har vi analysert data ved Medisinsk fødselsregister fra perioden 1999-2005. På bakgrunn av dette materialet er det utarbeidet et vitenskapelig arbeid som inkluderer nærmere 3000 fødsler av kvinner med epilepsi. Dette unike materialet omfatter en uselektert populasjon av epilepsi-svangerskap, både med og uten eksponering av antiepileptisk medikasjon, samt mulighet til å sammenlikne risiko opp mot et kontrollmateriale som inkluderer alle fødsler i Norge i samme tidsperiode.

Våre analyser viser generelt en betydelig lavere risiko for fostermisdannelser hos kvinner med epilepsi sammenliknet med tidligere vitenskapelige rapporter. Vi fant signifikant økt risiko for medfødte misdannelser ved behandling med medikamentet valproat, men utover dette var frekvensen av alvorlige misdannelser lik resten av befolkningen. Svangerskap hos kvinner med epilepsi synes imidlertid å innebære økt risiko for svangerskapsforgiftning og vaginal blødning i siste del av svangerskapet. Vi fant også økt forekomst av barn med fødselsvekt og hodeomkrets utenfor nedre del av normalområdet.

Prosjektet har vært midlertidig utsatt i 2008 grunnet svangerskapspermisjon, men vi vil i 2009 starte opp analyser av materialet som er samlet inn i den norske Mor og Barn undersøkelsen. Vi vil undersøke hvordan epilepsi hos mor kan påvirke utvikling i barneår, spesielt mht potensielle senere effekter ved eksposisjon for epilepsimedisin under svangerskap.

Forskerutdanning - dr.grad 911254

Health related quality of life related to respiratory symptoms and COPD

Prosjektansvarlig: **Marianne Voll-Aanerud** (marianne.aanerud@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Helserelatert livskvalitet, astma og KOLS

Astma og KOLS er sykdommer svært mange lever med. Hvordan påvirkes livskvaliteten av disse sykdommene? Hva er avgjørende for livskvaliteten når man har en slik diagnose? Det er spørsmål som stipendiat Marianne Voll-Aanerud ved Lungeavdelingen stiller i sitt doktorgradsprosjekt.

I dette prosjektet er målet å studere sammenhengen mellom symptomer fra luftveiene, astma, KOLS og helserelatert livskvalitet. Livskvalitet er et mål på hvordan fysisk og mental helse påvirker graden av velbefinnende til enten en person eller en gruppe personer. Livskvalitet brukes både av helsepersonell og personer i helseadministrasjon når nye behandlingsmetoder skal evalueres, eller når det skal gjøres prioriteringer mellom forskjellige sykdomsgrupper i helsevesenet. For å kunne evaluere livskvalitet i spesielle sykdomsgrupper, er det viktig å ha bakgrunnskunnskap om hvordan målene på livskvalitet er i befolkningen forøvrig.

Vi vet av studier fra utlandet, at menn og kvinner skårer forskjellig på livskvalitetsspørreskjemaer. Utdanning og alder viser seg også å ha innvirkning på livskvaliteten. Derfor ville vi undersøke hvordan man skal ta hensyn til bakgrunnsvariabler som kjønn, alder, røykevaner, om man er utsatt for passiv røyk, kroppsmasseindex og høysnue har innvirkning på livskvalitetsskåren hos personer med astma i en generell befolkning.

Vi fant ut disse bakgrunnsvariablene påvirket livskvalitetsskåren mindre enn det å ha astma i seg selv, og at forskjellen mellom å justere for disse variablene, eller la det være, statistisk sett var liten. Videre ble det ikke funnet nevneverdig forskjell i livskvaliteten hos de som var utsatt for passiv røyk på arbeid eller i hjemmet sammenlignet med dem som ikke var utsatt for passiv røyk. Om lag 7 % av befolkningen i Hordaland har lungefunksjon som tilsier at de har diagnosen KOLS. KOLS er en sykdom som karakteriseres av vedvarende tranghet i luftveiene (påvises ved pusteprøve) og luftveissymptomer som hoste, slim i luftveiene og tungpust.

Vi ville undersøke om det var sammenheng med graden av tranghet i luftveiene, symptomer og livskvalitet hos KOLS-pasienter. Vi undersøkte personer med KOLS som var plukket fra et tilfeldig utvalg av befolkningen i Hordaland, og fant ut at symptomene hadde sterkere sammenheng med livskvalitet enn det lungefunksjonen hadde. Vi trodde da vi begynte at jo mer alvorlig KOLS målt ved pusteprøve, jo dårligere livskvalitet. Dette stemte for den fysiske delen av livskvalitetsskåren, men for den mentale var det faktisk omvendt, nemlig at den mentale livskvaliteten var bedre hos de med lavest lungefunksjon. Økende antall symptomer derimot, var knyttet til lav livskvalitet, både fysisk og psykisk. Prosjektet omfatter også en studie om livskvalitet, astma, og KOLS med tall fra en stor undersøkelse utført i en rekke land i Europa. Her er det målt blant annet lungefunksjon, registrert symptomer og livskvalitet. Målet med denne studien er å se om det er forskjell i livskvalitet og luftveissymptomer på tvers av kulturer. Resultatene blir trolig publisert i løpet av 2009.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Voll-Aanerud Marianne, Eagan Tomas M L, Wentzel-Larsen Tore, Gulsvik Amund, Bakke Per S
Respiratory symptoms, COPD severity, and health related quality of life in a general population sample.
Respir Med 2008 Mar;102(3):399-406. Epub 2007 des 3
PMID: 18061422

1 forskningspublikasjon i 2008

Voll-Aanerud M, Eagan TML, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke PS
Asthma and health-related quality of life - effect of adjusting for potential confounders
Clinical respiratory journal 2008

Forskerutdanning - dr.grad 911375

Kognitiv atferdsterapi ved behandling av angstforstyrrelser hos barn og ungdom.

Prosjektansvarlig: **Gro Janne Henningsen Wergeland** (gjwergeland@gmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Behandling av angstlidelser hos barn og ungdom

Angstlidelser er blant de vanligste psykiske plagene hos barn og unge. Behandling med kognitiv atferdsterapi på universitetsklinikker har vist god effekt, men virker behandlingen like godt i vanlige barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker? Behandlingsmetoden er nå under utprøving ved 7 barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker i Helse Vest.

Barn i Bergen undersøkelsen i 2007 viste at forekomsten av ulike angstlidelser var 3.4 % blant barn i aldersgruppen 8-10 år. Angsttilstander hos barn og unge kan føre til et betydelig funksjonstap på flere områder - det går ut over barnets fungering i familien, på skolen, med venner og på fritiden. Barn med angstlidelser har dårligere livskvalitet enn andre barn, presterer dårligere på skolen, har dårligere sosiale ferdigheter og fungerer dårligere i fritidsaktiviteter.

I motsetning til hva man trodde tidligere, vokser man ofte ikke av seg plagene. Mange angsttilstander som starter i barneårene vedvarer inn i voksen alder, og er forbundet med økt risiko for å utvikle sosial isolasjon, depresjoner og rusproblemer.

Metoden som nå er under utprøving heter Friends, og er opprinnelig utviklet i Australia. Den er en behandling for sosial angst, separasjonsangst og generalisert angst hos barn og unge i aldersgruppen 8-15 år. Den har vist gode resultater i universitetsmiljø i andre land, men er i liten grad prøvd ut i vanlige barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker.

Behandlingen kan gjennomføres som gruppe- eller individualterapi, og er tilpasset alderstrinnene 8-12 år og 12-15 år. Friends består av 10 ukentlige timer med to oppfølgingstimer etter 4 og 12 uker, og foreldrene deltar aktivt i behandlingen. Målet er å hjelpe barna og ungdommene med å fremme hensiktsmessige tanker og problemløsningsteknikker gjennom nye erfaringer, og å beherske ulike situasjoner i dagliglivet. Det gis hjemmeoppgaver mellom hver time der de må øve på ulike situasjoner de er redde for.

Pilotfasen for studien ble gjennomført i 2007, og fra mars 2008 startet hovedfasen. Innen mars 2010 håper vi å ha prøvd ut metoden på 200 barn og unge i helseregionen. Til nå har 80 barn og ungdom blitt inkludert i studien.

I tillegg til å vurdere effektiviteten av behandlingsmetoden, ønsker vi å undersøke om det er forskjeller i effekt hos dem som får individuelt rettet terapi og dem som får terapi i gruppe. Vi ønsker også å se på ulike forhold hos barnet og i familien som kan tenkes å påvirke behandlingsresultatet. Effekten av behandlingen vil bli undersøkt både ved behandlingens slutt og ett år etter avsluttet terapi.

Forskerutdanning - dr.grad 911316

Urininkontinens under svangerskap og etter fødsel

Prosjektansvarlig: **Stian Langeland Wesnes** (stian.langeland@isf.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Om man har fått nyoppstått urininkontinens under svangerskapet vil ikke prognosen for urininkontens etter svangerskapet bedres om man får utført keisersnitt.

Vi har sett på data fra Mor og Barn undersøkelsen: en spørreundersøkelse som sender ut spørreskjema til gravide kvinner i Norge. De som velger å bli med i studien får tilsendt totalt 6 spørreskjema fra begynnelsen av svangerskapet til barnet er 6 år. I denne studien har vi benyttet spørreskjema besvart i uke 15 og 30 i svangerskapet og 6 måneder etter fødsel. For å få et best mulig innblikk i hvordan svangerskapet påvirker urininkontinens, har vi valgt å kun se på førstegangsfødende kvinner som var kontinent før svangerskapet.

I vår nylig innsendte artikkel har vi sett på hvilken effekt urininkontinens under svangerskapet og forløsningsmetode spiller på hyppighet av urininkontinens 6 måneder etter svangerskapet.

31 % av førstegangsfødende kvinner som var kontinent før svangerskapet, var inkontinent 6 måneder etter fødsel. Det var en relativ risiko på 2.2 for urininkontinens 6 måneder etter fødsel om man var inkontinent under svangerskapet.

Relativ risiko for urininkontinens etter vaginal forløsning sammenlignet med keisersnitt var 3.2. Relativ risiko etter fødsel ved hjelp av vakuum eller tang var henholdsvis 3.3 og 3.5.

Relativ risiko for urininkontinens etter vaginal forløsning sammenlignet med keisersnitt var 3.2 om kvinnen var kontinent under svangerskapet, og 2.9 om hun var inkontinent. På bakgrunn av dette konkluderer vi med at sammenhengen mellom forløsningsmetode og urininkontinens ikke blir betydelig påvirket av om kvinnen har urininkontinens under svangerskapet. Urininkontinens under svangerskapet er dermed ikke noe argument for keisersnitt.

I vår neste delstudie vil vi undersøke hvilken effekt vektoppgang fra uke 0 – 15 av svangerskap, uke 15 – 30, uke 30 – fødsel, uke 0 i svangerskap til 6 måneder etter svangerskapet har på urininkontinens både under svangerskapet og 6 måneder etter svangerskapet.

Forskerutdanning - dr.grad 911315

Molecular profiling of human benign intracranial tumors

Prosjektansvarlig: **Mads Aarhus** (madj@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Meningiomer og vestibularisschwannomer er blant de hyppigste godartete hjernesvulstene. I dette forskningsprosjektet kartlegger vi de bakenforliggende molekylærbiologiske mekanismene. Målet er å avdekke gener med betydning for svulstenes dannelse, vekst og invasivitet.

Bakgrunn
Meningiomer og vestibularis-schwannomer (VS) utgjør til sammen ca 30 % av alle intrakraniale svulster. Svulstene er hovedsaklig benigne, men kan skape terapeutiske utfordringer grunnet deres anatomiske lokalisasjon. I de tilfellene der det er indikasjon for terapi, står valget mellom kirurgi eller bestråling. Ingen medikamentelle behandlingsalternativer finnes.

Meningiomer og VS utvikles fra hhv ”kapselceller” i spindelvevshinnen som kler sentralnervesystemet, og schwannske celler i likevektsnervens myelinlag. En lang rekke gener med mistenkt biologisk rolle er blitt foreslått.

I vårt forskningsprosjekt kartlegger vi meningiomer og VS ved hjelp av molekylærbiologiske teknikker som mikromatriser, komparativ genomisk hybridisering, real-time PCR og BSP-basert metyleringsstatus av enkeltgener.

Oppnådde resultater i 2008
Meningiomer: I mars 2008 publisert vi en artikkel vedrørende den totale genekspresjon og enkelte kandidatgener i Journal of Neuro-Oncology. Videre har vi foretatt tissue microarray (TMA) på 61 meningiomer av WHO grad I. TMA er er teknikk hvor vevssylindre stanses ut fra parafinblokker med biologisk materiale og plasseres i et regelmessig mønster på et objektglass. Deretter lages histologiske snitt som farges med immunhistokjemisk metode. På denne måten kan man undersøke svært mange prøver i samme forsøk, under identiske betingelser. Med denne metoden har vi kartlagt hvordan PTGS2-proteinet (tidligere COX2) er uttrykt i meningiomer, og relatert dette til mRNA ekspresjonen generert fra tidligere forsøk. Resultatene er sammenfattet i en artikkel som ble innsendt til vurdering i Neurosurgery i desember 2008.

Araknoidale cyster: Meningiomer utvikles fra araknoidale celler. Vi har derfor benyttet vevsprøver fra araknoidale cyster som kontrollvev i mikromatriseforsøkene. Det har imidlertid vært reist spørsmål om dette er et adekvat valg av kontrollvev. Vi har derfor undersøkt araknoidale cyster og prøver fra normal araknoidea med mRNA mikromatriseteknologi for å sammenligne disse vevenes genekspresjon. Dette arbeidet har resultert i to delprosjekter der resultatene snarlig er ferdig sammenfattet i to artikler. Den ene tar for seg gener relatert til cerebrospinalvæskeproduksjon i araknoidale cyster; den andre handler om den totale genekspresjonsprofilen.

Vestibularis-schwannomer: Vi har kartlagt den totale genekspresjonen til 25 VS og identifisert nye kandidatgener. Ved hjelp av Ingenuity Pathway Analysis har vi relatert disse genene til kjente biologiske signalveier, og dermed funnet nye interessante prosesser som kan være av betydning for utviklingen av VS. Delresultater ble presentert i et foredrag på Høstmøtet til Norsk kirurgisk forening. Planen er å ferdigstille dette prosjektet første halvår 2009.

Internasjonalt samarbeid: I samarbeid med Nevrokirurgisk avdeling ved Universitetssykehuset i Umeå, Sverige, har vi med SELDI-TOF massespektroskopi undersøkt proteinspektraene til beininvasive og nonivasive meningiomer. Vi har funnet flere spektra som skiller disse kategoriene. Dette kan spille en rolle for hvordan man skal følge opp pasientene og om man skal tilby tidlig strålebehandling ved invasive meningiomer. Resultatene er sammenfattet i en artikkel som ble sendt inn til Journal of Neuro-Oncology i desember 2008.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Aarhus Mads, Bruland Ove, Bredholt Geir, Lybaek Helle, Husebye Eystein S, Krossnes Bård K, Vedeler Christian, Wester Knut, Lund-Johansen Morten, Knappskog Per M
Microarray analysis reveals down-regulation of the tumour suppressor gene WWOX and up-regulation of the oncogene TYMS in intracranial sporadic meningiomas.
J Neurooncol 2008 Jul;88(3):251-9. Epub 2008 mar 26
PMID: 18365142

1 forskningspublikasjon i 2008

Aarhus M, Bruland O, Lund-Johansen M, Knappskog PM
Vestibularis-schwannomer – mikromatrisebasert studie av genekspresjon og biologiske signalveier
Foredrag, Høstmøtet, Norsk kirurgisk forening, Oslo, 24.10.08

Forskerutdanning - dr.grad 911165

Forekomst av n-3 fettsyrer i cellemembraner og risiko for plutselig hjertedød

Prosjektansvarlig: **Hildegunn Aarsetøy** (hildegunn.aarsetoey@lyse.net), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS).
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Omega-3 inntak og risiko for hjertestans.

Hvert år rammes ca. 5000 nordmenn av hjertestans, bare 10-20 % overlever. De senere års forskning har indikert at den kanskje viktigste effekten av å spise fisk/fiskeolje produkter er en redusert risiko for plutselig død. Vi ønsker derfor med vår studie å se nærmere på om omega-3 fra fisk kan ha noen innvirkning på risikoen for å bli rammet av hjertestans.

Gjennom forsøk på dyr har man kommet frem til at omega-3 sannsynligvis har en direkte effekt på hjertemuskelcellene slik at disse i forbindelse med et hjerteinfarkt, i mindre grad utløser de farlige hjerterytmeforstyrrelsene som gir opphav til hjertestans. Prof. W.S. Harris i USA har de senere år utviklet en metode som gjør det mulig å beregne hjertets fettsyreprofil basert på en enkel blodprøve. Denne metoden, som også benyttes i vårt prosjekt, baserer seg på at innholdet av omega-3 (EPA og DHA) i hjertemuskelcellene er svært likt det man finner i cellemembranen av sirkulerende røde blodceller. Innholdet av EPA og DHA angis som prosent av det totale fettsyreinnholdet i cellemembranen og benevnes omega-3 index.

I et pilotprosjekt hvor vi har analysert omega-3 index hos 460 pasienter primært innlagt med akutt koronar syndrom (ACS), har vi nylig påvist at det hos 10 infarkt pasienter med hjertestans (ventrikkelflimmer) i løpet av de første 6 timene etter symptom debut var en klart lavere omega-3 index enn hos pasienter som ikke ble rammet av hjertestans (Resuscitation 2008; 78: 258-64). I følge våre analyser vil 1 % økning av omega-3 index kunne redusere risikoen for hjertestans med hele 48 %. Dette er imidlertid et lite materiale, og funnet må derfor bekreftes i større studier før resultatet kan anvendes i den kliniske hverdag. For å bidra til en nærmere avklaring av sammenhengen mellom omega-3 innholdet i hjertet og risiko for hjertestans, er vi i ferd med å kartlegge omega-3 index hos 200 pasienter med hjertestans utenfor sykehus. Dette gjøres i et samarbeid med ambulansetjenesten i Rogaland ved at ambulanse- personalet tar en blodprøve under pågående gjenoppliving. Prøvetakning på stedet sikrer at prøven så godt som mulig reflekterer omega-3 nivået før hjertestansen oppstod, i tillegg til at vi også får blodprøve fra de som ikke innlegges (60-70%). Så langt er prøver fra 87 pasienter brakt inn til vårt laboratorium, disse ligger nå nedkjølt ved -70 C i påvente av analyse. For pasienter innlagt i sykehus er tillatelse til bruk av materialet innhentet fra pasienten selv eller fra pårørende. Arbeidet er også i gang med å informere pårørende til de som ikke overlevde. I tilfeller hvor pasienten selv eller pårørende ikke ønsker at materialet skal inngå i studien, vil dette i ettertid bli destruert.

Inklusjon av pasienter vil fortsette i 2009. Så gjenstår det å se, når resultatet foreligger i første halvdel av 2010, om den beskyttende effekten av omega-3 påvist i vårt pilotprosjekt kan bekreftes. I så tilfelle vil kostholdsråd til den generelle befolkningen kunne bidra til å redusere forekomsten av plutselig hjertedød.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Aarsetøy Hildegunn, Pönitz Volker, Nilsen Odd Bjarte, Grundt Heidi, Harris William S, Nilsen Dennis W T
Low levels of cellular omega-3 increase the risk of ventricular fibrillation during the acute ischaemic phase of a myocardial infarction.
Resuscitation 2008 Sep;78(3):258-64. Epub 2008 jun 16
PMID: 18556107

1 forskningspublikasjon i 2008

Hildegunn Aarsetoey, Volker Pönitz, Heidi Grundt, Harry Staines, William S. Harris, Dennis W.T. Nilsen.
(N-3) fatty acid content of red blood cells does not predict risk of future cardiovascular events following an ACS.
Journal of Nutrition, akseptert for publikasjon 28.des.2008

Forskerutdanning - dr.grad 911262

Livets grunnvilkår i medisinsk praksis

Prosjektansvarlig: **Margrethe Aase** (maggiaase@hotmail.com), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Ved hjelp av kvalitative intervju med hjartepasientar og kardiologar vil vi utforske deira forhold til livets grunnvilkår samt observere kva kommunikasjonen kring desse temaene seier om den medisinske fagkulturen i samfunnet vårt.

Det overordna målet med prosjektet er å vere med å auke forståinga og ivaretakinga av eksistensielle erfaringar hjå pasientar og legar i medisinske situasjonar der liv/død-aspektet i særleg grad er nærverande. For å få auge på moglege ivaretakande tiltak, vil vi rette søkjelyset mot grunnvilkår for menneskelivet, og korleis dei blir opplevd av høvesvis legar og pasientar. Vi vil også studere kommunikasjonen dei imellom for å kunne medverke til best mogelege samtalar kring desse temaene.

Prosjektet skal kaste lys over følgjande problemstillingar:

1. Korleis opplever og hanskast legar med eigen dødelegheit, sårbarheit, avhengigheit, eksistensiell einsemd og relasjonars skøyrheit i arbeid med alvorleg sjuke hjartepasientar?

2. Kva fortel samtalar mellom legar og alvorleg sjuke pasientar i forkant av høgrisiko medisinsk intervensjon om kulturen sitt forhold til dei nemnde grunnvilkåra og andre livsfenomen?

3. Korleis opplever og hanskast alvorleg sjuke pasientar med dødelegheit, sårbarheit, avhengigheit, eksistensiell einsemd og relasjonars skøyrheit?

For å styrke validiteten vil vi bruke ein kombinasjon av intervju og observasjon som ein strategi for metodetriangulering på datanivå. Artikkelen frå første delprosjekt er publisert og viser at legars sårbarheit kan vere knytta til ansvaret dei har i arbeidet med alvorleg sjuke pasientar, med moglegheit for feilvurderingar som kan få alvorlege konsekvensar. Fellesskap med gjensidig forståing og meiningsfylt yrkesutøving er element som kan vere til hjelp når ein skal takle sårbar ansvarlegheit og eksistensielle utfordringar som lege.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Aase M, Nordrehaug J E, Malterud K
"If you cannot tolerate that risk, you should never become a physician": a qualitative study about existential experiences among physicians.
J Med Ethics 2008 Nov;34(11):767-71.
PMID: 18974406

Forskerutdanning - postdoc 911273

Cancer thyroideae - molekylærbiologi og klinikk

Prosjektansvarlig: **Thomas Arnesen** (thomas.arnesen@mbi.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Nye proteiner involvert i celledød - mål for kreftbehandling

N-terminal acetylering er en vanlig modifisering av eukaryote proteiner. NATH-hARD1 var det første beskrevne humane N-terminal acetyltransferase komplekset og er funnet oppregulert i ulike krefttyper. NATH-hARD1 er viktig for overlevelse av kreftceller og vi arbeider nå med design av hemmere til mulig bruk i kreftbehandling.

Protein N-terminal (N-alpha) acetylering er en velkjent og vanlig modifisering av eukaryote proteiner. En slik modifisering vil kunne påvirke proteiners stabilitet, lokalisering og aktivitet. Imidlertid er de humane enzymene som katalyserer reaksjonen lite studerte. Vi har beskrevet det første humane komplekset med N-terminal acetyltransferase (NAT) aktivitet, NATH-hARD1 (Arnesen et al., Biochem J, 2005) og vist at komplekset er viktig for normal cellevekst og beskyttelse mot apoptose (Arnesen et al., Oncogene, 2006). hARD1 er den katalytiske subenheten i komplekset, men NATH trolig forankrer komplekset til ribosomer der proteinsyntesen foregår. NATH ble originalt funnet overuttrykt i papillære carcinomer relativt til non-tumour thyroidea vev (Fluge et al., Oncogene, 2002). Siden våre studier har vist at hemming av dette komplekset sensitiserer ulike kreftceller for cytostatikabehandling (Gromyko et al., unpublished), har vi nå igangsatt et samarbeid med eksterne forskere for å designe og syntetisere spesifikke hemmere for NATH-hARD1. Disse hemmerne er designet med utgangspunkt i nye data som viser substratspesifisiteten til NATH-hARD1 (Arnesen et al., Curr Cancer Drug Targets, 2008). Første generasjons hemmere er testet med middels resultat. Andre generasjons hemmere er designet og syntetisert og vil bli testet i 2009.

For å undersøke mekanismen for den induserte celledøden ved nedregulering av NATH-hARD1, har vi undersøkt nesten 1000 ulike proteiner i celler der komplekset er hemmet. Vi har i samarbeid med belgiske forskere funnet N-terminal acetyleringsstatus til alle disse proteinene i humane kreftceller og videre for første gang beskrevet cellulære substrater for NATH-hARD1 komplekset (Arnesen, Van Damme et al., submitted). Noen av disse substratene er koblet mot kreftrelaterte prosesser og blir for tiden undersøkt i detalj. Vi har også undersøkt de prosesser som skjer i cellene ved knockdown av NATH-hARD1 og funnet at både p53-avhengige og p53-uavhengige mekanismer er involvert i cellesylusarresten og celledøden som oppstår (Gromyko et al., unpublished).

I forhold til lavere organismer har menneskeceller trolig et mer komplekst system for å acetylere N-terminalen til proteiner. Vi har vist at det finnes enda en NAT i humane celler, hARD2, som ligner på og som kan ha en funksjon som komplementerer hARD1 (Arnesen et al., BMC Biochemistry, 2006). Videre har vi funnet at hARD1 både er i kompleks med NATH og enda en human homolog som vi har kalt NATH2 (Arnesen et al., submitted), altså er det trolig flere ulike proteiner og proteinkomplekser som utfører overlappende acetyleringsfunksjoner i humane celler relativt til mer primitive celler.

Videre har vi fortsatt våre studier av andre nye humane NAT enzymer og vist at også noen av disse, som de humane NatB og NatC kompleksene, har en signifikant betydning i regulering av cellevekst/apoptose (Starheim et al., Biochem J, 2008, Starheim et al., submitted).

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Starheim Kristian K, Arnesen Thomas, Gromyko Darina, Ryningen Anita, Varhaug Jan Erik, Lillehaug Johan R
Identification of the human N(alpha)-acetyltransferase complex B (hNatB): a complex important for cell-cycle progression.
Biochem J 2008 Oct;415(2):325-31.
PMID: 18570629

Arnesen Thomas, Thompson Paul R, Varhaug Jan Erik, Lillehaug Johan R
The protein acetyltransferase ARD1: a novel cancer drug target?

Curr Cancer Drug Targets 2008 Nov;8(7):545-53.
PMID: 18991565

7 forskningspublikasjoner i 2008

Gromyko D
hARD1 regulates growth and death of cancer cell lines
NAT-2008 International symposium. Bergen. Oral presentation

Starheim KK
The human NatB and NatC complexes.
NAT-2008 International symposium. Bergen. Oral presentation

Starheim KK, Gromyko D, Evjenth R, Ryningen A, Varhaug JE, Lillehaug JR, Arnesen T
The novel hNatB complex is important for cell cycle progression.
Bergen Conference on Cancer Research. Solstrand. Oral presentation

Polevoda B, Arnesen, T, Sherman F
N-terminal protein acetylation in yeast.
Yeast Genetics and Molecular Biology Meeting. Toronto. Poster presentation

Arnesen T, Van Damme P, Polevoda B, Helsens K, Evjenth R, Varhaug JE, Vandekerckhove J, Lillehaug J, Sherman F, Gevaert K
Protein N-a-acetylation analyzed by N-terminal COFRADIC.
Human Proteome (HUPO) World Congress. Amsterdam. Poster presentation

Arnesen T
The human NatA protein N-terminal acetyltransferase complex: important for cancer cell proliferation and evasion of apoptosis –
Bergen Conference on Cancer Research. Solstrand. Oral presentation

Arnesen T
Protein N-terminal acetyltransferases (NATs) in human cells.
NAT-2008 International symposium. Bergen. Oral presentation

Forskerutdanning - postdoc 911385

Phenotypic heterogeneity of human glucokinase (MODY2) mutations. Structure, function and regulatory mechanisms

Prosjektansvarlig: **Ingvild Aukrust** (Ingvild.aukrust@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Fenotypisk studie av diabetes-relaterte glukokinase mutasjoner

Glukokinase er et nøkkelenzym i leverens regulering av blodsukkernivået og i frisettingen av insulin fra betacellene i bukspyttkjertelen. Funksjonelle studier av det normale enzym og ulike mutante former som fører til en spesiell form av diabetes (MODY2) er et viktig grunnlag for å kunne gi disse pasientene den best mulige form for behandling.

Blodsukkernivået er nøye regulert for at viktige funksjoner i kroppen skal ivaretas og for at det ikke skal utvikles sykdom. Lever og bukspyttkjertel står sentralt i denne reguleringen hvor deres felles enzym glukokinase omdanner glukose til glukose-fosfat. Glukokinase er et nøkkelenzym i leverens regulering av blodsukkernivået (normalt 4-8 mmol/l) og i reguleringen av beta-cellenes frisetting av insulin (”glukose sensor funksjon”). Det meste av enzymet (95 %) finnes i leveren, hvor det står sentralt i lagringen av glykogen ved økt blodsukkernivå.

Mer enn 200 mutasjoner i glukokinase genet er kjent. Heterozygot inaktiverende mutasjoner resulterer oftest i en mild form av diabetes (MODY type 2 - Maturity-Onset Diabetes of the Young), mens homozygot inaktiverende mutasjoner fører til en mer alvorlig permanent neonatal form av diabetes. Aktiverende mutasjoner derimot fører til hyperinsulinisme og for lavt blodsukker. Molekylær-genetiske analyser er således grunnlaget for de aktuelle studier av mutasjoner i glukokinase genet. For å forstå de molekylære mekanismer for funksjonstapet ved de inaktiverende mutasjoner anvendes et bredt spekter av proteinkjemiske, biofysiske og cellebiologiske metoder. I det aktuelle prosjekt er det spesielt fokus på de mutasjoner hvor funksjonstapet kan være relatert til posttranslasjonelle modifikasjoner og cellulær ustabilitet av glukokinasen.

Når man studerer glukokinasen i laboratoriet (både det normale og mutante former), uttrykkes enzymet ofte i E. coli bakterier for å produsere det i store mengder, og deretter renses det ved spesifikke metoder. Når man videre studerer funksjonen til de mutante former ser man ofte at enzymaktiviteten er normal, til tross for at pasientene har diabetes. Dette har generert et behov for å lete etter andre forklaringer for tapet av funksjon. Proteiner som lages i kroppen får ofte endrete egenskaper ved en prosess som kalles post-translasjonelle modifiseringer. I mange tilfeller fører det til at det samme protein kan ha ulike funksjoner i cellen, alt etter behov. Bakterier bearbeider ikke proteiner på samme måte som humane celler, og derfor vil proteiner som er produsert i E. coli ikke gi et helt reelt bilde av hvordan proteinet fungerer hos mennesket. Vi publiserte i 2007 en artikkel i Journal of Biological Chemistry som viste at glukokinase i insulinproduserende celler blir modifisert ved at et lite protein, ubiquitin, festes (konjugeres) til glukokinase. En slik ubiquitin-merking er ofte et signal om at proteinet er uønsket eller skadet og må brytes ned av cellulære strukturer som kalles proteasomer. Ubiquitinering av glukokinase er nettopp et slikt signal for nedbrytning. Ubiquitin-merking kan også påvirke andre egenskaper ved proteinet. Vår studie viste også at glukokinase binder og aktiveres av frie ubiquitin-kjeder, noe som kan bety at ubiquitin kan være en fysiologisk aktivator for glukokinase.

En annen post-translasjonell modifisering av glukokinase som vi arbeider med er SUMOylering. SUMO (Small Ubiquitin-like MOdifier) er et lite protein som i struktur likner på ubiquitin, og som kan festes (konjugeres) til proteiner på samme måte som ubiquitin. I motsetning til ubiquitinering er ikke SUMOylering et signal om at proteinet skal brytes ned, men kan endre proteinets cellulære lokalisering, stabilitet og aktivitet. Ofte fører SUMOylering til at proteinet endrer hvilke partnere det interagerer med. Vi har nå vist at glukokinase også blir modifisert av SUMO, og vi ønsker videre å studere hvordan denne modifikasjonen påvirker glukokinasen i beta-cellen. Det er kjent at betacellen utsettes for et betydelig stress ved diabetes og at SUMOylering av proteiner ofte sees ved cellulært

stress. Det er derfor interessant for oss å studere om metabolsk stress i beta-celler fører til SUMOylering av glukokinase. I tillegg ønsker vi å undersøke hvordan lav/høy glukose kan påvirke SUMOylering av glukokinase, og hvorvidt SUMO kan virke som en fysiologisk aktivator av glukokinase, slik vi har vist for ubiquitin.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Molnes Janne, Bjørkhaug Lise, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R, Flatmark Torgeir
Catalytic activation of human glucokinase by substrate binding: residue contacts involved in the binding of D-glucose to the super-open form and conformational transitions.
FEBS J 2008 May;275(10):2467-81. Epub 2008 apr 7
PMID: 18397317

Sagen Jørn V, Bjørkhaug Lise, Molnes Janne, Raeder Helge, Grevle Louise, Søvik Oddmund, Molven Anders, Njølstad Pål R
Diagnostic screening of MODY2/GCK mutations in the Norwegian MODY Registry.
Pediatr Diabetes 2008 Oct;9(5):442-9. Epub 2008 apr 9
PMID: 18399931

Forskerutdanning - postdoc 911270

Systemiske inflammasjonsmarkører ved KOLS

Prosjektansvarlig: **Tomas Mikal Lind Eagan** (tomas.eagan@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Prosjektets hovedmål er å undersøke nye inflammasjonsmarkører ved kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), for å kartlegge potensielle patofysiologiske mekanismer. Prosjektet henter data fra studien BergenKOLS, som er en 3-årig oppfølging av 433 pasienter med KOLS og 233 kontrollpersoner uten KOLS. Studien er utgått fra Lungeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus.

BergenKOLS startet i 2006, og er nå i siste fase av datainnsamlingen. For dette prosjektet er data innsamlet ved inklusjon i 2006 og 2007 brukt. De to hovedspørsmålene har vært 1) om en undersøkt markør har vært assosiert med det å ha KOLS (høyere eller lavere hos pasienter med KOLS versus personer uten KOLS), og 2) om det innen KOLS gruppen er sykdomskarakteristika som er spesielt assosiert med nivået av gitte markører.

Vi har undersøkt markører assosiert med generell inflammasjon som C-reaktivt protein (CRP), tumor nekrose faktor (TNF) – aksen, som TNF-R1 og OPG, kjemokiner for forskjellige typer av hvite blodlegemer (NAP-2, MCP-4, og CXCL16), og markører involvert i naturlig immunitet som mannose-bindende lectin (MBL) og lipocalin-2. Selve ELISA analysene av inflammasjonsmarkørene er utført i samarbeid med forskningsgruppen til Dr Aukrust, Medisinsk Avdeling, Rikshospitalet.

Blant KOLS pasientene har vi undersøkt spesielt om lungefunksjon (FEV1), tendens til å ha hyppige, alvorlige eksaserbasjoner, kjent respirasjonssvikt (hypoksi) og tap av fett fri masse (kacheksi), var assosiert med høyere eller lavere nivåer av inflammasjonsmarkørene. Videre har vi sett på betydningen av samtidig annen sykdom hos pasienter med KOLS, som koronarsykdom og hypertensjon.

De første tre artiklene er under utarbeiding, og en artikkel er p.t. submitted.

Forskerutdanning - postdoc 911275

Calcium signalling in renal microvessels

Prosjektansvarlig: **Frank Helle** (frank.hansen@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Losartan behandling øker NO frisetning i nyren.

I en rottemodell for endotel-dysfunksjon (kardiovaskulær sykdom som også rammer mennesker) gir Losartan behandling gunstig effekt på nyrens funksjoner og struktur. Et hovedfunn i 2008 var at Losartan medierer denne effekten delvis gjennom økt NO frisetning i de minste blodkarene i nyren, arteriolene.

Endotelet som dekker innsiden av blodårene i kroppen har mange viktige funksjoner som regulerer blodsirkulasjonen. En av disse er frigjøring av hormonet nitrogenmonoksyd (NO), en biomolekylær gass som får blodårer til å utvide seg. I en tilstand kalt endotel dysfunksjon, mister endotelet evnen til å frigjøre NO. Dette kan gi alvorlige skader i blodkarnettet. For å studere skadevirkningene av denne tilstanden mer nøye, og for å finne mulige behandlingsstrategier, behandlet vi rotter med et stoff som simulerer virkningen av endotel dysfunksjon. Dette stoffet, L-NAME, inhiberer det enzymet som lager NO, og forårsaker dermed en tilstand som ligner den hos pasienter med endoteldysfunksjon.

A2-blokkeren Losartan er et preparat som hindrer hormonet angiotensin II til å binde seg til overflaten av blodkar. Denne effekten har vist seg å kunnse senke blodtrykket og redusere inflammasjons-betingete skader hos pasienter med høyt blodtrykk. I rotter med endotel-dysfunksjon fant vi at dette preparatet hadde en helbredende effekt på nyreskader, som var uavhengig av blodtrykket. Hos mennesker, derimot, har andre forskere vist at effekten på nyreskader er mye mindre. Vårt fokus har derfor vert å forklare hvordan Losartan bedrer nyrefunksjon hos gnagere, slik at samme effekt i fremtiden kan oppnås hos mennesket.

Vi fant at Losartan hos gnagere induserte NO frigjøring, som har en gunstig effekt på blodomløpet i nyren. Sammen med blokkeringen av hormonet angiotensin II, kan disse to faktorene forklare hvorfor Losartan har en så gunstig effekt på nyren etter endotel dysfunksjon.

I fremtidige eksperimenter ønsker vi å undersøke om NO frigjøring også blir indusert av Losartan behandling hos mennesker. Hvis mennesker ikke responderer på samme måte som rotter når det gjelder frigjøring av hormonet NO, kan dette forklare hvorfor Losartan har effekt hos rotter og ikke mennesker.

1 forskningspublikasjon i 2008

Boulos N, Helle F, Jouanneau C, Joutel A, Ronco P, Boffa JJ, Dussaule JC, Chatziantoniou C
Mice lacking Notch3 expression are deficient against hypertension-induced renal disease
FUNDAMENTAL & CLINICAL PHARMACOLOGY Volume: 22 Pages: 33-33 Supplement: Suppl. 1 Meeting Abstract: 157
Published: JUN 2008

Forskerutdanning - postdoc 911329

Development of viral vector technology to study the molecular mechanisms involved in malignant transformation

Prosjektansvarlig: **Peter Huszthy** (Peter.Huszthy@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Analyse av effekten av en onkolytisk herpesvektor i hjernesvulst xenografter

I 2008 har vi arbeidet med å gjøre ferdig to manuskripter som omhandler effektiviteten av G207, en multimutert omkolytisk herpesvektor i behandlingen av intrakranielle glioblastom xenografter i nakne rotter. Vi har studert effekten av direkte vektorinjeksjon i svulstene på tumorvolum og overlevelsestider av dyrene. I tillegg har vi kvantitert uttrykk av proliferasjonsmarkøren Ki-67, antall apoptoser, kartetthet og karareal, så vel som infiltrasjon av makrofager/mikroglia.

I denne studien (del 1), jf publisert artikkel i Clin Cancer Res, viste vi en viss anti-tumor effekt av G207 etter å ha gjennomført regelmessige MRI-analyser av tumorvolum og tatt opp overlevelsestider for vector-injiserte rotter versus saltvannsinjiserte kontrollrotter.

I 2008 har vi også gjort ferdig del 2 av denne studien. Del 2 ble sendt til tidsskriftet Neuro-Oncology i januar 2009. Resultatene belyser effekten av dette viruset mht. proliferasjon, apoptose, kartetthet/karareal og CD68-positive celler (makrofager/microglia; celler som er involvert i cellulaere immunresponser i hjernen). Det er gjort kvantitative sammenlikninger mht. disse parametrene mellom kontrollsvulster og vektorinjiserte svulster. Det er vist at i områder av svulsten der G207 har infisert tumorceller, har vi betydelig mindre tumorcelleproliferasjon, flere apoptoser, færre kar og flere inflammatoriske vertsceller. Dette peker på at dette viruset har betydelige svulsthemmende egenskaper.

I tillegg har vi lagt ned mye arbeid i å se på transplantasjon av humane glioblastom biopsisferoider i rotter som har full immunrespons og sammenliknet dette med den kjente modellen som anvender atymiske rotter. Rottene med fullt immunrespons er av den samme stammen, og de avles sammen regelmessig. Vi har arbeidet med å sammenlikne overlevelsestider og transplantasjonsrater og karakterisert hvilke cytokiner som kan settes i sammenheng med avstøtning versus toleranse i immunkompetente rotter. Dette prosjektet har to hovedmål: ett er å utvikle en ny modell for hjernesvulster, det annet er å belyse hvilke faktorer styrer toleranse versus avstøtning av svulster i hjernen. Dette arbeidet ferdigstilles i løpet av 2009.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Huszthy Peter C, Goplen Dorota, Thorsen Frits, Immervoll Heike, Wang Jian, Gutermann Anja, Miletic Hrvoje, Bjerkvig Rolf
Oncolytic herpes simplex virus type-1 therapy in a highly infiltrative animal model of human glioblastoma.
Clin Cancer Res 2008 Mar;14(5):1571-80.
PMID: 18316582

Forskerutdanning - postdoc 911330

Biomaterials: Clinical consequences of implant degradation

Prosjektansvarlig: **Paul Johan Høl** (paul.hol@odont.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Metallpartikler og biologisk respons fra ortopediske implantater

Hovedmålet med denne studien er å analysere og kvantifisere nedbrytningsprodukter i vev og blodprøver fra pasienter med forskjellige typer implantater, spesielt havarerte leddproteser, og om disse nedbrytningsproduktene har ført til biologiske reaksjoner, som for eksempel nedbrytning av bein (osteolyse), celledød og metallallergi.

I Norge blir det utført nær 100 000 ortopediske operasjoner hvert år, og i de fleste tilfellene blir en form for implantat brukt. I følge Nasjonalt register for leddproteser ble nær 12.000 leddproteser satt inn i 2005 og antallet er økende. Den utstrakte bruken av metallimplantater innen medisin fordrer at man overvåker forekomsten av både lokale vevsreaksjoner mer systemiske effekter av metaller, spesielt av typen hypersensitivitet. Spesielt er det uavklart om, og i hvilken grad, det forekommer ”indre allergi”, dvs. overømfintlighetsreaksjoner mot materialer hos f.eks. personer som er kontaktallergiske mot metaller. Vi undersøker derfor potensialet til en nyutviklet allergitest som utføres på pasientens blodprøve, kalt lymfocytt stimuleringstest med egenutviklede titanbaserte antigener.

Vi har de siste årene dokumentert serumnivåer av spormetaller fra implantater som brukes ved hoftebrudd. Glideskrue med bevegelige komponenter gir forhøyede serumnivåer av nikkel, krom og molybden inntil bruddet er tilhelet, men går så ned til ”normale” verdier. Det synes ikke å være risiko for systemiske, toksiske effekter, og således ikke indikasjon for fjerning av implantatet av slike årsaker. Vi har også undersøkt effekten av nærhet i lokalisasjon mellom titan- og stålimplantater. Det synes ikke å være økt risiko for korrosjon ved å kombinere implantater av stål og titan, hvilket kan få stor klinisk og økonomisk betydning.

Postdoktorprosjektets hovedstudie er å analysere og kvantifisere nedbrytningsprodukter i vevsprøver og blodprøver fra pasienter med havarerte proteser og bruddimplantater. Vi undersøker mulige kjemiske indikatorer som kan predikere ødeleggende nedbrytning av vevet rundt protesen. Studien ble vurdert og godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Vest-Norge, Sosial- og helsedirektoratet samt personvernombudet ved NSD. Det biologiske materialet vil inngå i en forskningsbiobank, som har hovedsete i Bergen.

Hittil har vi sett at store mengder slitasjepartikler blir frigjort fra disse ortopediske implantatene, ofte så mye at de misfarger og påvirker vevet lokalt, et fenomen som gjerne kalles metallose. Partiklene består både av polyetylen og ulike metaller (typisk krom, kobolt, titan, nikkel, molybden og zirkonium) og er i størrelsesorden 10 nanometer til 10 mikrometer. Fagocyttose av disse partiklene kan føre til en kaskade av hendelser som kan føre til tap av bein rundt implantatet, også kalt osteolyse. Dette kan i verste fall føre til løsning av implantatet og havari av det kunstige leddet. For å få et bedre statistisk grunnlag til å belyse hovedmålet med studien tar vi sikte på å samle inn prøver fra ca 90 pasienter. Vi håper målet blir nådd i 2009.

I en delstudie av prosjektet undersøker vi det toksikologiske og immunologiske potensialet til titanpartikler med nanostørrelse i cellekulturer. Disse nanopartiklene ligner nedbrytningsproduktene vi ofte ser rundt slitte leddproteser. Så langt har vi sett at nanopartiklene lett penetrerer cellemembraner og kan gi økt celledød. Vi undersøker også de fysikalsk-kjemiske egenskapene til nanopartiklene, slik som partikkelstørrelse, partikkelform, overflateladning og krystallografisk struktur, egenskaper som har stor betydning for den biologiske responsen. Anskaffelsen av et høyoppløslig ”live-imaging” optisk mikroskop (CytoViva) vil åpne nye muligheter for visualisering av celle-effekter som respons på nanopartikler.

Vi håper at resultatene fra disse studiene kan hjelpe kirurgen til å velge de biomaterialene som er best tilpasset pasienten, både ved første gangs innsetting og ved revisjon.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Vamanu Carmen Irina, Høl Paul Johan, Allouni Zouhir Ekeland, Elsayed Said, Gjerdet Nils Roar
Formation of potential titanium antigens based on protein binding to titanium dioxide nanoparticles.
Int J Nanomedicine 2008;3(1):69-74.
PMID: 18488417

Høl Paul Johan, Mølster Anders, Gjerdet Nils Roar
Should the galvanic combination of titanium and stainless steel surgical implants be avoided?
Injury 2008 Feb;39(2):161-9. Epub 2007 des 3
PMID: 18054018

Vamanu Carmen I, Cimpan Mihaela R, Høl Paul J, Sørnes Steinar, Lie Stein A, Gjerdet Nils R
Induction of cell death by TiO2 nanoparticles: studies on a human monoblastoid cell line.
Toxicol In Vitro 2008 Oct;22(7):1689-96. Epub 2008 jul 11
PMID: 18672048

Forskerutdanning - postdoc 911272

Fetal size and growth

Prosjektansvarlig: **Synnøve Lian Johnsen** (sljo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Fosterstørrelse og vekst

For å kunne overvåke fosterets utvikling trenger vi mest mulig konsis informasjon om svangerskapets alder og fosterets størrelse. Målsettingen med dette prosjektet er å kartlegge ulike sider ved fosterets vekstmønster og svangerskapslengde, samt å utvikle bedre diagnostiske metoder til klinisk bruk i svangerskapsomsorgen.

Svangerskapslengde

Vi har undersøkt hvordan fosterets størrelse i andre trimester virker inn på svangerskapslengden ved fødselen, og fant at friske fostre med langsom vekst har lengre svangerskap (opptil 10 dager) enn fostre med stor vekst. Til tross for lengre svangerskapsvarighet var fostre som var små i andre trimester også små ved fødselen.

Aldersbestemmelse av fosteret

Vi har sammenlignet norske referanseverdier for aldersbestemmelse av fosteret med tilsvarende referanseverdier utarbeidet hos to ulike etniske befolkningsgrupper i Kamerun, og fant at raseforskjellenes innflytelse på aldersbestemmelse er minimal og uten klinisk betydning i andre trimester. Vi fant også at mors høyde, vekt, alder og BMI har minimal innflytelse på fosterbiometri i andre trimester.

Tidlige svangerskapsdeterminanter for fostervekst og svangerskapslengde

Vi har de senere år gjennomført flere studier knyttet til fostervekst og fostersirkulasjon. Det viser seg at leverens sirkulasjon er relatert til sunn fostervekst, og at fosterets vekst er knyttet til svangerskapslengde. Vi planlegger nå en ny studie hvor hypotesen er at tiden fra konsepsjon til implantasjon er determinant for veksthastighet hos fosteret og svangerskapslengde og at slike effekter kan avspeiles i variasjon knyttet til embryonale og føtale strukturer, samt svangerskapslengde ved fødselen. Protokoll er under utarbeidelse.

Internasjonale standarder for fostervekst

Kvinneklinikken ved Haukeland Universitetssykehus har sagt seg villig til å delta i en multisenter studie for utvikling av internasjonale vekststandarder i svangerskapet. Studien er i regi av WHO og 15 ulike land skal delta. Man skal registrere fostervekst i populasjoner med god ernæring og ulik etnisk og geografisk bakgrunn og utarbeide et felles referanseverktøy for fostervekst og aldersbestemmelse. Formalia knyttet til denne studien er i løpet av 2008 kommet i orden og blitt godkjente, og vi håper å gå i gang med datainnsamling i 2009.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Johnsen Synnøve L, Wilsgaard Tom, Rasmussen Svein, Hanson Mark A, Godfrey Keith M, Kiserud Torvid
Fetal size in the second trimester is associated with the duration of pregnancy, small fetuses having longer pregnancies.
BMC Pregnancy Childbirth 2008;8():25. Epub 2008 jul 16
PMID: 18627638

Salpou Daniel, Kiserud Torvid, Rasmussen Svein, Johnsen Synnøve Lian
Fetal age assessment based on 2nd trimester ultrasound in Africa and the effect of ethnicity.
BMC Pregnancy Childbirth 2008;8():48. Epub 2008 okt 30
PMID: 18973673

Forskerutdanning - postdoc 911326

The Mechanisms Behind Lymphedema As Studied In Genetically Engineered Mice As Basis For Translation Into Therapy

Prosjektansvarlig: **Tine Veronica Karlsen** (tine.karlsen@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

I dette studiet benytter vi oss av 2 ulike musemodeller for primært lymfødem for å studere ulike aspekter av lymfatisk dysfunksjon.

I tillegg til å være en viktig del av immunapparatet er lymfesystemet av stor betydning for å opprettholde homeostase i vevet, ved å transportere vekk overflødig væske og proteiner. Ved lymfødem oppstår det en opphopning av proteinholdig væske i vevet forårsaket av en defekt i lymfesystemet. Dette er en lidelse som kan føre til stor grad av uførhet og det finnes per i dag ingen effektiv behandling. Studier av mekanismene som underligger lymfødem er derfor av stor interesse. Også kreftsvulster har et nettverk av lymfeårer, men årenes funksjonalitet og betydning av disse for utvikling av svulsten er uklar. Lymfesystemet er også en viktig spredningsvei for kreftceller, men hvorvidt denne prosessen involverer allerede eksisterende lymfeårer eller er avhengig av nydannelse av lymfeårer er under debatt.

Musemodellene vi benytter har blitt utviklet av våre samarbeidspartnere i Finland. Chy og K14-musene har hver sin spesifikke defekt i vekstfaktorreseptorsystemet VEGFR-3, som hos begge medfører mangelfull utvikling av lymfeårer i huden og påfølgende ødem i ekstremitetene. Vi har i et tidligere studie karakterisert fysiologiske konsekvenser av Chy genotypen og har nå en artikkel under sammenskriving som omhandler væskebalanse og væskedynamikk i K14-musene.

Et sentralt spørsmål ved lymfødem er i hvilken grad lymfetransporten fra vevet er påvirket. Vi er i sluttfasen i utviklingen av en ny, ikke-invasiv metode for kvantitering av lymfeflow ved bruk av optical imaging. Vi har validert en probe bestående av albumin i kombinasjon med en nær-infrarød fluoreserende markør, som injiseres enten i huden eller muskulært i musen. Forsvinning av probe fra dette depotet er et mål på lymfetransport. Ved bruk av denne metoden har vi vist at lymfetransporten er signifikant redusert i hud hos mus med lymfødem, mens den er intakt i muskel, et organ hvor lymfeårene er upåvirket. For å validere metoden ytterligere gjør vi nå forsøk hvor vi vil verifisere at vi kan måle endringer i lymfeflow som respons på henholdsvis betennelsesreaksjon og ved vasokonstriksjon.

For å studere betydningen av et intakt lymfesystem for utvikling og vekst av kreftsvulster har vi implantert ulike kreftcellelinjer i Chy-mus, som i tillegg til å ha et mangelfullt utviklet perifert lymfesystem, har en redusert evne til nydannelse av lymfeårer. Resultatene våre viser at det i to av svulsttypene er økt vekst i musene med defekte lymfeårer. Vi er også i gang med immunohistokjemisk karakterisering av de ulike svulsttypene, og preliminære resultater viser en tendens til endret angiogenese i svulster fra Chy musene. Ved hjelp av sentrifugeringsteknikk har vi samlet vevsvæske fra svulstene som senere skal analyseres for ulike vekstfaktorer og cytokiner. Vi har også etablert en musestamme som i tillegg til å ha defekte lymfeårer er immundefekte, noe som åpner for muligheten til å implantere og studere humane svulsttyper med et større metastatisk potensial. Melody Swartz's lab i Sveits fokuserer på immunsystemets rolle ved utvikling av ulike typer lymfødem og ved utvikling og vekst av kreftsvulster. Vi har opprettet et samarbeid med Swartz's lab for bl.a å lære mer om ulike metoder for kvantitering av lymfefunksjon.

3 forskningspublikasjoner i 2008

Olsen S, Karlsen TV, Markhus CE, Eikesdal HP, Gyenge CC, Wiig H and Rosengren B-I
Local production of fibrotic and proangiogenic cytokines in chronic inflammatory tissue.
Abstract. Acta Physiologica Sinica 2008; 60 (Suppl 1); 298

Markhus CE, Karlsen TV, Svendsen ØS, Haiko P, Alitalo K, Wiig H
Microcirculatory consequenses of impaired lymphatic drainage in a mouse model of primary lymphedema.

Journal of Vascular Research 45(suppl 2): 99, 2008. (Abstract)

Karlsen TV, Mc Cormack E, Mujic M, Gjertsen BT, Alitalo K and Wiig H.
Quantification of lymph flow in primary lymphedema mice using optical imaging.
Abstract. Acta Physiologica Sinica 2008; 60 (Suppl 1); 299

Forskerutdanning - postdoc 911384

Fosterets leversirkulasjon. Fordelingen av venøs og arteriell blodstrøm ved vekstforstyrrelser, foster anemi og tvilling-tvilling transfusjonssyndrom

Prosjektansvarlig: **Jørg Kessler** (joerg.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Blodsirkulasjon i leveren ved fostersykdom

Leveren er et sentralt metabolsk gjennom hele livet og mye tyder på at rammer for leverens funksjon allerede blir satt i fosterlivet. Vi ønsker derfor å studere dette organet ved forskjellige sykdomstilstander hos fosteret, sier Jørg Kessler ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus.

Vi arbeider med hypotesen at leveren er et sentralt metabolsk organ gjennom hele livet, påvirkes i fosterlivet og at faktorer hos mor, morkaken og det ufødte barnet setter rammer for funksjon senere i livet. Etter etablering av målemetoder og omfattende kartlegging av leversirkulasjonen hos friske fostre ønsker vi nå å studere dette organet ved klinisk betydningsfylle patologiske tilstander, både for å kartlegge sirkulasjonsendringer og muligens foreslå nye diagnostiske metoder.

Morkakesvikt og intrauterin veksthemning er forbundet med betydelig sykelighet og dødelighet etter fødsel. Siden behandling i mors liv ikke er mulig, er overvåkningen fokusert på å finne rett forløsningstidspunkt. I denne overvåkningen har man så langt konsentrert seg på morkaken, fosterets hjerte og hjerne, og i liten grad på fosterets største metabolske organ, leveren.

Vi har undersøkt 40 fostre med veksthemning med Doppler ultralyd og kartlagt leversirkulasjonen. Vi ønsket å se hvorvidt sirkulasjonsendringene sto i forhold til grad av morkakesvikt. Resultatene er nå under publisering, sier Kessler.

Høy fødselsvekt er en betydelig risikofaktor for fødselskomplikasjoner og utvikling av diabetes senere i livet. Ut fra leverens betydning for produksjon av vekstfaktorer er det naturlig å anta at ikke kun veksthemmete, men også fostre med hurtig vekst viser forandringer i leversirkulasjonen.

For å studere denne gruppen har vi fulgt 40 mødre som tidligere har født barn med fødselsvekt over 4200 gram med gjentatte ultralyd undersøkelser gjennom andre halvdel av svangerskapet, forteller Kessler. Også disse dataene er nå under publisering.

Vi planlegger også å studere leversirkulasjonen ved såkalt tvilling – tvilling transfusjonssyndrom, en sjelden, men alvorlig komplikasjon ved eneggede tvillingsvangerskap. Behandlingen er i dag sentralisert til få sentre i Europa og prosjektet bygger derfor på et samarbeid med universitetssykehuset i Hamburg.

Forskerutdanning - postdoc 911274

Intuition and mental health

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Norman** (elisabeth.norman@psysp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Intuisjon og mental helse

Prosjektet "Intuisjon og mental helse" har som målsetning å utvikle bedre metoder for å studere hvordan intuitive følelser styrer atferd og bedømmelser i hverdagslige situasjoner. Dette har betydning for vår forståelse av intuitive følelsers betydning i normal og patologisk kognisjon.

Intuitive følelser ligger i grenseområdet mellom det bevisste og det ubevisste. De oppleves bevisst, men antas å reflektere erfaring eller kunnskap som man ikke er bevisst i øyeblikket. Hvis intuitive følelser reflekterer ubevisst kognisjon, kan de være involvert i situasjoner der man ubevisst lærer komplekse sammenhenger, nemlig såkalt "implisitt læring". Dette er en form for læring som forekommer i situasjoner der mennesker foretar beslutninger eller bedømmelser på bakgrunn av kompleks informasjon.

I prosjektet "intuisjon og mental helse" har man i 2008 arbeidet med å utvikle laboratoriebaserte metoder som er bedre egnet enn eksisterende forskningsmetoder for å studere hvordan intuitive følelser styrer atferd og bedømmelser i klinisk relevante læringssituasjoner. Man har arbeidet med dette på tre ulike områder.

For det første har man arbeidet med å utvikle implisitte læringseksperiment der læringsmaterialet i størst mulig grad likner på situasjoner av sosial læring. En serie forskjellige eksperiment har blitt gjennomført der ulike former for stimuli har blitt brukt. De foreløpige resultatene tyder på at implisitt læring forekommer også for denne typen stimuli. Det vil arbeides videre med dette i 2009.

For det andre har man arbeidet videre med å utvikle målemetoder som kan brukes til å karglegge grader av bevissthet som ligger mellom det fullstendig bevisste og det fullstendig ubevisste. I to større eksperimentelle studier har man funnet at deltakere som har lært en kompleks regel styrt av en "kunstig grammatikk" har fleksibel kontroll over det de har lært, men uten at de viser detaljert bevissthet om denne grammatikken. Resultatene fra disse eksperimentene vil bli rapportert i en empirisk artikkel som vil sendes inn til et internasjonalt tidsskrift i 2009.

For det tredje har man gjennomført et teoretisk arbeid som handler om hvordan intuisjon kan studeres gjennom to etablerte metoder for å studere beslutningstaking, nemlig gjennom registrering av øyebevegelser i en laboratoriesituasjon (eye-tracking) og et online-verktøy for å registrere informasjonssøk i beslutningsatferd (Mouselab). Dette arbeidet er rapportert i et bokkapittel (Norman & Schulte-Mecklenbeck, submitted) som vil inngå i en internasjonal bok om metoder for å studere intuisjon (Glöckner & Witteman, 2009).

I tillegg til dette har det blitt sendt inn en teoretisk artikkel (Norman & Nielsen, submitted) som omhandler fenomenet klinisk intuisjon. Temaet har klar relevans for intuisjon i mental helse. I løpet av januar vil det sendes inn et manuskript som handler om likheter og forskjeller mellom intuisjon/"fringe consciousness" og det mer generelle fenomenet metakognisjon (Norman, Price, & Duff, in prep). Dette er et bokkapittel som vil inngå i en bok om metakognisjon (Efklides & Misailidi, 2009).

1 forskningspublikasjon i 2008

Price M, Norman E
Intuitive decisions on the fringes of consciousness: Are they conscious and does it matter?
Judgment and Decision Making, 3(1), 28-41

Forskerutdanning - postdoc 911383

Functional assessment of solid tumours and treatment strategies using MR imaging biomarkers

Prosjektansvarlig: **Cecilie Brekke Rygh** (cecilie.brekke@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Imaging av angiogenese i hjernesvulstar

Tidlegare studier ved Institutt for biomedisin har vist at hyperbar oksygenbehandling kan redusere tumorvekst i dyremodellar for brystkreft. Vi ville undersøke om hyberbar oksygenbehandling også har same effekt på glioblastom, og nytta MRI (magnetisk resonans imaging) for å detektere eventuell behandlingsrespons hos rotter med hjernesvulstar.

I denne studien vil vi sjå nærare på blodkara i hjernesvulstar vha MRI og dyremodellar. Ein tumor treng nyvekst av blodkar (angiogenese) for å vekse og grad av angiogenese kan seie noko om kor aggressiv tumoren er. Vi brukte ein ikkje-invasiv MR-metode som inneber at vi kan undersøke parametre som blodtilførsel, blodflow og permeabilitet i tumor før og etter behandling i same dyret. Avansert post-prossesering av MR-bileta vha ein farmakokinetisk modell gjer at vi kan kvantifisere desse parametra, noko som er viktig dersom ein skal sjå på ein eventuell effekt av behandling. Behandlingsrespons kan gi fysiologiske endringar før strukturelle endringar som tumorstorleik. Det er difor viktig å utvikle verktøy som kan gi oss fysiologisk status til tumor for å oppdage tidleg behandlingseffekt.

Immundefekte rotter (nude rats) med humane glioblastom vart delt inn i to grupper, der ei gruppe fekk hyperbar oksygenbehandling og ei gruppe fungerte som kontroll. Hypotesen er at hyperbar oksygenbehandling vil redusere angiogenesen i hjernesvulstane, og dermed redusere tumorveksten. Hjernesvulstane vart undersøkt ved hjelp av både fysiologisk og strukturell MRI før og etter behandling.

Denne studien har eit todelt mål, der det eine målet er å finne ein eventuell effekt på angiogenese og tumorvekst etter hyperbar oksygenbehandling. Det andre målet med studien er å utvikle eit godt verktøy for å kvantifisere ”fysiologisk status” som blodflow, permeabilitet og blodvolum v.h.a av ein ikkje-invasiv metode. Vi ønskjer å samanlikne MR-funna med histologiske funn for å verifisere metoden vi nyttar. Begge delmåla er av klinisk relevans. Pasientar med glioblastom har dårleg prognose og ei ny behandlingsform som kan forlenge forventa levetid er ønskeleg. Eit godt verktøy for å detektere og måle eventuell effekt av behandling er også viktig, både i utviklinga av nye behandlingsformer og for oppfølging av pasienten under og etter behandling.

Forskerutdanning - postdoc 911271

Mechanistic studies of SCHAD deficiency - a novel link between fatty acid oxidation and insulin secretion

Prosjektansvarlig: **Tone Sandal** (tone.sandal@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Ny sammenheng mellom fettsyrenedbryting og insulinsekresjon

Lavt blodsukker hos nyfødte kan være arvelig og skyldes da som oftest for høy utskillelse av insulin. Ved å karakterisere slike pasienter i Norge har man oppdaget at et gen involvert i fettsyrenedbrytning kan være årsak til tilstanden. Dette åpner for muligheten til å studere nye og ukjente mekanismer for insulinregulering, sier prosjektleder Tone Sandal.

Lavt blodsukker (hypoglykemi) hos nyfødte har mange årsaker, og kan også være en arvelig sykdom. Den vanligste forklaringen er da for høy utskillelse av insulin fra betacellene i bukspyttkjertelen, en tilstand som kalles hyperinsulinisme. Tidlig diagnose og korrekt behandling er kritisk for å unngå permanent hjerneskade hos barnet. På mange måter representerer arvelig hyperinsulinisme det motsatte av diabetes, hvor hovedsymptomet er for høyt blodsukker. Selv om hyperinsulinisme er en sjelden sykdom, kaster studier av denne tilstanden derfor lys over en folkesykdom med stadig økende forekomst.

Mutasjoner i fire ulike gener fører til hyperinsulinisme. En femte årsak har i de senere år blitt oppdaget av forskningsgrupper i London og Bergen: Man vet nå at også mutasjoner i genet for ”kortkjede 3-hydroksyacyl-CoA dehydrogenase” (SCHAD) kan forårsake sykdommen. Dette genet koder for et enzym som deltar i fettsyrenedbrytningen. Funnet peker i retning av en sammenheng mellom fettsyreomsetting og insulinregulering som ikke tidligere har vært kjent.

I dette prosjektet studerer Tone Sandal og medarbeidere underliggende mekanismer for hvordan SCHAD er involvert i insulinregulering. Hun fremstiller insulinproduserende celler med defekt i SCHAD-genet for å kunne lage en modell for situasjonen i pasientene. En av begrensningene til vanlige cellekulturer er at de ikke representerer et korrekt bilde av situasjonen i den levende organismen. Faktorer i cellens mikromiljø, cellens arkitektur og samspillet med andre celler er avgjørende for å opprettholde biologisk likevekt, og kan også være nødvendig for å gi tilstrekkelig insulinutskillelse Derfor har Sandal utviklet en betacellemodell hvor cellene får vokse i mikro-omgivelser som i størst mulig grad tilsvarer naturlige biologiske forhold. Dermed har hun oppnådd en klar forbedring av cellens evne til å skille ut insulin.

Parallelt etablerer Sandal en dyremodell for SCHAD-mangel ved å lage såkalte ”knock-out” mus. Her er SCHAD-genet ødelagt i beta-cellene, men intakt i andre celler. Dette innebærer et nært forskningssamarbeid mellom Universitetet i Bergen og Joslin Diabetes Center, Boston.
Sandal fremholder at prosjektet har potensial til å finne helt nye sammenhenger mellom insulinregulering og fettsyreomsettingen. Hun håper resultatene vil bidra til økt forståelse av mekanismene bak både hyperinsulinisme og diabetesutvikling.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Christesen Henrik B T, Tribble Nicholas D, Molven Anders, Siddiqui Juveria, Sandal Tone, Brusgaard Klaus, Ellard Sian, Njølstad Pål R, Alm Jan, Brock Jacobsen Bendt, Hussain Khalid, Gloyn Anna L
Activating glucokinase (GCK) mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation.
Eur J Endocrinol 2008 Jul;159(1):27-34. Epub 2008 mai 1
PMID: 18450771

4 forskningspublikasjoner i 2008

Sandal T, Søvik O, Njølstad PR, Molven A.

Utredning og behandling av medfødt hyperinsulinisme.
Pediatrisk Endokrinologi 2008; 22:37-43

Sandal T, Laborie LB, Eide SÅ, Brusgaard K, Christesen H, Søvik O, Njølstad PR, Molven A.
Congenital hyperinsulinism: Genetic etiology in the Norwegian population.
Abstract/Oral presentation at Posterdag; Gades-Biomedisin, Bergen 2008

Sandal T, Laborie LB, Eide SÅ, Brusgaard K, Christesen H, Søvik O, Njølstad PR, Molven A.
Congenital hyperinsulinism: Genetic etiology in the Norwegian population.
Abstract/Oral presentation at Gades Institute Fagdag, Bergen 2008

Sandal T, Laborie LB, Eide SÅ, Brusgaard K, Christesen H, Søvik O, Njølstad PR, Molven A.
Mutational screening of the ABCC8 and KCNJ11 genes in Norwegian patients with congenital hyperinsulinism of infancy.
Abstract presentation, EASD Meeting, Rome 2008

Forskerutdanning - postdoc 911381

Stress-related exposures, glucocorticoid receptor variants and risk of oral clefts.

Prosjektansvarlig: **Åse Sivertsen** (ase.sivertsen@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Årsaker til leppe- kjeve- ganespalte

Hvert år fødes 140 barn med Leppe- kjeve og ganespalte i Norge. Årsakene til denne misdannelsen er lite kjent. Forhold under svangerskapet kan være av betydning. Vi studerer om mødres stressnivå under svangerskapet og bruk av glucocorticoidholdige medikamenter kan ha betydning.

Prosjektet utgår fra det norske "Svangerskap Arv og Miljø"- (SAM) prosjektet der alle foreldre med nyfødte med LKG-spalte født i Norge fra 1996 til 2001 ble invitert til å delta. Oppslutningen om studien var høy, nær 90 % av alle inviterte cases og 85 % av kontrollene er inkludert. Vi har DNA fra de nyfødte og fra begge forldrene og detaljerte opplysninger om mødrenes helse og forhold under svangerskapet. - I flere land er folketroen at LKG-spalte kan bli påført fosteret dersom mor utsettes for store påkjenninger. Og det er gjort epidemiologiske undersøkelser som viser høyere forekomst av LKG spalte på Filippinene like etter truende vulkanutbrudd i landet. I dyreforsøk får mus og rotter unger med LKG spalte dersom den drektige hunrotten tidlig får tilført glucocorticosteroider.

I vår studie undersøker vi mødrenes bruk av glucocorticosteroid medikamenter, bla enkelte medikamenter mot astma og autoimmun sykdom. Vi følger indikatorer på høyt stressnivå, som dødsfall i nær familie og skillsmisse.

Gener som regulerer Glucocorticoid receptoren og glucocorticoidsteroider metabolismen blir undersøkt. Vi har valgt ut punkter (SNPs) på disse genene som undersøkes i detalj for å kanskje kunne påvise bestemte mønster hos barn med LKG spalte eller hos foreldrene. Prosjektet er et tverrfaglig samarbeid mellom epidemiologer, molekylærgenetikere, statistikere og klinikere i Bergen og ved NIEHS, Durhan, North Carolina, USA. Data fra den norske Mor-Barn undersøkelsen og fra Medisinsk Fødsels register blir vurdert studert i det samme prosjektet.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Sivertsen Ase, Wilcox Allen J, Skjaerven Rolv, Vindenes Hallvard Andreas, Abyholm Frank, Harville Emily, Lie Rolv Terje
Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives.
BMJ 2008 Feb;336(7641):432-4. Epub 2008 feb 4
PMID: 18250102

Sivertsen Ase, Wilcox Allen, Johnson Gunnar Espolin, Abyholm Frank, Vindenes Hallvard Andreas, Lie Rolv Terje
Prevalence of major anatomic variations in oral clefts.
Plast Reconstr Surg 2008 Feb;121(2):587-95.
PMID: 18300979

Forskerutdanning - postdoc 911327

Angiogenese og tumor-vaskulære interaksjoner ved endometriecancer

Prosjektansvarlig: **Ingunn Stefansson** (ingunn.stefansson@gades.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Hovedmålet for studien er å kartlegge molekylære mekanismer involvert i endometriecarcinogenesen, med hovedvekt på klinisk fenotype, angiogenese og muligheter for ny, målrettet behandling.

Bakgrunn
Kreft i livmorslimhinnen har vist en økende forekomst, særlig i den industrialiserte del av verden, og er i dag en av de hyppigste former for underlivskreft i Norge. Tidlig identifikasjon av høyrisiko pasienter er særlig viktig ved svulster begrenset til selve livmoren. Det vil gi mulighet for å tilpasse behandlingen individuelt, slik at denne blir mest mulig effektiv samtidig som overbehandling unngås.

Materialet
1. Retrospektiv serie (valideringsserie): Materialet består av om lag 300 kasus med endometriekarsinomer diagnostisert innenfor en 10 årsperiode (1981-1990). En har komplett oppfølging av serien som gjør det mulig å relatere funn til prognose. En har kartlagt en rekke histopatologiske parametre og sett at flere av disse parametrene indikerer dårligere prognose. Videre har en studert hvordan endringer i svulstenes ekspresjon av adhesjonsmarkører kan predikere svulstene evne til å invadere i omkringliggende vev og blodkar. Flere av disse var sterkt assosiert med redusert overlevelse. Nydannelse av blodkar (angiogenese) og lymfekar (lymfangiogenese) er kartlagt, og både høy kartetthet og lymfekartetthet predikerte dårligere prognose

2. Prospektiv serie (analyseserie): I 2001 etablerte man en vevsbiobank ved Kvinneklinikken, HUS, for innsamling av ferskt materiale fra gynekologiske cancertyper, deriblant endometriekarsinomer. En har til nå samlet inn materiale fra om lag 1300 pasienter, deriblant om lag 90 endometriecarsinomer. Vevsbiobanken legger grunnlaget for videre translasjonsforskning, og det er parallelt utviklet en lokal plattform for samarbeid mellom kliniske, parakliniske og basalforskningsmiljøer, samt internasjonale samarbeid. Søker har bidratt til kartlegging av histopatologiske variabler i materialet av endometriecancerpasienter som nå inngår i omfattende studier ved hjelp av nyere molekylære teknikker.

Man har foreløpig arbeidet innenfor 3 ulike deler av prosjektet:

1. Studier av ulike former for angiogenesemarkører med særlig vekt på vaskulær proliferasjon (VPI) og glomeruloid mikrovaskulær proliferasjon (GMP) i prospektiv endometrieserie (analyseserie). Funn herfra vil bli relatert til genaktiveringsprofil fremkommet i mRNA mikromatrisstudier av den prospektivt innsamlede serien av endometriekarsinomer. Microarray undersøkelser av mRNA ekspresjon i endometriekarsinomer vil relateres til en vaskulær fenotype, med særlig fokus på VPI og tilstedeværelse av glomeruloid microvaskulær proliferasjon (GMP), samt ulike histopatologiske variable og prognose. Kartlegging av GMP og VPI er nå i sluttfasen, og en vil bearbeide data videre.

2. Studier av tumorspredning via lymfekar eller blodkar. Vi har tidligere vist at karinvasjon ved endometriecancer er viktig for tumorspredning og er relatert til dårligere prognose. Imidlertid er det lite undersøkt om tumorceller spres hovedsakelig via lymfekar, blodkar eller begge. V i har kartlagt materialet fra den retrospektive serien på 286 endometriekarsinomer.Vi har gjort immunhistokjemisk undersøkelse med en selektiv lymfekarmarkør, D2-40, og relaterer funn herfra til ulike prognostiske variable og prognose. Dette arbeidet er akseptert for publisering i Histopathology.

3. Phospho- AKT ekspresjon og karmodning. Her har vi sett se på sammenhengen mellom Phospho- AKT ekspresjon og karmodning, og bruker kasus fra den retrosepktive serie som vi tidligere har karakterisert med hhv. høy og lav karmodning. Samarbeidsprosjekt med Institutt for biomedisin pågår.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Beroukhim Rameen, Sellers William R, Meyerson Matthew, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
HER-2/neu expression is associated with high tumor cell proliferation and aggressive phenotype in a population based patient series of endometrial carcinomas.
Int J Oncol 2008 Feb;32(2):307-16.
PMID: 18202752

Engelsen I B, Mannelqvist M, Stefansson I M, Carter S L, Beroukhim R, Øyan A M, Otte A P, Kalland K H, Akslen L A, Salvesen H B
Low BMI-1 expression is associated with an activated BMI-1-driven signature, vascular invasion, and hormone receptor loss in endometrial carcinoma.
Br J Cancer 2008 May;98(10):1662-9. Epub 2008 mai 13
PMID: 18475299

Dutt Amit, Salvesen Helga B, Chen Tzu-Hsiu, Ramos Alex H, Onofrio Robert C, Hatton Charlie, Nicoletti Richard, Winckler Wendy, Grewal Rupinder, Hanna Megan, Wyhs Nicolas, Ziaugra Liuda, Richter Daniel J, Trovik Jone, Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Fennell Tim, Cibulskis Kristian, Zody Michael C, Akslen Lars A, Gabriel Stacey, Wong Kwok-Kin, Sellers William R, Meyerson Matthew, Greulich Heidi
Drug-sensitive FGFR2 mutations in endometrial carcinoma.
Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Jun;105(25):8713-7. Epub 2008 jun 13
PMID: 18552176

Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
GATA3 expression in estrogen receptor alpha-negative endometrial carcinomas identifies aggressive tumors with high proliferation and poor patient survival.
Am J Obstet Gynecol 2008 Nov;199(5):543.e1-7. Epub 2008 jul 3
PMID: 18599012

Forskerutdanning - postdoc 911269

Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer

Prosjektansvarlig: **Anette Storstein** (astt@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Paraneoplastiske nevrologiske syndromer (PNS) er fjerneffekter av kreft som rammer nervesystemet og hvor bakgrunnen sannsynligvis er autoimmun. PNS er sjelden og rammer neppe mer enn ca 1 % av alle kreftpasienter. Tidlig påvisning og behandling av kreftsykdommen er sentralt for å stoppe nevronskaden og unngå nevrologiske senfølger.

Pasienter med PNS kan utvikle symptomer både fra det perifere og sentrale nervesystem, og ofte utvikles symptomene i kombinasjoner. Hos ca 70 % oppstår de nevrologiske symptomene i forkant av kreftsykdommen; hos ca 30 % er cancer allerede erkjent, og da foreligger det sannsynligvis en viss underdiagnostisering, i det symptomene lett kan tolkes som bivirkninger av onkologisk og/eller kirurgisk behandling, eller som uttrykk for metastaser. Ca halvparten av pasientene med PNS har påvisbare antistoffer mot nervevev i blod og spinalvæske (nevronantistoffer). I denne studien har vi analysert serum fra 554 pasienter med kreft og nevrologiske symptomer, med henblikk på seks forskjellige antistoffer. Det er brukt tre forskjellige analysemetoder, hvorav den mest sensitive er tilpasset denne problemstillingen i vårt laboratorium. Pasientene er plukket ut fra et totalmateriale på nærmere 5000 sera som er blitt sendt til Nevrologisk forskningslaboratorium for analyse av nevroantistoffer. Alle kliniske data foreligger og materialet analyseres nå for publikasjoner, både med henblikk på spesielle kliniske subtyper og med henblikk på sensitivitet og spesifisitet av de etablerte analysemetodene.

Resultatene viser at forekomst av nevronantistoffer er langt mer heterogen enn først antatt. Krefttyper hvor PNS tidligere har blitt anslått til å være uvanlig viser seg likevel å være assosiert med disse syndromene. I tillegg ser vi at symptomene ofte blir feiltolket - spesielt gjelder dette de syndromene som er blitt karakterisert de siste årene, og i særdeleshet syndromer som rammer det perifere nervesystem - mens syndromer med en mer akutt debut, dramatiske sentralnervøse symptomer og klassisk klinikk oftest blir raskt diagnostisert. Ut fra dette er vi nå i gang med en substudie av tidsforløp og patient's - doctor's delay ved de ulike syndromene og evaluering av diagnostisk utredning, og vil involvere disse problemstillingene i et nytt doktorgradsprosjekt.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Thuy-Tien H, Haugen M, Aarseth J, Storstein A, Vedeler C A
Proteasome antibodies in patients with cancer or multiple sclerosis.
Scand J Immunol 2008 Apr;67(4):400-3. Epub 2008 feb 2
PMID: 18266796

Forskerutdanning - postdoc 911185

Hypertensjon og koronar aterosklerose

Prosjektansvarlig: **Eva Marianne Staal** (slea@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Høyt blodtrykk er en viktig risiko faktor for hjerte- og karsykdommer. Men hvordan høyt blodtrykk påvirker utvikling og prognose av forsnevringer i hjertets blodårer hos pasienter med brystsmerter (stabil angina pectoris) er ikke kartlagt og dette prosjektet vil søke å belyse dette nærmere.

Brystsmerter ved anstrengelse kan være et tegn på at det er forsnevringer i pulsårene som forsyner hjerte med blod. I hvile er blodforsyningen ofte tilstrekkelig til tross for at blodårene er forsnevret. Men når pasienter anstrenger seg og hjerte trenger mer surstoff til arbeidet, oppstår surstoffmangel og dermed brystsmerter. I medisinsk fagspråk heter det stabil angina pectoris.

Forsnevringene i blodårene består av avleiringen av blant annet fett og kalk, populært ofte kalt åreforkalkning, eller aterosklerose på medisinsk fagspråk. Det er velkjent at risikofaktorer for aterosklerose og dermed angina pectoris er blant annet mannlig kjønn, røyking, forhøyet kolesterol, sukkersyke, familiebelastning og høyt blodtrykk. Men hvordan høyt blodtrykk påvirker utvikling og prognose av arteriosklerose i hjertets pulsårer hos pasienter med stabilt angina pectoris er ikke kartlagt. Dette forskningsprosjektet vil fokusere på sammenhengen mellom høyt blodtrykk og aterosklerose i hjertets pulsårer.

Fra 2002 er informasjon om alle kliniske og angiografiske funn hos pasienter henvist til hjertekateterisering (kontrastundersøkelse av hjertets blodårer) lagret i en database på Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Analyse av alle pasienter som gjennomgikk en hjertekateterisering i 2003 på grunn av stabil angina pectoris viser at halvparten av pasientene har selvrapportert høyt blodtrykk. I tillegg er det påfallende at det er en tydelig kjønnsforskjell. Hos 82 % av mannlige pasienter kan det påvises en eller flere forsnevringer i kranspulsårene i motsetning til hos 54 % av kvinnelige pasienter. Vi undersøkte hvilket blodtrykksmål har størst betydning for til stede værelse av innsnevringer i blodårene. Det viser seg at fraksjonert pulstrykk, det betyr høyeste (= systolisk) minus laveste (=diastoliske) blodtrykk delt med middeltrykk, er en uavhengig risikofaktor for tilstedeværelse og utbredelse av sykdom i kransårene.

I forskningsprosjektet vil også alle kontrastundersøkelser av hjertets blodårer bli reanalysert med et spesielt karanalyseprogram hvor også utbredelse av aterosklerose i kartreet kan studeres mer detaljert enn det som gjøres rutinemessig ved sykehus i dag. Dette vil bli gjort for å vurdere om pasienter med høyt blodtrykk har en annen aterosklerose profil i hjertet enn pasienter med normalt blodtrykk. Det jobbes med å søke midler til å skaffe denne programvaren.
Pasientene som inngår i prosjektet vil bli fulgt opp i 5 år med tanke på hjerte- og karhendelser (slag, hjerteinfarkt, kardiovaskulær død) gjennom det regionale Hjerte-kar-slag registeret-Helseregion Vest. Dette for å bedømme hva slags prognostisk betydning høyt blodtrykk har i denne pasientgruppen.

Det er påvist i dyreeksperimentelle undersøkelser at høyt blodtrykk er årsak til at de minste blodårene i hjertet, som forsyner de separate hjertemuskelcellene med blod, blir ødelagt. Muskelcellene blir erstattet av bindevev og hjertemuskelen blir stivere. Disse små blodårene, kapillærer i medisinsk fagspråk, kan ikke undersøkes med en røntgenkontrastundersøkelse. Det er mulig at pasienter med høyt blodtrykk som plages med brystsmerter uten at det påvises betydningsfulle innsnevringer i de store kranspulsårer i hjertet har forandringer i kapillærene og har en økt andel bindevev i hjertemuskelen sammenlignet med friske personer. Det jobbes med å søke midler til å undersøke dette nærmere med magnettomografisk undersøkelse (MRI).

1 forskningspublikasjon i 2008

Staal EM; Nygård OK; Omvik P; Gerdts E
Fractional pulse pressure is associated with presence and severity of coronary artery disease
European Heart Journal (2008) 29 (Abstract Supplement), 756

Forskerutdanning - postdoc 911380

Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn

Prosjektansvarlig: **Bjørn Egil Vikse** (bjorn.vikse@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Vi har i 2008 publisert to større studier. I den første studien påviste vi at kvinner som hadde hatt svangerskapsforgiftning hadde 4-5 ganger økt risiko for senere å utvikle terminal nyresvikt. I den andre studien påvist vi at personer med lav fødselsvekt hadde 60 % økt risiko for å utvikle terminal nyresvikt ila de første 38 leveår.

Studie 1
Vi publiserte i august 2008 en studie i New England Journal of Medicine som viste at kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning hadde betydelig økt risiko for å senere utvikle terminal nyresvikt. Vi hadde tidligere påvist at kvinner som har svangerskapsforgiftning i sitt første svangerskap virket å ha betydelig økt risiko for å senere utvikle nyresykdom men ingen studier hadde undersøkt om svangerskapsforgiftning var en risikofaktor for å utvikle terminal nyresvikt (dvs. nyresvikt som nødvendiggjør kronisk dialysebehandling eller nyretransplantasjon).

I denne studien kombinerte vi data fra Medisinsk fødselsregister, Norsk Nyresviktregister og Dødsårsaksregisteret. Norsk Nyresviktregister har registrert alle personer i Norge med terminal nyresvikt siden 1980.

Vi kunne i studien inkludere 570.000 kvinner som fødte sitt førstefødte barn i Norge mellom 1967 og 1991 og dermed ble registrert i Medisinsk Fødselsregister. Vi koblet data for disse kvinnene med data fra Nyresviktregisteret med tanke på å undersøke om svangerskapsforgiftning var assosiert med økt risiko for å utvikle terminal nyresvikt. I løpet av oppfølgningstiden fant vi at 477 av disse 570.000 kvinnene utviklet terminal nyresvikt. Kvinner som hadde hatt svangerskapsforgiftning hadde 4-5 ganger økt risiko for terminal nyresvikt i løpet av oppfølgningsperioden på opptil 38 år sammenliknet med kvinner som ikke hadde hatt svangerskapsforgiftning. Risikoen var enda høyere om kvinnene samtidig fødte barn med lav fødselsvekt eller hadde kort svangerskapsvarighet.

Studie 2
En rekke studier hadde vist at det kunne være en viktig sammenheng mellom lav fødselsvekt og nyresykdom i voksen alder, men ingen befolkningsbaserte oppfølgingsstudier hadde undersøkt dette.

I januar 2008 publiserte vi i Journal of the American Society of Nephrology (impact factor 7,3) en studie hvor vi fulgte opp alle barn født i Norge siden 1967 med tanke på utvikling av terminal nyresvikt. Dette var mulig ved å koble data fra Medisinsk Fødselsregister og Norsk Nyresviktregister. Vi fant at barn med lav fødselsvekt hadde 60% økt risiko for å utvikle nyresvikt i løpet av de første 38 leveår.

Videre studier
Jeg startet i 50 % postdoktorstilling finansiert av Samarbeidsorganet Helse Vest i september 2008. I tillegg til arbeidet med ferdigstilling og publisering av de to studiene nevnt over har jeg vært opptatt med planlegging av videre studier. Jeg er også hovedveileder for dr Miriam Sandvik som skal ta doktorgraden på videre studier av sammenhengen mellom svangerskapsforgiftning og senere risiko for nyresvikt og hjerte-kar sykdom. Vi er nå svært godt i gang med en studie av om svangerskapskomplikasjoner er assosiert med økt risiko for senere nyresvikt eller hjerte-kar død hos kvinner med diabetes i svangerskapet. Vi har i 2008 sendt inn søknader til REK, NSD og ShDIR om tillatelse til studier av følgende problemstillinger:

1. Har kvinner med svangerskapsforgiftning økt risiko for å ha mikroalbuminuri (eggehvite i urinen – registrert i HUNT) etter svangerskapet sammenliknet med kvinner som ikke har hatt svangerskapsforgiftning?

2. Har kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning mer endotel dysfunksjon og lettgradig nyreskade enn kvinner som ikke har hatt svangerskapsforgiftning?
3. Har kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning økt risiko for senere utvikling av hjerte-kar sykdom?
4. Er antall barn en får i løpet av livet assosiert med risikoen for å utvikle terminal nyresvikt?

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Vikse Bjørn Egil, Irgens Lorentz M, Leivestad Torbjørn, Hallan Stein, Iversen Bjarne M
Low birth weight increases risk for end-stage renal disease.
J Am Soc Nephrol 2008 Jan;19(1):151-7. Epub 2007 des 5
PMID: 18057216

Vikse Bjørn Egil, Irgens Lorentz M, Leivestad Torbjørn, Skjaerven Rolv, Iversen Bjarne M
Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease.
N Engl J Med 2008 Aug;359(8):800-9.
PMID: 18716297

Hallan Stein Ivar, Vikse Bjørn Egil
Relationship between chronic kidney disease prevalence and end-stage renal disease risk.
Curr Opin Nephrol Hypertens 2008 May;17(3):286-91.
PMID: 18408480

1 forskningspublikasjon i 2008

Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjærven R, Iversen BM
A woman's total number of pregnancies and subsequent risk of ESRD
Journal of the American Society of Nephrology, Abstract issue November 2008

Forskerutdanning - postdoc 911382

Separate gene and protein expression profiling of the malignant and stromal cell compartment in tumors

Prosjektansvarlig: **Jian Wang** (jian.wang@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Tumor stroma can actively foster the growth of cancer cell. However, the lack of markers to reliably distinguish transformed glioma cells from surrounding astrocytes has made it difficult to investigate the specific role that reactive astrocytes may have during brain tumor progression.

The stroma in most solid tumours is composed of fibroblasts, immune cells and endothelial cells as well as extracellular matrix (ECM) components. The brain however, exhibit unique tissue structures with other ECM components and astrocytes, oligodendrocytes, microglia and neurons as its main cellular constituents, in addition to endothelial cells. Brain tumour progression is characterised by a diffuse invasion of glioma cells into these structures, accompanied by extensive remodelling of the host tissue. In addition, these tumours typically display florid angiogenesis due to microvascular proliferation of nearby host vessels. Thus, like with other malignancies, it seems clear that tumor-stroma interactions are critical to brain tumor progression as well. Over the last decade, tumor angiogenesis and the involvement of endothelial cells has received much attention in brain tumor research. More recently, the role of fibroblasts associated with other tumour subtypes have been investigated and produced some intriguing findings: While implantation of cancer cells in animals produced tumors at reproducible rates, co-implantation of cancer-associated fibroblasts (CAFs) along with cancer cells increased take rate and accentuated disease course4. The presence of these fibroblasts may even promote formation of immortalised, otherwise non-tumorogenic, prostatic cells. Furthermore both Tumor Growth Factor beta (TGF-ß) and platelet derived growth factor (PDGF) signalling seem to be involved in the activation of CAFs. Although the brain is largely devoid of fibroblasts, it is conceivable that other cell types, such as reactive astrocytes, can sustain tumor growth in the CNS.

However, due to the infiltrative growth of these tumours any biopsy will contain a mixture of cancer cells and stromal cells, including reactive astrocytes. Therfore, the lack of specific markers for these cells has made it difficult to investigate their precise role during tumour growth. In order to address this issue, we have developed an immunoedeficient mouse strain expressing green fluorescent protein (GFP-Scid mice) that can be xenografted with brain tumour biopsies. The resulting tumours contain a stromal cell compartment with GFP positive mice cells and a malignant cell compartment with GFP negative human glioma cells. Therefore, these cells can be separated with fluorescence-activated cell sorting (FACS) following dissociation of the tumours. Stromal cells from tumours will be cultured in vitro and growth kinetic parameters will be compared with stromal cells from normal mice brains. In addition, their ability to modulate brain tumor growth in vivo will be assessed through a series of co-implantation experiments together with glioma cells.

Moreover, stromal cells will undergo DNA-, RNA- and protein extraction prior to analysis using a combined systems biology approach. This effort will integrate the methodologies of comparative genomic hybridisation arrays (array CGHs), methylation array analysis, microarray analysis and proteomics. The stromal cells from the tumour will be compared with cell suspensions from normal brain to allow for identification of cytogenetic abnormalities, gene silencing and expression signatures unique to tumor-associated astrocytes. The data will be validated against human biopsies in our tumor bank from which we have established tissue-microarrays (TMAs) and cDNA libraries from more than 80 glioma biopsies. This way, we will obtain a list of stromal, therapeutic targets that will be validated in our in vitro and in vivo model systems using knock out strategies such as lentiviral delivery of siRNA and local delivery of antibodies. Promising candidates will undergo consideration for clinical translation.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Wang Jian, Sakariassen Per Ø, Tsinkalovsky Oleg, Immervoll Heike, Bøe Stig Ove, Svendsen Agnete, Prestegarden Lars, Røsland Gro, Thorsen Frits, Stuhr Linda, Molven Anders, Bjerkvig Rolf, Enger Per Ø
CD133 negative glioma cells form tumors in nude rats and give rise to CD133 positive cells.
Int J Cancer 2008 Feb;122(4):761-8.
PMID: 17955491

Huszthy Peter C, Goplen Dorota, Thorsen Frits, Immervoll Heike, Wang Jian, Gutermann Anja, Miletic Hrvoje, Bjerkvig Rolf
Oncolytic herpes simplex virus type-1 therapy in a highly infiltrative animal model of human glioblastoma.
Clin Cancer Res 2008 Mar;14(5):1571-80.
PMID: 18316582

Chekenya M, Krakstad C, Svendsen A, Netland I A, Staalesen V, Tysnes B B, Selheim F, Wang J, Sakariassen P Ø, Sandal T, Lønning P E, Flatmark T, Enger P Ø, Bjerkvig R, Sioud M, Stallcup W B
The progenitor cell marker NG2/MPG promotes chemoresistance by activation of integrin-dependent PI3K/Akt signaling.
Oncogene 2008 Sep;27(39):5182-94. Epub 2008 mai 12
PMID: 18469852

Thorsen Frits, Jirak Daniel, Wang Jian, Sykova Eva, Bjerkvig Rolf, Enger Per Øyvind, van der Kogel Albert, Hajek Milan
Two distinct tumor phenotypes isolated from glioblastomas show different MRS characteristics.
NMR Biomed 2008 Oct;21(8):830-8.
PMID: 18613001

1 forskningspublikasjon i 2008

Wang J
Targeting the tumor stroma – a novel therapeutic strategy based on separate analysis of the malignant and stromal cell compartme
AACR meeting 2008

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Jian Wang
Xenografted brain tumours for modelling glioma biology
Disputert: Mars 2008
Hovedveileder: Per Øyvind Enger

Forskerutdanning - postdoc 911328

Treatment resistent depression in bipolar disorder - A randomized controlled trial of electroconvulsive therapy

Prosjektansvarlig: **Ketil Joachim Ødegaard** (keti@haukeland.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

ECT ved bipolar depresjon

Dette er en randomisert kontrollert studie som sammenlikner effekten av ECT og medikamentell behandling ved bipolar lidelse(BPD), en sykdom som i dag er en viktig årsak til uførhet og tidlig død. Hovedformålet med studien er å bedre behandlingen ved BPD. Mulige inflammatoriske patofysiologiske mekanismer ved BPD undersøkes i et delprosjekt.

Forskningsproduksjonen for hele prosjektet er beskrevet under 9113676.

Kort oppsummert:

1. Det er totalt inkludert 19 pasienter ved 5 av 9 deltagende senter frem til rapporteringstidspunktet.
2. Det er gjennomført 3 heldags inter-rater reliabilitet samskåringskurs.
3. Det er gjennomført 2 samarbeidsmøter med alle studiesentrene (oppstartmøte, høstmøte).
4. Det er gjort noen mindre protokollendringer som er godkjent av Regional Etisk Komité og meldt til Statens Legemiddelverk.
5. Det ble gjennomført et opplærings- og kalibreringsmøte for nevropsykologiske testere.

Undertegnede er ansvarlig for et delprosjekt i ECT-studien der man søker å benytte resultatene fra ECT- studien til å undersøke mulige inflammatoriske patofysiologiske mekanismer ved BPD. Dette gjøres ved å måle endringer i forskjellige cytokiner under ECT-studien. I tillegg undersøkes det om det er en relasjon mellom inflammasjonsmarkører og komorbid migrene, siden samsykeligheten mellom BPD og migrene er høy, og ECT tidligere har vist en normalisering av inflammasjonsmarkører hos deprimerte. Pasienter med BPD og migrene utgjør muligens en mer homogen phenotype mht. å avdekke underliggende patofysiologiske genotyper, der også gener som inngår i inflammasjonsmekanismer er av interesse.

Som ledd i denne delen av studien har undertegnede vært på utenlandsopphold hos det bipolare forskningsmiljøet ved University of California San Diego (UCSD) 2007-2008 (International Mood Center v/Professor Hagop Akiskal og NIMH Bipolar Genetic consortium v/Professor John Kelsoe). Dette har resultert i:

1. Sertifisert oversettelse til norsk av Akiskal`s temperamentsskala (TEMPS-A) til bruk i ECT studien.
2. Norsk versjon av Kelsoe`s migreneskjema til bruk i ECT studien.
3. 7 aksepterte vitenskapelige publikasjoner (4 in press) i internasjonale tidskrifter innen feltet bipolar lidelse/migrene i samarbeid med forskere fra USCD.
4. 2 innsendte artikler (submittet) innen feltet bipolar lidelse/migrene/genetikk i samarbeid med UCSD.
5. Utvikling av forskningsprosjekt for videre genetiske studier av bipolar/migrene phenotypen i samarbeid mellom Helse-Bergen, UIB og UCSD.

Forøvrig inngår undertegnede i gruppen som fortløpende screener og inkluderer pasienter til ECT-studien ved Psykiatrisk klinikk i Bergen, og deltar i ECT-ledelsens ukentlige møter.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Lunde Anna V, Fasmer Ole B, Akiskal Kareen K, Akiskal Hagop S, Oedegaard Ketil J
The relationship of bulimia and anorexia nervosa with bipolar disorder and its temperamental foundations.
J Affect Disord 2008 Nov. Epub 2008 nov 11
PMID: 19007998

Fasmer Ole Bernt, Akiskal Hagop S, Hugdahl Kenneth, Oedegaard Ketil Joachim
Non-right-handedness is associated with migraine and soft bipolarity in patients with mood disorders.
J Affect Disord 2008 Jun;108(3):217-24. Epub 2007 des 21
PMID: 18160136

Oedegaard Ketil J, Neckelmann Dag, Benazzi Franco, Syrstad Vigdis E G, Akiskal Hagop S, Fasmer Ole Bernt
Dissociative experiences differentiate bipolar-II from unipolar depressed patients: the mediating role of cyclothymia and the Type A behaviour speed and impatience subscale.
J Affect Disord 2008 Jun;108(3):207-16. Epub 2008 feb 20
PMID: 18077000

Forskningsprosjekt 911403

Explorationand validation of angiogenesis markers in human cancers

Prosjektansvarlig: **Lars A. Akslen** (lars.akslen@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Studier av angiogenese og biologiske markører ved kreft

Flere studier viser nå hvordan kreftsvulster kan graderes biologisk. Dannelsen av blodkar og andre molekylære markører gjør det mulig å identifisere særlig aggressive svulster. Dette kan ha betydening for behandling og oppfølgning av pasientene.

Prosjektet har som målsetting å kartlegge angiogenese (dannelse av nye blodkar) og andre biologiske markører i ulike kreftformer, for å øke forståelsen for sykdommen og for å kunne evaluere kreftsvulstenes aggressivitet. Samme mekanismer og markører er undersøkt i ulike kreftformer, særlig i bryst, livmorslimhinne, prostata og hud (melanomer). Dette er viktig informasjon i relasjon til valg av behandling og oppfølgning av pasientene. Forskningsgruppen består i dag av 16-18 medlemmer inkludert 8 PhD-kandidater.

Flere studier har belyst hvordan aggressiv brystkreft er karakterisert ved økt angiogenese og forekomst av såkalte basaloide markører. Dette er en ny molekylær type av brystkreft som ble beskrevet blant annet av vår gruppe for 7-8 år siden. Disse svulstene viser også sammenheng med arvelig disponering (BRCA1-mutasjoner). Funnene er av betydelig interesse fordi de kan bidra til å definere bedre og mer målrettet behandling.

Undersøkelser av endometriecarcinomer har gitt mye ny viten de senere år. Vi har funnet flere biologiske mekanismer som kan ha stor betydning i denne kreftgruppen (FGFR2 genet, BMI-1 genet). En doktorgrad utgikk fra dette delprosjektet i 2008 (Engelsen).

Kreft i føflekker (melanom) er en aggressiv sykdom dersom diagnosen stilles for sent. Sykdommen kan også være arvelig, og her har vår gruppe utført studier som hyppig siteres internasjonalt, særlig relatert til CDK4 og p16 genene. Arbeidene har medført økende internasjonalt samarbeid samt et klinisk tilbud til denne pasientgruppen etablert ved Hudavdelingen og Avdeling for medisinsk genetikk (HUS). Flere studier av molekylære mekanismer er også utført på gruppen av sporadiske melanomer.

17 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Bachmann Ingeborg, Ladstein Rita, Straume Oddbjorn, Naumov George, Akslen Lars
Tumor necrosis is associated with increased alphav beta3 integrin expression and poor prognosis in nodular cutaneous melanomas.
BMC Cancer 2008 Dec;8(1):362. Epub 2008 des 5
PMID: 19061491

Ke Xi-Song, Qu Yi, Goldfinger Naomi, Rostad Kari, Hovland Randi, Akslen Lars A, Rotter Varda, Øyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning
Epithelial to mesenchymal transition of a primary prostate cell line with switches of cell adhesion modules but without malignant transformation.
PLoS ONE 2008;3(10):e3368. Epub 2008 okt 13
PMID: 18852876

Naumov George N, Folkman Judah, Straume Oddbjorn, Akslen Lars A
Tumor-vascular interactions and tumor dormancy.
APMIS 2008 Jul-Aug;116(7-8):569-85.
PMID: 18834403

Akslen Lars A, Naumov George N
Tumor dormancy--from basic mechanisms to clinical practice.
APMIS 2008 Jul-Aug;116(7-8):545-7.

PMID: 18834400

Nalwoga Hawa, Arnes Jarle B, Wabinga Henry, Akslen Lars A
Expression of EGFR and c-kit is associated with the basal-like phenotype in breast carcinomas of African women.
APMIS 2008 Jun;116(6):515-25.
PMID: 18754326

Arnes Jarle Birger, Bégin Louis R, Stefansson Ingunn Marie, Brunet Jean-Sébastien, Nielsen Torsten O, Foulkes William D, Akslen Lars Andreas
Expression of EGFR in relation to BRCA1 status, basal-like markers and prognosis in breast cancer.
J Clin Pathol 2008 Aug. Epub 2008 aug 4
PMID: 18682421

Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
GATA3 expression in estrogen receptor alpha-negative endometrial carcinomas identifies aggressive tumors with high proliferation and poor patient survival.
Am J Obstet Gynecol 2008 Nov;199(5):543.e1-7. Epub 2008 jul 3
PMID: 18599012

Dutt Amit, Salvesen Helga B, Chen Tzu-Hsiu, Ramos Alex H, Onofrio Robert C, Hatton Charlie, Nicoletti Richard, Winckler Wendy, Grewal Rupinder, Hanna Megan, Wyhs Nicolas, Ziaugra Liuda, Richter Daniel J, Trovik Jone, Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Fennell Tim, Cibulskis Kristian, Zody Michael C, Akslen Lars A, Gabriel Stacey, Wong Kwok-Kin, Sellers William R, Meyerson Matthew, Greulich Heidi
Drug-sensitive FGFR2 mutations in endometrial carcinoma.
Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Jun;105(25):8713-7. Epub 2008 jun 13
PMID: 18552176

Engelsen I B, Mannelqvist M, Stefansson I M, Carter S L, Beroukhim R, Øyan A M, Otte A P, Kalland K H, Akslen L A, Salvesen H B
Low BMI-1 expression is associated with an activated BMI-1-driven signature, vascular invasion, and hormone receptor loss in endometrial carcinoma.
Br J Cancer 2008 May;98(10):1662-9. Epub 2008 mai 13
PMID: 18475299

Naumov George N, Heymach John, Akslen Lars A
Dr. Folkman's legacy-a life of angiogenesis research.
APMIS 2008 Feb;116(2):89-92.
PMID: 18321358

Lin Biaoyang, Utleg Angelita G, Gravdal Karsten, White James T, Halvorsen Ole J, Lu Wei, True Lawrence D, Vessella Robert, Lange Paul H, Nelson Peter S, Hood Leroy, Kalland Karl-Henning, Akslen Lars A
WDR19 expression is increased in prostate cancer compared with normal cells, but low-intensity expression in cancers is associated with shorter time to biochemical failures and local recurrence.
Clin Cancer Res 2008 Mar;14(5):1397-406.
PMID: 18316561

Borkamo Erling Dahl, Fluge Oystein, Mella Olav, Akslen Lars A, Bruland Ove, Dahl Olav
Hyperthermia improves the antitumour effect of metronomic cyclophosphamide in a rat transplantable brain tumour.
Radiother Oncol 2008 Mar;86(3):435-42. Epub 2008 mar 4
PMID: 18313158

Arnes J B, Collett K, Akslen L A
Independent prognostic value of the basal-like phenotype of breast cancer and associations with EGFR and candidate stem cell marker BMI-1.
Histopathology 2008 Feb;52(3):370-80.
PMID: 18269588

Bachmann Ingeborg M, Puntervoll Hanne E, Otte Arie P, Akslen Lars A
Loss of BMI-1 expression is associated with clinical progress of malignant melanoma.
Mod Pathol 2008 May;21(5):583-90. Epub 2008 feb 8
PMID: 18246051

Akslen Lars A, Puntervoll Hanne, Bachmann Ingeborg M, Straume Oddbjørn, Vuhahula Edda, Kumar Rajiv, Molven Anders
Mutation analysis of the EGFR-NRAS-BRAF pathway in melanomas from black Africans and other subgroups of cutaneous melanoma.
Melanoma Res 2008 Feb;18(1):29-35.
PMID: 18227705

Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Beroukhim Rameen, Sellers William R, Meyerson Matthew, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
HER-2/neu expression is associated with high tumor cell proliferation and aggressive phenotype in a population based patient series of endometrial carcinomas.
Int J Oncol 2008 Feb;32(2):307-16.
PMID: 18202752

Helsing Per, Nymoen Dag Andre, Ariansen Sarah, Steine Solrun J, Maehle Lovise, Aamdal Steinar, Langmark Frøydis, Loeb Mitchell, Akslen Lars A, Molven Anders, Andresen Per Arne
Population-based prevalence of CDKN2A and CDK4 mutations in patients with multiple primary melanomas.
Genes Chromosomes Cancer 2008 Feb;47(2):175-84.
PMID: 18023021

1 forskningspublikasjon i 2008

Akslen LA, Naumov GN, Folkman J (eds).
Tumor Dormancy (Special Issue).
APMIS 2008; 116 (7-8):541-770.

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Ingeborg Bø Engelsen.
Biologic and prognostic markers in endometrial carcinoma. A study with special focus on tumor markers in curettage specimens.
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Helga B. Salvesen

Forskningsprosjekt 911408

Imaging G proteins in cell adhesion and migration

Prosjektansvarlig: **Anna Aragay** (anna.aragay@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Our research focuses in understanding how G protein signalling can affect the transition between cell adhesion and migration that can lead to metastasis

G protein-couple receptors (GPCRs), the largest family of cell surface molecules involved in signal transmission, have recently emerged as crucial players in tumor growth and metastasis. Malignant cells often hijack the normal physiological functions of GPCRs to survive, proliferate autonomously, evade immune system, increase their blood supply, invade their surrounding tissues and disseminate their organs. Our research focuses in understanding the roles of G proteins and their signalling in cell migration and disruption of cell adhesion, both processes are important to lead cells to metastasis. The three years project approved from Helse Vest last year has two working fronts:

i/ the study of chemokines in cell migration
ii/ the study of G proteins (G12) and disruption of cell adhesion

We have accomplished the main goals of the first year of the project: chemokines, i/ we have finished the in vitro analysis of the chemokine receptor and filamin; ii/ we have started our studies with confocal microscopy of the localization of filamin and CCR2B in knock-out cells; iii/ we have finished the first run of experiments for the filamin-CCR2B project and a manuscript is being written; iv/ we have constructed a kimeric filamin protein with GFP in the hinge region 1; v/ we have started the experiments to discern the mecanism of internalization and the involvement of filamin. G12 proteins and cadherins, i/ we have analyzed the phosphorylation of p120ctn in presence of G12; ii/ we have performed FRAP experiments with p120ctn; iii/ we have advanced in our studies in the imaging of cell migration. Dr. Panaguma, expert in image techniques has been an important collaborator for the outcome of the results on filamin. Ms Vandana is the key contributor to our advances in the study of G12 proteins.

A manuscript has been written and it will be sent for publication January 2009, with the results of the project of filamin: “Binding of the CCR2B receptor to Filamin A regulates receptor internalization and recycling”. Authors: Laura Minsaas, Jesus Planagumà, Arieh Katz and Anna M. Aragay.

1 forskningspublikasjon i 2008

Laura Minsaas, Jesus Planagumà, Arieh Katz and Anna M. Aragay
Binding of the CCR2B receptor to Filamin A regulates receptor internalization and recycling
It is sent on January 2009

Forskningsprosjekt 911282

Tumorbiologiske markører ved aggressive melanomer

Prosjektansvarlig: **Ingeborg M. Bachmann** (ingeborg.bachmann@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Tumorbiologiske markører med malignt melanom

Økt innsikt i tumorbiologiske mekanismer og prognostiske faktorer ved malignt melanom vil kunne bidra til bedre diagnostikk og til seleksjon av pasienter til målrettet terapi. Vi har studert ulike tumorbiologiske egenskaper i sporadiske melanom med spesielt fokus på betydningen for prognose. Videre har vi etablert en forskningsbiobank for arvelig malignt melanom for kliniske og molekylærpatologiske studier.

Malignt melanom (føflekkreft) har vist betydelig økt forekomst siden Kreftregisteret startet sine registreringer på 1950-tallet. I Norge diagnostiseres nå over 1100 nye tilfeller per år. Metastasepotensialet øker ved tykke melanom i vertikal vekstfase, i motsetning til melanom (in situ eller mikroinvasive) som er i horisontal vekstfase. Det er uklart hvilke faktorer som er avgjørende for utvikling av invasive egenskaper, og hvilke tumorbiologiske markører som best kan påvise denne transformasjonen på et tidligst mulig stadium.

Tumorcellers evne til kontakt med celler i bindevev og karstrukturer er av stor betydning for utvikling og progresjon av cancer. Cadherinene er proteiner som danner kontakt mellom celler og bidrar til å opprettholde vevsstruktur. Endring i cadherinprofil vil kunne påvirke cellenes evne til å invadere vev, og i det aktuelle prosjektet har vi vist at endret uttrykk av proteinet ß-catenin og skift fra ekspresjon av E-cadherin til P-cadherin har betydning for vekst og prognose ved malignt melanom.
Vi har også påvist nye sammenhenger mellom overflatemolekylet av-integrin og forekomst av nekrose, av betydning for pasientens prognose, og det ble funnet en sammenheng mellom apoptose (programmert celledød) og redusert overlevelse hos pasienter med nodulært malignt melanom.

Generelt er det kjent at regulering av cellesyklus spiller en viktig rolle både for initiering og vekst av tumor. Publiserte studier, også våre egne, bekrefter betydningen av cellesyklusregulatoren p16 for malignitetsutviklingen i melanomer, men årsaken til inaktiveringen er fremdeles uklar. Det er sannsynlig at forandringer i genuttrykk som ikke direkte skyldes endring i cellenes DNA (epigenetiske forandringer) er av betydning. Vi har hittil studert to sentrale proteiner, EZH2 og BMI-1, som knyttes både til cellesykluskontroll og til en mulig stamcellesignatur for melanomceller. Vi har påvist sammenheng mellom uttrykk av EZH2 og dårlig prognose ved malignt melanom og andre kreftformer. BMI-1 ble funnet å være beskyttende i prognostisk sammenheng i vår studie, som er den første som beskriver uttrykket av dette proteinet i melanomer.

Økt cellulær proliferasjon er et av kjennetegnene ved cancer. Ved malignt melanom er det tidligere vist at høyt uttrykk av proliferasjonsmarkøren Ki-67 er assosiert med dårlig prognose. Høyt antall mitotiske celler har også vært knyttet til dårlig prognose og mitosetall er av enkelte foreslått inkorporert i TNM-klassifikasjonen ved lokalisert malignt melanom. Vi har studert mitotisk aktivitet i nodulære melanom og påvist sammenheng med prognose. Vi har også kartlagt nye proliferasjonsmarkører som phosphohistone H3 (PHH3), minichromosome maintenance protein 4 (MCM4) og mitosin, og påvist sammenheng med mitosetall og Ki-67 for disse nyere proliferasjonsmarkørene.

Det antas at 2-10 % av kutane maligne melanom forekommer som ledd i arvelig disposisjon. Hittil er det først og fremst enkeltgenmutasjoner i gener viktige for cellesyklusregulering (CDKN2a/p16 og CDK4) som har vært knyttet til arvelig malignt melanom. Det eksisterer kun et fåtall familier i verdenslitteraturen med påvist mutasjon i genet for CDK4, og den største av disse familiene har utgangspunkt på Vestlandet. Denne familien danner grunnlag for et klinisk prosjekt i samarbeid med Hudavdelingen og Avdeling for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland universitetssjukehus, og Rikshospitalet med kartlegging av fenotype og screening for mutasjon i de

kjente melanomdisponerede gener. Videre er det etablert en forskningsbiobank med vev fra disse pasientene med tanke på molekylærgenetiske undersøkelser og for å kartlegge mulige kofaktorer for melanomutvikling hos disponerte individ. Vi har undersøkt status for polymorfismer i MC1R (melanocortin 1-receptor), som er viktig for regulering av hud- og hårfarge. Videre er det planlagt mikromatrisestudier med sammenlikning av genuttrykk i nevi hos pasienter med og uten bærertilstand av kjente melanomdisponerende gener.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Bachmann Ingeborg M, Puntervoll Hanne E, Otte Arie P, Akslen Lars A
Loss of BMI-1 expression is associated with clinical progress of malignant melanoma.
Mod Pathol 2008 May;21(5):583-90. Epub 2008 feb 8
PMID: 18246051

Bachmann Ingeborg, Ladstein Rita, Straume Oddbjorn, Naumov George, Akslen Lars
Tumor necrosis is associated with increased alphav beta3 integrin expression and poor prognosis in nodular cutaneous melanomas.
BMC Cancer 2008 Dec;8(1):362. Epub 2008 des 5
PMID: 19061491

Forskningsprosjekt 911306

Chronic respiratory disease; Genes and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Prosjektansvarlig: **Per Bakke** (per.bakke@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Nye gener som disponerer for KOLS, og måter å måle sykdommen

Det er påvist to nye gener som kan ha betydning for KOLS og som kan bidra til økt forståelse av mekanismene bak sykdomsutviklingen. Røntgenundersøkelse av lungene ser også ut til å være et nyttig hjelpemiddel til å karakterisere pasientene.

Datainnsamlingen på prosjektet går som planlagt og er beregnet ferdig ved utgangen av 2009. Data fra de første undersøkelse av prosjektet er under bearbeiding. Det siste året har vi påvist to nye gener som kan være av betydning for utvikling av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). At det er en reell sammenheng til KOLS styrkes av at de samme genene er en annen befolkning.

Den ene genet er lokalisert på kromosom 2 og er av betydning for betennelsesprosessen som skjer i de små luftveiene i lungene. Det er nettopp her at man mener at de viktigste sykdomsaktiviteten ved KOLS skjer. Det andre genet er påvist på kromosom 5 og er relatert til kroppens infeksjonsforsvar mot bakterier, Det er særlig interessent fordi man vet at nær halvparten av pasienter med KOLS har kronisk infeksjon i luftveiene. Man har tidligere trodd at disse infeksjonene er en følgetilstand av sykdommen, men det er økende data på at infeksjonene kan være en medvirkende årsak til sykdomsutviklingen. Det påviste genet kan bidra til å forklare at personer med en spesiell form av genet kan ha et redusert infeksjonsforsvar mot bakterier som så igjen bidrar til sykdomsutviklingen.

Vi arbeidet også med andre måter å karakterisere KOLS pasienter på enn den tradisjonelle lungekapasitetsmålingen. En annen måte er ved bruk av billeddiagnostikk av lungene (CT). Vi har nå vist at det er en direkte sammenheng mellom pasientenes nivå av tungpusthet og grad av tykkelse i luftveiene målt ved CT. Det kan i neste omgang gjøre oss i stand til bedre å bruke CT for å forklare de endringene som skjer ved utviklingen av KOLS og også måle effekt av behandling for sykdommen

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Voll-Aanerud Marianne, Eagan Tomas M L, Wentzel-Larsen Tore, Gulsvik Amund, Bakke Per S
Respiratory symptoms, COPD severity, and health related quality of life in a general population sample.
Respir Med 2008 Mar;102(3):399-406. Epub 2007 des 3
PMID: 18061422

Lehmann S, Bakke P S, Eide G E, Gulsvik A
Clinical data discriminating between adults with positive and negative results on bronchodilator testing.
Int J Tuberc Lung Dis 2008 Feb;12(2):205-13.
PMID: 18230255

Nielsen Rune, Johannessen Ane, Schnelle Hege Marie, Bakke Per S, Askildsen Jan E, Omenaas Ernst R, Gulsvik Amund
Repeatability of health economic data in COPD.
Respir Med 2008 Nov;102(11):1556-62. Epub 2008 jul 31
PMID: 18674894

Lomas D A, Silverman E K, Edwards L D, Miller B E, Coxson H O, Tal-Singer R, Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surroga
Evaluation of serum CC-16 as a biomarker for COPD in the ECLIPSE cohort.
Thorax 2008 Dec;63(12):1058-63. Epub 2008 aug 29
PMID: 18757456

Forskningsprosjekt 911301

Rasjonale for væsketerapi og inotropisk støtte hos nyfødte premature barn med hypotensjon

Prosjektansvarlig: **Ansgar Berg** (ansgar.berg@pedi.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Lavt blodtrykk enten som følge av hypovolemi og / eller nedsatt blodkarfunksjon er en viktig årsak til økt sykelighet hos nyfødte barn og spesielt hos fortidlig fødte. Prosjektet har til hensikt å evaluere de ulike årsakene (hjertefunksjon, væskebalanse, blodkarfunksjon) hos syke nyfødte.

Umodne organsystemer gjør den kliniske vurderingen av årsaken til det lave blodtrykket vanskelig og der foreligger få gode objektive kliniske metoder til å vurdere det sirkulerende volum. Prosjektet ønsker å belyse to prinsipielt ulike årsaker til lavt blodtrykk hos syke nyfødte: 1. Nedsatt hjertefunksjon/koronar perfusjon 2) Nedsatt blodkarfunksjon

Delprosjekt 1. Regulering av blodforsyningen til hjertet hos syke nyfødte og premature. Studiet har etablert non-invasive metoder til å måle koronar perfusjon hos nyfødte barn og premature. Normalverdier er publisert og det videre arbeidet fokuserer på å kartlegge myokardfunksjon og koronarflow hos syke nyfødte barn. Vi har siste publisert en rekke studier som viser at nyfødte barn som gjennomgår kirurgisk korreksjon av medfødte hjertefeil ved bruk av hjerte- og lungemaskin har en betydelig nedsatt evne til å regulere blodkarfunksjon / koronar perfusjon som forklarer hypotensjon de første dagene postoperativt.

Delprosjekt 2. Måling av kolloid osmotisk trykk (COP) og proteindistribusjon i plasma og vevsvæske hos barn. COP i plasma og i vevsvæsken er viktige faktorer i transkapillær væskebalanse. Lavt COP i plasma favoriserer væsketransport fra blodbanen til vevsvæsken og kan føre til ødem (akkumulering av vevsvæske). kunnskap om COP i vevsvæske og plasma hos barn er derfor sentral kunnskap ved hypotensjon. Normaldata for barn mangler helt i litteraturen og prosjektet har etablert en metode til å måle vevsvæske hos barn. Innsamling av data er godt i gang og en regner med å publisere disse data i løpet av 2009.

Delprosjekt 3. Non-invasiv måling av mikro- og makrovaskulær perifer endotelfunksjon hos nyfødte barn. Hypotensjon kan skyldes endoteldysfunksjon og manglende evne til å regulere perifer vaskulær motstand. Vi har etablert en metode til å måle endotelfunksjon hos nyfødte barn ved hjelp av ultralydteknikk og laser doppler flowmetri med iontoforeseteknikk.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Svangtun Hege, Greve Gottfried, Leirgul Elisabeth, Berg Ansgar
[Intrauterine growth retardation and vascular changes in neonates]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Jan;128(2):177-9.
PMID: 18240392

Aburawi Elhadi Hussein, Carlsson Marcus, Berg Ansgar
Coronary artery stenosis in asymptomatic child after arterial switch operation: detection by transthoracic colour-flow doppler echocardiography.
Acta Paediatr 2008 Mar;97(3):376-8. Epub 2008 jan 31
PMID: 18241294

Aburawi Elhadi H, Berg Ansgar, Pesonen Erkki
Coronary flow before and after surgical versus device closure of atrial septal defect.
Int J Cardiol 2008 Jun. Epub 2008 jun 30
PMID: 18597874

Aburawi Elhadi H, Berg Ansgar, Pesonen Erkki
Effects of Balloon Valvuloplasty on Coronary Blood Flow in Neonates With Critical Pulmonary Valve Stenosis Assessed With Transthoracic Doppler Echocardiography.
J Am Soc Echocardiogr 2008 Dec. Epub 2008 des 18
PMID: 19101111

Forskningsprosjekt 911396

Obesity and inflammation-related diseases. Mitochondrial function and adipokines as novel targets.

Prosjektansvarlig: **Rolf K. Berge** (rolf.berge@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Mitokondrier som mål for forebygging av overvekt og inflammatoriske sykdommer.

Overvekt og fedme utvikler seg raskt i Norge og i store deler av verden forøvrig. Målsetningen for dette prosjektet er å øke kunnskapen om de mekanismer som ligger bak utviklingen av overvekt og betydningen av inflammatoriske prosesser for de stoffskifteforstyrrelser og sykdommer som er knyttet til overvekt.

Den økende forekomsten av fedme og overvekt reflekteres i en økning av antall personer med det metabolske syndrom. Dette er en tilstand som innbefatter en rekke risikofaktorer for utvikling av hjerte-kar sykdommer og diabetes type II. Hovedvekten i dette prosjektet er lagt på å identifisere stoffskifteprosesser og celleorganeller som kan være nye mål for behandling og forebygging av disse sykdomstilstander. Et viktig fokus i prosjektet er å undersøke betydningen av cellens mitokondrier for utviklingen av metabolske forstyrrelser. Mitokondriene står for forbrenningen av sukker, protein og fett i kroppens celler. Disse fungerer dårlig hos mennesker som lider av fedme, diabetes og hjerte- og karsykdommer. En grunnleggende hypotese bak prosjektet er at ved å bedre funksjonen til mitokondriene kan en motvirke utviklingen av ulike livsstilssykdommer. I denne sammenheng vil det være viktig å identifisere nye farmaka, samt nye bioaktive forbindelser som kan anvendes som komponenter i et helsefremmende kosthold.

Prosjektet bygger på etablert kunnskap om hvordan omega-3 fettsyrer fra fisk og spesielle modifiserte fettsyrer vil øke forbrenningen i mitokondriene og motvirke inflammasjonsprosesser i kroppen. En slik modifisert fettsyre, tetradecylthioeddiksyre, som ikke selv kan forbrennes i mitokondriene, anvendes som en modellforbindelse. Nye bioaktive forbindelser vil bli sammenlignet med denne, og mekanismene bak deres biologiske effekter vil bli undersøkt og sammenholdt med virkemåten til denne fettsyren.

Prosjektet bygger videre på ny kunnskap om helseeffektene av et høyt fiskekonsum. I tillegg til de velkjente omega-3 fettsyrene har en funnet at proteiner og peptider fremstilt fra fiskemuskel kan bidra til de positive helseeffekter av fiskeinntak. Det forventes at en i marine organismer kan finne aktive forbindelser som vil bidra til å bedre funksjonene til cellens mitokondrier.

Metabolske effekter av peptider fremstilt fra fiskeprotein blir studert i cellekulturer av leverceller, fettceller eller muskelceller, og i tillegg benyttes det ulike dyremodeller av rotter og mus hvor relevante stoffskifteforstyrrelser kan studeres. Når rotter fôres med lav eller høy fett dietter og protein helt eller delvis er blitt erstattet med fiskepeptider, kan en observere at blodets innhold av kolesterol blir senket. Studier av enzymaktiviteter og genuttrykk har videre vist at fettsyreoksidasjonen også blir modifisert av denne fôringen.

Bioaktive peptider blir fremstilt ved hjelp av industrielle enzymer, og blandingen av peptider blir deretter fraksjonert i ulike fraksjoner med varierende sammensetning. En rekke slike fraksjoner er blitt studert og sammenlignet i rotter, og de mest bioaktive fraksjoner blir gjenstand for videre studier bl.a. i transgene mus (med gen for humant TNFalfa) som er en modell for inflammatoriske forstyrrelser. I tillegg til fiskepeptider er også effekter av bioaktive fraksjoner isolert fra krill og sildemelke blitt undersøkt. Slike studier har vist en liten senking av blodets fettlipider og enkelte molekyler i blodet som gir økt inflammasjon. I samarbeid med Biologisk institutt ved UiB har en videre undersøkt effekter på tarmfunksjonen og opptaksmekanismer for peptider i tarm. Også i tarm finner en endring i uttrykket av gener som regulerer immunforsvaret og funksjonen til antistoffer, i tillegg til gener som regulerer transportfunksjoner i tarmcellene.

I prosjektet arbeider en i tillegg med å identifisere markører for mitokondriefunksjoner som er relatert til kardiovaskulær sykdom hos mennesker. I dette arbeidet benyttes biobanker av humant materiale fra flere tusen pasienter inkludert i epidemiologiske /intervensjonsstudier (WENBIT/LIPGENE). Prøvene analyseres for fettsyreprofiler og stoffskifteprodukter som reflekterer funksjonen til mitokondriene. I denne sammenheng utvikles det også nye analysemetoder for forbindelser som er av særlig interesse for mitokondriefunksjoner.

Prosjektet inkluderer også utprøving av de mest bioaktive fraksjoner i humane intervensjonsstudier. Studier har tidligere vært gjennomført for å studere effekter av laks med ulik fettsyresammensetning. Nye kliniske studier er planlagt for å sammenholde disse resultater med effektene etter inntak av peptidfraksjoner. En sikkerhetsstudie er allerede godkjent av regional etisk komité, og forventes gjennomført i det kommende året.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Konstantinova Svetlana V, Tell Grethe S, Vollset Stein Emil, Nygård Ottar, Bleie Øyvind, Ueland Per Magne
Divergent associations of plasma choline and betaine with components of metabolic syndrome in middle age and elderly men and women.
J Nutr 2008 May;138(5):914-20.
PMID: 18424601

Wensaas Andreas J, Rustan Arild C, Just Marlene, Berge Rolf K, Drevon Christian A, Gaster Michael
Fatty Acid Incubation of Myotubues from Humans with Type 2 Diabetes Leads to Enhanced Release of Beta Oxidation Products Due to Impaired Fatty Acid Oxidation: Effects of Tetradecylthioacetic Acid and Eicosapentaenoic Acid.
Diabetes 2008 Dec. Epub 2008 des 9
PMID: 19066312

Gudbrandsen Oddrun Anita, Wergedahl Hege, Berge Rolf Kristian
A casein diet added isoflavone-enriched soy protein favorably affects biomarkers of steatohepatitis in obese Zucker rats.
Nutrition 2008 Dec. Epub 2008 des 18
PMID: 19101115

Gudbrandsen Oddrun Anita, Wergedahl Hege, Liaset Bjørn, Espe Marit, Mørk Sverre, Berge Rolf Kristian
Dietary single cell protein reduces fatty liver in obese Zucker rats.
Br J Nutr 2008 Oct;100(4):776-85. Epub 2008 mar 18
PMID: 18346305

3 forskningspublikasjoner i 2008

Tore Grimstad, Rolf K. Berge, Pavol Bohov, Jon Skorve, Lasse Gøransson., Roald Omdal, Ole G. Aasprong, Margaretha Haugen, Trygve Hausken.
Clinical trial: atlantic salmon diet in patients with active ulcerative colitis - positive effects on disease activity and lipi
Submitted to Alimentary Pharmacology and Therapeutics.

Wensaas,A,Rustan,A.Just,M,Berge,R.K,Drevon,C and Gaster,M:
atty acid incubation of myotubes from Humans with Type 2 diabets leads to enhanced release of beta-oxidation products because of
Accepted in Diabetes,March 2009.

Gudbrandsen OA, Wergedahl H, Berge RK.
Dietary isoflavone-enriched soy protein and biomarkers of steatohepatitis in obese Zucker rats.
In Press Nutrition

2 doktorgrader er avlagt i 2008

Endre Dyrøy
Anti-inflammatory effects of bioactive fatty acids in relation to atherosclerosis
Disputert: Mai 2008
Hovedveileder: Rolf Berge

Therese H Røst
Peroxisome proliferator-activated receptors and mitochondria in relation to lifestyle-related diseases.
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Rolf K. Berge

Forskningsprosjekt 911112

Tverrfaglig forskning på kost, fordøyelse og helse.

Prosjektansvarlig: **Arnold Berstad** (arnold.berstad@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Matoverfølsomhet – tverrfaglig klinikk og forskning

Matoverfølsomhet er et økende problem. Pasientene er fortvilet fordi de får lite hjelp og den alternative medisin blomstrer. To Stortingsmeldinger på 90-tallet sa derfor at forskning på området skulle prioriteres og kompetansesentra skulle opprettes. HUS er de eneste som har et fungerende tverrfaglig senter for disse pasientene.

Problemet er hyppig, 10-15 % av befolkningen har irritabel tarm og klager over matoverfølsomhet. Samtidig har de ofte psykologiske problemer og andre subjektive helseplager. De somatiske symptomene dominerer hos pasienter med matallergi og ved post-Giardia-plager, men totalt får 50 % av pasientene en psykiatrisk diagnose. Betydelig redusert livskvalitet tyder på at den psykologiske tilpasningen til plagene er dårlig og pasientene er ofte skuffet over helsevesenet og føler seg stigmatisert som "psykisk syke" uten ”reell” sykdom.

Tarmens preprogrammerte alarmreaksjon gjør at den reagerer på en stereotyp måte enten reaksjonen skyldes matallergi, stress eller infeksjon (de 3 hyppigste årsakene). Vår hypotese er at årsaken til matoverfølsomhet ofte sitter i tarmen og har med serotonin-metabolismen å gjøre. 80-90 % av kroppens serotonin produseres i de enterokromafine (EC) cellene i tynntarmen. Vi har nylig funnet lave verdier for kromogranin A og serotonin tydende på at det kan være noe galt med EC cellene.

Vi ser for oss at matoverfølsomhet blir den neste psykosomatiske sykdommen som skyldes en infeksjon. Magesår var den første. Vi er de første som har påvist lave verdier for kromogranin A - og det er en sterk indikasjon på at de nevroendokrine (EC-) cellene i tarmen er skadet. Vi er også de første som har vist at mange matoverfølsomme pasienter har ”armerte” (IgE-bundne) mastceller i slimhinnen og at ikke-absorberbare, men fermenterbare karbohydrater reproduserer plagene. Vår forskning fokuserer nå på den postulerte EC-celleskaden, mastcellearmeringen og hvorfor de nevnte karbohydratene gir smerter og ubehag.

Vår "Haukelandsmodell" har vist seg nyttig også som utdanningsfundament for de nye ernæringsstudentene. En rekke mastergrader har allerede kommet ut. Vi mener det er viktig at studentene lærer hva som skjer med maten i fordøyelsesorganene og hvordan disse organene reagerer. Hittil har studentene lært mest om ingredienser i maten og risikofaktorer for sykdom basert på blodkonsentrasjonsmålinger.

Stipendiater:
Tormod Bjørkkjær: Effekt av selolje hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom og leddplager. Jørgen Valeur: Kromogranin A og matoverfølsomme. Kristine Lillestøl: Psykologiske faktorer og allergi. Mette Helvik Morken: Karbohydratintoleranse hos Giardia-pasienter. Ragna Lind: Subjektive helseplager ved matoverfølsomet. Gunnar Nysæter: Salmonella-vaksine mot IBD. Kine Gregersen: Serotonin i tarmskyllevæske. Postdoc Kirsi Vaali: Musemodell for matallergi. Postdoc Gulen Arslan Lied: Slimhinneimmunologi ved matoverfølsomhet.

Samarbeidspartnere:
Allergigruppen: Erik Florvaag, Lizhi Sun, Thien Van Do. PsyGutNet (Psykologi): Hoger Ursin, Bob Murison, Hege R. Eriksen, Anne Marita Milde, Tone Tangen, Ingvard Wilhelmsen. NIFES: Livar Frøyland, Linn Anne Brunborg, Tormod Bjørkkjær, Kine Gregersen, Pedro Araujo. HUS/IFI: Arnold Berstad, Jan G Hatlebakk, Gülen Arslan Lied, Ragna Lind, Odd Helge Gilja, Trygve Hausken, Mette Helvik Morken, Gudrun Kahrs, Kristine Lillestøl, Gunnar Nysæter, Jørgen Valeur, Kirsi Vaali.Utenfor Bergen: Tore Midtvedt, professor emeritus i mikrobiologisk økologi ved Karolinska instituttet,Roger Hällgren, professor i revmatologi, Universitetet i Uppsala, Per Venge, professor i klinisk kjemi, Universitetet i Uppsala, Kirsi Vaali, postdoc-forsker, Helsinki.

10 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Morken Mette H, Nysaeter Gunnar, Strand Elisabeth A, Hausken Trygve, Berstad Arnold
Lactulose breath test results in patients with persistent abdominal symptoms following Giardia lamblia infection.
Scand J Gastroenterol 2008;43(2):141-5.
PMID: 17943632

Lunding J A, Nordström L M, Haukelid A-O, Gilja O H, Berstad A, Hausken T
Vagal activation by sham feeding improves gastric motility in functional dyspepsia.
Neurogastroenterol Motil 2008 Jun;20(6):618-24. Epub 2008 jan 31
PMID: 18248581

Gregersen Kine, Frøyland Livar, Berstad Arnold, Araujo Pedro
Direct determination of serotonin in gut lavage fluid by liquid chromatographic ion trap tandem mass spectrometry.
Talanta 2008 Apr;75(2):466-72. Epub 2007 nov 22
PMID: 18371908

Brunborg Linn A, Madland Tor M, Lind Ragna A, Arslan Gülen, Berstad Arnold, Frøyland Livar
Effects of short-term oral administration of dietary marine oils in patients with inflammatory bowel disease and joint pain: a pilot study comparing seal oil and cod liver oil.
Clin Nutr 2008 Aug;27(4):614-22. Epub 2008 apr 18
PMID: 18374458

Valeur Jørgen, Berstad Arnold
[Why do we have large intestine?]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 May;128(11):1298-300.
PMID: 18511975

Vesterhus Mette, Raeder Helge, Aurlien Harald, Gjesdal Clara G, Bredrup Cecilie, Holm Pål I, Molven Anders, Bindoff Laurence, Berstad Arnold, Njølstad Pål R
Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations.
Diabetes Care 2008 Sep;31(9):1738-40. Epub 2008 jun 10
PMID: 18544793

Valeur Jørgen, Øines Eliann, Morken Mette Helvik, Holst Jens Juul, Berstad Arnold
Plasma glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels are not altered in symptomatic fructose-sorbitol malabsorption.
Scand J Gastroenterol 2008;43(10):1212-8.
PMID: 18609141

Valeur Jørgen, Milde Anne Marita, Helle Karen B, Berstad Arnold
Low serum chromogranin A in patients with self-reported food hypersensitivity.
Scand J Gastroenterol 2008;43(11):1403-4.
PMID: 18654936

Morken Mette, Lind Ragna, Valeur Jørgen, Wilhelmsen Ingvard, Berstad Arnold
Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following Giardia lamblia infection: A case control study.
Scand J Gastroenterol 2008 Nov. Epub 2008 nov 22
PMID: 19031266

Lind Ragna, Olafsson Snorri, Hjelland Ina, Berstad Arnold, Lied Gülen Arslan
Lifestyle of patients with self-reported food hypersensitivity differ little from controls.
Gastroenterol Nurs 2008 Nov-Dec;31(6):401-10.
PMID: 19077834

6 forskningspublikasjoner i 2008

Yazdankhah S, Lassen J, Narvhus J, Halvorsen R, Berstad A, Midtvedt T.
The use of probiotics for patients in hospital. A risk assessment.
Norwegian Scientific Committee for Food Safety 2008.

Berstad A, Nysæter G.
Enteral instillasjon av normal fecalflora ved Clostridium difficile colitt.
NGF-nytt 2008; 15: 24-25.

Gregersen K, Lind RA, Bjørkkjær T, Frøyland L, Berstad A, Lied GA.
Effects of seal oil on meal-induced symptoms and gastric accommodation in patients with subjective food hypersensitivity: a pilo
Clin Med Gastroenterol 2008; 1: 33-41.

Jarlsby R, Valeur J, Berstad A.
Lactosemalabsorbsjon – en fordel?
Norsk tidsskrrift for ernæring 2008; no. 4: 10-13.

Nysæter G, Berstad A.
Live typhoid vaccine for IBD patients – well tolerated with possible therapeutic effect.
Drug Target Insights 2008; 3: 109-113.

Berstad A, Grønsdal EG
Avføring til besvær.
http://www.helsenytt.no/artikler/avfoering_besvaer.html

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Johan Lunding
Gastric accommodation in functional dyspepsia studied by barostat and ultrasonography
Disputert: Februar 2008
Hovedveileder: Arnold Berstad

Forskningsprosjekt 911305

Vaksinasjon mot IBD: En spennende, ny behandling.

Prosjektansvarlig: **Arnold Berstad** (arnold.berstad@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

I denne studien ønsker vi å finne ut om ulcerøs colitt og Crohns sykdom kan behandles med vaksine. Bakgrunnen er noen overraskende pasientrapporter. Det er en ny tanke. Men nyere forskning tyder på at det er en mulighet. Det vil i så fall bety et helt nytt behandlingsprinsipp for en vanskelig sykdomsgruppe.

Tarmslimhinnen er den delen av kroppen vår som har mest omfattende kontakt med bakterier og andre mikroorganismer. Likevel er det normalt ingen betennelse i tarmveggen. Ved ulcerøs colitt og Crohns sykdom, med et fellesnavn kalt kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD), reagerer immunapparatet i slimhinnen feilaktig på kontakten med normale tarmbakterier. Det oppstår en kraftig aktivering av immunapparatet som fører til kronisk og i noen tilfeller livsfarlig betennelse i tarmen. Hovedprinsippet for behandling av IBD har i mange år vært, og er fortsatt, å dempe immunapparatet, noe som også kan minske betennelsesreaksjonen i tarmen. Men dette kurerer ikke sykdommen, og tilbakefall er vanlig.

Vaksiner representerer nærmest det motsatte prinsipp, nemlig stimulering av immunapparatet i den hensikt at det bedre skal beskytte oss mot skadelige agens. Vaksine mot visse tarminfeksjoner er velkjent og mye brukt. Men disse har ikke vært prøvd som behandling av IBD. Snarere har en vært litt skeptisk av frykt for å forverre den kroniske betennelsen. Det var derfor svært interessant når først en og senere et par til av våre IBD-pasienter fortalte at de var blitt bedre av sin sykdom etter at de var vaksinert mot tarminfeksjoner i forbindelse med utenlandsreise. Ingen har tidligere vist en slik effekt på mennesker. Men i dyreforsøk har en funnet at vaksinekomponenter kan virke beskyttende mot kunstig fremkalt IBD.

På bakgrunn av dette har vi nå gjort en dyrestudie og en pilotstudie på IBD-pasienter der vi har brukt ufarlige levende salmonellabakterier fra tyfoid-vaksine for å se om det kan hjelpe mot tarmbetennelsen. I pilotstudien fikk 10 pasienter med ulcerøs colitt eller Crohns sykdom vanlig vaksinasjonsdose av salmonellabakterier type Ty21a. De svelget en vaksinekapsel 1., 3. og 5. dag. Videre forløp ble registert i 3 måneder. Det ble signifikant bedring av symptomene allerede etter en uke, og bedringen varte ved. Også når en undersøkte tarmen endoskopisk ble det påvist bedring. Det var en åpen pilotstudie der pasientene brukte sin vanlige behandling i tillegg.

Dyrestudien, som vi gjorde vi på rotter, ble publisert i 2007. Rotter får betennelse i tykktarmen, en slags kunstig IBD, når en gir dextransulfat i drikkevannet.Vi gav dextransulfat til 16 rotter, og gav i tillegg vaksinebakteriene Ty21a til halvparten. Vi fant at rottene ble like syke av dextransulfat uavhengig av om de fikk Ty21a eller ikke. Disse forsøkene tyder på at vaksinen er ufarlig ved IBD, men gir ingen bevis for at den har terapeutisk virkning i denne sammenheng. Vi er nå i gang med en klinisk kontrollert studie som vi håper skal kunne gi svar på dette. Målet er å inkludere 36 pasienter med ulcerøs colitt og behandle disse med to vanlige vaksiner mot tarminfeksjoner (tyfoidfeber, kolera og Enterotoksigene E. coli), eller med placebo. Sykdomsutviklingen hos disse blir så fulgt i 6 måneder.

Studien har dessverre blitt mye forsinket p.g.a. vanskelig og tidkrevende godkjenningsprosess i forhold til Statens Legemiddelverk. Det har også medført at vi nå bare undersøker effekt på ulcerøs colitt. Strenge inklusjonskriterier er nødvendig både av hensyn til pasientene og til studiens kvalitet. Det blir derfor en stor utfordring å få inkludert nok pasienter. Men lykkes vi med dette, og resultatet i tillegg blir positivt, vil det åpne for en helt ny behandlingsmetode til en pasientgruppe som er ille plaget på tross av dagens mange behandlingstilbud.

1 forskningspublikasjon i 2008

Nysæter G, Berstad A.
Live Typhoid Vaccine for IBD-Patients - Well Tolerated and with Possible Therapeutic Effect
Drug Target Insights 2008:3 109-113

Forskningsprosjekt 911391

Mitochondrial disease: generating models, investigating mechanisms and exploring treatments.

Prosjektansvarlig: **Laurence Bindoff** (laurence.bindoff@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Forskning på mitokondriesykdommer

Mitokondrier er hvor vi produserer energi i kroppen. Svikt i mitokondrie funksjon har alvorlig konsekvenser og forårsaker sykdom som oftest rammer hjerne og muskel. Mål for prosjektet blir å generere to modellsystemer - en mus modell og en celle kultur modell - for å studere sykdomsutvikling og behandlings effekt ved to typer mitokondriesykdom.

Mitokondriesykdom er et felles navn for en stor gruppe sykdommer som rammer både barn og voksne. Mitokondrier er kroppens ”kraftverk” og bruker maten vi spiser for å produsere energi. I og med at mitokondrier finnes i alle vev kan mitokondriesykdom ramme hvor som helst i kroppen. men noen typer vev er mer avhengige av store mengder energi og disse, f. eks. muskel og hjerne, blir oftere rammet. I tillegg til den livsviktige funksjonen å danne energi, er mitokondrie også genetisk spesielt. Mitokondrie har sitt eget arvestoff som koder for 13 protein som fungerer i den delen av mitokondrien 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 en forekomst på 5/100.000 for barn og 12/100000 for voksne, kun for kjente mutasjoner i mtDNA, og studier vi har gjort her i Bergen viser enda høyere tall.

Prosjektet etablerer to modellsystemer, noe som betyr at man kan forske på sykdom uten å kjøre gjentatte undersøkelser på pasienten. En muse modell bygges ved Norsk Transgen Senter, UiO. Her legger man inn i musen et humant gen som forårsaker en alvorlig ataksi + epilepsi tilstand (kalt MSCAE – mitokondrielt spinocerebellar ataksi pluss epilepsi). En celle kultur modell blir etablert fra en pasient med muskelsykdom grunnet mitokondrie avvik. Begge vil gi oss mulighet å forstå bedre hvorfor og hvordan sykdommene utvikler seg, og å prøve ut behandlinger før man gi det samme til pasienten.

Vi ble ferdig høst 2008 med å lage gen konstruktet og er begynt med innsprøyting i muse eggceller. Vi forventer de første musene i nærmeste fremtiden. Neste stadium vil være å ale opp dyrene for å se om vi får dyr med gendefekt som gir en fenotype. Deretter vil vi kunne begynne karakterisingsstudier. I tillegg har vi gjennomført et pilotprosjekt hvor vi sammenlignet genekspresjon (med microarray) i muskel fra pasienter med to forskjellige POLG mutasjoner (W748S versus A467T). Endret genekspresjon, særlig av respirasjonskjede gener, men også andre metabolske gener, ble påvist i tillegg til flere ”ukjente” gen. Foreløpig blir det ikke mulig å vite om endringene skyldes forskjellige POLG genotyper eller muskespesifikke endring grunnet sykdomsvarighet. Uansett planlegger vi videre studier for å karakterisere disse nye gener som kan gi viktige opplysninger om hvordan kjernen og mitokondrie samarbeider med hverandre

Når det gjelder andre modellsystemet, har det vært problemer med dyrkning av myoblaster (muskelceller) men dette problemet er nå løst. Imidlertid, betyr det forsinkelse med den delen av prosjektet slik at cellene ikke blir etablerte før slutten av 2008, begynnelsen av 2009.

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Jenkins Zandra A, van Kogelenberg Margriet, Morgan Tim, Jeffs Aaron, Fukuzawa Ryuji, Pearl Esther, Thaller Christina, Hing Anne V, Porteous Mary E, Garcia-Miñaur Sixto, Bohring Axel, Lacombe Didier, Stewart Fiona, Fiskerstrand Torunn, Bindoff

Laurence, Berland Siren, Adès Lesley C, Tchan Michel, David Albert, Wilson Louise C, Hennekam Raoul C M, Donnai Dian, Mansour Sahar, Cormier-Daire Valérie, Robertson Stephen P
Germline mutations in WTX cause a sclerosing skeletal dysplasia but do not predispose to tumorigenesis.
Nat Genet 2008 Des. Epub 2008 des 14
PMID: 19079258

Tzoulis Charalampos, Denora Paola S, Santorelli Filippo M, Bindoff Laurence A
Hereditary spastic paraplegia caused by the novel mutation 1047insC in the SPG7 gene.
J Neurol 2008 Aug;255(8):1142-4. Epub 2008 jun 23
PMID: 18563470

Vesterhus Mette, Raeder Helge, Aurlien Harald, Gjesdal Clara G, Bredrup Cecilie, Holm Pål I, Molven Anders, Bindoff Laurence, Berstad Arnold, Njølstad Pål R
Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations.
Diabetes Care 2008 Sep;31(9):1738-40. Epub 2008 jun 10
PMID: 18544793

Tzoulis Charalampos, Bindoff Laurence A
Serial Diffusion Imaging in a Case of Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes.
Stroke 2008 Dec. Epub 2008 des 18
PMID: 19095975

Lao Oscar, Lu Timothy T, Nothnagel Michael, Junge Olaf, Freitag-Wolf Sandra, Caliebe Amke, Balascakova Miroslava, Bertranpetit Jaume, Bindoff Laurence A, Comas David, Holmlund Gunilla, Kouvatsi Anastasia, Macek Milan, Mollet Isabelle, Parson Walther, Palo Jukka, Ploski Rafal, Sajantila Antti, Tagliabracci Adriano, Gether Ulrik, Werge Thomas, Rivadeneira Fernando, Hofman Albert, Uitterlinden André G, Gieger Christian, Wichmann Heinz-Erich, Rüther Andreas, Schreiber Stefan, Becker Christian, Nürnberg Peter, Nelson Matthew R, Krawczak Michael, Kayser Manfred
Correlation between genetic and geographic structure in Europe.
Curr Biol 2008 Aug;18(16):1241-8. Epub 2008 aug 7
PMID: 18691889

Johansen Krisztina K, Bindoff Laurence A, Rydland Jana, Aasly Jan O
Palatal tremor and facial dyskinesia in a patient with POLG1 mutation.
Mov Disord 2008;23(11):1624-6.
PMID: 18581472

Downham Esther, Winterthun Synnøve, Nakkestad Hanne Linda, Hirth Asle, Halvorsen Thomas, Taylor Robert W, Bindoff Laurence A
A novel mitochondrial ND5 (MTND5) gene mutation giving isolated exercise intolerance.
Neuromuscul Disord 2008;18(4):310-4.
PMID: 18396045

Tzoulis Charalampos, Bindoff Laurence A
Melas associated with mutations in the polg1 gene.
Neurology 2008 Mar;70(13):1054; author reply 1054-5.
PMID: 18362288

Engelsen Bernt A, Tzoulis Charalampos, Karlsen Bjørn, Lillebø Atle, Laegreid Liv M, Aasly Jan, Zeviani Massimo, Bindoff Laurence A
POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection.
Brain 2008 Mar;131(Pt 3):818-28. Epub 2008 jan 30
PMID: 18238797

Forskningsprosjekt 911389

Cancer Initiating Cells in Malignant Brain Tumours

Prosjektansvarlig: **Rolf Bjerkvig** (rolf.bjerkvig@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Senter for genterapi.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Gruppen kartlegger genforandringer ved malign transformasjon av stamceller i hjernen. Videre arbeider vi med å kartlegge hvordan kreftceller sprer seg i hjernen. Studiene danner grunnlag for ny behandling av hjernekreft.

I Norge opptrer det årlig mellom 3-400 nye tilfeller av primære hjernesvulster (gliomer). Disse utgjør omtrent 50 % av det totale antall intrakraniale svulster hvor de maligne formene har en svært dårlig prognose med en gjennomsnittlig overlevelse på ca 1 år. Til tross for intensiv forskning i løpet av de siste 20 årene er ikke behandlingstilbudet for disse pasientene nevneverdig bedret. Det er derfor et stort behov for nye effektive behandlingsmetoder for denne sykdommen.

Gruppen har gjennom 2007-2008 utviklet en rekke dyremodeller som reflekterer humane hjernesvulsters vekst og spredning. Bruken av disse modellene har ført til at vi har identifisert en infiltrativ kreftcellepopulasjon i hjernen som ikke benytter seg av angiogenese (dannelse av nye blodkar). Disse kreftcellene uttrykker flere stamcellemarkører og vi har sterke holdepunkter for at disse kreftcellene er de mest resistente mot terapi. Hvordan disse cellene vokser og sprer seg vil bli kartlagt i detalj.

Gruppen har også utviklet en immundefekt fluorescerende mus som gjør det mulig å studere i detalj hvordan kreftcellene kommuniserer med kroppens normale celler. Vi har brukt disse modellene til å separere kreftcellene fra kroppens normale celler og vi har ved bruk av genanalyser og proteomikk identifisert en rekke nye "targets" på de invasive kreftcellene. Disse targets blir nå validert i et klinisk materiale. Spesielt har gruppen funnet en rekke nye angrepsmål på de kreftcellene som sprer seg i hjernen. Forskningen vil danne grunnlag for utvikling av nye behandlingsprinsipper for hjernekreft.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Wang Jian, Sakariassen Per Ø, Tsinkalovsky Oleg, Immervoll Heike, Bøe Stig Ove, Svendsen Agnete, Prestegarden Lars, Røsland Gro, Thorsen Frits, Stuhr Linda, Molven Anders, Bjerkvig Rolf, Enger Per Ø
CD133 negative glioma cells form tumors in nude rats and give rise to CD133 positive cells.
Int J Cancer 2008 Feb;122(4):761-8.
PMID: 17955491

Huszthy Peter C, Goplen Dorota, Thorsen Frits, Immervoll Heike, Wang Jian, Gutermann Anja, Miletic Hrvoje, Bjerkvig Rolf
Oncolytic herpes simplex virus type-1 therapy in a highly infiltrative animal model of human glioblastoma.
Clin Cancer Res 2008 Mar;14(5):1571-80.
PMID: 18316582

Chekenya M, Krakstad C, Svendsen A, Netland I A, Staalesen V, Tysnes B B, Selheim F, Wang J, Sakariassen P Ø, Sandal T, Lønning P E, Flatmark T, Enger P Ø, Bjerkvig R, Sioud M, Stallcup W B
The progenitor cell marker NG2/MPG promotes chemoresistance by activation of integrin-dependent PI3K/Akt signaling.
Oncogene 2008 Sep;27(39):5182-94. Epub 2008 mai 12
PMID: 18469852

Niclou Simone P, Danzeisen Claude, Eikesdal Hans P, Wiig Helge, Brons Nicolaas H C, Poli Aurélie M F, Svendsen Agnete, Torsvik Anja, Enger Per Øyvind, Terzis Jorge A, Bjerkvig Rolf
A novel eGFP-expressing immunodeficient mouse model to study tumor-host interactions.
FASEB J 2008 Sep;22(9):3120-8. Epub 2008 mai 21
PMID: 18495755

Johannessen Tor-Christian Aase, Bjerkvig Rolf, Tysnes Berit Bølge
DNA repair and cancer stem-like cells--potential partners in glioma drug resistance?
Cancer Treat Rev 2008 Oct;34(6):558-67. Epub 2008 mai 22
PMID: 18501520

Prestegarden Lars, Misra Anjan, Ware Marcus L, Yeh Ru-Fang, Bjerkvig Rolf, Feuerstein Burt G
Amplifying small amounts of tumor DNA allows detection of DNA copy number abberations with array-CGH.
Biotechniques 2008 Jun;44(7):Piii-Pvi.
PMID: 18533897

Thorsen Frits, Jirak Daniel, Wang Jian, Sykova Eva, Bjerkvig Rolf, Enger Per Øyvind, van der Kogel Albert, Hajek Milan
Two distinct tumor phenotypes isolated from glioblastomas show different MRS characteristics.
NMR Biomed 2008 Oct;21(8):830-8.
PMID: 18613001

2 forskningspublikasjoner i 2008

Utvik, J.C., Youssef, I., Kriem, B., Oster, T., Terzis, A.J.A., Bjerkvig, R., Pillot, T., Niclou, S.
Delivery of Neuroprotective Peptides from envapsulated cells in a mouse model for neurodegenerative disease.
Conference proceedings, COST Action 865. XV International workshop on bioencapsulation, Vienna, Austria, Best Poster Award

Niclou, S., Bjerkvig, R
Treatment of brain tumors with micro-encapsulated cell therapy
Research Signpost, Canada

2 doktorgrader er avlagt i 2008

Jian Wang
Xenografted brain tumours for modelling glioma biology
Disputert: Mars 2008
Hovedveileder: Per Øyvind Enger

Åsne Jul-Larsen
Promyelocytic leukaemia protein (PML) : functions inside and outside the PML-nuclear bodies
Disputert: Desember 2008
Hovedveileder: Stig-Ove Bøe

Forskningsprosjekt 911386

Søvn, skiftarbeid og helse hos sykepleiere. En longitudinell studie.

Prosjektansvarlig: **Bjørn Bjorvatn** (bjorn.bjorvatn@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

I prosjektet blir påvirkning av skiftarbeid på helseforhold hos sykepleiere undersøkt. Senhøstes 2008 ble 6000 sykepleiere invitert til å delta i studien. Deltakerne skal motta et årlig spørreskjema. Prosjektet strekker seg over flere år og derved får vi mulighet til å si noe om årsakssammenhenger, sier leder prof. Bjørn Bjorvatn ved SOVno.

De siste årene har det vært et økende fokus på hvilken betydning skiftordninger kan ha på helsen for en rekke yrkesgrupper. Tidligere studier har vist at det særlig er nattarbeidet som har uheldige effekter. Det er imidlertid gjort få langtidsstudier som er nødvendig for å kunne si noe om årsak til påvirkninger av helsen.

I studien vil vi sammenligne de som jobber nattskift med de som jobber dagskift, sier Bjorvatn som er leder for Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer (SOVno), Helse Bergen. Vi vil se nærmere på sammenhengen nattarbeid og: søvnforstyrrelser, psykisk helse, døgnrytmeforstyrrelser, stoffskifteforstyrrelser, immunforsvar og forhold knyttet til reproduksjon. Det er også planlagt å undersøke om sykepleiere som tåler skiftarbeid har mer av en variant av et ”klokkegen” som er viktig i regulering av døgnrytmen. Et underutvalg blir invitert til å få tatt spesielle biologiske prøver og føre søvndagbok.

Sykepleiere er en svært stor og voksende yrkesgruppe i Norge (over 85 000) og rundt 1/3 har nattarbeid som en del av jobben. Disse forholdene gjør at sykepleiere er vel egnet for studier av skiftarbeid, søvn og helse. Funnene vil også ha relevans for mange andre grupper i samfunnet med nattarbeid.

Prosjektet som støttes av Helse Vest, er i 2008 blitt klarert i Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Prosjektet har fått konsesjon fra Datatilsynet og opprettelse av forskningsbiobank er godkjent av Helsedirektoratet. Spørreskjemaet er utviklet med innspill fra fagpersoner i prosjektets referansegruppe og medlemmer i Norsk Sykepleierforbund. For å spre informasjon om prosjektet har vi hatt møter med tillitsvalgte fra alle sykehusene i Rogaland, Hordaland og Sogn og Fjordane. Det har vært oppslag i en rekke av Sykepleierforbundets medlemsblad i Sør Norge og oppslag på nettavisene til Haukeland universitetssykehus, Helse Førde og i Bergens Tidende.

Sykepleierforbundet har trukket ut utvalget fra sine medlemslister og har tatt kostnadene med å sende ut spørreskjemaene til de inviterte. De utfylte skjemaene kommer direkte til Institutt for samfunnsmedisinske fag. Det viser seg at sykepleierne er meget nøyaktige når de fyller ut spørreskjemaene. Per 9/1-2009 har vi fått inn 1900 svar, og det kommer stadig inn flere. Vi skal ha dataene klare for analyser i mars 2009.

Etter særskilt samtykke fra den enkelte deltaker kan dataene i prosjektet kobles mot data fra Medisinsk fødselsregister og Forløpsdatabasen trygd. Dette gir oss ytterligere muligheter til å studere sammenhenger mellom nattarbeid og svangerskapsutfall og nattarbeid og helse.
For å sikre god kvalitet på forskningsarbeidet har vi etablert en internasjonal referansegruppe med medlemmer fra Sverige, Italia, England og Norge. I november hadde vi et forskningsmøte hvor også danske og nederlandske forskere deltok. Det var stor interesse blant deltakerne for å jobbe videre med prosjektet.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Sivertsen Børge, Overland Simon, Pallesen Ståle, Bjorvatn Bjørn, Nordhus Inger Hilde, Mæland John Gunnar, Mykletun Arnstein
Insomnia and long sleep duration are risk factors for later work disability. The Hordaland Health Study.
J Sleep Res 2008 Oct. Epub 2008 okt 10
PMID: 19021852

Bjorvatn Bjørn, Pallesen Ståle
A practical approach to circadian rhythm sleep disorders.
Sleep Med Rev 2008 Oct. Epub 2008 okt 7
PMID: 18845459

Eriksen Willy, Bjorvatn Bjørn, Bruusgaard Dag, Knardahl Stein
Work factors as predictors of poor sleep in nurses' aides.
Int Arch Occup Environ Health 2008 Jan;81(3):301-10. Epub 2007 jun 29
PMID: 17605031

1 forskningspublikasjon i 2008

Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH, Sivertsen B, Hjørnevik M, Morin CM
A new scale for measuring insomnia: The Bergen Insomnia Scale.
Perceptual and Motor skills. 2008; 107: 691-706.

Forskningsprosjekt 911359

The role of Lymphotoxin beta (LTB) and LTB receptor in development of salivary gland inflammation in NOD mice; an animal model for Sjögren´s syndrome

Prosjektansvarlig: **Anne Isine Bolstad** (anne.bolstad@odont.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Behandling av Sjögrens syndrom studert i en dyremodell

Sjögrens syndrom er karakterisert ved tørr munn og tørre øyne pga. betennelse i spytt- og tårekjertler. Pasientene kan også ha mange andre plager. Det finnes ingen kur for denne sykdommen. Behandlingen som tilbys er kun symptomatisk. Hensikten med denne studien var å prøve ut en behandling i en dyremodell for Sjögrens syndrom.

Sjögrens syndrom er en kronisk revmatisk sykdom som angriper de kjertlene i kroppen som sørger for fuktighet til kroppens slimhinner. Sykdommen kan vise seg i flere vev. Pasienten kan også være plaget av en betydelig tretthet og ha leddplager. Omkring 90 % av pasientene er kvinner.

Selv om det er forsket mye på Sjögrens syndrom, er årsaken til sykdommen ikke fullstendig kjent. Dette gjør at det ikke finnes en optimal årsaksrettet behandling for sykdommen. Parallelt med at en forsøker å få vite mer om sykdomsmekanismer, utredes ulike muligheter for å utvikle legemidler som kan være til hjelp. Ved en slik tilnærming finner en samtidig også ut mer om mekanismer som kan ligge til grunn for sykdommen.

I dette prosjektet har vi brukt en Sjögrens syndrom musemodell til å teste effekten av behandling rettet mot betennelsen som oppstår i ulike vev. På overflaten av visse celler finnes en mottagerstruktur som heter lymfotoksin beta reseptor, forkortet LTBR. Denne reseptoren er del av en signalvei som utløses når bindingsmolekyler bindes til den. LTBR signalveien er involvert i kontroll av betennelsesinfiltratene i vev, og organisering av immunforsvars-celler lokalt i vevet. Vi har forsøkt å bryte denne signalveien ved å behandle mus som har Sjögrens syndrom lignende sykdom med et lurebindingsmolekyl. Dvs. at når luremolekylet vårt bindes til reseptoren, så utløses det ikke noe signal, og samtidig forhindrer det at de riktige bindingsmolekylene klarer å binde seg fordi setet er opptatt.

Vi testet om behandlingen med LTBR luremolekylet som blokkerte reseptoren LTBR, kunne forhindre utvikling eller redusere størrelsen av betennelsesinfiltrat i spyttkjertlene. Vi hadde ulike testgrupper av mus som fikk behandling over kortere eller lengre tid. Spyttsekresjon og betennelsen i spyttkjertlene ble analysert med mange ulike metoder.

Resultatet av undersøkelsen viser at blokkering av LTBR signalveien hadde veldig god effekt i mus. Behandlingen forhindret det vi kaller lymfoid neogenese i spyttkjertlene, betennelsesinfiltratene ble mindre, og spyttsekresjonen bedret seg. Det jobbes nå videre for å forbedre musemodeller, behandlingstype, intervaller og dosering. Samtidig utredes evt. mulige uønskede effekter, og man forsker på hva man kan gjøre for å forbedre konseptet. Alt dette er nødvendig før en slik eller lignende behandling kan komme i bruk på pasienter. Et annet svært viktig resultat av dette prosjektet er at en har fått bedre forståelse for sykdomsmekanismer, noe som er av avgjørende betydning for videre arbeid.

6 forskningspublikasjoner i 2008

Cobb B, Wang Y, Kaufman KM, Guthridge J, Jonsson R, Bolstad AI, Brun JG, Rischmueller M, Lester SE, Illei GG, Witte T, Mariette X, Kimberly RP, Edberg JC, Bae S-C, Jacob CO, Alarcon-Riquelme ME, Vyse TJ, Gilkeson G, Kamen DL, Moser K, Gaffney P, Merrill J
Association of BLK with Sjögren's Syndrome (SS) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE) initially identified by whole genome DNA
Arthritis Rheum 2008; 57; 9, (1688), S791.

Bolstad AI
Genetic aspects of Sjögren´s syndrome
Oral Diseases. 14; Suppl I (1), 2008.

Gatumu M, Skarstein K, Browning JL, Fava RA, Bolstad AI
Blockade of Lymphotoxin-Receptor Axis Reduces Aspects of Sjögren's Syndrome in Salivary Glands of NOD Mice.
Arthritis Rheum 2008; 57;9, (711), S430.

Cobb B, Kaufman K, Wang Y, Kelly J, Jonsson R, Bolstad AI, Brun J, Rischmueller M, Lester S, Witte T, Mariette X, Kimberley R, Edberg J, Bae S-C, Jacob C, Alarcòn-Riquelme M, Vyse T, Gilkeson G, Kamen D, Moser K, Gaffney P, Merrill J, James J, Harley J
Association of Sjögren´s syndrome (SS) and Systemic lupus erythematosus (SLE) with BLK. FOCIS 2008.
Clin Immunol. 2008;127 Suppl:S41.

Hjelmervik TO, JonssonR, Bolstad AI
The minor salivary gland proteome in Sjögren´s syndrome
Submitted - pending

Gatumu M, Skarstein K, Papandile A, Browning JL, Fava RA, Bolstad AI
Blockade of lymphotoxin-beta receptor signaling reduces aspects of Sjögren`s syndrome in salivary glands of NOD mice
Submitted - revision requested

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Trond Ove R. Hjelmervik
Gene expression and protein profiling in human and experimental Sjögren´s syndrome
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Anne Isine Bolstad

Forskningsprosjekt 911353

Translational Psychiatry: The BDNF hypothesis of synaptic plasticity and depression

Prosjektansvarlig: **Clive Bramham** (clive.bramham@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Grunnleggende mekanismer for depresjon

Hva er det som går galt ved depresjon? Tiltross for den store samfunnsmessige betydningen, vet man lite om hvordan hjernen svikter ved en depresjon. Prosjektet tar sikte på å avdekke grunnleggende mekanismer for depresjon, hvilket kan være av betydning for utviklingen av nye medisiner og skreddersydd, individbasert behandling.

Til tross for mye forskning er mekanismer bak depresjon fortsatt et stort mysterium. Medisiner som lykkepillen har god effekt på mange pasienter, men virkningsmåte er ikke godt kartlagt. Vi vet fremdeles ikke hvorfor det tar så lang tid (flere uker) før effekten av lykkepillen inntrer, sier leder for prosjektet, Professor Clive Bramham. Dette er et svært problem pga økt risiko for selvmord i denne perioden. Hypotesen er at depresjon skyldes nedsatt funksjon av et protein som dannes av nerveceller, såkalt BDNF ”brain-derived neurotrophic factor”. BDNF er viktig fordi det kan forsterke signaloverføringen mellom nerveceller. Denne mekanismen brukes særlig når informasjon skal lagres i hjernen, som ved hukommelse. Aktivering av disse hukommelses mekanismer tar tid, noe som muligens kan forklare den sene virkningen av lykkepillen.

For å belyse grunnleggende mekanismer på cellenivå, benytter vi dyremodeller for depresjon og behandling med antidepressiva hos rotte. Vi har vist at behandling med lykkepillen fører til aktivering av noe av de samme gener som aktiveres av BDNF ved cellulær hukommelse (Alme et al., 2007). Videre er det vist at disse gener blir aktivert ved læring i hjernen (Soule et al., 2008) og ved stimulering av ryggmargen (Haugan et al., 2008). Forsøk som nå pågår indikerer at genaktivering og avlesning er svekket i dyremodeller for depresjon

Et hovedmål til dyreforsøkene er å finne fram til gener som er viktig klinisk, gener som bestemmer om en person er utsatt for depresjoner. I samarbeid med professor Vidar Steen, Haukeland Universitetssykehus, undersøker vi om genetiske variasjoner i disse gener har sammenheng med psykiatriske lidelser.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Haugan F, Wibrand K, Fiskå A, Bramham C R, Tjølsen A
Stability of long term facilitation and expression of zif268 and Arc in the spinal cord dorsal horn is modulated by conditioning stimulation within the physiological frequency range of primary afferent fibers.
Neuroscience 2008 Jul;154(4):1568-75. Epub 2008 mai 21
PMID: 18555615

Bramham Clive R, Worley Paul F, Moore Melissa J, Guzowski John F
The immediate early gene arc/arg3.1: regulation, mechanisms, and function.
J Neurosci 2008 Nov;28(46):11760-7.
PMID: 19005037

Bramham Clive R
Local protein synthesis, actin dynamics, and LTP consolidation.
Curr Opin Neurobiol 2008 Oct;18(5):524-31. Epub 2008 okt 14
PMID: 18834940

Jedlicka Peter, Schwarzacher Stephan W, Winkels Raphael, Kienzler Friederike, Frotscher Michael, Bramham Clive R, Schultz Christian, Bas Orth Carlos, Deller Thomas
Impairment of in vivo theta-burst long-term potentiation and network excitability in the dentate gyrus of synaptopodin-deficient mice lacking the spine apparatus and the cisternal organelle.
Hippocampus 2009;19(2):130-40.
PMID: 18767067

2 forskningspublikasjoner i 2008

Alme MN, Wibrand K, Dagestad G, Bramham CR
Chronic fluoxetine treatment induces brain region-specific upregulation of genes associated with BDNF-induced long-term potentia
Neural Plast 2007: 26496. PMID: 18301726 (Denne kom ikke i pubmed før 2008)

Soule J, Penke-Verdier Z, Alme M, Kanhema T, Laroche S, Bramham CR
Object-place recognition learning triggers rapid induction of plasticity-related immediate early genes and synaptic proteins in Neural Plasticity, epub. Q4 2008

2 doktorgrader er avlagt i 2008

Adrian Tiron
The role of the immediate early gene Arc/Arg3.1 in long-term potentiation and neurogenesis
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Clive Bramham

Jonathan Soule
Mechanisms of synaptic plasticity in the rat dentate gyrus in vivo
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Clive Bramham

Forskningsprosjekt 911400

New strategies in the treatment of human acute myelogenous leukemia; clinical and experimental studies

Prosjektansvarlig: **Øystein Bruserud** (oystein.bruserud@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Standard allogen benmargstransplantasjon.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Nye behandlingsstrategier ved akutt myelogen leukemi

Akutt myelogen leukemi er en aggressiv kreftform. Prosjektet har som målsetting å (i) gjennomføre klinisk utprøving av ny sykdomsstabiliserende terapi, (ii) forme et eksperimentelt grunnlag for nye innfallsvinkler til behandling, inkludert stamcelleterapi, og (iii) karakterisere immunosuppressive bivirkninger av dagens behandling.

Forskningsfelt og delprosjekter
Forskningsgruppen har sin aktivitet innenfor feltet blodkreftsykdommer, spesielt leukemisykdommene. Innenfor dette feltet arbeider man med følgende problemstillinger:

- En klinisk studie av sykdomsstabiliserende behandling hos pasienter med akutt leukemi. Denne studien inkluderer pasienter som ikke er tilgjengelige for mer intensiv sykdomsrettet behandling. Inklusjonen startet april 08 og inklusjonen er som planlagt med 6 inkluderte pasienter per dags dato.
- Karakterisering av akutt leukemiceller med tanke på nye innfallsvinkler til pasientbehandling. Dette har vært et hovedområde i all vår forskning i mange år og er fortsatt det viktigste forskningsområdet. Vi arbeider med sykdommen akutt myelogen leukemi, den vanligste akutte leukemi hos voksne. Begge avlagte doktorgrader er innenfor dette feltet. Fokus for arbeidet siste år har spesielt vært regulering av angiogenese og autofagi ved akutt leukemi (NB! Første artikkel på listen kommer opp med feil årstall og er publisert i 2008).
- Praktisk klinisk bruk av stamcelleterapi ved maligne blodsykdommer. Vi studerer spesielt forbedring av metodene for stamcellebehandling. De fleste studiene er innenfor feltet autolog stamcelletransplantasjon (transplantasjon med egne stamceller). Dette er en behandling som også er aktuell ved akutt leukemi, men i Norge benyttes ikke denne behandlingen til disse pasientene. Våre pasienter har myelomatose (beinmargskreft) eller maligne lymfomer (lymfekreft). I dette feltet har vi tre publikasjoner, dette arbeidet er bare i mindre grad inkludert i det aktuelle prosjektet og de tre publikasjonene innenfor dette prosjektet er ikke tatt med i publikasjonslisten.
- Immunsvekkelse ved behandling av blodkreftsykdommer. Dette har også vært et sentralt felt over mange år, og vi studerer spesielt immunsystemets funksjon umiddelbart etter at man har gjennomgått ulike former for intensiv cytostatikaterapi for blodkreftsykdommer (akutt leukemi, myelomatose). Vi har også inkludert studier hos pasienter med akutt leukemi som gjennomgår allogen stamcelletransplantasjon (første publikasjon innsendt desember 2008).

Alle publikasjoner på den vedlagte listen er innenfor disse forskningsfeltene.

Finansiering av forskningen
Den Norske Kreftforening er den mest forutsigbare og den største bidragsyter til vår forskning. Andre bidragsytere er Universitetet i Bergen, Norges Forskningsråd og Helse Vest.

Organisering av forskningen
Vi har en forskningsgruppe som er tilknyttet Institutt for Indremedisin, Universitetet i Bergen og der all forskning skjer i nær kontakt med Hematologisk seksjon, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus. Vi tilstreber å ha en forskningsgruppe på 8-10 medlemmer og har ikke ønske om å øke dette antallet. Vi har greid å oppnå en ønsket lik fordeling mellom medisinere og biologer, og

også en lik fordeling mellom doktorgradsstipendiater og postdokstillinger. I tillegg har vi 1.6 tekniske stillinger.

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Hatfield K J, Hovland R, Øyan A M, Kalland K H, Ryningen A, Gjertsen B T, Bruserud Ø
Release of angiopoietin-1 by primary human acute myelogenous leukemia cells is associated with mutations of nucleophosmin, increased by bone marrow stromal cells and possibly antagonized by high systemic angiopoietin-2 levels.
Leukemia 2008 Feb;22(2):287-93. Epub 2007 okt 18
PMID: 17943167

Gausdal Gro, Gjertsen Bjørn Tore, McCormack Emmet, Van Damme Petra, Hovland Randi, Krakstad Camilla, Bruserud Øystein, Gevaert Kris, Vandekerckhove Joël, Døskeland Stein Ove
Abolition of stress-induced protein synthesis sensitizes leukemia cells to anthracycline-induced death.
Blood 2008 Mar;111(5):2866-77. Epub 2008 jan 8
PMID: 18182573

Foss Brynjar, Bruserud Oystein
Platelet functions and clinical effects in acute myelogenous leukemia.
Thromb Haemost 2008 Jan;99(1):27-37.
PMID: 18217131

McCormack E, Bruserud O, Gjertsen B T
Review: genetic models of acute myeloid leukaemia.
Oncogene 2008 Jun;27(27):3765-79. Epub 2008 feb 11
PMID: 18264136

Olsnes Astrid Marta, Ryningen Anita, Ersvaer Elisabeth, Bruserud Øystein
In vitro induction of a dendritic cell phenotype in primary human acute myelogenous leukemia (AML) blasts alters the chemokine release profile and increases the levels of T cell chemotactic CCL17 and CCL22.
J Interferon Cytokine Res 2008 May;28(5):297-310.
PMID: 18547160

Ryningen Anita, Stapnes Camilla, Paulsen Kristin, Lassalle Philippe, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein
In vivo biological effects of ATRA in the treatment of AML.
Expert Opin Investig Drugs 2008 Nov;17(11):1623-33.
PMID: 18922099

Ryningen Anita, Stapnes Camilla, Lassalle Philippe, Corbascio Matthias, Gjertsen Bjørn-Tore, Bruserud Oystein
A subset of patients with high-risk acute myelogenous leukemia shows improved peripheral blood cell counts when treated with the combination of valproic acid, theophylline and all-trans retinoic acid.
Leuk Res 2008 Nov. Epub 2008 nov 11
PMID: 19007987

Olsnes Astrid Marta, Ersvaer Elisabeth, Ryningen Anita, Bruserud Oystein
Circulating T cells derived from acute leukemia patients with severe therapy-induced cytopenia express a wide range of chemokine receptors.
Hematology 2008;13(6):329-32.
PMID: 19055860

2 doktorgrader er avlagt i 2008

Astrid Marta Olsnes
The chemokine system in acute myelogenous leukemia
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Øystein Bruserud

Camilla Ingvaldsen Stapnes
New strategies in the treatment of acute myeloid leukemia
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Øystein Bruserud

Forskningsprosjekt 911109

Multiple Sclerosis. Gene Expression Profiling of Histopathological and Clinical heterogeneity

Prosjektansvarlig: **Lars Bø** (labo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose .
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Er multippel sklerose flere ulike sykdommer?

Multippel sklerose (MS) er en hyppig årsak til invaliditet hos unge. Sykdomsforløpet arter seg svært ulikt hos ulike pasienter. I dette prosjektet undersøker vi om også sykdomsmekanismene kan være forskjellige hos MS-pasienter.

Ved MS oppstår flekker med betennelse i hjerne og ryggmarg. I disse områdene blir isolasjonsmaterialet rundt nervetrådene er fjernet, og nervetrådene skades. Dette gjør at ledningen av nerveimpulser hemmes. MS er en ulikeartet sykdom, sykdomsforløpet kan arte seg forskjellig, og er vanskelig forutsigbart hos den enkelte pasient. Også fordelingen av flekker i hjernen, og det mikroskopiske bildet av disse er ulikeartet. MS kan derfor være et samlebegrep på ulike sykdomsbilder som kanskje trenger forskjellig behandling og har forskjellig prognose. Vi tar i dette prosjektet sikte på å bruke såkalt mikromatriseteknikk for å undersøke disse forskjellene nærmere. Vi vil studere hvilke gener som "slås av og på" i og utenfor sykdomsflekker i hjernevev fra avdøde MS-pasienter.

Teknikkene som brukes i prosjektet gjør det mulig å studere flere tusen gener samtidig. Vi vil lete etter mønstre i hvilke gener som slås av og på, og sammenholde slike mønstre med kliniske data, røntgenfunn (MRI), mikroskopiske patologiundersøkelser, blodprøver og spinalvæskefunn. På denne måten søker forskningsgruppen å komme fram til en "molekylær" klassifikasjon av MS som vil kunne gjøre at en kan utprøve behandling tilpasset ulike sykdomsgrupper, og gi pasientene en mer nøyaktig prognose.

Forskningsprosjektet utføres i samarbeid med MS-senteret ved VU medisch centrum, i Amsterdam, Nederland. I første del av studien analyserte en obduksjonsmateriale ved VUmc sykehuset for å finne vevsområder som var egnet for mikromatrise-undersøkelse og for å undersøke om det var tegn til ulikeartede sykdomsprosesser ved hjelp av mikroskopiske undersøkelser av vevssnitt. Denne første delen er avsluttet, resultatene viser at ved kronisk MS finner en ikke forskjeller i mikroskopisk sykdomsbilde mellom ulike MS-pasienter. Slike forskjeller er tidligere funnet hos pasienter med akutte og atypiske former for MS. Forskergruppen arbeider videre sammen med forskere i Nottingham, England, for å studere forskjeller mellom to forløpsformer av MS: Primær progressiv MS og sekundær progressiv MS. Vi er i ferd med å gjøre mikromatriseundersøkelser på vev tatt ut med laserdisseksjon fra hjernebark hos MS-pasienter og kontroller. Mikromatrise-eksperimentene skjer i samarbeid med forsker Christine Standsberg og professor Vidar Steen ved Senter for Medisinsk Genetikk og Molekylærmedisin ved Haukeland Universitetssykehus

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Geurts Jeroen J G, Blezer Erwin L A, Vrenken Hugo, van der Toorn Annette, Castelijns Jonas A, Polman Chris H, Pouwels Petra J W, Bö Lars, Barkhof Frederik
Does high-field MR imaging improve cortical lesion detection in multiple sclerosis?
J Neurol 2008 Feb;255(2):183-91. Epub 2008 feb 4
PMID: 18231704

Breij Esther C W, Brink Bianca P, Veerhuis Rob, van den Berg Christa, Vloet Rianka, Yan Riqiang, Dijkstra Christine D, Van der Valk Paul, Bö Lars
Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis.
Ann Neurol 2008;63(1):16-25.
PMID: 18232012

Couturier Nicolas, Zappulla Jacques P, Lauwers-Cances Valérie, Uro-Coste Emmanuelle, Delisle Marie-Bernadette, Clanet Michel, Montagne Lisette, Van der Valk Paul, Bö Lars, Liblau Roland S
Mast cell transcripts are increased within and outside multiple sclerosis lesions.
J Neuroimmunol 2008 Mar;195(1-2):176-85. Epub 2008 mar 28
PMID: 18374990

Torkildsen O, Brunborg L A, Myhr K-M, Bø L
The cuprizone model for demyelination.
Acta Neurol Scand Suppl 2008;188():72-6.
PMID: 18439226

Gilmore Christopher P, Donaldson Ian, Bö Lars, Owens Trudy, Lowe J S, Evangelou Nikos
Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in Multiple Sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 Okt. Epub 2008 okt 1
PMID: 18829630

Gilmore CP, Geurts Jjg, Evangelou N, Bot Jcj, van Schijndel Ra, Pouwels Pjw, Barkhof F, Bö L
Spinal cord grey matter lesions in multiple sclerosis detected by post-mortem high field MR imaging.
Mult Scler 2008 Okt. Epub 2008 okt 9
PMID: 18845658

3 forskningspublikasjoner i 2008

Breij EC, Brink BP, Veerhuis R, van den Berg C, Vloet R, Yan R, Dijkstra CD, van der Valk P, Bø L
Homogeneity of active demyelinating lesions in patients with eastablished multiple sclerosis
Multiple Sclerosis 14:S9, 2008

Kooi EJ, Bø L, van Horssen J, Geurts JJ, van der Valk P
Meningeal inflammation in multiple sclerosis
Multiple Sclerosis 14: S273, 2008

Kooi EJ, van Horssen J, Witte M, Amor S, Bø L, Dijkstra C, van der Valk P, Geurts JJ
Extensive myelin protein deposition in the meninges of patients with multiple sclerosis
Multiple Sclerosis 14:S273, 2008

Forskningsprosjekt 911230

Klinisk kreftforskning med translasjonsstudier av molekylære markører for terapirespons.

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl** (olav.dahl@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Epikleral brachyterapi.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Vi har i 2008 publisert kliniske studier vedrørende behandling av testikkelkreft og prostatakreft. Flere arbeider om molekylarbiologi gir dypere innsikt i mekanismer av betydning for behandlingsrespons ved analkreft og colorectalkreft.

Anal cancer: Mikromatrisedata fra disse pasientene er nå publisert. Resultatene viste at der er forskjell i gener som styres av transkripsjonsfaktoren E2F som følge av ulikt nivå av HPV 16 proteinene E6 og E7. Tilbakefall ved analkreft er relatert til adhesjonsmolekyler(desmocollin, desmoglein).

Colorectal cancer: Resultater fra en randomisert studie av adjuvant kjemoterapi med 5-fluorouracil og levamisol hos 412 pasienter med colorectal cancer er akseptert for trykking i 2008. Arbeidet med polycomb-supressoren EZH2 og proliferasjonsmarkøren Ki67 er nå innsendt, og det ble funnet at Ki67 er både prognostisk og prediktiv faktor for effekt av adjuvant kjemoterapi. Vi har også påvist at cyklin D1a er en prediktiv og prognostisk faktor for behandlingseffekt ved høy ekspresjon i tumorvevet. Et nytt funn er at splice varianten cyclin D1b har motsatt effekt.

Hypertermi – varmebehandling: Vi har påvist at en oppregulering av trombospindin 1 som hemmer angiogenese er en viktig virkningsmekanisme for hypertermi. Geneneksprеsjon endres de første timene etter behandling med hypertermi, men senere er det vanskeligere å skille ut ulike genaktiviteter Erling Dahl Borkamo leverer februar 2009 inn sin avhandling med Øystein Fluge som hovedveileder.

Cancer testis: Et arbeid som er utført av Hege Sagstuen Haugsnes (Tromsø) om sjanse for hjertekarsykdom etter behandling er publisert, og et arbeid om senskader på lungene er akseptert for publikasjon i J Clin Oncol. Marianne Brydøy har innsendt et arbeid om seneffekter med nevrologiske funn og redusert hørsel etter behandling med cisplatin. Hun har også karakterisert hormonforstyrrelser med relasjon til tidligere behandling (avhandling våren 2009). Recidivraten i stadium I er avhengig av tumorinnvekst i kar: Uten karinnvekst fikk 13 % tilbakefall uten adjuvant behandling, mens en cytostatikakur (BEP) reduserte tilbakefall til 1,4 %. Med innvekst i kar i primærtumor fikk 42 % metastaser, etter en kur var det bare 3,5 % som fikk metastaser og med to kurer ingen. En kur reduserte altså sjansen for ny sykdomsaktivitet med 90 % i begge gruppene. Arbeidet med stipendiat Torgrim Tandstad (Trondheim) som førsteforfatter er akseptert til trykking i J Clin Oncol. Vi har også sendt inn abstract til ASCO med data som viser at vi nå oppnår 90 % overlevelse has de pasientene som presenterer seg med metastaser på diagnosetidspunktet.

Cancer prostatae: Det er gledelig at samarbeidet om en norsk og svensk fase III studie nå klart har dokumentert at strålebehandling har nytte ved prostata kreft (A Widmark Lancet 2008). Arbeidene som Åsa Karlsdottir har gjort og som viser klar nytte av høyere stråledoser blir derfor ytterligere aktuelle. Hun publiserte i 2008 et arbeid om seneffekter etter moderne strålebehandling med høye doser, 70 Gy, og viste at behandlingen ble godt tolerert hos de fleste.(A Karlsdottir Int J radiat Oncol Biol Phys). Videre er hun medforfatter om intensitetsmodulert stråling, IMRT, ved prostatakreft som også utgikk fra vår avdeling (Muren LP et al. Radiother Oncol 2008). Åsa Karlsdottir leverte sin avhandling høsten 2008

Øye brachyterapi: Kreftavdelingen har sammen med Øyeavdelingen flerregional funksjon for nærbestråling (presisjonsbehandling) av små melanomer i øyet. Vi har de siste årene kartlagt utbredelse og behandlingseffekter for disse svulstene. 3 artikler er trykket og en er publisert on line fra dette samarbeidet i 2008 med prof. J Krohn som førsteforfatter.

16 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Skaali Tone, Fosså Sophie D, Bremnes Roy, Dahl Olav, Haaland Carl Fredrik, Hauge Erik Rønneberg, Klepp Olbjør N, Oldenburg Jan, Wist Erik, Dahl Alv A
Fear of recurrence in long-term testicular cancer survivors.
Psychooncology 2008 Oct. Epub 2008 okt 14
PMID: 18855944

Haugnes H S, Aass N, Fosså S D, Dahl O, Klepp O, Wist E A, Wilsgaard T, Bremnes R M
Predicted cardiovascular mortality and reported cardiovascular morbidity in testicular cancer survivors.
J Cancer Surviv 2008 Sep;2(3):128-37. Epub 2008 mai 29
PMID: 18792787

Dahl Olav
2008 ESHO-BSD Award Winner--Gerard C. van Rhoon.
Int J Hyperthermia 2008 Aug;24(5):444-5.
PMID: 18716944

Røe Kathrine, Muren Ludvig P, Rørvik Jarle, Olsen Dag R, Dahl Olav, Bakke August, Malinen Eirik
Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of bladder cancer and implications for biological image-adapted radiotherapy.
Acta Oncol 2008;47(7):1257-64.
PMID: 18618299

Borkamo Erling Dahl, Dahl Olav, Bruland Ove, Fluge Oystein
Global gene expression analyses reveal changes in biological processes after hyperthermia in a rat glioma model.
Int J Hyperthermia 2008 Aug;24(5):425-41.
PMID: 18608572

Orre Ingrid J, Fosså Sophie D, Murison Robert, Bremnes Roy, Dahl Olav, Klepp Olbjørn, Loge Jon H, Wist Erik, Dahl Alv A
Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer.
J Psychosom Res 2008 Apr;64(4):363-71.
PMID: 18374735

Bruland O, Fluge O, Immervoll H, Balteskard L, Myklebust Mp, Skarstein A, Dahl O
Gene expression reveals two distinct groups of anal carcinomas with clinical implications.
Br J Cancer 2008 Apr;98(7):1264-73. Epub 2008 mar 18
PMID: 18349847

Borkamo Erling Dahl, Fluge Oystein, Mella Olav, Akslen Lars A, Bruland Ove, Dahl Olav
Hyperthermia improves the antitumour effect of metronomic cyclophosphamide in a rat transplantable brain tumour.
Radiother Oncol 2008 Mar;86(3):435-42. Epub 2008 mar 4
PMID: 18313158

Dahl Olav, Borkamo Erling Dahl, Fluge Oystein
Current status of antivascular therapy and targeted treatment in the clinic.
Int J Hyperthermia 2008 Feb;24(1):97-110.
PMID: 18214773

Dahl Olav, Fluge Øystein
[Anal cancer]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Jan;128(2):198-200.
PMID: 18202733

Karlsdóttir Asa, Muren Ludvig Paul, Wentzel-Larsen Tore, Dahl Olav
Late gastrointestinal morbidity after three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer fades with time in contrast to genitourinary morbidity.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Apr;70(5):1478-86. Epub 2007 des 3
PMID: 18060703

Sigurdsson H K, Kørner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide J A, Norwegian Rectal Cancer Group
Palliative surgery for rectal cancer in a national cohort.
Colorectal Dis 2008 May;10(4):336-43. Epub 2007 sep 13
PMID: 17868410

Krohn J, Frøystein T, Dahl O
Topographical distribution of choroidal naevi in the ocular fundus.
Eye 2008 Nov. Epub 2008 nov 28
PMID: 19039331

Krohn J, Frøystein T, Dahl O
Posterior uveal melanoma. Distribution of the sites of origin and patterns of tumour extent in the ocular fundus.
Br J Ophthalmol 2008 Jun;92(6):751-6.
PMID: 18523080

Krohn Jørgen, Dahl Olav
Incidence of iris melanoma in western Norway.
Acta Ophthalmol 2008 Feb;86(1):116-7. Epub 2007 aug 28
PMID: 17725612

Krohn J, Monge O R, Skorpen T N, Mørk S J, Dahl O
Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation.
Eye 2008 Nov;22(11):1398-403. Epub 2007 jun 22
PMID: 17585309

Forskningsprosjekt 911302

BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration -2 (BOOST-2)

Prosjektansvarlig: **Kenneth Dickstein** (dike@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Stamceller ved akutt hjerteinfarkt (BOOST-2).

Evaluering av autolog transfusjon av beinmarg til en infarktrelatert koronararterie for å forbedre myokard funksjon etter akutt infarkt med vellykket revaskularisering. En internasjonal studie initiert og ledet av Universitetet i Hannover, Tyskland.

Denne legeinitierte studien er basert på tidligere studier som viser gunstige effekter av autologe stamceller tilført den infarktrelaterte koronararterien 5-10 dager etter vellykket akutt revaskularisering. Flere studier har demonstrert en viss effekt på utviklingen av postinfarkt hjertesvikt. Disse studiene var ikke designet til å forklare virkningsmekanismene som måtte være involvert. BOOST-2 skal teste ut dobbelt-blindet randomisert behandling med autologe stamceller i 4 aktive armer; høy og lav dose, med bestrålte eller ubestrålte stamceller i hver av disse doseringene. Det inngår også en placebo-arm der deltakerne får tilført et produkt fra veneblod. Totalt 210 deltakere med første gangs akutt infarkt og en enkelt okkludert koronararterie skal inkluderes internasjonalt, hvorav ca 15-20 i Norge. Studien skal forsøke å kartlegge om effekten av behandlingen skyldes parakrin aktivitet i stamcellene, eller hvorvidt stamcellene faktisk også slår seg ned i hjertemuskelen og på den måten bidrar til nydanning av vev. Studien skulle startet rekrutteringen av deltakere i Norge i 2006, men oppstarten måtte utsettes som følge av at EU-direktivet om celle- og vevsbehandling ble implementert på meget kort varsel i april 2006. Etter tidkrevende korrespondanse med godkjenningsinstansene endte man opp med å utvikle prosedyrene for produksjon av stamcellene i samarbeid med ExVivo-laboratoriet ved Rikshospitalet, mens pasientene rekrutteres og behandles ved Stavanger Universitetssjukehus.

Studien rekrutterer hjertepasienter i akuttfasen med utbredt infarkt. Beinmarg hentes ut fra deltakerens hoftekam 5-7 dager postinfarkt, fraktes fra Stavanger til Oslo for prosessering, og deretter tilbake til Stavanger for bruk i studiebehandlingen innen 24 timer. Deltakerne følges opp i 18 måneder med blodprøver, ultralyd og kardial MR-undersøkelse umiddelbart før behandlingen og ved 6 og 18 måneder etter behandlingen.

Studien mottok omsider den siste formelle godkjenningen fra Helsedirektoratet datert 26. okt. 2007. Første pasient ble rekruttert 22. november og behandlet 28. november 2007.
Sommeren 2008 måtte studien gjøre et 3-måneders opphold i rekrutteringen på grunn av at Helsedirektoratet krevde ny godkjenning av alle laboratorieenheter som arbeider med cellebehandling. Dette forsinket rekrutteringen nok en gang. Imidlertid går prosjektet nå veldig bra fremover i Stavanger. Pr 31. desember 2008 har 13 kandidater gjennomgått innledende undersøkelser for studien, og 7 deltakere er vellykket inkludert og behandlet. Stavanger Universitetssjukehus har vært det nest høyest rekrutterende senteret i studien internasjonalt i 2008.

Studien fungerer altså veldig bra på tross av meget krevende logistikk og organisering i samarbeidet mellom Stavanger Universitetssjukehus og Rikshospitalet. Minst 15 personer blir direkte engasjert hver gang en behandlingsprosess gjennomføres, og velviljen er betydelig i alle involverte avdelinger. Studien forutsettes å gå etter planen med rekruttering av 1 - 2 deltakere per måned frem til internasjonal fullføring, foreløpig beregnet til 2010. Totalt 90 deltakere er inkludert internasjonalt så langt.

Det er ikke gjort noen analyser eller publisert foreløpige resultater fra arbeidet hittil, siden man har fokus på innsamling av data. Den internasjonale studieledelsen (Drexler / Wollert) har imidlertid publisert flere artikler som belyser behandlingsprinsippet som benyttes og diskuterer resultater fra andre studier.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Napp L Christian, Drexler Helmut
What are the clinical effects of bone marrow cell therapy in patients with severe coronary artery disease?
Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008 Jul;5(7):362-3. Epub 2008 mai 20
PMID: 18490941

Korf-Klingebiel Mortimer, Kempf Tibor, Sauer Thomas, Brinkmann Eva, Fischer Philipp, Meyer Gerd P, Ganser Arnold, Drexler Helmut, Wollert Kai C
Bone marrow cells are a rich source of growth factors and cytokines: implications for cell therapy trials after myocardial infarction.
Eur Heart J 2008 Dec;29(23):2851-8. Epub 2008 okt 25
PMID: 18953051

Wollert Kai C
Cell therapy for acute myocardial infarction.
Curr Opin Pharmacol 2008 Apr;8(2):202-10. Epub 2008 feb 1
PMID: 18243051

Forskningsprosjekt 911395

Stress signaling pathways. Relevance for AML cell apoptosis and metabolic disorders

Prosjektansvarlig: **Stein Ove Døskeland** (stein.doskeland@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Celledødsmekanismer relevante for leukemi (AML) terapi

Grunnforskning på hvordan kjente kreftmedikamenter, cAMP og nye substanser virker for å drepe celler, med særlig vekt på leukemi (AML). Utvikling av nye administrasjonsmåter (nanopartikler) og substanser (fra bioprospektering) med potensiale i kreftbehandling.

Gruppens forskning er fokusert på å finne nye typer celledød i kreftceller og mekanismene for dødsinduksjon. Vår hovedsatsing er på leukemi, som historisk har vært velegnet til å prøve ut nye kreftmedisiner. Den hyppigste leukemiform er AML.

En tilnærmingsmåte er å forstå bedre virkemåten for etablert ("benchmark") kreftmedisin (i tilfelle leukemi: antracykliner). Vi har i år (Blood, 2008) publisert en omfattende artikkel om hvordan antracykliner induserer celledød i AML celler i kultur. Vi fant ved proteomikk (undersøkelse av proteiners mengde og tilstand I cellene ved antracyklinbehandling) at både autofagi, endocytose og proteinsyntemaskineriet var affisert – alt nye funn i relasjon til antracykliner ! Affeksjonen av proteinsyntese var slik at noen proteiner (dessverre de som hjelper kreftcellene å leve) hadde økt produksjon, mens andre ble nedregulert. Dette helt nye og overraskende funnet ble bekreftet i musemodeller (med transplantert leukemi) hvor hemmere av proteinsyntese økte den anti-leukemiske effekten av antracykliner (Blood, 2008; Gausdal, Dr. avhandling fra des. 2007). Gro Gausdal vil være tilbake fra MD Anderson senteret i Houston, USA i april 2009, og da være rustet til å videreføre studiet – særlig finne ut hvilken rolle som proteiner som p53 kan ha for å forklare hvorfor kreftceller øker produksjon av overlevelsesproteiner ved antracyklinbehandling, mens normale celler øker produksjonen av dødsproteiner. Nettopp denne forskjellen gjør at vi mener det er viktig å prøve ut kombinasjonen av antracykliner og proteinsyntesehemmer ytterligere med henblikk på kliniske forsøk.

Et viktig bidrag vil være den metoden vi prøvde ut på tampen av 2008 i samarbeid med Fac. De Pharmacie ved Univ. Paris Sud. – nemlig å inkorporere medikamenter inne i nanopartikler. Målet er å kombinere antracyklin og proteinsynetesehemmer i en nanopartikkel som selektivt bindes til og tas opp av leukemiceller. Dette er et ambisiøst og langvarig prosjekt, og vi har allerede vist (med E. McCormack) at nanopartiklene kan merkes med fargestoff og følges i intakte dyr, hvor de sirkulerer fritt i flere timer før de langsomt tas opp i målorganene. Ingen partikler tas opp i hjerte, som ellers er et problemorgan for antracyklinbivirkninger.Lars Herfindal (Helse Vest postdoc fra 2009) er hovedansvarlig for denne forskningen, og er også aktiv innen bioprospektering (jmf. Martins et al. Mar Drugs, 2008).

I løpet av 2008 har vi videreutviklet vår teknologi innen syklisk nukleotid analoger (Nature Methods, 2008; upubliserte data) og brukt den på å kartlegge cAMP sin virkningsmekanisme på leukemiceller (upublisert) og under fettcelledifferensiering (Madsen et al, MCB, 2008 og JBC, 2008), samt bidratt med apoptose-ekspertise til et arbeid som viser at statiner har overraskende celledødsfremmende effekter (Madsen et al., JBC, 2008b) og (C. Krakstad i gruppen) til å finne apoptosemekanismer i celler som uttrykkerb en kjemoterapi-resistensfaktor (Chekenya etb al., Oncogene, 2008). E. Kjærland leverte inn sin avhandling før nyttår. Den omhandler betydningen av aktin- og 14-3-3 protein fosforylering ved leukemicelledød.En masteroppgave i farmasi er også gått ut fra gruppen i 2008.

<u>7 vitenskapelige artikler er publisert i 2008</u>

Martins R F, Ramos M F, Herfindal L, Sousa J A, Skaerven K, Vasconcelos V M
Antimicrobial and cytotoxic assessment of marine cyanobacteria - Synechocystis and Synechococcus.
Mar Drugs 2008;6(1):1-11. Epub 2008 jan 22
PMID: 18648669

Chekenya M, Krakstad C, Svendsen A, Netland I A, Staalesen V, Tysnes B B, Selheim F, Wang J, Sakariassen P Ø, Sandal T, Lønning P E, Flatmark T, Enger P Ø, Bjerkvig R, Sioud M, Stallcup W B
The progenitor cell marker NG2/MPG promotes chemoresistance by activation of integrin-dependent PI3K/Akt signaling.
Oncogene 2008 Sep;27(39):5182-94. Epub 2008 mai 12
PMID: 18469852

Madsen Lise, Pedersen Lone Møller, Liaset Bjørn, Ma Tao, Petersen Rasmus Koefoed, van den Berg Sjoerd, Pan Jie, Müller-Decker Karin, Dülsner Erik D, Kleemann Robert, Kooistra Teake, Døskeland Stein Ove, Kristiansen Karsten
cAMP-dependent signaling regulates the adipogenic effect of n-6 polyunsaturated fatty acids.
J Biol Chem 2008 Mar;283(11):7196-205. Epub 2007 des 10
PMID: 18070879

Gausdal Gro, Gjertsen Bjørn Tore, McCormack Emmet, Van Damme Petra, Hovland Randi, Krakstad Camilla, Bruserud Øystein, Gevaert Kris, Vandekerckhove Joël, Døskeland Stein Ove
Abolition of stress-induced protein synthesis sensitizes leukemia cells to anthracycline-induced death.
Blood 2008 Mar;111(5):2866-77. Epub 2008 jan 8
PMID: 18182573

Poppe Heiko, Rybalkin Sergei D, Rehmann Holger, Hinds Thomas R, Tang Xiao-Bo, Christensen Anne E, Schwede Frank, Genieser Hans-Gottfried, Bos Johannes L, Doskeland Stein O, Beavo Joseph A, Butt Elke
Cyclic nucleotide analogs as probes of signaling pathways.
Nat Methods 2008 Apr;5(4):277-8.
PMID: 18376388

Petersen Rasmus Koefoed, Madsen Lise, Pedersen Lone Møller, Hallenborg Philip, Hagland Hanne, Viste Kristin, Døskeland Stein Ove, Kristiansen Karsten
Cyclic AMP (cAMP)-mediated stimulation of adipocyte differentiation requires the synergistic action of Epac- and cAMP-dependent protein kinase-dependent processes.
Mol Cell Biol 2008 Jun;28(11):3804-16. Epub 2008 apr 7
PMID: 18391018

Madsen Lise, Petersen Rasmus K, Steffensen Knut R, Pedersen Lone M, Hallenborg Philip, Ma Tao, Frøyland Livar, Døskeland Stein Ove, Gustafsson Jan-Ake, Kristiansen Karsten
Activation of liver X receptors prevents statin-induced death of 3T3-L1 preadipocytes.
J Biol Chem 2008 Aug;283(33):22723-36. Epub 2008 mai 16
PMID: 18487205

2 forskningspublikasjoner i 2008

Døskeland SO, Kleppe R, Kjærøland E, Viste K, Huseby S, Brønstad K
PKE-meduiated phosphorylation off 14-3-3 during translation - relation to cAMP-induced leukemia cell apoptosis
2008: B392, p. 46, ASCB 48th. annual meeting program

Døskeland AP, Gasusdal G, Staes A, Vandekerckhove J, Larsen NL, Gjertsen, BT, Døskeland, SO
proteomic analysis of myelogenic leukemia cells undergoing apoptosis induced by idarubicin combined with proteasome inhibitor (P
Program, 48th Ann. Meeting American Soc. Cell Biology, B389

Forskningsprosjekt 911398

Separate gene and protein expression profiling of the malignant and stromal cell compartments in tumors

Prosjektansvarlig: **Per Øyvind Enger** (peen@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Landsfunksjon: Strålekniv.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Tumor stroma interactions in brain tumours

Malignant tumors are composed of cancerous cells as well as non-transformed stromal cells. Interactions between these two cells compartments are regulating tumor progression. We have developed a model to analyse these interactions using fluorescent immunodeficient animals that are engrafted with human brain tumour biopsies.

While a substantial amount of data have accumulated to describe the properties of glioma and other cancer cells, it has become increasingly appearant that the stromal compartment within tumours can modulate disease progression to a significant degree. The “seed and soil hypothesis” dating back more than a century, emphasised the role of tumor-stroma interactions in organ-specific metastasis, and proliferation of host vessels (angiogenesis) was early recognised as a requirement for tumor growth. In addition, prolonged survival amongst cancer patients following anti-angiogenic therapy is a powerful demonstration of the therapeutic potential that lies within targeting tumor-stroma interactions. Finally, since mutations and genetic instability is mainly restricted to malignant cells, stromal cell may be less succeptible to treatment resistance. For the same reason, they may be attractive targets for therapy.

The stroma in most solid tumours is composed of fibroblasts, immune cells and endothelial cells as well as extracellular matrix (ECM) components. The brain however, exhibit unique tissue structures with other ECM components and astrocytes, oligodendrocytes, microglia and neurons as its main cellular constituents, in addition to endothelial cells. Brain tumour progression is characterised by a diffuse invasion of glioma cells into these structures, accompanied by extensive remodelling of the host tissue. In addition, these tumours typically display florid angiogenesis due to microvascular proliferation of nearby host vessels. Thus, like with other malignancies, it seems clear that tumor-stroma interactions are critical to brain tumor progression as well. Over the last decade, tumor angiogenesis and the involvement of endothelial cells has received much attention in brain tumor research. More recently, the role of fibroblasts associated with other tumour subtypes have been investigated and produced some intriguing findings: While implantation of cancer cells in animals produced tumors at reproducible rates, co-implantation of cancer-associated fibroblasts (CAFs) along with cancer cells increased take rate and accentuated disease course4. The presence of these fibroblasts may even promote formation of immortalised, otherwise non-tumorogenic, prostatic cells1. Furthermore both Tumor Growth Factor beta (TGF-ß) and platelet derived growth factor (PDGF) signalling seem to be involved in the activation of CAFs. Although the brain is largely devoid of fibroblasts, it is conceivable that other cell types, such as reactive astrocytes, can sustain tumor growth in the CNS. However, due to the infiltrative growth of these tumours any biopsy will contain a mixture of cancer cells and stromal cells, including reactive astrocytes. Therfore, the lack of specific markers for these cells has made it difficult to investigate their precise role during tumour growth.
In this project, we have developed a fluorescent and immuno-deficient mice strain that provide a tool for separating stromal and malignant cells. Using this tool, we intend to characterise the stromal cells and their potential cytogenetic abnormalities, methylation patterns, gene expression profiles and protein signatures. This information will subsequently be applied to tailor drug regimens that target the brain tumor-stroma interactions.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Niclou Simone P, Danzeisen Claude, Eikesdal Hans P, Wiig Helge, Brons Nicolaas H C, Poli Aurélie M F, Svendsen Agnete, Torsvik Anja, Enger Per Øyvind, Terzis Jorge A, Bjerkvig Rolf
A novel eGFP-expressing immunodeficient mouse model to study tumor-host interactions.
FASEB J 2008 Sep;22(9):3120-8. Epub 2008 mai 21, PMID: 18495755

Forskningsprosjekt 911300

Medfødt hofteleddsdysplasi og risiko for tidlig coxartrose

Prosjektansvarlig: **Lars Birger Engesæter** (lars.engesaeter@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Hoftelidelser forekommer hos 3-5 % av alle barn. Hofteleddsdysplasi utgjør størsteparten av disse. Hvert år får 600 pasienter satt inn kunstige hofteledd pga. hoftelidelser de hadde som barn. Forbedret diagnostikk og behandling av hofteleddsdysplasi hos nyfødte og spedbarn bør kunne redusere dette tallet og minske hofteplager for langt flere.

Medfødt hoftefeil (=hofteleddsdysplasi) forekommer hos ca 2-3 % av alle nyfødte. Tilstanden oppdages vanligvis ved nyfødtundersøkelsen og de fleste blir bra etter 3-4 måneders behandling med ”hoftepute”. Hos enkelte blir imidlertid tilstanden oppdaget senere, og behandlingen er da mer omfattende med gips og/eller operasjon. Man vet nå at hofteleddsdysplasi kan disponere for hofteslitasje senere i livet.

I Norge er det ikke noe standardisert opplegg for diagnostikk av hofteleddsdysplasi. Alle blir undersøkt klinisk, men ikke alle blir undersøkt med ultralyd. Ved Haukeland universitetssykehus undersøkes hoftene til alle nyfødte av barnelege og de med øket risiko for dysplasi blir også undersøkt med ultralyd.

Det har aldri tidligere vært gjort studier som viser hvilken betydning anatomi i hoftene ved fødsel har for utvikling av det ferdige hofteleddet. Hensikten med vår studie er å klarlegge om et nyfødt barn med dysplastisk hofteledd har økt risiko for å ha lett hofteleddsartrose som 18-åring. Videre vil vi undersøke om normale hofter ved fødsel, bedømt klinisk og med ultralyd, likevel kan utvikle hofteleddsdysplasi i løpet av barneårene. Den pågående hoftestudien vil kunne gi oss mange svar og være rettledende for hvilken diagnostikk og kontrollopplegg man skal ha hos nyfødte og spedbarn.

Vi har så langt undersøkt 2300 18-åringer. Hver konsultasjon består av utfylling av spørreskjema, røntgen bilde av hofteleddene, klinisk undersøkelse og genundersøkelse for hofteleddsdysplasi (spyttprøve). Studien er godkjent av REK, NSD og Datatilsynet. Alle undersøkelser utføres på Barneklinikken. Vi bruker et nytt digitalt røntgen laboratorium som gir lave stråledoser. Datainnsamlingen startet i februar 2007 og vil bli ferdig i mars 2009. En spennende analysefase er så vidt påbegynt.

Prosjektansvarlig: Lars B. Engesæter, Professor / overlege, ortopedisk avdeling og Karen Rosendahl, overlege røntgen BKB / Professor. Medarbeidere: Trude Lehmann, ass.lege/stipendiat, Ortopedisk avdeling, cand.med. Ingvild Øvstebø Engesæter, og cand. med. Lene Bjerke Laborie.

1 forskningspublikasjon i 2008

Lehmann TG, Engesæter IØ, Rosendahl K, Lie SA, and Engesæter LB
POSSIBLE SLIPPED CAPITAL FEMORAL EPIPHYSIS IN HEALTH 18 YEARS OLD TEENAGERS
Acta Orthop Suppl. 2008

Forskningsprosjekt 911402

Cardiac dysfunction in obesity - impact of diet and weight reduction

Prosjektansvarlig: **Eva Gerdts** (eva.gerdts@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Fedme og kardiovaskulær dysfunksjon

The epidemic increase in obesity is associated with increasing incidence of cardiac dysfunction both nationally and globally. Thus, this project is addressing a major global health issu and a prioritised area for research both within Helse Bergen HF and at the University of Bergen.

The study focuses on vascular and myocardial function in obese subjects trying to explain the close association found in epidemiological studies between obesity and heart failure. It is well known that obesity is associated with a low degree cardiovascular inflammation. However, based on previous reported projects in this field, the clinical cardiac or vascular function may very from normal to very dysfunctional, possibly reflecting that there is a lack of thorough clinical large-scale studies in this field. Thus it is currently not known if phenotypic differences in obese patients are determined by degree of obesity, duration of obesity, presence of other co-morbidities like hypertension or diabetes, or are a consequence of different degree of fat deposits in the heart or related to individual differences in molecular or biochemical characteristics affecting cardiac cell function. The present project has 2 phases, the clinical descriptive part 1, and the interventional part 2. Planning and financiation of the study has been more difficult than anticipated, and so far only phase 1 is financed. Furthermore, changing from cardiac CT to MRI has required extensive projecting, and moved to phase 2 of the study due to restricted MRI capacity in Radiology department, HUS. Furthermore, it is possible that new cardiac CT techniques will include a major reduction in radiation dosage according to a recent demonstration of equipment. Thus, postponing these additional image methods in the project seemed the wisest thing to do. However, contracting of all other necessary equipment and study personnel as well as training of study nurses in exercise testing and pletysmography testing is now successful, the study and its biobank have been approved by REK and helsedirektoratet, while we are still awaiting NSD handling. We expect the first patient to be included to this first exploratory part of the project February 1, 2009.

Forskningsprosjekt 911387

MedViz - Bedre bilder, bedre behandling

Prosjektansvarlig: **Odd Helge Gilja** (odd.gilja@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

MedViz - Bedre bilder, bedre behandling

MedViz er et nytt FoU-samarbeid mellom Helse Bergen, Christian Michelsen Research og Universitetet i Bergen om sammen å utvikle et forskningsmiljø av høy kvalitet innen medisinsk bildeanalyse og visualisering. MedViz har som mål å fremskaffe entydige visuelle beslutningsgrunnlag for diagnostikk og behandling gjennom interdisiplinær forskning.

P1:Vevskarakterisering med endoskopisk ultrasonografi og haptisk avbildning.
Prosjektet utvikler nye bildedannende metoder for bedre å kunne avgjøre om en svulst er godartet eller ondartet. Vi bruker ultralyd til å skjelne mellom betennelse og bindevev i tarm hos pasienter med kronisk tarmsykdom. Vi anvender også UL-kontrastmidler ved Crohn's sykdom og kan i detalj studere blodgjennomstrømning i tarmveggen. I prosjektet er flere delstudier kommet til: Endoskopisk ultralyd og sonelastografi av rektale tumores, i samarbeid med Kirurgisk avdeling, HUS og peroperativ sonoelastografi av kreftsykdom med spredning til lever.

P2:Perfusionsanalyse og multispektral klassifikasjon av prostata lesjoner med MR.
Forbedring og validering av en ny perfusjonsalgoritme utviklet i Bergen har vist god nøyaktigheten. Validering på en gruppe smådyr har gitt gode resultater. Målingene viser liten variasjon mellom dyrene. Et pilotopptak av prostata fra en normal person ga lovende resultater.

P3:Multimodal avbildning og målstyrt ultralyd mikrobobble-leveranse av medisiner mot kreft.
I dette prosjektet er det utført flere pilotstudier der det er brukt ultralyd til å gjøre bergninger og avbildninger av Sonovue kontrastbobler i lever og milt i en BNML rottemodell. Høyfrekvente UL-prober er testet på rotter for å finne optimal frekvens, dose og skannerutstyr. Prosjektet har i 2008 tilsatt en stipendiat som har gjort lovende originale studier på målinger av kontrastbobler med flowcytometri. Stipendiaten har også vært på studieopphold på et meget anerkjent senter ved Dundee University.

P4:Utvikling og evaluering av ultralyd strain metoder på hjertet og magesekken.
Når en muskel trekker seg sammen vil den deformeres og dette kan beskrives som strain (tøyning). Prosjektet har undersøkt nøyaktighet og anvendbarhet på hjertet og magesekk. Vår første studie av bruk av mønstergjenkjenning på hjertet viser at strainverdiene ved forsnevring i aortaklaffen er avhengig av hjertets geometri. Detaljerte studier av hjertemuskelen er også utført i forsøksdyr hvor en kan måle strain i forskjellige lag av muskelen. Studier på magesekken viser strain under magesekkens kontraksjoner og dette kan anvendes på pasienter med stressmage.

P5: Segmentering og modellering av intestinale bevegelser under radioterapi.
Vi utvikler metoder for å forbedre strålebehandling av svulster i bekkenet. Strålebehandling medfører risiko for bivirkninger fordi tarmen er svært strålefølsom. Vi prøver derfor å unngå høye stråledoser til områder hvor tarmen er. Vi arbeider derfor med å utvikle en metode som tar hensyn til tarmens bevegelser under strålebehandling. Vi utvikler også metoder for automatisk segmentering av CT bilder.

P6:En MedViz plattform for MRI-basert vurdering av nyrefunksjon.
Flere publikasjoner og en software prototyp kodet ved CMR er gjort i år. Denne prototypen er basert på utviklingsarbeid og programkode utført av MedViz' matematikere i nært samarbeid med ingeniører og leger. For å eksperimentere med og evaluere ulike algoritmer har det også blitt utviklet et "in silico" nyrefantom der bevegelse er lagt inn i modellen. Beregningskrevende bilderegistrering er også

etablert på tungregneanlegg (HPC) ved UiB. Software er også blitt testet ut på friske frivillige personer med dynamiske 3D opptaksmetoder. MedViz har også fått tildelt en Special Session ved 6th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis ISPA 2009 i Salzburg, Austria.

11 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Lukandu Ochiba M, Costea Daniela E, Dimba Elizabeth A, Neppelberg Evelyn, Bredholt Therese, Gjertsen Bjørn T, Vintermyr Olav K, Johannessen Anne C
Khat induces G1-phase arrest and increased expression of stress-sensitive p53 and p16 proteins in normal human oral keratinocytes and fibroblasts.
Eur J Oral Sci 2008 Feb;116(1):23-30.
PMID: 18186728

Ryningen Anita, Stapnes Camilla, Paulsen Kristin, Lassalle Philippe, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein
In vivo biological effects of ATRA in the treatment of AML.
Expert Opin Investig Drugs 2008 Nov;17(11):1623-33.
PMID: 18922099

Bruserud Øystein, Ersvaer Elisabeth, Olsnes Astrid, Gjertsen Bjørn Tore
Anticancer immunotherapy in combination with proapoptotic therapy.
Curr Cancer Drug Targets 2008 Dec;8(8):666-75.
PMID: 19075589

Fannelop Tord, Dahle Geir Olav, Matre Knut, Moen Christian Arvei, Mongstad Arve, Eliassen Finn, Segadal Leidulf, Grong Ketil
Esmolol before 80 min of cardiac arrest with oxygenated cold blood cardioplegia alleviates systolic dysfunction. An experimental study in pigs.
Eur J Cardiothorac Surg 2008 Jan;33(1):9-17. Epub 2007 nov 26
PMID: 18032058

Karlsdóttir Asa, Muren Ludvig Paul, Wentzel-Larsen Tore, Dahl Olav
Late gastrointestinal morbidity after three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer fades with time in contrast to genitourinary morbidity.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Apr;70(5):1478-86. Epub 2007 des 3
PMID: 18060703

Muren Ludvig Paul, Wasbø Ellen, Helle Svein Inge, Hysing Liv Bolstad, Karlsdottir Asa, Odland Odd Harald, Valen Harald, Ekerold Randi, Johannessen Dag Clement
Intensity-modulated radiotherapy of pelvic lymph nodes in locally advanced prostate cancer: planning procedures and early experiences.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Jul;71(4):1034-41. Epub 2008 feb 4
PMID: 18249502

Hysing Liv Bolstad, Skorpen Tone Nybø, Alber Markus, Fjellsbø Lise Bauge, Helle Svein Inge, Muren Ludvig Paul
Influence of organ motion on conformal vs. intensity-modulated pelvic radiotherapy for prostate cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Aug;71(5):1496-503. Epub 2008 jun 4
PMID: 18538493

Jirík Radovan, Taxt Torfinn
Two-dimensional blind Bayesian deconvolution of medical ultrasound images.
IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2008 Oct;55(10):2140-53.
PMID: 18986863

Havre Roald Flesland, Elde Erlend, Gilja Odd Helge, Odegaard Svein, Eide Geir Egil, Matre Knut, Nesje Lars Birger
Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations.
Ultrasound Med Biol 2008 Oct;34(10):1638-50. Epub 2008 jun 4
PMID: 18524458

Nylund Kim, Leh Sabine, Immervoll Heike, Matre Knut, Skarstein Arne, Hausken Trygve, Gilja Odd Helge, Birger Nesje Lars, Ødegaard Svein
Crohn's disease: Comparison of in vitro ultrasonographic images and histology.
Scand J Gastroenterol 2008;43(6):719-26.
PMID: 18569990

Gilja Odd Helge
Ultrasound in gastroenterology.
Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008 Feb;2(1):5-8.
PMID: 19072364

7 forskningspublikasjoner i 2008

Marc Ruiz and Imma Boada and Ivan Viola and Stefan Bruckner
Obscurance-based Volume Rendering Framework
Proceedings of IEEE/EG International Symposium on Volume, 2008, Aug, 113--120

Viola I, Nylund K, Oye O, Ulvang DM, Gilja OH, and Hauser H
Illustrated Ultrasound for Multimodal Data Interpretation of
Proceedings of Eurographics Workshop on Visual Computing, 2008, Oct, 125--133

Zöllner F, Monnsen J, Lundervold A, Rørvik J.
Flow Quantification from 2D Phase Contrast MRI in Renal Arteries using Clustering.
In Meinzer, H.-P. and Handels, H. and Horsch, A. and Deserno, T.M. and Tolxdorff, T. and Braun, J. (ed.), Bildverarbeitung für die Medizin 2008 - Algorithmen, Systeme, Anwendungen , Informatik Aktuell, pp.377-381 , Springer (2008).

Zanna A.
Image registration by matrix Lie group actions.
Presentation at FoCM Conference, June 18-26 2008, Hong Kong.

Anderlik A, Zöllner FG, Brox I, Anderlik C, Rørvik J, Lundervold A
Motion correction of DCE-MRI from kidneys using High Performance Computing.
Oral presentation (#39) at ESMRMB 2008, 2-4 October 2008, Valencia, Spain.

Zöllner FG, Monnsen JA, Rørvik J, Lundervold A.
Towards clustering phase contrast MR images for flow quantification.
E-poster (#643) at ESMRMB 2008, 2-4 October 2008, Valencia, Spain.

Anderlik A, Zöllner FG, Rørvik J, Lundervold A, Zanna A.
Functional kidney imaging In silico - a framework for studying motion correction and pharmacokinetics.
E-poster (#900) ESMRMB 2008, October 2-4 2008, Valencia, Spain.

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Aymen Ahmed
Ultrasound strain rate imaging in functional dyspepsia
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Odd Helge Gilja

Forskningsprosjekt 911307

Regulation of p53 protein biosignatures in acute myeloid leukemia by signal transduction networks: impact of signal integration in chemoresistance and individualized therapy

Prosjektansvarlig: **Bjørn Tore Gjertsen** (bjorn.gjertsen@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Standard allogen benmargstransplantasjon.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Proteinkart av leukemiceller gir ny behandling

Kreftsykdommer rammer en tredjedel av befolkningen, men langtidsoverlevelsen har forandret seg lite de siste 20 årene. Alle menneskets gener kjent, og vi har fått en detaljert kunnskap til maskineriet i kroppen. Vi vet derfor mye om hvordan kreftcellene er feilstilt. Hvorfor kan vi da ikke komme opp med mer effektiv behandling?

Det kan være flere grunner til at vår molekylære kunnskap om kreft og kreftceller ikke kan omsettes til effektiv behandling for pasientene. Utviklingstiden fra kjent genfeil til effektiv målrettet behandling har vist seg å være så lang som 40 år for den revolusjonerende behandlingen av kronisk myelogen leukemi. Dette skyldes at kunnskap og teknologi faktisk ikke var tilstrekkelig før på begynnelsen av 2000-tallet.

Overgangen fra prøverøret og laboratoriebenken til medisin eller diagnostikk som pasienten kan bruke er vanskelig. Gode sykdomsmodeller, spesielt i dyr, er nødvendig for å kunne bruke ny kreftbehandling på mennesker. Trolig er noen av modellene vi bruker klart begrensende faktorer. Systematisk oversikt over mange de ulike molekylære systemene i kreftceller og i pasientens kropp er trolig også mangelfull.

Vårt prosjekt har tatt sikte på å utvikle nye analysemetoder for proteiner i kreftcellene. Vi har studert proteinkart i leukemiceller, og har funnet nye måter å øke effekten av rutinebehandling ved akutt myelogen leukemi. Dette har vært et samarbeidsprosjekt mellom grunnforskere og kliniske forskere, hvor det i tillegg til avanserte protein-kart og målemetoder er utviklet nye dyremodeller for akutt leukemi. Dette resulterte i publikasjon i det prestisjetunge tidsskriftet Blood (Gausdal, Gjertsen et al. Blood 2008). En grundig diskusjon av ulike dyremodeller for behandlingsutvikling er publisert i Oncogene.

Videreutvikling av nye proteinkart-teknikker fortsetter, og 70 leukemi pasienter er studert med tanke på genvokteren p53. Vi håper å få publisert dette nyskapende arbeidet i 2009.

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Gjertsen B T, Mc Cormack E
Erythropoietin a safe bet in haemorrhagic shock?
Acta Anaesthesiol Scand 2008 May;52(5):585-6.
PMID: 18419707

Lukandu Ochiba M, Costea Daniela E, Dimba Elizabeth A, Neppelberg Evelyn, Bredholt Therese, Gjertsen Bjørn T, Vintermyr Olav K, Johannessen Anne C
Khat induces G1-phase arrest and increased expression of stress-sensitive p53 and p16 proteins in normal human oral keratinocytes and fibroblasts.
Eur J Oral Sci 2008 Feb;116(1):23-30.
PMID: 18186728

Bruserud Øystein, Ersvaer Elisabeth, Olsnes Astrid, Gjertsen Bjørn Tore
Anticancer immunotherapy in combination with proapoptotic therapy.
Curr Cancer Drug Targets 2008 Dec;8(8):666-75.
PMID: 19075589

Ryningen Anita, Stapnes Camilla, Lassalle Philippe, Corbascio Matthias, Gjertsen Bjørn-Tore, Bruserud Oystein

A subset of patients with high-risk acute myelogenous leukemia shows improved peripheral blood cell counts when treated with the combination of valproic acid, theophylline and all-trans retinoic acid.
Leuk Res 2008 Nov. Epub 2008 nov 11
PMID: 19007987

Ryningen Anita, Stapnes Camilla, Paulsen Kristin, Lassalle Philippe, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein
In vivo biological effects of ATRA in the treatment of AML.
Expert Opin Investig Drugs 2008 Nov;17(11):1623-33.
PMID: 18922099

McCormack E, Bruserud O, Gjertsen B T
Review: genetic models of acute myeloid leukaemia.
Oncogene 2008 Jun;27(27):3765-79. Epub 2008 feb 11
PMID: 18264136

Hatfield K J, Hovland R, Øyan A M, Kalland K H, Ryningen A, Gjertsen B T, Bruserud Ø
Release of angiopoietin-1 by primary human acute myelogenous leukemia cells is associated with mutations of nucleophosmin, increased by bone marrow stromal cells and possibly antagonized by high systemic angiopoietin-2 levels.
Leukemia 2008 Feb;22(2):287-93. Epub 2007 okt 18
PMID: 17943167

Gausdal Gro, Gjertsen Bjørn Tore, McCormack Emmet, Van Damme Petra, Hovland Randi, Krakstad Camilla, Bruserud Øystein, Gevaert Kris, Vandekerckhove Joël, Døskeland Stein Ove
Abolition of stress-induced protein synthesis sensitizes leukemia cells to anthracycline-induced death.
Blood 2008 Mar;111(5):2866-77. Epub 2008 jan 8
PMID: 18182573

1 forskningspublikasjon i 2008

Gjertsen BT, Lorens J
Comprehensive Analysis of Gene Function: RNA interference and Chemical Genomics
“Genomic and Personalized Medicine” edited by Hunt Willard and Geoff Ginsburg. ELSEVIER / Academic Press, 2008.

2 doktorgrader er avlagt i 2008

Camilla Stapnes
New strategies in the treatment of acute myeloid leukaemia
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Øystein Bruserud

Eystein Oveland
Modulation of apoptosis by the receptor tyrosine kinase Flt3 in acute myeloid leukemia cells
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Kari Fladmark

Forskningsprosjekt 911207

Tuberculosis: Diagnosis, Host- Pathogen Interaction And Prediction Of Disease Outcome

Prosjektansvarlig: **Harleen Grewal** (Harleen.Grewal@cih.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Diagnose, vert-patogen interaksjon og forbedret behandling av lungetuberkulose

Tuberkulose forårsakes av bakterien Mycobacterium tuberculosis (Mtb) og dreper flere mennesker enn noen annen infeksjonssykdom. Tidlig diagnose og effektiv behandling er de viktigste midlene i kampen mot tuberkulose, i tillegg til bekjempelse av HIV epidemien der denne bidrar vesentlig til tuberkulosens utbredelse.

I mange deler av verden ser vi en meget høy forekomst av "Multidrug-resistant" TB (MDR-TB). Effektive medikamenter gitt til alle tuberkulosepasienter så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, dvs. etter rask og nøyaktig diagnostikk, inkludert til de som trenger dem mest (HIV-infiserte, fattige, underernærte), kombinert med en integrering av HIV og TB programmene, vil i vesentlig grad kunne bidra til å bremse den eksploderende bomben som TB epidemien representerer. Våre studier har som mål å bidra til å kartlegge forekomsten av infeksjoner med resistente Mtb, og å beskrive genetiske endringer som kan ligge bak visse Mtb stammers økte evne til å framkalle sykdom og motstå behandling. Variasjonen i Mtb sitt genmateriale er begrenset, men kan gi utslag i bakteriens funksjon, inkludert i dens evne til å motstå antibakterielle midler (resistens), dens evne til å spre seg og til å forårsake alvorlig sykdom. Det finnes visse genotyper (f.eks. den såkalte Bejing genotypen) som ser ut til å være spesielt sykdomsframkallende, og kan spre seg spesielt raskt og som oftere er resistente enn andre Mtb stammer. Vårt Helse Veststøttete prosjektet, der vi benytter helgenomhybridisering til Mtb mikromatriser, viser at disse stammene har mange variasjoner (polymorfismer) i sitt genom. Om disse endringene bidrar til disse stammenes spesielle evne til å framkalle sykdom og/eller til deres resistensmønster er enda ikke kjent. For supplerende informasjon det henvises også til prosjekt 911265 (Functional genomics and molecular typing of Mycobacterium tuberculosis) og til prosjekt 911372 (Nye diagnostiske tester for påvisning av Mycobacterium tuberculosis).

Med delfinansiering fra Helse Vest har vi nylig avsluttet et randomisert placebo-kontrollert klinisk forsøk i Cape Town, Sør-Afrika, som vil måle effekten av mikronæringsstoffer gitt som tilleggsbehandling til standard antibiotikabehandling av HIV-positive og HIV-negative pasienter med lungetuberkulose. Analyse av data er igangsatt. I den samme studien er vi også igang med mikrobiologiske og immunologiske studier for å forsøke å finne fram til laboratoriebaserte metoder som kan forutsi effekten av behandlingen. Støtten fra Helse Vest for studien i Sør-Afrika har bidratt til at en har oppnådd synergieffekt og at man har lyktes med å oppnå delfinansiering (fra NUFU og Norges forskningsråd) for en studie i India som vil måle effekten av mikronæringsstoffer gitt som tilleggsbehandling til barn med lungetuberkulose. Rekruttering av barn til studien i New Delhi begynte i slutten av 2008. Funnene fra disse studiene vil kunne bidra til å kartlegge om tilskudd av mikronæringsstoffer bør inkorporeres i behandlingen av tuberkulose.

Foredrag/dissemination:

- "Childhood Tuberculosis and HIV: epidemiology and research priorities". International conference on opportunistic pathogens in AIDS (ICOPA). New Delhi, India; January 27th-29th, 2008.
- "Mycobacteria-general concepts and recent advances". National Institute of Public Health, Oslo, Norway Course: O-23136. 3rd March 2008.
- "New vaccines for TB: A major global need". First International conference of South East Asia region (UNION) and 63rd National conference on TB and chest diseases (SEAR-NATCON 2008), New Delhi, India; 8-10th September 2008.

- "Research and capacity building to address the challenges in tuberculosis control". 3rd Annual Conference on Global Health and Vaccination Research, 30th -31st October 2008, Bergen, Norway.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Grewal Harleen M S, Gupta Swati, Singh Sarman
Opportunistic pathogens in AIDS: trends, diagnosis and priorities.
Expert Rev Anti Infect Ther 2008 Apr;6(2):163-6.
PMID: 18380598

Stavrum Ruth, Valvatne Håvard, Bø Trond H, Jonassen Inge, Hinds Jason, Butcher Philip D, Grewal Harleen M S
Genomic diversity among Beijing and non-Beijing Mycobacterium tuberculosis isolates from Myanmar.
PLoS ONE 2008;3(4):e1973. Epub 2008 apr 9
PMID: 18398483

Mphahlele Matsie, Syre Heidi, Valvatne Håvard, Stavrum Ruth, Mannsåker Turid, Muthivhi Tshilidzi, Weyer Karin, Fourie P Bernard, Grewal Harleen M S
Pyrazinamide resistance among South African multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates.
J Clin Microbiol 2008 Oct;46(10):3459-64. Epub 2008 aug 27
PMID: 18753350

Phyu Sabai, Stavrum Ruth, Lwin Thandar, Svendsen Oyvind S, Ti Ti, Grewal Harleen M S
Predominance of Mycobacterium tuberculosis EAI and Beijing lineages in Yangon, Myanmar.
J Clin Microbiol 2008 Nov. Epub 2008 nov 26
PMID: 19036933

5 forskningspublikasjoner i 2008

Syre H, Mphahlele M, Valvatne H, Stavrum R, Mannsåker T, Muthivhi T, Weyer K, Fourie PB, and Grewal HMS.
Is pyrazinamide resistance a problem among Mycobacterium tuberculosis isolates in South Africa?
3rd Annual Conference on Global Health and Vaccination Research, 30-31 October 2008, Bergen, Norway.

Stavrum, R., Øvreås, K., Mphahlele, M., Grewal, H.M.S.
The use of MIRU-VNTR for the detection of mixed Mycobacterium tuberculosis infection. 18th European Congress of Clinical Micro.
Clinical Microbiology and Infection (CMI), Volume 14, supplement no. 7. 2008

AK Detjen, L Van der Merwe, K Stanley, C Kruger, M Kidd, N Beyers, HMS Grewal, G Walzl, AC Hesseling.
Reproducibility of two commercial interferon-gamma release assays.
ISSN 10273719; Int J Tuberc Lung Dis: 12: S2. 2008.

Syre H and Grewal HMS
Conventional and automatic detection of acid fast bacilli. In: Manual on TB, HIV and Lung Health; (editor) V.K. Arora
Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi. In press

Syre H, Hesseling AC, and Grewal HMS
Advances in the laboratory diagnosis of tuberculosis. In: Manual on TB, HIV and Lung Health; (editor) V.K. Arora.
Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi. In press

Forskningsprosjekt 911409

Stroma-targeting: a directed approach aimed at tumor stroma fibroblasts

Prosjektansvarlig: **Donald Gullberg** (donald.gullberg@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Betydelsen av celladhesion för tumörtillväxt.

Under senare år har betydelsen av mikromiljön kring en tumör rönt ett ökat intresse. I vår forskning studerar vi celladhesionsmekanismer till bindvävsproteinet kollagen i normala celler samt i celler isolerade från olika typer av tumörväv.

Alla kroppens celler har en uppsättning proteiner på sin yta som känner av var celler befinner sig. Förutom att sända information i form av signaler in i cellen används dessa proteiner också för att förflytta celler och för att förankra celler i bindväven. Under de senaste 25 åren har en ackumulerad kunskap om denna proteinfamilj som kallas integriner byggts upp. I min forskargrupp bedriver vi forskning som fokuseras kring a11b1 integrinen, som är ett ytprotein som finns på bindvävsceller och som förmedlar deras kontakt med proteinet kollagen. Vi har under det gångna året fortsatt vårt arbete med att karaktärisera betydelsen av a11b1 integrinen i celladhesion. Vi har i detalj studerat hur genuttryck reglerar a11 integrin proteinnivåer och hur odling under olika betingelser i en 3D kollagengel påverkar integrinuttryck. Separat har vi studerat betydelsen av integrinen på de fibroblaster som finns kring tänder. Data från mus antyder att integrinen är viktig för tanderuption, men dess roll på de bindvävsceller som finns associerade med tänder är okänd hos människa.

I samarbetsprojekt med Per-Øyvind Enger studerar vi integrinen a11b1 i colon cancer. I ett samarbete med en Canadensisk grupp studerar vi integrinen a11b1 i lungcancer. I båda typer av cancer är integrinen uppreglerad på bindvävsceller i tumörstromat. I fortsatta försök vill vi studera om de uppreglerade nivåerna av integrinen har någon funktionell betydelse för tumörtillväxten. På cellulär nivå avser vi fastställa betydelsen av integrinen för cellaktivering, bi-direktionell signalering mellan tumörceller och stromaceller, samt för utsöndring av bindvävsnedbrytande enzymer.

3 forskningspublikasjoner i 2008

Gullberg D.
How to keep that stemmy-ness: stem cells in the spotlight.
Matrix Biol. 2008 Apr;27(3):161-2

Wiig H, Gyenge C, Iversen PO, Gullberg D, Tenstad O
The role of the extracellular matrix in tissue distribution of macromolecules in normal and pathological tissues: potential ther
Microcirculation. 2008 May;15(4):283-96. Review

Caswell CC, Barczyk M, Keene DR, Lukomska E, Gullberg DE, Lukomski S
Identification of the First Prokaryotic Collagen Sequence Motif That Mediates Binding to Human Collagen Receptors, Integrins {al
J Biol Chem. 2008 Dec 26;283(52):36168-75. Epub 2008 Nov 5.

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Ning Lu
Transcriptional regulation of integrin a11
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Donald Gullberg

Forskningsprosjekt 911349

Regulation of AMPA receptors by hyperglycemia in the retina

Prosjektansvarlig: **Espen Hartveit** (espen.hartveit@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Diabetes mellitus (sukkersyke) er en viktig årsak til alvorlig sykdom og død og kan affisere en rekke forskjellige organsystemer. Én konsekvens av diabetes, diabetisk retinopati, affiserer øyets netthinne (retina) og er en av de viktigste årsaker til blindhet blant ellers arbeidsføre voksne i den vestlige verden.

Følgetilstanden diabetisk retinopati har tradisjonelt vært oppfattet som en mikrovaskulær sykdom, dvs. en konsekvens av sykelige forandringer i netthinnens blodkar. Imidlertid er det i økende grad holdepunkter, både fra kliniske og eksperimentelle studier, for en dysfunksjon av nervecellene i netthinnen. Rent tidsmessig inntreffer dette forut for de sykelige forandringene i netthinnens blodkar som kan påvises i seinere stadier av sykdommen. Denne dysfunksjonen ser ut til å være forbundet med endringer i den glutamaterge nevrotransmisjonen i netthinnen, dvs. den signalformidlingen mellom nerveceller som bruker signalstoffet glutamat. Det meste av den raske synaptiske transmisjonen i netthinnen, som ellers i sentralnervesystemet, medieres av ionotrope glutamatreseptorer av AMPA-typen. I laboratorieforsøk med bruk av cellekulturer fra netthinnen, er det nylig blitt vist at forhøyet konsentrasjon av glukose (hyperglykemi) fører til forandringer i mønsteret av AMPA-reseptorer i nervecellene og endret permabilitet for kalsium.

Spesielt interessant er holdepunktene for en økt forekomst av en bestemt reseptortype, den såkalte GluR-B (GluR2) som har stor betydning for en serie viktige funksjonelle egenskaper ved AMPA reseptorene, inkludert reseptorenes permeabilitet for kalsium. I dette prosjektet har vi to hovedmål. For det første vil vi anvende et in vitro skivepreparat fra netthinnen for elektrofysiologiske undersøkelser av mulige endringer i sammensetning av og funksjonelle egenskaper til nervecellers AMPA-reseptorer, utløst av hyperglykemi hos forsøksdyr med eksperimentelt påført diabetes mellitus. For det andre ønsker vi å kombinere de elektrofysiologiske undersøkelsene med målinger av intracellulær kalsiumdynamikk ved hjelp av fluorescensmikroskopi (konvensjonell og multifoton). I løpet av 2008 har vi etablert infrastruktur for denne type målinger.

Prosjektet innebærer et samarbeid med forskningsgruppen til Dr. A. F. Ambrosio ved Center of Ophthalmology (IBILI) ved Universitetet i Coimbra (Portugal). Parallelt med våre elektrofysiologiske undersøkelser vil Ambrosios gruppe utføre molekylær- og cellebiologiske undersøkelser mht. hvordan hyperglykemi regulerer AMPA-reseptorer i netthinnen. I 2009 vil en medarbeider fra Ambrosios gruppe bidra i forbindelse med etableringen av dyremodellen for eksperimentelt indusert diabetes mellitus i Bergen.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Veruki Margaret Lin, Oltedal Leif, Hartveit Espen
Electrical synapses between AII amacrine cells: dynamic range and functional consequences of variation in junctional conductance.
J Neurophysiol 2008 Dec;100(6):3305-22. Epub 2008 okt 15
PMID: 18922943

Forskningsprosjekt 911350

Clinical investigations of giardiasis, and postgiardia-irritable bowel syndrome in Bergen during and following the extensive waterborne outbreak of giardiasis which occurred autumn/winter 2004/2005

Prosjektansvarlig: **Trygve Hausken** (tryh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Giardia - IBS - kronisk utmattelse

Høsten 2004 fikk Bergen et utbrudd av giardiasis hvor rundt 2500 tidligere friske og hovedsakelig unge mennesker, ble smittet. Ca 1300 avla positive avføringsprøver. De fikk diagnosen postinfeksiøs irritabel tarm (PI-IBS). I løpet av 2005 rapporterte flere og flere pasienter dessuten symptomer forenlig med kronisk utmattelse (kronisk fatigue).

Høsten 2004 fikk Bergen et utbrudd av giardiasis hvor rundt 2500 tidligere friske og hovedsakelig unge mennesker, ble smittet. Ca 1300 avla positive avføringsprøver. Dette er det første store Giardia utbrudd registrert i Norge og et av de største utbrudd i vestlige land i nyere tid. Ca 10 – 15 % av disse pasientene som ble vellykket behandlet for giardiasis fortsatte å ha mage mageplager som diaré, magesmerter, oppblåsthet og kvalme som en ikke fant forklaring på. De fikk diagnosen postinfeksiøs irritabel bowel syndrome (PI-IBS). I løpet av 2005 rapporterte flere og flere pasienter dessuten symptomer forenlig med kronisk utmattelse (kronisk fatigue). I follow-up studier med spørreskjema 2 og 3 år etter utbruddet rapporterer 400 personer fortsatt mageplager og ca 300 pasienter rapporter kronisk utmattelse. Ca 70 pasienter med alvorlig utmattelsessyndrom kan ikke arbeide. Disse studiene er nå under bearbeiding og snart klare for publisering.

Vi har nå 4 fulltids stipendiater (fra 2008) og 3 deltids leger involvert i prosjektet. Til nå er 10 artikler publisert og en rekke manuskripter er under bearbeiding. Organisering og innsamling av omfattende kontrollmateriale fra friske frivillige til biobank foregår og det planlegges og pilotundersøkelser med tanke på humorale og cellulære immunresponsstudier etter Giardia-infeksjon. Det planlegges en stor behandlingsstudie med kognitiv terapi på alle med giardia utløst kronisk fatigue og IBS. Postinfesiøs – IBS og postinfeksiøs fatigue er veldig ”hot”, og utbruddet i 2004 gav oss en unik mulighet for å studere behandlings respons, alternative behandlinger, den naturlige utvikling av sykdommen, komplikasjoner og mekanismer for å forstå både mageplagene og kronisk utmattelse.

Videre forskning de nærmeste årene vil se på:

1. Effekt av behandling med pentasa (Inflammatorisk tarmsykdom behandling) på postinfesksiøs IBS. Biopsier vil bli undersøkt på immunlogi, alpha-defensiner, toll-like receptorer, EC celler, mastceller i colon og terminale ileum.
2. Undersøke serotonin metabolisme og CCK i plasma og i biopsier i pasienter og kontroller etter en serotonin challenge test.
3. Undersøke permeabilitet i mucosa ved å benytte et mini-Ussing kammer samt undersøke vanilloid receptor type 1 (TRPV1) og PAR2 i duodenal biopsier hos PI –IBS.
4. Behandling med CCK – antagonist hos PI-IBS
5. Kognitiv psykoterapi til pasientene med kronisk utmattelses syndrom og PI-IBS
6. Giardia genotyper og polymorfismer

<u>5 vitenskapelige artikler er publisert i 2008</u>

Morken Mette, Lind Ragna, Valeur Jørgen, Wilhelmsen Ingvard, Berstad Arnold
Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following Giardia lamblia infection: A case control study.
Scand J Gastroenterol 2008 Nov. Epub 2008 nov 22
PMID: 19031266

Morken Mette H, Nysaeter Gunnar, Strand Elisabeth A, Hausken Trygve, Berstad Arnold
Lactulose breath test results in patients with persistent abdominal symptoms following Giardia lamblia infection.
Scand J Gastroenterol 2008;43(2):141-5.
PMID: 17943632

Mørch K, Hanevik K, Robertson L J, Strand E A, Langeland N
Treatment-ladder and genetic characterisation of parasites in refractory giardiasis after an outbreak in Norway.
J Infect 2008 Apr;56(4):268-73. Epub 2008 mar 7
PMID: 18328567

Hanevik Kurt, Mørch Kristine, Eide Geir Egil, Langeland Nina, Hausken Trygve
Effects of albendazole/metronidazole or tetracycline/folate treatments on persisting symptoms after Giardia infection: a randomized open clinical trial.
Scand J Infect Dis 2008;40(6-7):517-22.
PMID: 18584540

Strand E A, Robertson L J, Hanevik K, Alvsvåg J O, Mørch K, Langeland N
Sensitivity of a Giardia antigen test in persistent giardiasis following an extensive outbreak.
Clin Microbiol Infect 2008 Nov;14(11):1069-71. Epub 2008 sep 18
PMID: 18808422

Forskningsprosjekt 911101

Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MR imaging

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Hørselshallusinasjoner ved schizofreni oppstår grunnet patologi i bakre øvre venstre tinninglapp som kan skylles genetisk feilprogrammering

Prosjektet hører sammen med prosjekt # 911423 i samarbeid med UiTø. Prosjektet ser på nevronale og kognitive faktorer bak hørselshallusinasjoner ("å høre stemmer") hos pasienter med schizofreni. Vår hypotese er at hørselshallusinasjoner er språkperseptuelle fenomener som oppstår gjennom spontan nevronal aktivering i de reseptive språksentra i venstre tinninglapp. Med hjelp av dikotisk lytting og fMRI teknikk får pasientene presentert enkle språklyder (isolerte stavelser) som de skal gjengi, samtidlig som fMRI bilder blir tatt av hjernen. Pasienter som hører stemmer har svekket funksjon til persepsjon av eksterne språklyder, som sammenfaller med redusert nevronal aktivering i språkområder i hjernen. Resultatene kan derfor tyde på at nevronene i disse områdene er "refraktære" hos pasienter som opplever hyppige hørselshallusinasjoner, og at det bidrar til avskjerming fra omverden under hallusinasjoner. I det aktuelle prosjekt har vi samarbeidet med forskere ved Universitetet i Tromsø for å undersøke betydningen av ulike emosjonelle komponenter i stemmene.

En hypotese er at kommanderende (omnipotente) og negative (malevolente) stemmer har et unikt nevronalt aktiveringsmønster sammenlignet med positive (benevolente) og ikke-kommanderende stemmer. Foreløpige resultater har også vist at blokkering av glutamat transmitter ved NMDA reseptorer med memantin gir reduksjon av nevronal aktivering i temporale og frontale områder i hjernen, bl.a. i de reseptive språkområder i venstre tinninglapp. Disse resultatene kan tyde på at glutamat er kritisk signalstoff (transmitter) for både språkpersepsjon generelt og for oppkomst av hørselhallusinasjoner hos pasienter med schizofreni. Det er tidligere kjent at schizofreni karakteriseres av hypofunksjon mht glutamat. Resultatene kan bidra til bedret diagnostikk og på sikt også bedret behandling.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Jørgensen Hugo A, Lundervold Arvid, Lund Anders, Green Michael F, Rund Bjørn
Left hemisphere lateralisation of auditory hallucinations in schizophrenia: a dichotic listening study.
Cognit Neuropsychiatry 2008 Mar;13(2):166-79.
PMID: 18302028

Westerhausen René, Hugdahl Kenneth
The corpus callosum in dichotic listening studies of hemispheric asymmetry: a review of clinical and experimental evidence.
Neurosci Biobehav Rev 2008 Jul;32(5):1044-54. Epub 2008 apr 26
PMID: 18499255

Westerhausen René, Moosmann Matthias, Alho Kimmo, Medvedev Svyatoslav, Hämäläinen Heikki, Hugdahl Kenneth
Top-down and bottom-up interaction: manipulating the dichotic listening ear advantage.
Brain Res 2008 Nov. Epub 2008 nov 11
PMID: 19028471

2 forskningspublikasjoner i 2008

Hugdahl, K., Løberg, E-M, Jørgensen, H., Specht, K., Steen, V.M., Wageningen, H. Jørgensen, H.A.
Auditory hallucinations in schizophrenia: the role of cognitive, brain structural and genetic disturbances in the left temporal
Frontiers in Human Neuroscience, 2008, 1, doi:10.3389/neuro.09/006.

Hugdahl K Korsnes M Specht K
Funksjonell magnetresonansavbildning (fMRI) av hjernen; prinsipper og klinisk anvendelse
Tidsskrift for norsk psykologforening, 45, 1089- 1097, 2008

Forskningsprosjekt 911343

The Hordaland Women`s Cohort Study

Prosjektansvarlig: **Steinar Hunskår** (steinar.hunskar@isf.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Stor Hordalandsstudie undersøker vanlege kvinneplager

Ei gruppe på over 2000 Hordalandskvinner har i 10 år besvart spørreskjema om vanlege kvinneplager. - Ei fantastisk oppslutning på rundt 90 % i kvar av dei 5 innsamlingsrundane gjer undersøkinga til ei av dei leiande i verda på dette området, seier prosjektleiar og professor Steinar Hunskår ved Institutt for samfunnsmedisinske fag.

Helseundersøkinga i Hordaland (HUSK) vart gjennomført i åra 1997-1999. Alle innbyggarar mellom 40-45 år vart innkalla til kartlegging av risiko for hjarte-karsjukdom og ei rekke andre sjukdomstilstandar. I tillegg svara dei som møtte på ei rekke spørreskjema. Ei av fem kvinner som møtte vart trekt ut til å få tilbod om å vere med i Prosjekt om vanlege kvinneplager. Av dei 2300 kvinnene som vart spurte om å delta i ei oppfølgingsstudie i opptil 15 år, svara 96% ja, eit nærmast unikt resultat. Så no har meir enn 2000 kvinner frå heile Hordaland fått nye spørjeskjema om lag annankvart år sidan, siste gong hausten 2008.

Studien er sett saman av tre delprosjekt. Mange kvinner opplever ufrivillig vannlating. Vi veit lite om korleis denne plaga utviklar seg gjennom den midtre delen av livet. For å kunne forstå utviklinga, kva som fører til større plager og legesøkning og deretter rett behandling, ønskjer vi å få vite meir om den naturlege gangen. Dette delprosjektet følgjer kvinnene med tanke på både nyoppstått og tilfriskning av urinlekkasje.

Ein femdel av alle vaksne kvinner får blærekatarr minst ein gong i året. Mange får plagene ofte. Også på dette feltet veit vi altfor lite om årsakene til at kvinner har slike plager. Det andre delprosjektet har som mål å auke kunnskapen om årsaker til blærekatarr.

Det siste delprosjektet gjeld legemiddelbruk. Ei rekkje kvinner i sin beste alder bruker medisinar mot ulike sjukdomar og plager, og bruken aukar sterkt etter fylte 50 år. Det kan være behandling som er strengt nødvendig, men det er og mange som bruker kosttilskott, naturlegemiddel eller urter som førebyggjande eller for å lindre mindre plager og symptom. Men ein veit for lite om konsekvensane av slik medisinbruk, både på kort og lang sikt. For å klarlegge dette vil denne delen av studien kartleggje medisinbruken hos kvinnene.

- Vi har no samla data i ti av dei planlagde15 åra, og det er no tid for å starte analysane, samstundes som datainnsamlinga held fram vidare etter planen, fortel professor Steinar Hunskår. - Gjennom løyvingar frå Helse Vest og Norges forskningsråd (NFR) har vi i 2008 vidareført aktivitetane i forskingsgruppa. Det er tilsett ein stipendiat (NFR) og prosjektsekretær. Året 2008 er elles brukt til registrering, koding og sjekking av dei tidlegare spørreskjemaene. Den siste registreringa frå 2008 er klar til kopling i januar 2009. Den første vitskaplege artikkel frå prosjektet vart publisert i 2008. - Deretter har eg håp og tru om jamn og god produksjon av nye og nyttige forskingsresultat i mange år framover, seier professor Hunskår.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Hunskaar Steinar
A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women.
Neurourol Urodyn 2008;27(8):749-57.
PMID: 18951445

Jahanlu David, Qureshi Samera Azeem, Hunskaar Steinar
The Hordaland Women's Cohort: a prospective cohort study of incontinence, other urinary tract symptoms and related health issues in middle-aged women.
BMC Public Health 2008 Aug;8():296. Epub 2008 aug 23, PMID: 18721479

Forskningsprosjekt 911226

Kuldeindusert mikrovaskulær lekkasje med organaffeksjon: Tiltak for minimalisering av organskade / dysfunksjon (hjerne/hjerte)

Prosjektansvarlig: **Paul Husby** (paul.husby@kir.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Ekstravasering av væske og proteiner til interstitiet sees ved kulde-eksponering. Hypotermi kan utløse vevsskade med aktivering av en generell inflammatorisk prosess som medfører øket kapillær permeabilitet. Effekten av ulike antiinflammatoriske strategier inkludert insulinbehandling har vært testet med tanke på reduksjon av vevsinflammasjon.

Vi har gjennom en 10års-periode studert mekanismer bak væskeekstravasering ved hypotermi og hypoterm CPB.Med basis i disse studier har vi gjennom 2008 gjennomført pilotprosjekt hvor vi har sett nærmere på 1) mikrovaskulær funksjon ved ulike kjølestrategier(Resuscitation, 2008;79:292-300); 2) hypotermirelatert inflammasjon i en dyreeksperimentell modell med indusert hypotermi til 28ºC samsvarende med en aksidentell hypotermisituasjon i klinisk praksis inkludert anti-inflammatorisk intervensjon med insulin (Acta Anaesthesiol Scand 2009; in preparation), og 3) studier på væskebehandling under gjenoppvarming ved aksidentell hypotermi (pågår), samt 4) studier på mikrovaskulær lekkasje ved administrering av beta2-adrenocetor agonister(under sammenfatning).

Ulike kjølemetoder (overflatekjøling, som ved aksidentell hypotermi eller kjernekjøling via endovaskulære katetre, som ved terapeutisk hypotermi) resulterer i kvantitativt og kvalitativt lik grad av væske- og proteinlekkasje fra blodbanen til det interstitielle rom. Insulinbehandling synes å kunne ha en modulerende virkning på graden av inflammasjon (belyst ved cytokin-nivå) og graden av vaskulære endringer inkludert mikrovaskulær permeabilitet (Plasmavolumendringer, graden av kuldeindusert hemokonsentrasjon, graden av kuldeindusert væske- og proteinlekkasje).

Resultatene er interessante i relasjon til terapeutisk hypotermi og vil danne basis for mer langvarige eksperimentelle hypotermistudier (>24 timer)til 32-34 °C, samsvarende med praksis for klinisk terapeutisk hypotermi.

Avslutningsvis har gruppen arbeidet med videre utvikling av den dyreeksperimentelle modellen for videre bruk i kombinasjon med ekstrakorporeal sirkulasjon (CPB)og IABP (Intraaortal ballong pumpe). Innledende studier er gjennomført hvor vi kjører IABP under CPB og evaluerer mikrosirkultoriske effekter, inflammasjon, mikrovaskulær permeabilitet samt effekter på koagulasjon ved pulsatil (IABP-relatert) versus non-pulsatil CPB-flow under hjerte-lunge maskinen kjøring. Pulsatilitet er antatt å hemme inflammatorisk respons og redusere væskeakkumulering under CPB. Disse studiene vil være et videre hovedfokus i det kommende år. Resultatene vil i neste omgang kunne bli implementert i videre kliniske studier med mulig forbedring av ekstrakorporeal sirkulasjon ved hjertekirurgisk behandling.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Kvalheim Venny L, Rynning Stein E, Farstad Marit, Haugen Oddbjørn, Nygreen Else, Mongstad Arve, Husby Paul
Fluid overload during cardiopulmonary bypass is effectively reduced by a continuous infusion of hypertonic saline/dextran (HSD).
Scand Cardiovasc J 2008 Feb;42(1):63-70.
PMID: 17896202

Hammersborg Stig Morten, Brekke Hege Kristin, Haugen Oddbjørn, Farstad Marit, Husby Paul
Surface cooling versus core cooling: comparative studies of microvascular fluid- and protein-shifts in a porcine model.
Resuscitation 2008 Nov;79(2):292-300. Epub 2008 jul 24
PMID: 18656301

Kvalheim V, Farstad M, Haugen O, Brekke H, Mongstad A, Nygreen E, Husby P
A hyperosmolar-colloidal additive to the CPB-priming solution reduces fluid load and fluid extravasation during tepid CPB.

Perfusion 2008 Jan;23(1):57-63.
PMID: 18788219

2 forskningspublikasjoner i 2008

Hammersborg SM, Brekke HK, Haugen O, Farstad M, Husby P.
Surface cooling versus core cooling: comparative studies on microvascular fluid and protein shifts in a porcine model
Intensiv Care med 2008; p188: 0734

Brekke HK, Hammersborg SM, Nedrebø T, Haugen O, Husby P, Farstad M.
Cold-induced changes in plasma volume (PV) and microvascular permeability: The effect of insulin administration.
Intensive Care Med 2008: 34(suppl.1)p.188: 0732

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Oddbjørn Haugen
Interventions on arterial pressure and perfusion flow rate during cardiopulmonary bypass: Effects on global fluid shifts, ...
Disputert: Januar 2008
Hovedveileder: Paul Husby

Forskningsprosjekt 911303

Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 - model disease for autoimmunity

Prosjektansvarlig: **Eystein S. Husebye** (eyhu@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Nytt autoantigen ved autoimmun hormonsykdom

Autoimmunt polyendokrint syndrom type 1 (APS1) er en monogent arvelig sykdom der en rekke hormonproduserende kjertler ødelegges av immunsystemet, blant annet binyrebarken og biskjoldbruskkjertlene. APS1 er en viktig modellsykdom for autoimmunitet som har bidratt vesentlig til forståelsen for hvorfor autoimmunitet oppstår.

APS1 er en monogent arvelig sykdom hvis hovedkomponenter er binyrebarksvikt, biskjoldbruskkjertelsvikt og soppinfeksjoner på hud, negler og slimhinner. Pasientene rammes ofte av en rekke andre autoimmune manifestasjoner som type 1 diabetes, autoimmune gastritt og prematur ovariesvikt, og dødeligheten er øket. APS1 skyldes mutasjoner i det autoimmune regulatorgenet AIRE som regulerer proteinekspresjon i medullære epiteliale celler i thymus. AIRE-genet fasiliterer uttrykk av proteiner som vanligvis ikke finnes i thymus, bl.a. insulin. Dermed kan umodne, autoreaktive celler f.eks. mot insulin fjernes fra det immunologiske repertoaret. Ved defekter i AIRE-genet kommer autoreaktive celler ut til sirkulasjonen og kan senere bidra til autoimmun sykdom. Typisk er antistoffene rettet mot organspesifikke intracellulære enzymer med en fysiologisk nøkkelfunksjon blant annet i nevrotransmittersyntese.

Funn av autoantistoffer korrelerer til autoimmun organdestruksjon i vevet der proteinet er uttrykt. Man har lenge kjent til autoantigenet i binyrebark (21-hydroksylase), mens det immunologiske målet i biskjoldbruskkjertlene har vært gjenstand for intens leting. Som del av det EU-finansierte forskningsnettverket EurAPS fant vi at biskjoldbrukskjertelantigenet var leucine-rich-repeat-protein 5 (NALP5), en studie som ble publisert i New England Journal of Medicine. Tilstedeværelse av antistoffer korrelerer til sviktende funksjon i biskjoldbruskkjertlene, samt i ovarier der proteinet også er uttrykt. NALP5 sin funksjon er ennå ufullstendig kjent, men en vet at NALP5 er nødvendig for fosterutvikling og at NALP5 er målet for autoimmunitet mot ovarier hos mus. Funnet illustrerer at autoantigener som NALP5 ofte har en sentral rolle i kroppens fysiologi.

De siste årene har vi etablert et bredt analysebatteri for endokrine autoimmune sykdommer. Sammen med internasjonale partnere har vi karakterisert interferonantistoffer som viser seg å ha en unik følsomhet for å identifisere pasienter med APSI. Denne metoden benyttes nå som en forundersøkelse før sekvensering av AIRE genet. Antistoffmålingene og genanalysene som er etablert ved register for organspesifikke autoimmune sykdommer (ROAS) har gjort Haukeland til det fremste senteret for diagnostikk av APS1, noe som ble benyttet til å finne nye APS1 pasienter i et stort pasientmateriale med binyrebarksviktpasienter fra Slovakia.

13 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Bøe Wolff A S, Oftedal B, Johansson S, Bruland O, Løvås K, Meager A, Pedersen C, Husebye E S, Knappskog P M
AIRE variations in Addison's disease and autoimmune polyendocrine syndromes (APS): partial gene deletions contribute to APS I.
Genes Immun 2008 Mar;9(2):130-6. Epub 2008 jan 17
PMID: 18200029

Skinningsrud Beate, Husebye Eystein S, Gervin Kristina, Løvås Kristian, Blomhoff Anne, Wolff Anette B, Kemp E Helen, Egeland Thore, Undlien Dag E
Mutation screening of PTPN22: association of the 1858T-allele with Addison's disease.
Eur J Hum Genet 2008 Aug;16(8):977-82. Epub 2008 feb 27
PMID: 18301444

Alimohammadi Mohammad, Björklund Peyman, Hallgren Asa, Pöntynen Nora, Szinnai Gabor, Shikama Noriko, Keller Marcel P, Ekwall Olov, Kinkel Sarah A, Husebye Eystein S, Gustafsson Jan, Rorsman Fredrik, Peltonen Leena, Betterle Corrado, Perheentupa Jaakko, Akerström Göran, Westin Gunnar, Scott Hamish S, Holländer Georg A, Kämpe Olle
Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen.
N Engl J Med 2008 Mar;358(10):1018-28.
PMID: 18322283

Husebye Eystein Sverre
[Endocrinologic emergency medicine]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Feb;128(5):574.
PMID: 18333289

Løvås Kristian, Husebye Eystein S
Replacement therapy for Addison's disease: recent developments.
Expert Opin Investig Drugs 2008 Apr;17(4):497-509.
PMID: 18363515

Aarhus Mads, Bruland Ove, Bredholt Geir, Lybaek Helle, Husebye Eystein S, Krossnes Bård K, Vedeler Christian, Wester Knut, Lund-Johansen Morten, Knappskog Per M
Microarray analysis reveals down-regulation of the tumour suppressor gene WWOX and up-regulation of the oncogene TYMS in intracranial sporadic meningiomas.
J Neurooncol 2008 Jul;88(3):251-9. Epub 2008 mar 26
PMID: 18365142

F Magitta Ng'weina, Pura Mikulás, S Bøe Wolff Anette, Vanuga Peter, Meager Anthony, M Knappskog Per, Husebye Eystein S
Autoimmune polyendocrine syndrome type I in Slovakia: relevance of screening patients with autoimmune Addison's disease.
Eur J Endocrinol 2008 May;158(5):705-9.
PMID: 18426830

Skinningsrud Beate, Husebye Eystein S, Pearce Simon H, McDonald David O, Brandal Kristin, Wolff Anette B, Løvås Kristian, Egeland Thore, Undlien Dag E
Polymorphisms in CLEC16A and CIITA at 16p13 are associated with primary adrenal insufficiency.
J Clin Endocrinol Metab 2008 Sep;93(9):3310-7. Epub 2008 jul 1
PMID: 18593762

Kisand Kai, Link Maire, Wolff Anette S B, Meager Anthony, Tserel Liina, Org Tõnis, Murumägi Astrid, Uibo Raivo, Willcox Nick, Trebusak Podkrajsek Katarina, Battelino Tadej, Lobell Anna, Kämpe Olle, Lima Kari, Meloni Antonella, Ergun-Longmire Berrin, Maclaren Noel K, Perheentupa Jaakko, Krohn Kai J E, Scott Hamish S, Husebye Eystein S, Peterson Pärt
Interferon autoantibodies associated with AIRE deficiency decrease the expression of IFN-stimulated genes.
Blood 2008 Oct;112(7):2657-66. Epub 2008 jul 7
PMID: 18606876

Oftedal Bergithe E, Wolff Anette S Bøe, Bratland Eirik, Kämpe Olle, Perheentupa Jaakko, Myhre Anne Grethe, Meager Anthony, Purushothaman Radhika, Ten Svetlana, Husebye Eystein S
Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega; its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I.
Clin Immunol 2008 Oct;129(1):163-9. Epub 2008 aug 16
PMID: 18708298

Meloni Antonella, Furcas Maria, Cetani Filomena, Marcocci Claudio, Falorni Alberto, Perniola Roberto, Pura Mikulás, Bøe Wolff Anette S, Husebye Eystein S, Lilic Desa, Ryan Kelli R, Gennery Andrew R, Cant Andrew J, Abinun Mario, Spickett Gavin P, Arkwright Peter D, Denning David, Costigan Colm, Dominguez Maria, McConnell Vivienne, Willcox Nick, Meager Anthony
Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I.
J Clin Endocrinol Metab 2008 Nov;93(11):4389-97. Epub 2008 aug 26
PMID: 18728167

Magitta N F, Bøe Wolff A S, Johansson S, Skinningsrud B, Lie B A, Myhr K-M, Undlien D E, Joner G, Njølstad P R, Kvien T K, Førre O, Knappskog P M, Husebye E S
A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes.
Genes Immun 2008 Oct. Epub 2008 okt 23
PMID: 18946481

Erichsen Martina, Løvås Kristian, Fougner Kristian, Svartberg Johan, Hauge Erik, Bollerslev Jens, Berg Jens, Mella Bjarne, Husebye Eystein
Normal overall mortality in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death.
Eur J Endocrinol 2008 Nov. Epub 2008 nov 14
PMID: 19011006

Forskningsprosjekt 911393

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Prosjektansvarlig: **Jan Haavik** (Jan.Haavik@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Nyere forskning har vist at ADHD er en vanlig tilstand blant barn og voksne over hele verden. Selv om tilstanden har vært kjent i over 100 år og utgjør en stor belastning både for pasienter, pårørende og samfunnet, finnes det fortsatt lite kunnskap om årsaker, forebygging eller behandling av ADHD.

Inntil 1970-tallet var det antatt at barn ”vokste av seg” ADHD symptomene, men nyere forskning har vist at minst halvparten av pasientene har problemer også som voksne. Det finnes både arvelige (genetiske) og miljøbetingete risikofaktorer for ADHD, men ingen entydige ”ADHD-gener” er funnet og i Norge er det gjort lite forskning på denne tilstanden, selv om den norske befolkning egner seg godt til slike studier. I 2004 etablerte forskere ved Universitetet i Bergen et langsiktig, tverrfaglig forskningsprosjekt for å studere kliniske og biologiske forhold ved ADHD og det ble opprettet en forskningsbiobank med klinisk informasjon og biologiske prøver fra 500 voksne ADHD-pasienter og 500 kontrollpersoner fra hele Norge. Etter en gradvis oppbygging av biobanken med fokus på pasientrekruttering og etablering av metoder, har prosjektet i 2008 oppnådd mange lovende resultater.

Ettersom signalsubstansene dopamin og serotonin synes å være involvert i symptomene ved ADHD, har vi særlig kartlagt hvordan produksjonen av disse stoffene reguleres hos mennesker. Vi har vist at den norske befolkningen har mange genetiske varianter i genene som regulerer omsetning av dopamin og serotonin og at noen av disse variantene er forbundet med ADHD-symptomer. Noen genvarianter koder for ustabile proteiner som gir nedsatt enzymfunksjon og redusert produksjon av disse signalsubstansene.

Vi har kartlagt sammenhengen mellom ADHD-symptomer og andre psykiske lidelser, med særlig vekt på stemningslidelser og rusmisbruk. Yrkesmessig fungering er kartlagt hos voksne ADHD-pasienter og langtidseffekten av ADHD-behandling i barndommen er studert. Det er videre etablert et omfattende internasjonalt samarbeid for å følge opp forskningsresultatene i årene fremover.

Rekruttering av pasienter (barn, voksne og familiemedlemmer av ADHD pasienter) og kontrollpersoner vil sannsynligvis fortsette til 2016 og de genetiske og funksjonelle studiene vil bli utvidet med helgenomiske assosiasjonsstudier, nevropsykologiske studier og hjerneavbildningsstudier.

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Rostrup M, Fossbakk A, Hauge A, Kleppe R, Gnaiger E, Haavik J
Oxygen dependence of tyrosine hydroxylase.
Amino Acids 2008 Apr;34(3):455-64. Epub 2007 mai 23
PMID: 17520326

Cichon Sven, Winge Ingeborg, Mattheisen Manuel, Georgi Alexander, Karpushova Anna, Freudenberg Jan, Freudenberg-Hua Yun, Babadjanova Gulia, Van Den Bogaert Ann, Abramova Lilia I, Kapiletti Sofia, Knappskog Per M, McKinney Jeffrey, Maier Wolfgang, Jamra Rami Abou, Schulze Thomas G, Schumacher Johannes, Propping Peter, Rietschel Marcella, Haavik Jan, Nöthen Markus M
Brain-specific tryptophan hydroxylase 2 (TPH2): a functional Pro206Ser substitution and variation in the 5'-region are associated with bipolar affective disorder.
Hum Mol Genet 2008 Jan;17(1):87-97. Epub 2007 sep 27
PMID: 17905754

Winge Ingeborg, McKinney Jeffrey A, Ying Ming, D'Santos Clive S, Kleppe Rune, Knappskog Per M, Haavik Jan
Activation and stabilization of human tryptophan hydroxylase 2 by phosphorylation and 14-3-3 binding.
Biochem J 2008 Feb;410(1):195-204.
PMID: 17973628

Johansson S, Halleland H, Halmøy A, Jacobsen K K, Landaas E T, Dramsdahl M, Fasmer O B, Bergsholm P, Lundervold A J, Gillberg C, Hugdahl K, Knappskog P M, Haavik J

Genetic analyses of dopamine related genes in adult ADHD patients suggest an association with the DRD5-microsatellite repeat, but not with DRD4 or SLC6A3 VNTRs.
Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2008 Dec;147B(8):1470-5.
PMID: 18081165

McKinney J, Johansson S, Halmøy A, Dramsdahl M, Winge I, Knappskog P M, Haavik J
A loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase 2 segregating with attention-deficit/hyperactivity disorder.
Mol Psychiatry 2008 Apr;13(4):365-7.
PMID: 18347598

Scholz Joachim, Toska Karen, Luborzewski Alexander, Maass Astrid, Schünemann Volker, Haavik Jan, Moser Andreas
Endogenous tetrahydroisoquinolines associated with Parkinson's disease mimic the feedback inhibition of tyrosine hydroxylase by catecholamines.
FEBS J 2008 May;275(9):2109-21. Epub 2008 mar 19
PMID: 18355318

Thöny Beat, Calvo Ana C, Scherer Tanja, Svebak Randi M, Haavik Jan, Blau Nenad, Martinez Aurora
Tetrahydrobiopterin shows chaperone activity for tyrosine hydroxylase.
J Neurochem 2008 Jul;106(2):672-81. Epub 2008 apr 14
PMID: 18419768

Haavik Jan, Blau Nenad, Thöny Beat
Mutations in human monoamine-related neurotransmitter pathway genes.
Hum Mutat 2008 Jul;29(7):891-902.
PMID: 18444257

Halleland H, Lundervold A J, Halmøy A, Haavik J, Johansson S
Association between Catechol O-methyltransferase (COMT) haplotypes and severity of hyperactivity symptoms in Adults.
Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2008 Sep. Epub 2008 sep 18
PMID: 18802928

Forskningsprosjekt 911356

Interstitial fibrosis-its role for organ damage

Prosjektansvarlig: **Bjarne M. Iversen** (Bjarne.Iversen@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Fibrosis is a common denominator in a wide variety of diseases characterized by chronic inflammation including stroma formation in renal failure, solid tumors and the heart.

The aim of the present studies has been to investigate inflammation and following production of fibrosis in different organs. This work has been collaboration between groups working in different fields of research as heart, cancer, oral tissue, subcutis and renal tissue. In the kidney, the interplay between nitric oxide and angiotensin II seems to play an important role as well as the high blood pressure per se. By sampling of renal lymph during ischemia we have found significant local interstitial production of signalling substances (cytokines), again dependent on angiotensin II release. These substances are of importance for fibrosis formation. Fibrosis is also a problem in chronic fluid accumulation due to missing lymphatics, a condition called lymphedema. We have used genetically engineered mice that are missing lymphatics in dermis and oral mucosa to study the pathophysiology of this condition and detected cytokines that may contribute to the fibrotic process in dermis. In the oral mucosa a significant higher tissue pressure was found in mice missing initial lymphatics, together with significant higher number of CD45 positive leukocytes. The local inflammation is probably caused by the fluid accumulation responsible for the elevated tissue pressure. The number of T-lymphocytes was unaffected in gingiva, demonstrating that T-cells are not involved in the induced local inflammation in mice lacking initial lymphatics.

The studies on cardiac fibrosis in rats have been initiated as part of studies in the thesis work of two master students. The model is now operative and during the initial part of 2009 we will commence with studies of the development of fibrosis and collagen deposition subsequent to myocardial infarction.

19 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Kvalheim V, Farstad M, Haugen O, Brekke H, Mongstad A, Nygreen E, Husby P
A hyperosmolar-colloidal additive to the CPB-priming solution reduces fluid load and fluid extravasation during tepid CPB.
Perfusion 2008 Jan;23(1):57-63.
PMID: 18788219

Svendsen Oyvind Sverre, Lidén Asa, Nedrebø Torbjørn, Rubin Kristofer, Reed Rolf K
Integrin alphavbeta3 acts downstream of insulin in normalization of interstitial fluid pressure in sepsis and in cell-mediated collagen gel contraction.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008 Aug;295(2):H555-60. Epub 2008 jun 13
PMID: 18552165

Lidén Asa, van Wieringen Tijs, Lannergård Jonas, Kassner Anja, Heinegård Dick, Reed Rolf K, Guss Bengt, Rubin Kristofer
A secreted collagen- and fibronectin-binding streptococcal protein modulates cell-mediated collagen gel contraction and interstitial fluid pressure.
J Biol Chem 2008 Jan;283(3):1234-42. Epub 2007 nov 13
PMID: 18003607

Fuglesteg Britt N, Suleman Naushaad, Tiron Crina, Kanhema Tambuzai, Lacerda Lydia, Andreasen Thomas V, Sack Michael N, Jonassen Anne K, Mjøs Ole D, Opie Lionel H, Lecour Sandrine
Signal transducer and activator of transcription 3 is involved in the cardioprotective signalling pathway activated by insulin therapy at reperfusion.
Basic Res Cardiol 2008 Sep;103(5):444-53. Epub 2008 mai 23
PMID: 18500485

Helgeland Geir, Luckman Steven P, Romi Fredrik R, Jonassen Anne K, Gilhus Nils Erik
Myasthenia gravis sera have no effect on cardiomyocytes in vitro.
J Neuroimmunol 2008 Sep;201-202():74-9. Epub 2008 jul 15
PMID: 18632164

Fuglesteg Britt Nanny, Tiron Crina, Jonassen Anne Kristine, Mjøs Ole Danbolt, Ytrehus Kirsti
Pre-treatment with insulin before ischemia reduces infarct size in Langendorff perfused rat hearts.
Acta Physiol (Oxf) 2008 Sep. Epub 2008 sep 17
PMID: 18801053

Semaeva Elvira, Tenstad Olav, Bletsa Athanasia, Gjerde Eli-Anne B, Wiig Helge
Isolation of rat trachea interstitial fluid and demonstration of local cytokine production in lipopolysaccharide-induced systemic inflammation.
J Appl Physiol 2008 Mar;104(3):809-20. Epub 2008 jan 10
PMID: 18187613

Wiig Helge, Gyenge Christina, Iversen Per Ole, Gullberg Donald, Tenstad Olav
The role of the extracellular matrix in tissue distribution of macromolecules in normal and pathological tissues: potential therapeutic consequences.
Microcirculation 2008 May;15(4):283-96.
PMID: 18464158

Niclou Simone P, Danzeisen Claude, Eikesdal Hans P, Wiig Helge, Brons Nicolaas H C, Poli Aurélie M F, Svendsen Agnete, Torsvik Anja, Enger Per Øyvind, Terzis Jorge A, Bjerkvig Rolf
A novel eGFP-expressing immunodeficient mouse model to study tumor-host interactions.
FASEB J 2008 Sep;22(9):3120-8. Epub 2008 mai 21
PMID: 18495755

Stuhr Linda, Moen Ingrid, Nedrebø Torbjørn, Salnikov Alexei, Wiig Helge, Rubin Kristofer, Reed Rolf
Peritumoral TNFalpha administration influences tumour stroma structure and physiology independently of growth in DMBA-induced mammary tumours.
Scand J Clin Lab Invest 2008 Apr. Epub 2008 apr 9
PMID: 18609121

Wiig Helge
Plasma protein charge: a major determinant of fluid exchange.
Acta Physiol (Oxf) 2008 Dec;194(4):253.
PMID: 19032291

Heyeraas Karin J, Haug Sivakami R, Bukoski Richard D, Awumey Emmanuel M
Identification of a Ca2+-sensing receptor in rat trigeminal ganglia, sensory axons, and tooth dental pulp.
Calcif Tissue Int 2008 Jan;82(1):57-65. Epub 2008 jan 4
PMID: 18175029

Raju Bina, Haug Sivakami Rethnam, Ibrahim Salah Osman, Heyeraas Karin Johanne
High interstitial fluid pressure in rat tongue cancer is related to increased lymph vessel area, tumor size, invasiveness and decreased body weight.
J Oral Pathol Med 2008 Mar;37(3):137-44.
PMID: 18251937

Bivol Liliana Monica, Hultström Michael, Gudbrandsen Oddrun A, Berge Rolf K, Iversen Bjarne M
Tetradecylthioacetic acid downregulates cyclooxygenase 2 in the renal cortex of two-kidney, one-clip hypertensive rats.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008 Dec;295(6):R1866-73. Epub 2008 okt 8
PMID: 18843091

Vikse Bjørn Egil, Irgens Lorentz M, Leivestad Torbjørn, Skjaerven Rolv, Iversen Bjarne M
Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease.
N Engl J Med 2008 Aug;359(8):800-9.
PMID: 18716297

Christiansen Rolf E F, Kolmannskog Odd, Leh Sabine, Iversen Bjarne M, Tenstad Olav
Glomerular charge barrier and development of proteinuria in passive Heymann nephritis.
Kidney Blood Press Res 2008;31(3):203-9. Epub 2008 jun 10
PMID: 18544954

Vikse Bjørn Egil, Irgens Lorentz M, Leivestad Torbjørn, Hallan Stein, Iversen Bjarne M
Low birth weight increases risk for end-stage renal disease.
J Am Soc Nephrol 2008 Jan;19(1):151-7. Epub 2007 des 5
PMID: 18057216

Bivol Liliana M, Berge Rolf K, Iversen Bjarne M
Tetradecylthioacetic acid prevents the inflammatory response in two-kidney, one-clip hypertension.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008 Feb;294(2):R438-47. Epub 2007 nov 21
PMID: 18032469

Hultström Michael, Leh Sabine, Skogstrand Trude, Iversen Bjarne M
Upregulation of tissue inhibitor of metalloproteases-1 (TIMP-1) and procollagen-N-peptidase in hypertension-induced renal damage.
Nephrol Dial Transplant 2008 Mar;23(3):896-903. Epub 2007 okt 31
PMID: 17977875

1 forskningspublikasjon i 2008

Kim S, Heyeraas KJ, Haug SR.
Structure and function of the dentin-pulp complex .
Ingles Endodontics 6.Eds Chapter 5, page 118-150,2008

2 doktorgrader er avlagt i 2008

Bengt Åge Sørby Borge
Microvascular exchange and local cytokine production during acute inflammation
Disputert: September 2008
Hovedveileder: Helge Wiig

Liliana Monica Bivol
Experimental renovascular hypertension. Tetradecythioacetic acid as a potential new treatment
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Bjarne M.Iversen

Forskningsprosjekt 911357

Translational studies in chronic inflammatory disorders - progression, immunobiology and pathophysiology

Prosjektansvarlig: **Roland Jonsson** (roland.jonsson@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

This project continues the aims to develop cell technology and/or target molecules to broaden diagnostic and therapeutic strategies in common chronic diseases. The activities can be summarized as: 1) autoimmunity pathway analyses; from genetics/trigger to disease phenotype, 2) resolving mechanisms of chronic inflammation (incl. tissue repair), 3) develop tools/markers for improved diagnosis, progression of disease and treatment.

The project progresses well with contributions from 7 PhD trainees (Carracedo-Huroz, Delaleu, Haldorsen, Nginamau, Reksten, Szyszko, Vogelsang) and 3 postdoc/researchers. With regard to obtained results the following can be reported:

- Methodology of single-nucleotide polymorphism studies in Sjögren's syndrome (SS) is established for Fc-gamma-receptors RIIA, IIIA, and IIIB and analysis is underway of ˜600 patients from Norway and Sweden;
- A number of interesting SNPs on candidate genes have been obtained on the 600 Nordic SS cohort; the following genes have shown significance compared to a control group: LTA, BLK, CD40, CHRM3, IL-4, IL-17, CD40L, Hsp90, TRIM21(Ro52), IRF8, PTPN22, VEGF-A, BLIP, IL-10, IL15RA, BAFF, CCR7, TROVE2(Ro60) – results are under analysis;
- The distribution of myeloid (mDC) and plasmacytoid (pDC) dendritic cells in murine SS has been sequentially analyzed and determined;
- Phenotypical analyses of monocyte-derived DCs have been conducted until now from 36 primary SS patients and 22 controls; functional studies are currently ongoing;
- Two modes of treatment were found to ameliorate experimental SS manifestations as well as reducing and delaying the onset of experimental diabetes; 50 and 30 %, respectively, of the animals showed improvement by retaining normal exocrine functions; analysis by 87-plex biomarker profile in serum and 75-plex biomarker profile in saliva has been published;
- Studies of long-lived plasmacells and their contribution to autoantibody production in SS are well underway both in experimental SS (NOD.B10.H2b) and humans (salivary glands, peripheral blood, bone marrow);
- Membrane-associated proteins (MAP) were shown to be targets of IgG response produced by SS patients, when tested in Western Blot; these data have been confirmed with confocal microscopy on HeLa cells and immuno-precipitation;
- Studies of generation and role of ectopic lymphoid tissues in SS continues with studies involving serological features, cytokine profiles, grading systems of lymphoid neogenesis as well as homing features of circulating cells.

We have carried out a range of experimental analysis (e.g. gene expression, serum antibodies) on our 141 patients with primary SS; analyses are underway. Overall the results have reached different levels of publicity (abstracts-manuscripts in preparation-papers in press and/or published).

<u>13 vitenskapelige artikler er publisert i 2008</u>

Hansen S R, Hetta A K, Omdal R
Primary Sjögren's syndrome and sarcoidosis: coexistence more than by chance?
Scand J Rheumatol 2008 Nov-Dec;37(6):485-6.
PMID: 18830902

Haugen A J, Peen E, Hultén B, Johannessen A C, Brun J G, Halse A K, Haga H-J
Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study.
Scand J Rheumatol 2008 Jan-Feb;37(1):30-4.
PMID: 18189192

Jonsson Malin V, Skarstein Kathrine
Follicular dendritic cells confirm lymphoid organization in the minor salivary glands of primary Sjögren's syndrome.

J Oral Pathol Med 2008 Oct;37(9):515-21. Epub 2008 jul 24
PMID: 18662248

Haldorsen K, Moen K, Jacobsen H, Jonsson R, Brun J G
Exocrine function in primary Sjögren syndrome: natural course and prognostic factors.
Ann Rheum Dis 2008 Jul;67(7):949-54. Epub 2007 okt 25
PMID: 17962240

Delaleu Nicolas, Immervoll Heike, Cornelius Janet, Jonsson Roland
Biomarker profiles in serum and saliva of experimental Sjögren's syndrome: associations with specific autoimmune manifestations.
Arthritis Res Ther 2008;10(1):R22. Epub 2008 feb 20
PMID: 18289371

Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, Szegedi G, Brun J G, Gesztelyi R, Zeher M, Bodolay E
The complex role of vitamin D in autoimmune diseases.
Scand J Immunol 2008 Sep;68(3):261-9. Epub 2008 mai 29
PMID: 18510590

Delaleu Nicolas, Madureira Ana Carina, Immervoll Heike, Jonsson Roland
Inhibition of experimental Sjögren's syndrome through immunization with HSP60 and its peptide amino acids 437-460.
Arthritis Rheum 2008 Aug;58(8):2318-28.
PMID: 18668586

Jonsson Roland, Ljunggren Hans-Gustaf, Natvig Jacob B, Orn Anders
Göran Möller 1936-2008.
Scand J Immunol 2008 Aug;68(2):113.
PMID: 18702740

Delaleu Nicolas, Jonsson Roland
Altered fractalkine cleavage results in an organ-specific 17 kDa fractalkine fragment in salivary glands of NOD mice.
Arthritis Res Ther 2008;10(4):114. Epub 2008 jul 31
PMID: 18710591

Delaleu Nicolas, Jonsson Malin V, Appel Silke, Jonsson Roland
New concepts in the pathogenesis of Sjögren's syndrome.
Rheum Dis Clin North Am 2008 Nov;34(4):833-45, vii.
PMID: 18984407

Isaksen K, Jonsson R, Omdal R
Anti-CD20 treatment in primary Sjögren's syndrome.
Scand J Immunol 2008 Dec;68(6):554-64. Epub 2008 okt 23
PMID: 19000095

Jonsson Roland
The Nobel prize in physiology or medicine for 2008.
Scand J Immunol 2008 Dec;68(6):553.
PMID: 19055695

Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Eriksson P, Brun J G, Wang C, Padyukov L, Truedsson L, Alm G, Eloranta M-L, Jonsson R, Rönnblom L, Syvänen A-C
Additive effects of the major risk alleles of IRF5 and STAT4 in primary Sjögren's syndrome.
Genes Immun 2008 Dec. Epub 2008 des 18
PMID: 19092842

1 forskningspublikasjon i 2008

Brun JG, Jonsson R
Sjögrens syndrom
Nor J Epidemiol 18(1):67-72, 2008

3 doktorgrader er avlagt i 2008

Jens-Christian Haug Eriksson
Influenza vaccination with focus on the immunobiology of the upper respiratory tract
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Karl Albert Brokstad/Åke Davidsson

Nicolas Delaleu
The autonomy of different aspects of Sjögren's syndrome and their treatment in an experimental model
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Roland Jonsson

Trond Ove Hjelmervik
Gene expression and protein profiling in human and experimental Sjögren's syndrome
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Anne Isine Bolstad

Forskningsprosjekt 911209

En prospektiv kohortstudie av pasienter innlagt i psykiatrisk akuttmottak (PAM) i Helse Bergen, med særlig vekt på problemer knyttet til selvmordsrisiko

Prosjektansvarlig: **Hugo Arild Jørgensen** (Hugo.Jorgensen@psyk.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

SIPEA-studien. En forløpsstudie av pasienter innlagt i Psykiatrisk akuttmottak

Studien undersøker faktorer relatert til innleggelser i en psykiatrisk akuttavdeling. Hensikten er å skaffe kunnskap som kan bidra til et bedre og mer differensiert tilbud til de som i dag innlegges i akuttpsykiatrien, med særlig fokus på tiltak som kan forebygge selvmordatferd.

Psykiatrisk akuttmottak (PAM) i Helse Bergen tar imot så godt som alle voksne som henvises til akutt psykiatrisk innleggelse fra hele Helse Bergen sitt opptaksområde. Felles for mange er at de har vært så fortvilet at de har tenkt på, eller gjort forsøk på, å ta sitt eget liv. Denne studien kan hjelpe oss til å få bedre oversikt over og kunnskap om hvilke forhold som bidrar til at folk blir akuttinnlagt. Vi vil særlig undersøke faktorer som kan ha betydning for å forebygge selvmordsforsøk og selvmord.

Studien er todelt og omfatter:
A) En registerbasert studie som omfatter alle pasienter og innleggelser fra 1. mai 2005-30. april 2008
B) En intervjubasert undersøkelse av 300 pasienter med selvmordsrelaterte innleggelser i samme periode

Den registerbaserte studien: For alle pasienter blir det registrert basisdata bl.a. om bosituasjon, arbeid/skole/trygd, behandling før innleggelsen, rusproblemer, suicidalitetsrelaterte variabler, noen symptomvariabler og diagnose. Disse data blir registrert ved hver innleggelse og ved utgangen av april 2008 var ca. 2850 pasienter med til sammen ca. 5400 innleggelser kartlagt. I løpet av første halvår i 2009 skal vi hente registerinformasjon om oppfølging etter utskrivning fra sykehuset. Samtidig skal vi innehente data om hvem som eventuelt har gjort så alvorlig villet egenskade at de har hatt behov for somatisk behandling og om hvem som har dødd ved selvmord eller av andre årsaker.

Den første publikasjonen med utgangspunkt i registerdataene for alle innlagte handler om hvilke faktorer som er relatert til gjeninnleggelser i PAM. I denne artikkelen, som er innsendt til et tidsskrift, viser vi at over halvparten av innleggelsene var relatert til mulig selvmordsrisiko. Jo flere innleggelser en pasient hadde, jo større var sannsynligheten for at innleggelsene var relatert til selvmordsrisiko.

Intervjustudien har foregått parallelt med registerstudien. Et tilfeldig utvalg blant ikke-psykotiske pasienter, der innleggelsen har vært helt eller delvis begrunnet i mulig selvmordsrisiko, er blitt informert om studien og spurt om å gi samtykke til å la seg intervjue. De som har samtykket har så blitt intervjuet under akuttoppholdet og på nytt ca. et halvt år seinere. Ved hjelp av disse intervjuene får vi kunnskap både om hva som har utløst behovet for innleggelsen, hva de hadde gjort for å få hjelp før innleggelsen, hvilken hjelp de har mottatt etter oppholdet og hvordan det går med dem i dagliglivet. Ved utgangen av 2008 hadde vi fått gjort oppfølgingsintervju med de fleste av de 300 pasientene som hadde blitt intervjuet under akuttoppholdet.

I løpet av 2009 regner vi med å analysere data og skrive en publikasjon med utgangspunkt i registerdata for de ca. 2850 pasientene som var innlagt i løpet av de tre første studieårene og en publikasjon med utgangspunkt i intervjudata for de 300 pasientene som hadde innleggelser relatert til selvmordstanker eller planer om selvmord.

Forskningsprosjekt 911401

Functional epigenomics in cancer and cancer therapy

Prosjektansvarlig: **Karl-Henning Kalland** (Kalland@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Functional epigenomics in cancer and cancer therapy

Forskingsprosjektet vil identifisere og bruke overordna reguleringsprinsipp til kreftbehandling. Til dette formålet er det etablert heilgenoms analysemetoder for genuttrykk og epigenetiske modifikasjonar av arvestoffet. Metodane blir brukt til analyse av ein unik cellekulturmodell for stegvis kreftutvikling.

Det ligg mykje etableringsarbeid i dette prosjektet. Metodologisk har vi bygd opp globale genekspresjonsanalyser gjennom 8 år basert på mikromatriseteknikk og sanntids-PCR. Mikromatriseteknikken er supplert med såkalla ChIP-chip teknikk der antistoff som bind til definerte epigenetiske modifikasjonar av arvestoffet, blir brukt til å hente ut regulatorområde for dei genar som er epigenetisk modifiserte. Mikromatriser identifiserer deretter regulatorområda og kva genar desse er knytte til.

Epigenetisk regulering er kromatinforandring som medfører arveleg endring i genutrykket ved celledeling. Den omfattar ikkje mutasjonar i DNA, men omfattar derimot DNA-metylering og ei lang rekke modifikasjonar av histon-proteina som arvestoffet er nøsta rundt. Epigenetiske reguleringsmekanismer har fått aukande merksemd innan kreft.

Vår hypotese er at epigenetiske reguleringsmekanismer er overordna i den forstand at dei styrer heile gensett som igjen utgjer strukturelle eller funksjonelle grupper av genar. Hypotesen er vidare at epigenetiske mekanismer også fører til feilregulering av heile grupper av genar ved kreft.
Arbeid med vev frå pasientar og ulike laboratoriecellelinjer viste svært komplekse forhold, og understreka behovet for ein betre eksperimentell modell. Frå ei samarbeidande gruppe i Israel har vi derfor henta inn primære prostata epitelceller som er tatt frå humant prostatavev og overført til kultur. Slike celler vil normalt døy etter eit avgrensa tal delingar i kultur. For å unngå dette, er dei primære prostatacellene immortaliserte ved å overuttrykke eit enzym som reparerer telomeren på enden av kromosoma. Til dette formålet er hTERT ført inn i cellene ved hjelp av ein retroviral vektor. Vi har dermed oppnådd å få celler som kan dyrkast i kultur og der det er kjend kor mange passasjar som er gått sidan dei vart tatt ut av prostatavevet. Karyotyping (kromosomanalyser) har vist at cellene har langt færre kromosomendringar enn dei prostataceller som vanlegvis blir brukt eksperimentelt. Ved å dyrke dei primære cellene i lang tid og selektere for celler med tapt kontaktinhibisjon - det vil seie celler som held fram å gro sjølv om dei ligg tett i tett – oppnådde vi datterceller med heilt ny utstrekt utsjånad i mikroskop. Mikromatriseanalyser viste at cellene hadde gjennomgått epitelial til mesenchymal transisjon (EMT). Dette er ei cellulær omprogrammering som er heilt normal i fosterutvikling og i sårtilheling, og som er assosiert med progresjon av kreft.

I vår modell viste det seg at EMT førte til celler som delte seg raskare enn modercellene, vandra raskare, invaderte intercellulær substans og hadde tapt kontaktinhibisjon. Dette er karakteristiske trekk ved kreftceller. Men kreftceller har i tillegg evne til å gro utan forankring til eit underlag. Dei kan gro i softagar. Sjølv om våre celler hadde gjennomgått EMT, kunne dei ikkje gro i softagar. Dei danna heller ikkje svulstar i immunsvekka rotter. Ut frå dette konkluderte vi med at i vår modell var EMT assosiert med tidlege fasar av malign transformasjon (kreftutvikling). Mikromatriseanalysene viste at EMT var assosiert med sterk nedregulering av store genmodular som bygde opp celle-cellekontakter (som desmosomer, hemidesmosomer, adherens junctions og tight junctions), og dette var assosiert med karakteristiske epigenetiske endringar. Vidare langvarig seleksjon har no ført til full transformasjon av datterceller som også veks godt i softagar. Vi har dermed oppnådd ein stegvis modell av kreftutvikling i cellekultur. Denne modellen blir no vidare karakterisert for kromosomendringar, epigenetiske endringar og endringar i genuttrykk. Det er alt klart at det skjer store og koordinerte endringar i genuttrykket i samband med kreftutvikling i denne modellen. Den blir no utvikla til dyremodell og til

screening av nye kjemiske stoff isolert frå medisinske planter med tanke på å reversere EMT og malign transformasjon. Modellen inngår i nyetablert samarbeid med EU og Kina og har som mål vidare klarlegging av overordna genregulering av kreft og korleis vi medikamentelt kan påverke feilregulering.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Ke Xi-Song, Qu Yi, Goldfinger Naomi, Rostad Kari, Hovland Randi, Akslen Lars A, Rotter Varda, Øyan Anne Margrete, Kalland Karl-Henning
Epithelial to mesenchymal transition of a primary prostate cell line with switches of cell adhesion modules but without malignant transformation.
PLoS ONE 2008;3(10):e3368. Epub 2008 okt 13
PMID: 18852876

Engelsen I B, Mannelqvist M, Stefansson I M, Carter S L, Beroukhim R, Øyan A M, Otte A P, Kalland K H, Akslen L A, Salvesen H B
Low BMI-1 expression is associated with an activated BMI-1-driven signature, vascular invasion, and hormone receptor loss in endometrial carcinoma.
Br J Cancer 2008 May;98(10):1662-9. Epub 2008 mai 13
PMID: 18475299

Lin Biaoyang, Utleg Angelita G, Gravdal Karsten, White James T, Halvorsen Ole J, Lu Wei, True Lawrence D, Vessella Robert, Lange Paul H, Nelson Peter S, Hood Leroy, Kalland Karl-Henning, Akslen Lars A
WDR19 expression is increased in prostate cancer compared with normal cells, but low-intensity expression in cancers is associated with shorter time to biochemical failures and local recurrence.
Clin Cancer Res 2008 Mar;14(5):1397-406.
PMID: 18316561

Forskningsprosjekt 911399

Treatment resistant depression in bipolar disorder - a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy

Prosjektansvarlig: **Ute Kessler** (ute.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

ECT vs medikamenter ved terapiresistent bipolar depresjon

Bipolar lidelse er forbundet med betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Medikamentell behandling har god effekt ved manier, men er mindre effektivt ved depressive episoder. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert multisenter studie av elektrokonvulsiv (ECT) versus farmakologisk behandling ved terapiresistent bipolar depresjon.

Hensikten med studien er å undersøke effekt og bivirkninger av behandling med ECT sammenlignet med medikamentell terapi ved behandlingsresistent bipolar depresjon. Depressive episoder utgjør tidsmessig den største belastningen for pasienter med en bipolar lidelse. Medikamentell behandling er vanligvis mindre effektiv i depressive enn i maniske faser. Samtidig er den depressive fasen dårligere undersøkt enn den maniske mht effekt av behandlingen.

På bakgrunn av klinisk erfaring blir ECT ansett som den mest effektive behandlingen ved bipolar depresjon som responderer dårlig på medikamenter. Det foreligger imidlertid ikke randomiserte kontrollerte sammenligninger av ECT og medikamentell behandling ved bipolar depresjon. Sikkerheten ved ECT er godt dokumentert. Kognitive bivirkninger er vanlig like etter ECT behandling, mens det er uavklart i hvilken grad ECT gir langvarige kognitive bivirkninger. Det er gjennom flere studier vist at det er holdepunkter for at inflammasjon kan knyttes til depresjon gjennom cytokinsystemet. Få studier har til nå undersøkt disse forholdene ved bipolar depresjon.

I studien skal det inkluderes 132 pasienter med alvorlig terapiresistent (definert som at to medikamentelle behandlingsalternativer er prøvd) bipolar depresjon. Pasientene randomiseres til ECT eller til medikamentell behandling. Den medikamentelle behandlingen bestemmes fritt av behandlende lege innenfor rammene av en internasjonal anerkjent medikamentalgoritme.

Studien omfatter 3 delprosjekter:

1. Sammenligning av effekt på stemningsleie og funksjonsnivå av de to behandlingsformene.
2. Sammenligning av bivirkninger i de to behandlingsformene med vekt på kognitive forandringer like etter behandling og etter seks måneder. Vi vil bruke nevropsykologiske tester som er designet for repeterte målinger og som er egnet for en symptombelastet pasientgruppe.
3. Ulike studier har vist en aktivering av Cytokinsystemet både hos pasienter med vanlig tilbakevendende depresjon og ved bipolar depresjon. I denne studien av deprimerte bipolare pasienter undersøkes inflammasjonsprosesser ved inklusjon og etter gjennomført behandling.

Studien er en nasjonal multisenterstudie som utgår fra BRAIN (Bipolar Research And Innovation Network) og Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet). Alle pasienter inkluderes også i den pågående deskriptive BRAIN-studien. Forskningsproduksjonen for hele prosjektet er beskrevet under prosjekt 9113676. Her redegjøres det for det nevropsykologiske delprosjektet. Den nevropsykologiske delen av studien gjennomføres på de 6 største av de 9 studiestedene i samarbeid med nevropsykologene Åsa Hammar og prof. Kjetil Sundet. I 2008 har vi fortsatt med opplæringen av studiemedarbeidere. Det ble gjennomført et opplærings- og kalibreringsmøte for nevropsykologiske testere. Testene og skåringsskjema ble oversatt til norsk. Etter studiestart i april 2008 ble det inkludert 14 pasienter. Etter inklusjon av de 10 første pasientene som gjennomgikk nevropsykologisk testing ble testmanualen evaluert og revidert. Det er gjennomført et nytt kalibreringsmøte. I oktober ble det ansatt en psykolog i prosjektet i 20 % stilling. Hun vil jobbe med rating og nevropsykologisk testing av pasienter samt analyse av datamaterialet.

Forskningsprosjekt 911308

Helgenomisk SNP-analyse: Fra identifikasjon av nye sykdomsgener til funksjonell genomforskning

Prosjektansvarlig: **Per M. Knappskog** (pkna@haukeland.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Forskningsgruppen har i løpet av 3 år etablert et effektivt chipbasert verktøy (SNP-Chip'er) for helgenomiske analyser som kan benyttes i jakten på nye sykdomsgener, i tillegg til diagnostikk av arvelige sykdommer. Vi har de siste årene identifisert flere nye sykdomsassosierte gener med hittil ukjent eller mangelfullt kartlagt funksjon.

Av menneskets 25000 gener er det bare ca 2000 som har en kjent assosiasjon til sykdom. Mange arvelige sykdommer kan ennå ikke knyttes til noe gen. En viktig oppgave er å finne det genetiske grunnlaget for slike ukjente arvelige sykdommer, og derigjennom stille en korrekt diagnose. Ved å identifisere nye sykdomsgener kan vi også få viktig kunnskap om genenes normalfunksjon og sykdomsmekanismer, noe som vil være essensielt for utviklingen av spesifikk behandling. En sentral metode i jakten på nye sykdomsgener er undersøkelser av hele menneskets arvestoff med genetiske markører. Slike genetiske koblings- og assosiasjonsstudier kan nå utføres mye mer effektivt enn før med opptil en million SNP-markører per prøve på en DNA-chip.

Etablering av bioinformatiske metoder for dataanalyse har vært krevende, og det er først nå vi kan begynne "å høste" i form av publikasjoner basert på forskningsinnsatsen. Så langt har vi utført helgenomisk analyse med SNP-Chip'er for 18 ulike arvelige tilstander. Vi har identifisert et helt nytt sykdomsgen for en sjelden cystenyresykdom (renal-hepatisk-pancreatisk dysplasi, artikkel sendt inn for publisering). Vi jobber fremdeles videre med finkartlegging av 5 tilstander, med tanke på å identifisere sykdomsgenet for disse, da det ikke finnes kjente sykdomsgener i de regioner vi har påvist. Vi har blant annet karakterisert en ny nevrologisk sykdom hvor vi har lokalisert sykdomslocus til en region på kromosom 20, og dette arbeidet ble publisert i Neurology nå i januar. Det ble omtalt på lederplass.

For 6 tilstander har vi ved hjelp av SNP Chip'er funnet kandidatregioner som inneholdt et kjent sykdomsgen. Vi viser med dette at teknologien effektivt kan brukes også som ledd i diagnostikk, spesielt med tanke på arvelige tilstander som har overlappende kliniske trekk og kan skyldes ett av mange sykdomsgener. Ved disse sjeldne tilstandene ser vi at både klinisk, patologisk og biokjemisk karakterisering ikke nødvendigvis fører til rett diagnose. Vi har skaffet oss et nettverk av kliniske samarbeidspartnere, og mottar nå prøver fra hele landet til Chip undersøkelse, fra familier med både ukjente eller kjente arvelige sykdommer. Vår forskning fordrer tverrfaglig samarbeid med ulike kliniske og parakliniske disipliner, og har stort potensiale til å skape nye forskningsfelt.

Å identifisere ett nytt sykdomsgen er ofte bare starten på ny interessant forskning. Vi har tidligere som første forskergruppe påvist den genetiske årsaken til en sjelden øyesykdom som rammer hornhinnen (corneadystrofi), og vi har nå ved hjelp av studier i cellekulturer påvist de molekylære mekanismene som er årsak til denne sykdommen. Etter at vi i 2003 fant den genetiske årsaken til en annen sjelden tilstand, kulde-indusert svettesyndrom, har vi i samarbeid med HiB etablert sebrafisk som modellsystem for denne sykdommen. Ved å slå av genekspresjonen for CRLF-genet har vi vist at sebrafisk får noen av de samme misdannelsene som pasienter med mutasjoner i dette genet. Effekten kan oppheves ved å tilføre genet. Selv om vi dermed kan vise at genterapi teoretisk lar seg gjennomføre, kan det gå en tid før den generelle teknologien for slik behandling er anvendelig på mennesker.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Johansson S, Halleland H, Halmøy A, Jacobsen K K, Landaas E T, Dramsdahl M, Fasmer O B, Bergsholm P, Lundervold A J, Gillberg C, Hugdahl K, Knappskog P M, Haavik J
Genetic analyses of dopamine related genes in adult ADHD patients suggest an association with the DRD5-microsatellite repeat, but not with DRD4 or SLC6A3 VNTRs.

Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2008 Dec;147B(8):1470-5.
PMID: 18081165

Bøe Wolff A S, Oftedal B, Johansson S, Bruland O, Løvås K, Meager A, Pedersen C, Husebye E S, Knappskog P M
AIRE variations in Addison's disease and autoimmune polyendocrine syndromes (APS): partial gene deletions contribute to APS I.
Genes Immun 2008 Mar;9(2):130-6. Epub 2008 jan 17
PMID: 18200029

Bredrup Cecilie, Knappskog Per M, Rødahl Eyvind, Boman Helge
Clinical manifestation of a novel PAX6 mutation Arg128Pro.
Arch Ophthalmol 2008 Mar;126(3):428-30.
PMID: 18332330

McKinney J, Johansson S, Halmøy A, Dramsdahl M, Winge I, Knappskog P M, Haavik J
A loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase 2 segregating with attention-deficit/hyperactivity disorder.
Mol Psychiatry 2008 Apr;13(4):365-7.
PMID: 18347598

Magitta N F, Bøe Wolff A S, Johansson S, Skinningsrud B, Lie B A, Myhr K-M, Undlien D E, Joner G, Njølstad P R, Kvien T K, Førre O, Knappskog P M, Husebye E S
A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes.
Genes Immun 2008 Oct. Epub 2008 okt 23
PMID: 18946481

Forskningsprosjekt 911129

Effekt av biventrikkulær pacing på inflammasjon og perifer muskulatur hos hjertesviktpasienter

Prosjektansvarlig: **Alf Inge Larsen** (laai@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Biventrikkulær pacing eller kardial resynkroniseringsterapi er nå et veletablert tilbud til pasienter med hjertesvikt i funksjonsklasse 3 etter adekvat medikamentell behandling dersom de også har venstre grenblokk. I denne studien evalueres inflammasjonsrespons og endringer i perifer skjelett muskulatur.

Hos hjertesviktpasienter er forsyningen av oksygen til muskulaturen redusert p.g.a. redusert pumpekraft. Melkesyrenivåene stiger og arbeidskapasiteten reduseres betydelig. Pumpesvikten fører til en vond sirkel med aktivering av en rekke biologiske mekanismer. Muskelfibrene blir tynnere og endrer karakter slik at tilført oksygen ikke utnyttes optimalt. Det er etter hvert publisert flere rapporter som belyser og begrunner bruken av biventrikkulær pacemaker. Behandlingen er meget lovende når det gjelder sentrale hemodynamiske verdier. Imidlertid vet man lite om hva som skjer med perifer sirkulasjon og i skjelettmuskulatur.

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.

I skjelettmuskel hos friske mennesker er der en balansert distribusjon av de forskjellige muskelfiber typer avhengig av evne til å ta opp oksygen; type I fibre (aerobe), type IIA fibre (både aerob og anaerobe) og type IIB fibre (mest anaerobe). Ved hjertesvikt er der et skifte til type II fibre og en redusert kapillærtetthet i muskulaturen, men mekanismene som fører til dette skiftet er foreløpig ikke klarlagt.

Biventrikkulær pacing: Pasienter med hjertesvikt venstre grenblokk har ofte en dys-synkron sammentrekning av venstre ventrikkel og en lite hensiktsmessig utnyttelse av pumpe kraften og en større lekkasje tilbake i lungekretsløpet som fører til et ytterligere redusert slagvolum. I tillegg reduseres fylningstiden av venstre hjertekammer. Venstre grenblokkmønster er også en sterk prediktor for tidlig død.

Tidligere studier har vist bedring av hemodynamiske data og funksjonsnivå etter biventrikkulær pacing. En signifikant bedring av livskvalitet og distanse ved 6 minutters gangtest samt redusert re-innleggelses rate er også dokumentert etter denne behandlingen. Denne bedringen av kliniske parametre er ofte assosiert med en reduksjon av QRS bredden.

Studiemål: Det primære mål i denne studien er å evaluere effekten av biventrikkulær pacing på nevro-endokrin aktivering, inflammasjons respons og forandringer i skjelett muskel karakteristika spesielt på sub-cellulært nivå.

Studie design: Ved baseline og ved 6 mnd. evalueres funksjonsnivå med sykkeltest for måling av surstoffopptak. Inflammasjonsprosessen kartlegges systemisk og lokalt i muskulatur for evaluering av myokinrespons, og de patologiske forandringene på cellulært og subcellulært nivå studeres. Vi har inkludert 21 pasienter og forventer publikasjon innen 2009. Foreløpige resultater tyder på en økning av surstoff opptak men ikke på en økning av fibertykkelse.

Forskningsprosjekt 911218

Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder. Motoriske og ikke-motoriske problemer hos pasienter med Parkinsons sykdom.

Prosjektansvarlig: **Jan Petter Larsen** (jpl@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

ParkVest-studien er et samarbeidsprosjekt mellom de nevrologiske avdelingene i Helse Vest og Nevrologisk avdeling ved Sørlandet sykehus, Arendal. Hensikten med prosjektet er å kartlegge funksjonsevne og forekomsten av en rekke motoriske og ikke-motoriske problemer hos en gruppe nydiagnostiserte pasienter med Parkinsons sykdom (PS) og følge de opp med undersøkelser i 10 år.

Prosjektet startet opp november 2004 og i løpet av vinteren 2007 hadde alle inkluderte pasienter (212) og kontrollpersoner (205) vært til baseline undersøkelse. Pasientene kommer til halvårlige kontroller. Det er planlagt 23 kontrollbesøk for pasientene og 6 besøk for kontrollpersonene. Ca halvparten av pasientene og kontrollpersonene har nå vært til 3-års kontroll som er det tredje, store besøket hvor alle undersøkelsene og testene blir gjennomført. Disse omfatter generelle og sykdomsspesifikke opplysninger, klinisk undersøkelse, kognitive og nevropsykiatriske tester, søvn rapportering, livskvalitetsundersøkelse, registrering av mestring samt billeddiagnostikk (MR), blodprøver og spinalvæskeanalyser. I tillegg kommer opplysninger fra pårørende. Etter hvert besøk som er gjennomført for alle deltakerne, kontrolleres databasen for eventuelle feil og mangler som så blir etterspurt og fortløpende rettet opp.

Prosjektet har blitt fulgt opp av en stabil gruppe fagfolk ved alle de 5 involverte sykehusene. Det har i 2008 vært gjennomført 2 prosjektmøter for hele studiegruppen. Det arbeides fortløpende med analyser av data og skriving av vitenskapelige artikler. I dette arbeidet er det etablert samarbeid med Buffalo Neuroimaging Center (USA), King's College London (England) og Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Gøteborg (Sverige).

Ni artikler er sendt til internasjonale tidskrifter for publisering og flere postere er blitt presentert ved internasjonale kongresser. Artiklene bygger på baseline data (informasjon fra det første store besøket etter at diagnosen er satt) og har hovedfokus på forekomst av sykdommen og omfanget av ulike symptomer og kliniske funn. Studien viser at PS er like hyppig i Norge som i andre europeiske land; 12,6 nye pasienter med PS per 100.000 innbyggere per år. Som ventet økte hyppigheten av PS med stigende alder. Imidlertid viste det seg at blant de aller eldste, ble hyppigheten igjen lavere. Dette viser at PS ikke er en ren alderssykdom, selv om også aldringsprosesser sannsynligvis er medvirkende for at sykdommen skal oppstå. Funnene viser også at risikoen for å få PS er 60 – 70 % høyere hos menn enn hos kvinner. Kvinner hadde også noe senere sykdomsdebut (68,6 år for kvinner, 66,3 år for menn)

I tillegg til de klassiske motoriske symptomene som kjennetegner PS (stivhet, langsomme bevegelser, skjelving og dårlig balanse), er en stor del av pasientene allerede i tidlig fase av sykdommen plaget med ikke-motoriske problemer. Nitten prosent av pasientene oppfylte kriteriene for mild kognitiv svikt. Dette var dobbelt så mange som i den sammenlignbare kontrollgruppen av friske eldre. Vi fant også at 56 % av pasientene hadde ett eller flere nevropsykiatriske symptomer, sammenlignet med 22 % hos kontrollpersonene. De hyppigste symptomene var depresjon, apati, søvnforstyrrelser og angst. Tilstedeværelse av nevropsykiatriske problemer hos pasienter med PS er også utslagsgivende for i hvilken grad pårørende rapporterer emosjonell belastning. Det er særlig der hvor pasienten viser tegn til depresjon og apati at pårørende rapporterer belastning.

Magnettomografiundersøkelser (MR) av hjernen viser at det i en så tidlig fase av sykdommen ikke er mulig å se forskjeller i hjernevolum mellom de med sykdommen og de uten. Imidlertid viste regresjonsanalyser en signifikant sammenheng mellom høyere målinger av "hvite flekker" i

hjernesubstansen i pasientgruppen og dårligere global kognitiv funksjon. En fant også at lokalisert tap av grå substans i hjernen kan spille en rolle i tidlig kognitiv svikt ved PS.

Det er også foretatt undersøkelser av ryggmargsvæske av pasientene. Resultatene støtter opp under tidligere studier som viser at Alzheimer patologi finnes hos personer med PS. Hvorvidt dette kan predikere sykdomsutviklingen hos pasienter med PS vil bli fulgt opp i analyser i den longitudinelle delen av ParkVest studien.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Aarsland D, Brønnick K, Larsen J P, Tysnes O B, Alves G, For the Norwegian ParkWest Study Group
Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study.
Neurology 2008 Nov. Epub 2008 nov 19
PMID: 19020293

15 forskningspublikasjoner i 2008

Dalaker TO, Zivadinov R, Larsen JP, Beyer M, Cox JL, Alves G, Brønnick K, Tysnes OB, Antulov R, Aarsland D.
Cingulate Atrophy Predicts Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease. A Voxel-Based Morphometry Study (poster).
American Academy of Neurology, Chicago, 2008.

Dalaker TO, Larsen JP, Bergland N, Beyer M, Alves G, Dwyer MG, Tysnes OB, Benedict R, Kelemen A, Zivadinov R.
Extent of Brain Atrophy and White Matter Hyperintensities in Early Parkinson Disease. A Large Case-Control Study (poster).
American Academy of Neurology, Chicago, 2008.

Dalaker TO, Zivadinov R, Larsen JP, Beyer M, Cox JL, Alves G, Bronnick K, Tysnes OB, Antulov R, Aarsland D.
Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease is Associated with Posterior Cingulate Atrophy (poster).
ISMRM, Toronto, 2008.

Dalaker TO, Larsen JP, Bergsland N, Beyer M, Alves G, Dwyer MG, Tysnes OB, Benedict R, Kelemen A, Zivadinov R.
Brain Atrophy and White Matter Hyperintensities in Early Parkinson Disease. A Case-Control Study (poster).
ISMRM, Toronto, 2008.

Dalaker TO, Larsen JP, Dwyer MG, Aarsland D, Beyer MK, Alves G, Bronnick K, Tysnes OB, Zivadinov R (poster).
Regional Distribution and Cognitive Impact of White Matter Hyperintensities in Early Parkinson's disease. A Case-Cotrol Study
2nd International Symposium on Neuroimaging in PD and Related Disorders, Chatham, 2008

Aarsland D, Brønnick K, Pedersen KF, Tysnes OB, Larsen JP, Alves G, for The Norwegian ParkWest Study Group.
Neuropsychiatric symptoms in incident, untreated Parkinson's disease. The Norwegian ParkWest study group (poster).
6th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's disease and Related Disorders, October 16-19, 2008, Dresden, Germany.

Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, for The Norwegian ParkWest study group.
Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson's disease. The Norwegian ParkWest study (poster).
6th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's disease and Related Disorders, October 16-19, 2008, Dresden, Germany.

Brønnick K, Aarsland D, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, for The Norwegian ParkWest study group.
Verbal memory in drug-naïve, newly diagnosed patients with Parkinson's disease (poster).
6th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's disease and Related Disorders, October 16-19, 2008, Dresden, Germany.

Alves G, Brønnick K, Mulugeta E, Ballard C, Jones E, Blennow K, Zetterberg H, Tysnes OB, Larsen JP, Aarsland D, for The Norwegian ParkWest study group.
Cognitive impairment in early Parkinson's disease is associated with CSF b-amyloid 1-42 (poster).
6th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's disease and Related Disorders, October 16-19, 2008, Dresden, Germany.

Pedersen KF, Aarsland D, Alves G, Larsen JP, for The Norwegian ParkWest study goup.
Apathy in patients with incident and untreated Parkinson's disease (poster).
The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Chigago, USA, 22-26. juni 2008.

Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, for The Norwegian ParkWest Study Group.
Mild cognitive impairment in incident, untreated Parkinson's disease: The Norwegian ParkWest study (poster).
The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Chigago, USA, 22-26. juni 2008.

Kurz MW, Forsaa EB, Nilsen OB, Tysnes OB, Larsen JP, Alves G.
Familial Parkinson's disease in newly diagnosed Parkinson's disease patients. Results of the Parkinson study in Western Norway.
The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Chigago, USA, 22-26. juni 2008

Kurz MW, Vefring H, Bronnick K, Tysnes OB, Nilsen OB, Alves G, Larsen JP
The role of APOE alleles in newly diagnosed Parkinson's disease patients in Western Norway
The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Chigago, USA, 22-26. juni 2008

Alves G, Mulugeta E, Bronnick K, Kurz MW, Forsaa EB, Tysnes OB, Larsen JP, Aarsland D, for the Norwegian ParkWest study group
Associations with cerebrospinal fluid levels of b-amyloid 1-42, total tau protein, and tau protein phosphorylated at 181 threoni
The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Chigago, USA, 22-26. juni 2008

Alves G, Mulugeta E, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Aarsland D.
Cognitive impairment in early Parkinson's disease is associated with CSF b-amyloid 1-42 (Poster)
The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Chigago, USA, 22-26. juni 2008

Forskningsprosjekt 911354

Endocrine treatment of breast cancer. Predictors of treatment outcome and tailored therapy

Prosjektansvarlig: **Ernst Asbjørn Lien** (ernst.lien@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Skreddersydd brystkreftbehandling

Våre funn tyder på at en 1) ved genanalyser kan plukke ut brystkreftpasienter som vil ha spesielt god gevinst av østrogenreceptorblokkere (SERMer), mens andre vil ha større gevinst av annen behandling 2) kan redusere SERMdosene uten at effekten avtar, men bivirkninger bli redusert. Vi forsøker å bekrefte funnene i studier på større pasientgrupper.

Til tross for at tamoxifen har vært på markedet i 30 år, og er verdens mest brukte antikanserlegemiddel, er det ikke foretatt gode dose-response-studier av dette legemiddel. Vi har utviklet en LCMSMS-metode for måling av tamoxifen og fem metabolitter. Det er kun få laboratorier som har metode for slike målinger. Ved anvendelse av metoden har vi funnet gode holdepunkt for at doseringen ligger på ceilingnivået av doserespons-kurven og at doseringen kan reduseres betraktelig uten tap av antikanser-effekt, men med reduksjon av uønskete bivirkninger. Under "steady state" tamoxifen-behandling finner vi mer enn tifold variasjon av nivået av tamoxifen og dets metabolitter. Dette indikerer at kliniske studier med tamoxifen bør suppleres med tamoxifenmålinger (therapeutic drug monitoring). Vi har påvist at polymorfismer av legemiddelmetaboliserende enzymer påvirker konsentrasjonen av noen høyaktive metabolitter av tamoxifen. Dette kan være viktig av flere årsaker. Flere studier indikerer at en, basert på analyse av slike polymorfismer, kan selektere pasientgrupper som kan forventes å ha større nytte av tamoxifen behandling enn andre undergrupper.
Videre har vi funnet sammenhenger mellom tamoxifen og østrogennivå i blodet til brystkreftpasienter.

De oppnådde resultat blir nå fulgt opp i videre studier lokalt, nasjonalt og i samarbeid med "European Institute of Cancer" i Milano. Det dreier seg om kliniske studier hvor en analyserer vevs- og blod-prøver. Det gjøres analyser av DNA, RNA (real time), proteinuttrykk samt måling av østrogener og tamoxifen m/metabolitter i det innsamlete prøvemateriale. I noen studier er prøveinnsamling avsluttet og de nødvendige metoder etablert.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Fenne Ingvild S, Hoang Tuyen, Hauglid Marianne, Sagen Jørn Vegard, Lien Ernst A, Mellgren Gunnar
Recruitment of coactivator glucocorticoid receptor interacting protein 1 to an estrogen receptor transcription complex is regulated by the 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase.
Endocrinology 2008 Sep;149(9):4336-45. Epub 2008 mai 22
PMID: 18499756

Gjerde J, Hauglid M, Breilid H, Lundgren S, Varhaug J E, Kisanga E R, Mellgren G, Steen V M, Lien E A
Effects of CYP2D6 and SULT1A1 genotypes including SULT1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism.
Ann Oncol 2008 Jan;19(1):56-61. Epub 2007 okt 18
PMID: 17947222

Karimian Elham, Chagin Andrei S, Gjerde Jennifer, Heino Terhi, Lien Ernst A, Ohlsson Claes, Sävendahl Lars
Tamoxifen impairs both longitudinal and cortical bone growth in young male rats.
J Bone Miner Res 2008 Aug;23(8):1267-77.
PMID: 18348701

2 doktorgrader er avlagt i 2008

Ingvild Sveinsgjerd Fenne
Regulation of Nuclear Receptor Coactivator GRIP1 by cAMP-Dependent Signaling
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Gunnar Mellgren

Jennifer Gjerde
Pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Ernst Lien

Forskningsprosjekt 911352

Multiple Roles for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Tumor Formation and Metastasis

Prosjektansvarlig: **James Lorens** (jim.lorens@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Cancer spread accounts for 90% of cancer related mortality. Understanding of the molecular mechanisms that enable tumor cell metastasis is a major health issue. We recently demonstrated that the receptor Axl is required to promote metastatic spread. Hence disruption of Axl activity represents a promising avenue for cancer therapeutic development.

Metastatic cancer cells can gain malignant motility via the illicit activation of an epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), an embryonic morphogenic program governing normal epithelial cell layer remodeling. Carcinoma cells co-opt EMT transcriptional inducers, progressing to malignancy by disrupting of cell-cell adhesion junctions and increasing tumor cell invasiveness. Using a functional genetic screening approach, we discovered that the receptor tyrosine kinase (RTK) Axl, is an essential regulator of breast carcinoma cell invasiveness and is required for breast tumor formation. We further demonstrated that Axl is a prognostic factor in breast cancer patients. In order to assess the requirement of Axl for metastasis we established experimental breast cancer models that facilitate non-invasive imaging of metastatic spread. Orthotopic implantation in of malignant breast carcinoma cells leads to aggressive spread to lymph nodes and several distant organs. We showed that breast tumors where Axl is genetically inhibited Axl display significantly reduced growth and spread. Hence disruption of Axl signaling via established therapeutic strategies represents an exciting new avenue for cancer therapeutic development.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Blø Magnus, Micklem David R, Lorens James B
Enhanced gene expression from retroviral vectors.
BMC Biotechnol 2008;8():19. Epub 2008 feb 25
PMID: 18298815

1 forskningspublikasjon i 2008

Gjertsen, Lorens,JB
Comprehensive Analysis of Gene Function: RNA interference and Chemical Genomics.
Genome and Personalized Medicine

Forskningsprosjekt 911397

Fra kognitiv aldring til demens

Prosjektansvarlig: **Astri Lundervold** (astri.lundervold@psych.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Prosjektet hovedmål er å bidra med kunnskap om markører for normal og patologisk kognitiv aldring. Prosjektet er tverrfaglig og benytter metoder hentet fra klinisk og eksperimentell nevropsykologi, bildediagnostikk og genetikk.

Prosjektet bygger videre på Bergensdelen av studien ”Cognitive aging, brain functions and genetic markers”, et NFR støttet samarbeidsprosjekt mellom Universitetet i Oslo og Bergen, med professor Ivar Reinvang (UiO) som prosjektleder. Astri Lundervold var ansvarlig for Bergensdelen av prosjektet. Deltakerne var 45 til 75 år. De ble undersøkt med standardiserte og eksperimentelle nevropsykologiske mål og ga blod for genetisk analyse. I Bergen ble det rekruttert 170 deltakere til disse undersøkelsene, og 120 gjennomførte i tillegg en MRI undersøkelse.

Bevilgningen fra Helse Vest ga mulighet til å gjennomføre en første oppfølgende undersøkelse av deltakerne. I løpet av 2008 ble det gjennomført en nevropsykologisk reundersøkelse av 118 av deltakerne, og i løpet av januar/februar 2009 tar vi sikte på å undersøke ytterligere 20, slik at vi totalt vil ha longitudinelle data fra i overkant av 130 deltakere. I november/desember 2008 ble det gjennomført MRI undersøkelse av 55 deltakere ved Haraldsplass Diakonale sykehus, og ytterligere 50 deltakere vil undersøkes i løpet av januar/februar 2009. MRI protokollen omfatter 3D opptak, DTI opptak og undersøkelse av det såkalte hvilenettverket (”Default Network”). I følge prosjektplanen skulle vi inkludere pasienter fra en hukommelsesklinikk. Denne del av undersøkelsen er noe forsinket. Prosjektgruppen har hatt møter med Nevrologisk avdeling for planlegging av en undersøkelse av vaskulære risikofaktorer. Det gjenstår å analysere data fra en pilotundersøkelse før videre studier blir gjennomført.

Publisering:

1. Eike Wehling leverte i oktober 2008 sitt PhD arbeid, med fire artikler. Tre av disse benyttet data samlet inn ved hjelp av en luktidentifikasjonstest. Funnene medførte at tilsvarende data er innsamlet i oppfølgingsundersøkelsen. Wehling søkte Helse Vest om midler til en post-doc stilling og står på andre ventelisteplass.
2. Martin Andersson har i løpet av 2008 publisert to artikler og en tredje er snart klar for vurdering. To av artiklene baserer seg på data fra en dikotisk lytteprøve. Den ene benytter i tillegg bildediagnostiske data. Til sammen vil disse tre artiklene inngå i hans PhD arbeid, som vil innleveres i løpet av våren 2009.
3. Martin Ystad var i 2008 forskerlinjestudent (med.fak.) hos professor Arvid Lundervold og bidro gjennom dette som medarbeider i prosjektet. Han har hatt fokus på MRI dataene og er førsteforfatter av en artikkel som er klar til vurdering. Han fikk i 2008 PhD stipend, der en del vil basere seg på undersøkelse av data samlet inn i prosjektet (”Default network”). Analysering av disse dataene inngår også i arbeidet til forskerlinjestudent Erling Westlye, som i et sommerstipend 2008 arbeidet med analyse av prosjektets MRI data.
4. Data fra prosjektets første undersøkelse danner grunnlag for en innsendt artikkel med prof. I. Reinvang som førsteforfatter og Astri Lundervold og Eike Wehling som medforfattere.
5. Prosjektet bidrar med datagrunnlag til en artikkel med et fokus på genetiske markører, med Stéphanie Le Hellard som førsteforfatter og Astri Lundervold som en av medforfatterne.

I tillegg har vi presentert resultater på internasjonale konferanser; det er etablert et samarbeid med Medviz for å oppnå en kostnadseffektiv analysering av MRI data; en ungarsk lege har sagt ja til ansettelse i prosjektet i 2009. Hun vil ha hovedfokus på tilrettelegging og analysering av data i prosjektet, og vil søke støtte til PhD prosjekt i løpet av 2009.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Klauschen Frederick, Goldman Aaron, Barra Vincent, Meyer-Lindenberg Andreas, Lundervold Arvid
Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods.
Hum Brain Mapp 2008 Jun. Epub 2008 jun 6
PMID: 18537111

Andersson Martin, Reinvang Ivar, Wehling Eike, Hugdahl Kenneth, Lundervold Astri J
A dichotic listening study of attention control in older adults.
Scand J Psychol 2008 Aug;49(4):299-304.
PMID: 18724404

4 forskningspublikasjoner i 2008

Wehling Eike, Nordin Steven, Andersson Martin, Geitung Jonn-Terje, Reinvang Ivar, Lundervold Astri J.
Odor identification: an indicator for future cognitive decline?
Federation of the European Societies of Neuropsychology, Edinbourough, 2-5. September 2008

Andersson Martin, Ystad Martin, Lundervold Arvid, Adolfsdottir Steinunn, Wehling Eike, Hugdahl Kenneth, Lundervold Astri J.
Attention control and cortical thickness in old age: A dichotic listening study.
Tartu, Estland, 21-22 April 2008

Lundervold Astri J., Andersson Martin, Geitung Jonn-Terje, Reinvang Ivar, Lundervold Arvid
White matter integrity and processing efficacy in older adults.
11. ICAD conference in Chicago, July 26-31, 2008

Wehling Eike, Lundervold Astri J., Espeseth Thomas, Reinvang Ivar, Nordin Steven
Unawareness of poor olfactory function is associated with reduced cognitive functioning in healthy middle aged and older adults
11. ICAD conference in Chicago, July 26-31, 2008

Forskningsprosjekt 911394

Komparative studier av klokkegener for terapeutiske og diagnostiske formål

Prosjektansvarlig: **Ole Didrik Lærum** (ole.laerum@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Det kliniske materialet er innsamlet og under bearbeiding. Omfattende metodologiske studier er utført på diagnostiske materiale + i cellekultur. En rekke artikler er under skriving

Et omfattende kliniske materiale på i alt 235 pasienter med blærecancer, 120 med ventrikkel og ca. 70 med øsofaguscancer er innsamlet og rediagnostisert. Det har vært gjort omfattende metodologiske studier med immunhistokjemiske fargninger og vevkulturstudier av klokkegener. På blærecancermaterialet har vi også laget vevs-mikromatriser. Studier er også gjort på laverestående organismer mht temperaturregulering av klokkegenenes ekspresjon. Vi har også hatt flere felles seminarer i Bergen og Stavanger som ledd i nettverksbyggingen.

Studier av humane stamceller og klokkegener er i trykken som artikkel i Chronobiol. Internat (Huang et al). Undersøkelsene viser at klokkegener lar seg påvirke i normal stamceller i kultur og at man kan indusere normale døgnrytmer i slike celler utenfor organismen. Dette blir sammenliknet med mønstre i kreftsvulster. En felles oversiktsartikkel om klokkegener hos menneske og lavere organismer er snart ferdig (invitert artikkel), Ruoff et al. 2009. Et manuskript om blærecancer blir snart innsendt. Materiale med fargning av klokkeproteiner er under skriving.

Sammenlikning med biologisk malignitet og invasivitet blir utført ved å studere proteolytiske mekanismer og invasivitet som et viktig kriterium for malignitet. Dette blir sammenliknet med funnene som gjelder forandringer i klokkeproteiner studert med immunhistokjemi. Så langt har vi funnet at en mindre del av blæresvulstene viser akkumulasjon av kolkkeproteinet per1, som er kjent som den viktigste regulatoren av klokkegenene. Vi utvider dette nå til 5 andre proteiner som er involvert i cellenes tidsregulering.

Videre har vi gjort komparative studier med sopporganismer og laks (Ruoff og Huang) og menneskeceller (Lærum og Litlekalsøy), og det synes å være stor grad av homologi.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Illemann Martin, Bird Nigel, Majeed Ali, Lærum Ole D, Lund Leif R, Danø Keld, Nielsen Boye Schnack
Two distinct expression patterns of urokinase, urokinase receptor and plasminogen activator inhibitor-1 in colon cancer liver metastases.
Int J Cancer 2008 Nov. Epub 2008 nov 19
PMID: 19123477

Almholt Kasper, Juncker-Jensen Anna, Laerum Ole Didrik, Danø Keld, Johnsen Morten, Lund Leif Røge, Rømer John
Metastasis is strongly reduced by the matrix metalloproteinase inhibitor Galardin in the MMTV-PymT transgenic breast cancer model.
Mol Cancer Ther 2008 Sep;7(9):2758-67.
PMID: 18790756

Laerum Ole D, Illemann Martin, Skarstein Arne, Helgeland Lars, Ovrebø Kjell, Danø Keld, Nielsen Boye S
Crohn's disease but not chronic ulcerative colitis induces the expression of PAI-1 in enteric neurons.
Am J Gastroenterol 2008 Sep;103(9):2350-8.
PMID: 18844621

Forskningsprosjekt 911007

Molekylærbiologiske undersøkelser av brystkreftsvulster og maligne melanomer for identifikasjon av genforandringer som gir behandlingsresistens samt utvikling av metastaser

Prosjektansvarlig: **Per Eystein Lønning** (per.lonning@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Senter for genterapi.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Resistens mot endokrin terapi og kjemoterapi ved brystkreft

Vi har i 2008 vist nye mekanismer for regulering av østrogennivåene i brystkreftvev og effekter av ulike behandlingsformer. Innen kjemoterapi har vi påvist nye genforandringer som årsak til behandlingsresistens samt sykdomsutvikling.

Gruppens arbeid dreier seg om årsak til kjemoresistens samt virkningsmekanismene for endokrin behandling ved brystkreft. Området endokrin behandling har vi spesielt vært opptatt av de såkalte aromatasehemmere, en ny type medikamenter som senker østrogennivåene i blod og vev hos kvinner etter overgangsalderen. Gruppen har arbeidet med disse medikamentene i mer enn 20 år og har vært en av pionérgruppene som har vært med å utvikle denne behandlingsform som i dag anvendes av hundretusener av brystkreftpasienter over hele verden. I 2008 har vi publisert en viktig studie der vi nytter vår spesialkompetanse til å evaluere østrogennivåer i svulstvev has pasienter behandlet med ulike endokrine medikamenter. Funnene, som viser oppsiktsvekkende forskjeller mellom behandlingene, kan på sikt få klare konsekvenser for behandlingsvalg. Videre har vi avsluttet et større arbeid, der vi ser på sammenheng mellom enzymaktiviteter i vevet, østrogenreseptoruttrykket samt østrogennivåene. Dette har resultert i en serie arbeider som dels er innsendt til internasjonale tidsskrift, dels blir innsendt i 1. halvdel av 2009. Konklusjonene her viser at østrogennivåene i kreftvev sannsynligvis reguleres på helt andre måter enn tidligere antatt, noe som klart kan få behandlingsmessige konsekvenser.

Hovedaktiviteten i 2007 har ligget på karakterisering av genforandringer som årsak til svikt på kjemoterapibehandling ved brystkreft. For mer enn ti år siden påviste vi at mutasjoner i det såkalte ”vaktmestergenet” TP53 var assosiert med behandlingssvikt mot anthracycliner (den cytostatikatypen som hyppigst brukes ved brystkreft). Imidlertid fant vi at enkelte svulster var behandlingsresistente selv om de uttrykte normalt TP53, mens andre svulster som inneholdt TP53 mutasjoner likevel responderte på behandling. På dette grunnlaget stilte vi for flere år siden opp to arbeidshypoteser: 1) At svulster som var resistent mot behandling tross normalt TP53 kunne ha mutasjoner i andre gener som påvirket TP53 funksjon og 2) At det i svulster der TP53 var mutert men de likevel responderte på behandling, fantes andre genmekanismer som kompenserte. Ut fra dette satte vi sammen den generelle teori at resistens mot anthracycliner og lignende typer cellegift skyldtes inaktivering av TP53-veien men i tillegg minst en alternativ genkaskade i svulstveiene. Arbeidet i 2008 har medført et nytt gjennombrudd på feltet, idet vi som den første gruppen i verden nå har vist at også mutasjoner i det såkalte chk2-genet, som aktiverer p53, kan gi resistens mot behandling tilsvarende den vi får ved p53 mutasjoner (Publisert i det prestisjefylte tidsskriftet Plos One). Når det gjelder alternative genveier, har vi systematisk analysert på en rekke aktuelle gener i svulstvev og etter hvert kunnet stille opp en modell for hva vi mener er den ”alternative genveien”; dette arbeidet sendes inn for publikasjon i første halvdel av 2009. I tillegg har vi identifisert en ny såkalt polymorfisme i et gen som spiller en nøkkelrolle i kreftbehandlingen, og vist at denne korrelerer med sen utvikling av brystkreft (arbeide innsendt for publikasjon).

<u>15 vitenskapelige artikler er publisert i 2008</u>

Lønning Per E, Geisler Jürgen
Aromatase inhibitors: assessment of biochemical efficacy measured by total body aromatase inhibition and tissue estrogen suppression.
J Steroid Biochem Mol Biol 2008 Feb;108(3-5):196-202. Epub 2007 sep 14
PMID: 17996443

Geisler Jürgen, Ekse Dagfinn, Helle Hildegunn, Duong Nhat Kim, Lønning Per Eystein
An optimised, highly sensitive radioimmunoassay for the simultaneous measurement of estrone, estradiol and estrone sulfate in the ultra-low range in human plasma samples.
J Steroid Biochem Mol Biol 2008 Mar;109(1-2):90-5. Epub 2007 des 15
PMID: 18242079

Lønning Per Eystein, Geisler Jürgen
Indications and limitations of third-generation aromatase inhibitors.
Expert Opin Investig Drugs 2008 May;17(5):723-39.
PMID: 18447598

Chekenya M, Krakstad C, Svendsen A, Netland I A, Staalesen V, Tysnes B B, Selheim F, Wang J, Sakariassen P Ø, Sandal T, Lønning P E, Flatmark T, Enger P Ø, Bjerkvig R, Sioud M, Stallcup W B
The progenitor cell marker NG2/MPG promotes chemoresistance by activation of integrin-dependent PI3K/Akt signaling.
Oncogene 2008 Sep;27(39):5182-94. Epub 2008 mai 12
PMID: 18469852

Nordgard Silje H, Alnaes Grethe I G, Hihn Björn, Lingjaerde Ole Christian, Liestøl Knut, Tsalenko Anya, Sørlie Therese, Lønning Per Eystein, Børresen-Dale Anne-Lise, Kristensen Vessela N
Pathway based analysis of SNPs with relevance to 5-FU therapy: relation to intratumoral mRNA expression and survival.
Int J Cancer 2008 Aug;123(3):577-85.
PMID: 18498133

Lønning Per Eystein
Exploring the lack of cross-resistance between aromatase inhibitors: evidence for a difference?
Anticancer Drugs 2008 Mar;19 Suppl 2():S11-3.
PMID: 18337640

Lønning Per Eystein, Geisler Jürgen
Experience with exemestane in the treatment of early and advanced breast cancer.
Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008 Jul;4(7):987-97.
PMID: 18624685

Rønneberg Jo Anders, Tost Jörg, Solvang Hiroko K, Alnaes Grethe I G, Johansen Fredrik E, Brendeford Elen M, Yakhini Zohar, Gut Ivo G, Lønning Per Eystein, Børresen-Dale Anne-Lise, Gabrielsen Odd S, Kristensen Vessela N
GSTP1 promoter haplotypes affect DNA methylation levels and promoter activity in breast carcinomas.
Cancer Res 2008 Jul;68(14):5562-71.
PMID: 18632608

Miller William R, Bartlett John, Brodie Angela M H, Brueggemeier Robert W, di Salle Enrico, Lønning Per Eystein, Llombart Antonio, Maass Nicolai, Maudelonde Thierry, Sasano Hironobu, Goss Paul E
Aromatase inhibitors: are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter?
Oncologist 2008 Aug;13(8):829-37. Epub 2008 aug 11
PMID: 18695261

Lønning Per E
Endocrine therapy and bone loss in breast cancer: time to close in the RANK(L)?
J Clin Oncol 2008 Oct;26(30):4859-61. Epub 2008 aug 25
PMID: 18725646

Chrisanthar Ranjan, Knappskog Stian, Løkkevik Erik, Anker Gun, Østenstad Bjørn, Lundgren Steinar, Berge Elisabet O, Risberg Terje, Mjaaland Ingvil, Maehle Lovise, Engebretsen Lars Fredrik, Lillehaug Johan Richard, Lønning Per Eystein
CHEK2 mutations affecting kinase activity together with mutations in TP53 indicate a functional pathway associated with resistance to epirubicin in primary breast cancer.
PLoS ONE 2008;3(8):e3062. Epub 2008 aug 26
PMID: 18725978

Lønning Per Eystein
Aromatase inhibition versus placebo.
Clin Breast Cancer 2008 Aug;8(4):374.
PMID: 18757268

Geisler Jürgen, Helle Hilgegunn, Ekse Dagfinn, Duong Nhat K, Evans Dean B, Nordbø Yngve, Aas Turid, Lønning Per E
Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels.
Clin Cancer Res 2008 Oct;14(19):6330-5.
PMID: 18829517

Lønning P E
Lack of complete cross-resistance between different aromatase inhibitors; a real finding in search for an explanation?
Eur J Cancer 2008 Dec. Epub 2008 des 3
PMID: 19062270

Lønning Per Eystein
Strength and weakness of phase I to IV trials, with an emphasis on translational aspects.
Breast Cancer Res 2008;10 Suppl 4():S22. Epub 2008 des 18
PMID: 19128436

Forskningsprosjekt 911407

Oppfølging av risikobarn

Prosjektansvarlig: **Trond Markestad** (trond.markestad@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

I prosjektet undersøkes den fysiske, atferdsmessige, evnemessige og emosjonelle utviklingen hos risikobarn, særlig for tidlig fødte barn, over lang tid

Prosjektet omfatter flere delprosjekter der forskjellige grupper risikobarn følges over lang tid av tverrfaglige forskningsgrupper. Prosjektene er forankret lokalt (omfatter barn fra Hordaland), regionalt (Helse Vest)og nasjonalt. Bevilgete midler brukes til drift av disse prosjektene:

1. Delprosjektet "Lungefunksjon og livskvalitet etter ekstremt prematur fødsel, fase 2". Prosjektet ledes av Thomas Halvorsen. I 2008 har bevilgete midler i alt vesentlig blitt brukt til teknisk assistanse for gjennomføring av dette delprosjektet som omfatter 2 kohorter av for tidlig fødte barn med matchete kontroller født til termin. Barna i de 2 kohortene er født i hhv 1982-85 og 1991-92. I løpet av 2008 har oppfølgingsprogrammet blitt utviklet, og barna i den eldste kohorten (80 barn fordelt på premature og kontroller) har vært undersøkt. For hvert barn har undersøkelsen gått over 2 dager og vart i til sammen 3-4 timer. Oppfølgingen omfatter spørreskjema om helse, generell utvikling og livskvalitet, og omfattet målinger av lungefunksjon og arbeidskapasitet.
2. Prosjekt ekstrem prematuritet (PEP)er oppfølging av alle ekstremt premature barn født i Norge i 1999 og 2000. Prosjektet ledes av Trond Markestad. I løpet av året har databasen vært bearbeidet og flere arbeider er under analyse og publisering med tanke på 2 doktorgrader (Katrine Leversen og Helen Wold), og et arbeide om lungefunksjon med førsteforfatter fra et annet sykehus. To postere har vært presentert ved internasjonale kongresser i 2008. I 2008 har det vært utarbeidet planer for oppfølging i 2010-2011. Det planlegges en omfattende oppfølging av barna fra Helse Vest med kontrollgruppe og en mindre omfattende spørreskjemaundersøkelse for resten av landet.
3. Oppfølging av barn med lav fødselsvekt ved 19 års alder. Dette er et samarbeidsprosjekt mellom Seksjonene for pediatri og radiologi. Alle undersøkelser er foretatt, og to doktorgradsarbeider (Odberg MD og Aukland SM)er under ferdigstillelse (Odberg) og utarbeidelse (Aukland).
4. Vitamin B12-behov hos for tidlig fødte og spedbarn med nevrologiske symptomer er et doktorgradsprosjekt (Torsvik I) i samarbeid med Institutt for klinisk biokjemi. I løpet av 2008 har det vært rekruttert barn til prosjektet som har fulgt forventet fremdrift.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Aukland Stein Magnus, Odberg Morten Duus, Gunny Roxanna, Chong W K 'kling', Eide Geir Egil, Rosendahl Karen
Assessing ventricular size: is subjective evaluation accurate enough? New MRI-based normative standards for 19-year-olds.
Neuroradiology 2008 Dec;50(12):1005-11. Epub 2008 jul 12
PMID: 18622601

Bjørke-Monsen Anne-Lise, Torsvik Ingrid, Saetran Hege, Markestad Trond, Ueland Per Magne
Common metabolic profile in infants indicating impaired cobalamin status responds to cobalamin supplementation.
Pediatrics 2008 Jul;122(1):83-91.
PMID: 18595990

Moster Dag, Lie Rolv Terje, Markestad Trond
Long-term medical and social consequences of preterm birth.
N Engl J Med 2008 Jul;359(3):262-73.
PMID: 18635431

Hysing Mari, Sivertsen Børge, Stormark Kjell Morten, Elgen Irene, Lundervold Astri J
Sleep in Children with Chronic Illness, and the Relation to Emotional and Behavioral Problems--A Population-Based Study.
J Pediatr Psychol 2008 Sep. Epub 2008 sep 11
PMID: 18786977

2 forskningspublikasjoner i 2008

Leversen K, Elgen I, Farstad T, Rønnestad A, Støen R, Skranes J, Kaaresen PI, Markestad T
Prediction of cerebral palsy (CP) from perinatal and neonatal clinical factors and cerebral ultrasound findings (CUS) in extreme
2nd Congress of European Academy of Paediatrics - EAP, Nice, FRance, October 24-28.08

Wold H, Sommerfelt K, Leversen K, Markestad T
Cerebral palsy in extremely preterm infants: Association with intrauterine growth retardation?
The 2008 Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Honolulu, Hawai, mai, 2008

Forskningsprosjekt 911298

Therapeutic approaches for the correction of misfolding mutations

Prosjektansvarlig: **Aurora Martinez** (aurora.martinez@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Many inherited diseases are caused by the enhanced tendency of mutant proteins to misfold and to either undergo intracellular degradation or aggregation. For several of these diseases chemical or pharmacologic chaperones, which usually resemble natural ligands and rescue the misfolded proteins by stimulating their renaturation, result in successful therapeutic intervention.

Since the previous rapport (2007) we have had progress in several areas related to this project (see publication list for 2008). We would just like to highlight two important and relevant results, according to the goals presented in the original application:

1) Pey, A,L., Ying, M., Cremades, N., Velazquez-Campoy, A., Scherer, T., Thöny, B., Sancho, J. and Martinez, A. (2008) Pharmacological chaperones as therapeutic agents to treat phenylketonuria. J. Clin. Invest. 118, 2858-2867. doi:10.1172/JCI34355. (Editor's highlight)

Journal of Clinical Investigation has an impact factor of 16.9 (2007). Our paper was presented as the editor's peak in its issue, and in medical and international pharmaceutical newspapers. More importantly it was selected as Research highlight in Nature Reviews Drug Discovery 7, 730 (by Flight-Hoyos, M.). Doi:10.1038/nrd2671

In this paper we develop a translational interdisciplinary approach ranging from screening to development of novel therapeutics for relevance to phenylketonuria in particular and conformational diseases in general

2) Halskau, Ø, Perez-Jimenez, R., Ibarra-Molero, B., Underhaug, J., Muñoz, V., Martinez, A. and Sanchez-Ruiz, J.M. (2008) Large-scale modulation of thermodynamic protein folding barriers linked to electrostatics. Proc. Natl. Acad Sci. USA 105, 8625-8630.

Highligted in Forskning.no (http://www.forskning.no/artikler/2008/oktober/198048) as a very important contribution to our understanding of protein folding and unfolding-folding transition, with relevance to understand and cure conformational diseases

We are very grateful for the support by Helse Vest 2006-2008 that allowed the preparation of these two publications. It was therefore disappointing that all the good methodology and concepts developed in this period and which were united in our application to Helse Vest for 2009 did not get further funding.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Calvo Ana C, Pey Angel L, Ying Ming, Loer Curtis M, Martinez Aurora
Anabolic function of phenylalanine hydroxylase in Caenorhabditis elegans.
FASEB J 2008 Aug;22(8):3046-58. Epub 2008 mai 6
PMID: 18460651

Thöny Beat, Calvo Ana C, Scherer Tanja, Svebak Randi M, Haavik Jan, Blau Nenad, Martinez Aurora
Tetrahydrobiopterin shows chaperone activity for tyrosine hydroxylase.
J Neurochem 2008 Jul;106(2):672-81. Epub 2008 apr 14
PMID: 18419768

Halskau Oyvind, Perez-Jimenez Raul, Ibarra-Molero Beatriz, Underhaug Jarl, Muñoz Victor, Martinez Aurora, Sanchez-Ruiz Jose M
Large-scale modulation of thermodynamic protein folding barriers linked to electrostatics.

Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Jun;105(25):8625-30. Epub 2008 jun 11
PMID: 18550823

Pey Angel L, Ying Ming, Cremades Nunilo, Velazquez-Campoy Adrian, Scherer Tanja, Thöny Beat, Sancho Javier, Martinez Aurora
Identification of pharmacological chaperones as potential therapeutic agents to treat phenylketonuria.
J Clin Invest 2008 Aug;118(8):2858-67.
PMID: 18596920

Siltberg-Liberles Jessica, Steen Ida Helene, Svebak Randi M, Martinez Aurora
The phylogeny of the aromatic amino acid hydroxylases revisited by characterizing phenylalanine hydroxylase from Dictyostelium discoideum.
Gene 2008 Dec;427(1-2):86-92. Epub 2008 sep 16
PMID: 18835579

1 forskningspublikasjon i 2008

Martinez, A., Calvo, A., Teigen, K. and Pey, A.L.
Rescuing proteins of low kinetic stability by chaperones and natural ligands; phenylketonuria, a case study
Progress in Molecular Biology and Translational Sciences (2008) 83, 89-134

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Jessica Siltberg-Liberles
Evolution of Structure and
Disputert: September 2008
Hovedveileder: Aurora Martinez

Forskningsprosjekt 911388

In vivo optical imaging of cancer

Prosjektansvarlig: **Emmet Mc Cormack** (emmet.mc.cormack@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Novel advances in imaging of molecules, particularly optical technologies, are being used more progressively to understand the intricacy and in vivo behaviour of cancers. 'Omic' advances provide broad 'snapshots' of biological signatures, or biomarkers of cancer, but imaging takes this information further, showing activity of these markers in vivo.

Photons travelling through tissue and interacting with tissue components form the basis of optical imaging techniques. While endogenous tissue scattering and absorption of light can be useful in determining changes in blood flow and perfusion, exploitation of fluorescent proteins or enzymes capable of inducing fluorescence of cancer biomarkers of interest and luciferase imaging permit us to interrogate not only tumour dynamics and its microenvironment but also therapeutic efficacy of molecularly targeted drugs. Employing preclinical optical imaging UiB researchers are investigating cancers in unprecedented detail.

Of note, Gausdal et al. demonstrated a novel combination therapy for acute leukaemia through an array of animal models of leukaemia, providing the preclinical basis for further translational development. Furthermore, McCormack et al. (ASH) verified the in vivo efficacy of a novel, molecularly targeted, combinatorial chemotherapeutic regime for cancers exhibiting wt p53 through optical imaging. Building from this McCormack et al., explores novel methodologies to increase the concentration of targeted antibody therapeutics in xenograft models of cancer, visualised in vivo through optical imaging, Silden et al. a new reporter system to image longitudinal cancer disease progression. While Tiron et al. and Karlsen et al. demonstrate innovative use of optical imaging in monitoring the role of Axl in metastatic breast cancer and quantification of lymph flow in primary lymphodema. Furthermore, the original application of optical monitoring of primary human xenografts of leukaemia, never previously demonstrated, was presented to an appreciative audience at the EHA meeting. Further translational development proceeds with pilot studies employing PET/CT at Helse Bergen, and further expansion of primary human xenografts from biobanked cancer material, generating more relevant models of cancer for drug development.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

McCormack E, Bruserud O, Gjertsen B T
Review: genetic models of acute myeloid leukaemia.
Oncogene 2008 Jun;27(27):3765-79. Epub 2008 feb 11
PMID: 18264136

Gausdal Gro, Gjertsen Bjørn Tore, McCormack Emmet, Van Damme Petra, Hovland Randi, Krakstad Camilla, Bruserud Øystein, Gevaert Kris, Vandekerckhove Joël, Døskeland Stein Ove
Abolition of stress-induced protein synthesis sensitizes leukemia cells to anthracycline-induced death.
Blood 2008 Mar;111(5):2866-77. Epub 2008 jan 8
PMID: 18182573

Gjertsen B T, Mc Cormack E
Erythropoietin a safe bet in haemorrhagic shock?
Acta Anaesthesiol Scand 2008 May;52(5):585-6.
PMID: 18419707

6 forskningspublikasjoner i 2008

McCormack E, Mujic M, Bruserud Ø, Gjertsen BT
TIME-DOMAIN OPTICAL IMAGING OF AML XENOGRAFTS WITH NEAR-INFRARED CONJUGATED MONOCLONAL ANTIBODIES
Haematologica (Congress of the European Hematology Association) June 2008; 93 (s1): 201

McCormack E, Haaland I, Venås G, Brendsdal Forthun R, Skavland J, Bruserud Ø, GjertsenBT

Evaluation of Combinational Therapy of MDM2 antagonist Nutlin-3 and HDAC-inhibitor Valproic acid in Acute Myeloid Leukaemia
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 2981

Karlsen TV, McCormack E, Mujic M, Gjertsen BT, Alitalo K, Wiig H
Quantification of lymph flow in primary lymphedema mice using optical imaging
Beijing Joint Conference on Physiological Sciences, 19-22 Oct. 2008

Tiron C, Gjerdrum C, Berge SV, Micklem D, McCormack E, Gjertsen BT, Akslen L, Lorens JB
The receptor tyrosine kinase Axl is required for tumor formation
9th Bergen Conference on Cancer Research, 23-24 May. 2008

Silden E*, McCormack E*, Micklem D, Lorens JB, Gjertsen BT
Towards the development of a Novel Near-Infrared Reporter system for in vivo imaging of cancer
1st meeting on cancer and control of genomic integrity, Copenhagen, Denmark, 26-28 Sept. 2008. * Both authors contributed equally to this work

Walsh JJ, Shah R, Hudson GJ, McCormack E
Hybrid inhibitors for tumour angiogenesis/vasculature
Patent application in Ireland 26th Sept 2008 P. 1-125

Forskningsprosjekt 911296

Funksjonelle aspekter og molekylære endringer ved arvelige øyesykdommer

Prosjektansvarlig: **Anne Elisabeth Christensen Mellgren** (anne.christensen@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Prosjektet har som overordnet mål å kartlegge genfeil ved arvelige øyelidelser der feilen ikke allerede er kjent. I tillegg til å gi en årsaksforklaring, kan kunnskap om molekylære endringer gjøre det mulig å utvikle nye behandlingsmetoder for disse sykdommene, og samtidig gi oss verdifull viten om hvilke gener som er viktige for øyets utvikling.

Prosjektet har tre hoveddeler. I det første delprosjektet studerer vi en sykdom som gir uklare hornhinner. Vi har funnet at årsaken til denne sykdommen skyldes en mutasjon i genet som koder for decorin. Decorin er et protein som er lokalisert mellom kollagenfibrene i øyets hornhinne og som sørger for at kollagenorganiseringen er korrekt, slik at resultatet blir en klar og gjennomsiktig hornhinne. Mutasjonen fører til en endret leseramme og dermed et kortere protein enn normalt. Resultatet er en uklar hornhinne, og pasientene med denne tilstanden må gjennomgå hornhinnetransplantasjon for å kunne se klart. Decorin, som er et leucine rikt proteoglykan, har vært assosiert med en rekke biologiske funksjoner som tyrosin kinase aktivitet, proliferasjon, vevsremodellering og kollagen fibrillogenese, og det binder til mange ulike kollagentyper. Vi ønsker å etablere et modellsystem for denne sykdommen, dels å bekrefte at en mutasjon i decorin hos mus kan gi tilsvarende forandringer i hornhinnen som hos mennesker, og dels å se om tilstanden kan behandles medikamentelt. Vi samarbeider med et fransk firma, Genoway, om å lage dyrene. Det er nå laget mus som er homozygote for den aktuelle mutasjonen hos mennesker (knock-in) og heterozygote mus som mangler det siste exonet i decorin (en knock-out tilstand). Dyrene forventes levert her i februar 2009. Av stor interesse vil det da være å prøve ut lokal eksponering for siRNA mot decorin. Øyet er et ideelt organ for utprøvende behandling på grunn av muligheten for lokal applikasjon.

I det andre delprosjektet studerer vi en sykdom som heter pseudoexfoliasjon. Tilstanden diagnostiseres ved at en ser et støvaktig nedslag på linseoverflaten. Dette gir økt risiko for utvikling av høyt trykk i øyet, og det kan komplisere en kataraktoperasjon på grunn av at linseopphenget blir svekket. Det er hittil ikke kjent hva dette pseudoexfoliasjonsmaterialet består av, men det er sannsynligvis en blanding av proteiner. Vi samler linsevev som likevel fjernes under operasjonen for grå stær. Dette vevet støpes inn og snittes. Rent materiale isoleres ved hjelp av laser mikrodisseksjonsutstyr. Det er en møysommelig prosess, da det er lite materiale på hvert preparat. Proteinsammensetningen av det innsamlede materialet analyseres ved å gjøre massespektroskopisk analyse. Vi har fått reproduserbare gelelektroforetiske resultat med to reproduserbare bånd, men videre analyse har ennå ikke gitt sikker informasjon om proteinsammensetningen. Dette arbeider vi nå med å få til. Målet er å finne ut årsaken til at dette proteinet avleires, og undersøke mulighetene for å hindre utviklingen av sykdommen.

I det tredje delprosjektet har en gjennomført en klinisk og genetisk utredning av en familie med ”brittle cornea syndrom”. Pasienter med denne tilstanden har en tynn og skjør hornhinne som det kan gå hull på etter helt bagatellmessige traumer. Det er vanskelig å reparere skaden som oppstår, og pasientene blir ofte blinde pga sekundære forandringer. I samarbeid med professorene Helge Boman og Per Knappskog ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin har vi identifisert en mutasjon i genet som koder for ZNF469. Dette er et gen uten kjent funksjon, og vi vil nå utforske dette genet videre ved hjelp av protein-protein interaksjonsanalyse og gen ekspresjons analyse. Vi ønsker å beskrive funksjonen av dette genet og hvordan det bidrar til øyets utvikling.

<u>1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008</u>

Poppe Heiko, Rybalkin Sergei D, Rehmann Holger, Hinds Thomas R, Tang Xiao-Bo, Christensen Anne E, Schwede Frank, Genieser Hans-Gottfried, Bos Johannes L, Doskeland Stein O, Beavo Joseph A, Butt Elke
Cyclic nucleotide analogs as probes of signaling pathways.
Nat Methods 2008 Apr;5(4):277-8. PMID: 18376388

Forskningsprosjekt 911406

Metabolic homeostasis and obesity. The role of cyclic AMP-dependent signaling.

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Fedme og kartlegging av gener og signalsubstanser.

Fedme og metabolsk syndrom er et stadig større problem. Kunnskap om fedme og ernæring er viktig for å kunne gi denne pasientgruppen optimal behandling. Prosjektet fokuserer på fettcellefunksjon og er basert på studier av cellelinjer, transgene dyremodeller og humane biobanker fra pasienter med fedme og fra personer med normal vekt.

Delprosjekt 1: Regulering av fettcellefunksjon og differensiering er viktig ved utvikling av fedme. Flere cellebaserte studier er fullført og deler av dette er under publisering. En har fokusert på signalveier (cAMP/PKA/Epac) intracellulært som er viktige for energimetabolismen og mulige mål for medikamentell behandling. Studier av kjerneproteiner og koregulatorer i relasjon til fedme er også igangsatt, og deler av dette arbeidet er publisert og under publisering.

Delprosjekt 2: Transgene dyremodeller er etablert. Siktemålet er å bruke dyremodeller til å forstå hva som skjer ved uvikling av fedme hos mennesket. Epac-proteinene representerer en hittil lite kartlagt intracellulær signalvei for cAMP som er et viktig metabolsk signalmolekyl. Vi har generert Epac1 -/- mus, og observert en klar tendens til økt fedmeutvikling både med og uten fettrik diet. Vi har også etablert en dyremodell av Epac2 -/- mus og planlegger å lage en såkalt dobbel ”knockout” hvor begge signalproteinene er slått ut. Foringsforsøk med ulik type diett vil bli utført, celler fra dyremodellene vil bli isolert og karakterisert og kroppsfett vil bli studert ved bruk av MRI.

Delprosjekt 3: Biobanker basert på fettvev fra pasienter som er operert for sykelig fedme ved sykehus i Helse Vest er etablert og vil bli bygget opp videre. Analyser av genekspresjon er utført, og funksjonelle studier av gener/proteiner som hittil har vært ukjente i relasjon til fedme er under planlegging. Vi etablerer også en biobank med fettvev fra normalvektige pasienter som vil være verdifull ved vurdering av endret genekspresjon hos pasienter med fedme. Basert på dyremodeller og studier fra pasienter med fedme med og uten diabetes mellitus, har vi også som mål å undersøke endringer i nye potensielle gener i en human diabetes biobank.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Poppe Heiko, Rybalkin Sergei D, Rehmann Holger, Hinds Thomas R, Tang Xiao-Bo, Christensen Anne E, Schwede Frank, Genieser Hans-Gottfried, Bos Johannes L, Doskeland Stein O, Beavo Joseph A, Butt Elke
Cyclic nucleotide analogs as probes of signaling pathways.
Nat Methods 2008 Apr;5(4):277-8.
PMID: 18376388

Petersen Rasmus Koefoed, Madsen Lise, Pedersen Lone Møller, Hallenborg Philip, Hagland Hanne, Viste Kristin, Døskeland Stein Ove, Kristiansen Karsten
Cyclic AMP (cAMP)-mediated stimulation of adipocyte differentiation requires the synergistic action of Epac- and cAMP-dependent protein kinase-dependent processes.
Mol Cell Biol 2008 Jun;28(11):3804-16. Epub 2008 apr 7
PMID: 18391018

Fenne Ingvild S, Hoang Tuyen, Hauglid Marianne, Sagen Jørn Vegard, Lien Ernst A, Mellgren Gunnar
Recruitment of coactivator glucocorticoid receptor interacting protein 1 to an estrogen receptor transcription complex is regulated by the 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase.
Endocrinology 2008 Sep;149(9):4336-45. Epub 2008 mai 22
PMID: 18499756

3 forskningspublikasjoner i 2008

Dankel, S, Hoang, T, Sagen, JV and Mellgren, G
cAMP-mediated regulation of HNF-4alpha depends on the level coactivator PGC-1alfa
18th International Symposium of the Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, Austria, 2008

Dankel S., Hoang T., Sagen JV. and Mellgren, G.
cAMP/PKA exerts differential effects on GRIP1- and PGC-1A-mediated HNF-4A transcriptional activity in HepG2 and COS-1 cells
ENDO 2008

Liaset, B, Madsen, L., Hao, Q, Criales, G, Mellgren, G, Marschall, H.U., Espe, M, Frøyland, L, Kristiansen, K
Fish Protein Hydrolysate Elevates Plasma Bile Acids and Induces Abdominal Adipose Tissue Expression of Genes Involved in Fatty A
Biochmica et Biophysica Acta, Accepted for publication

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Ingvild Sveinsgjerd Fenne
Regulation of nuclear receptor coactivator GRIP1 by cAMP-dependent signaling
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Gunnar Mellgren

Forskningsprosjekt 911404

Targeting developmental signalling pathways for the treatment of malignant glioma

Prosjektansvarlig: **Hrvoje Miletic** (hrvoje.miletic@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Influence of numb isoforms on glioblastoma growth

Numb plays a crucial role in the developing central and peripheral nervous system. The effects of Numb are known to be mediated by several pathways that have also been linked to glioma pathogenesis. Notch and Hedgehog signalling seem to be downregulated by Numb. Recently, a role for Numb in stabilizing p53 has been suggested.

Malignant gliomas, the largest group of primary intracerebral tumours, are one of the most difficult-to-cure cancers. The outcome has not improved significantly in the past years, despite considerable advances in our understanding of the molecular pathogenesis and the improvement of surgical techniques, radio- and chemotherapy. For glioblastoma, the most malignant form of glioma, the median survival time is generally less than one year. Thus novel effective therapies are urgently needed.

The goal of this project is to interfere with cellular signalling pathways that account for self-renewal and differentiation, and therapeutically drive the differentiation of cancer cells (into less harmful ones not capable of self-renewal). Two major pathways involved in the differentiation and proliferation of neural stem cells are the notch and wnt signalling pathways. In glioma, both pathways are upregulated. Thus, it is feasible that they control the self-renewal and proliferation of cancer or cancer stem-like cells.

We have cloned all 4 human numb isoforms into lentiviral vectors. Numb1-4 were overexpressed by lentiviral transduction in different glioma cell lines. Initially, we found decreased viability and signs of apoptosis in cell lines expressing Numb1 and Numb3 isoforms. Preliminary results also showed increased expression of the neuronal marker beta-Tubulin III in cells surviving lentiviral transduction. However, vector sequencing showed mutations in precisely these isoforms. Recent experiments with a non-mutant Numb3 vector suggested similar results.

For Numb4 transduced glioma cell lines, we found – in contrast to the initial hypothesis – increased proliferation and increased chemoresistance to temozolomide, the standard chemotherapeutic drug for GBM nowadays. These changes might be due to increased Hedgehog signalling. Upon implantation of numb2 and numb4 overexpressing cell lines into the brains of nude rats, numb4 tumors grew significantly faster compared to rats harbouring the parental cell line.

Further in vivo experiments and functional studies in vitro regarding proliferation and involvement of signalling pathways are needed to corroborate these findings.

Forskningsprosjekt 911008

Functional genomics and diabetes in Norway

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (pal.njolstad@uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Seinere års forskning har medført at man nå vet mer om de genetiske årsakene til diabetes. Dette har stor betydning for diagnose og behandling.

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 Diabetesforskninggruppens molekylære og epidemiologiske studier i et familie- og populasjonsbasert perspektiv er å 1) fastslå forekomsten av MODY ved å bruke Norsk MODY-register og HUNT-studien fra Nord-Trøndelag, 2) finne nye diabetesgener, 3) undersøke om vanlige varianter i MODY-gener kan føre til en økt risiko for type 2 diabetes, og 4) undersøke funksjonelle aspekter av MODY-genvarianter for å finne mekanismer som kan forbedre diagnostikk og dermed behandling.

Forskningsgruppen har etablert samarbeid med leger ved regionale sykehus, NTNU i Trondheim, Ullevål-Aker Diabetesforskningssenter, FUGE-plattformene CIGENE, HUNT, PROBE og MIC samt forskningsgrupper i Chicago, Philadelphia, Exeter, København og Boston. Studiene har hittil resultert i tre doktorgrader og fire til er under arbeid.

1. Forekomst av MODY
Det har hittil ikke vært publisert gode prevalensstudier når det gjelder MODY-diabetes. Med utgangspunkt i HUNT2-kohorten og forskningsgruppens nasjonale MODY-register, er forekomsten av MODY undersøkt og det kan konkluderes med at MODY trolig står for 1-2 % av all diabetes i Norge (Eide et al., Diabetic Medicine, 2008).

2. Nye diabetesgener og kliniske studier
Fforskningsgruppen har tidligere funnet at CEL kan forårsake diabetes (MODY8). Det er utført detaljerte kliniske, genetiske og fysiologiske studier, og funnene kaster nytt lys over forholdet mellom ulike celler med ulike funksjoner i bukspyttkjertelen. Det er funnet at fettinfiltrasjon i pankreas er en del av mekanismen (Ræder et al., Diabetes, 2007), og at flere pasienter har nevrologiske tilleggsmanifestasjoner som kan indikere involvering også av CNS (Vesterhus et al., Diabetes Care, 2008a). En behandlingsstudie har vist at substitusjon med pankreas-enzymer bedret plagene til pasientene og bedret næringsopptaket i tarmen (Vesterhus et al., Diabetes Care, 2008a).

Diabetesforskningsgruppen har studert eksokrin funksjon ved andre MODY-typer og funnet at funksjonen er redusert ved både MODY3 (Vesterhus et al., Diabetes Care, 2008b) og MODY5 (Haldorsen et al., Diabetic Medicine, 2008). Ved hjelp av radiologiske studier har de funnet at bukspyttkjertelen har mindre volum ved MODY3 (Vesterhus et al., JCEM, 2008) og at det finnes defekt utvikling av bukspyttkjertelen ved MODY5 (Haldorsen et al., Diabetic Medicine, 2008).

3. Genetikk og type 2 diabetes
Diabetesforskningsgruppen har sett på betydningen av normale genvarianter for type 2 diabetes. Studier utført på MODY1-genet viser at ulike genvarianter kan være involvert i type 2 diabetes hos Skandinaver (Johansson et al., Diabetes, 2007). Denne teknologien er nå brukt til å studere diabetesgener som nylig er identifisert i genomvide assosiasjonsstudier. Studien kunne bekrefte at noen, men ikke alle, av de diabetesassosierte SNP-ene er assosiert med diabetes og BMI i HUNT2-materialet (Hertel et al., Diabetologia, 2008). Studier av SNP-er assosiert med hjerte/kar-sykdom pågår nå.

4. Funksjonelle genanalyser
I samarbeid med en forskningsgruppe i UK har forskningsgruppen funnet at ulike isoformer, som stammer fra P1-promotoren i MODY1-genet, kan moderere fenotypen til pasienter med MODY1-diabetes (Harries et al., Diabetes, 2008).

Når det gjelder CEL-MODY eller MODY8, er samarbeid om funksjonelle studier av normalt og mutert genprodukt initiert med forskere ved Harvard Medical School i Boston. Det er etablert to dyremodeller, og den ene er flyttet til Vivariet i Bergen der forsøk pågår. Studiene kan ha betydning for forståelsen av mekanismene bak utvikling av diabetes.

Konklusjon
Sentralt for MODY-gruppens forskning er således å ta utgangspunkt i pasienter med diabetes og å bringe kunnskap fra kliniske og eksperimentelle analyser tilbake til sykehussengen igjen for målrettet utredning og behandling (translasjonsforskning).

17 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Vesterhus Mette, Raeder Helge, Johansson Stefan, Molven Anders, Njølstad Pål R
Pancreatic exocrine dysfunction in maturity-onset diabetes of the young type 3.
Diabetes Care 2008 Feb;31(2):306-10. Epub 2007 nov 5
PMID: 17989309

Molven Anders, Ringdal Monika, Nordbø Anita M, Raeder Helge, Støy Julie, Lipkind Gregory M, Steiner Donald F, Philipson Louis H, Bergmann Ines, Aarskog Dagfinn, Undlien Dag E, Joner Geir, Søvik Oddmund, Norwegian Childhood Diabetes Study Group, Bell Graeme I, Njølstad Pål R
Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes.
Diabetes 2008 Apr;57(4):1131-5. Epub 2008 jan 11
PMID: 18192540

Bjørnvold M, Undlien D E, Joner G, Dahl-Jørgensen K, Njølstad P R, Akselsen H E, Gervin K, Rønningen K S, Stene L C
Joint effects of HLA, INS, PTPN22 and CTLA4 genes on the risk of type 1 diabetes.
Diabetologia 2008 Apr;51(4):589-96. Epub 2008 feb 22
PMID: 18292987

Cameron F J, Skinner T C, de Beaufort C E, Hoey H, Swift P G F, Aanstoot H, Aman J, Martul P, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Kaprio E A, Kaufman F, Kocova M, Mortensen H B, Njølstad P R, Phillip M, Robertson K J, Schoenle E J, Urakami T, Vanelli M, Ackermann R W, Skovlund S E, Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes
Are family factors universally related to metabolic outcomes in adolescents with Type 1 diabetes?
Diabet Med 2008 Apr;25(4):463-8. Epub 2008 feb 19
PMID: 18294223

Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley A T, European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group
Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young.
Diabetologia 2008 Apr;51(4):546-53. Epub 2008 feb 23
PMID: 18297260

Harries Lorna W, Locke Jonathan M, Shields Beverley, Hanley Neil A, Hanley Karen Piper, Steele Anna, Njølstad Pål R, Ellard Sian, Hattersley Andrew T
The diabetic phenotype in HNF4A mutation carriers is moderated by the expression of HNF4A isoforms from the P1 promoter during fetal development.
Diabetes 2008 Jun;57(6):1745-52. Epub 2008 mar 20
PMID: 18356407

Molnes Janne, Bjørkhaug Lise, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R, Flatmark Torgeir
Catalytic activation of human glucokinase by substrate binding: residue contacts involved in the binding of D-glucose to the super-open form and conformational transitions.
FEBS J 2008 May;275(10):2467-81. Epub 2008 apr 7
PMID: 18397317

Sagen Jørn V, Bjørkhaug Lise, Molnes Janne, Raeder Helge, Grevle Louise, Søvik Oddmund, Molven Anders, Njølstad Pål R
Diagnostic screening of MODY2/GCK mutations in the Norwegian MODY Registry.
Pediatr Diabetes 2008 Oct;9(5):442-9. Epub 2008 apr 9
PMID: 18399931

Hertel J K, Johansson S, Raeder H, Midthjell K, Lyssenko V, Groop L, Molven A, Njølstad P R
Genetic analysis of recently identified type 2 diabetes loci in 1,638 unselected patients with type 2 diabetes and 1,858 control participants from a Norwegian population-based cohort (the HUNT study).
Diabetologia 2008 Jun;51(6):971-7. Epub 2008 apr 24
PMID: 18437351

Christesen Henrik B T, Tribble Nicholas D, Molven Anders, Siddiqui Juveria, Sandal Tone, Brusgaard Klaus, Ellard Sian, Njølstad Pål R, Alm Jan, Brock Jacobsen Bendt, Hussain Khalid, Gloyn Anna L
Activating glucokinase (GCK) mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation.
Eur J Endocrinol 2008 Jul;159(1):27-34. Epub 2008 mai 1
PMID: 18450771

Søvik O, Njølstad P, Jellum E, Molven A
Wolcott-Rallison syndrome with 3-hydroxydicarboxylic aciduria and lethal outcome.
J Inherit Metab Dis 2008 May. Epub 2008 mai 20
PMID: 18500571

Eide S A, Raeder H, Johansson S, Midthjell K, Søvik O, Njølstad P R, Molven A
Prevalence of HNF1A (MODY3) mutations in a Norwegian population (the HUNT2 Study).
Diabet Med 2008 Jul;25(7):775-81.
PMID: 18513305

Vesterhus Mette, Raeder Helge, Aurlien Harald, Gjesdal Clara G, Bredrup Cecilie, Holm Pål I, Molven Anders, Bindoff Laurence, Berstad Arnold, Njølstad Pål R
Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations.
Diabetes Care 2008 Sep;31(9):1738-40. Epub 2008 jun 10
PMID: 18544793

Vesterhus Mette, Haldorsen Ingfrid S, Raeder Helge, Molven Anders, Njølstad Pål R
Reduced pancreatic volume in hepatocyte nuclear factor 1A-maturity-onset diabetes of the young.
J Clin Endocrinol Metab 2008 Sep;93(9):3505-9. Epub 2008 jul 1
PMID: 18593771

Haldorsen I S, Vesterhus M, Raeder H, Jensen D K, Søvik O, Molven A, Njølstad P R
Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers.
Diabet Med 2008 Jul;25(7):782-7.
PMID: 18644064

Øverby N C, Margeirsdottir H D, Brunborg C, Dahl-Jørgensen K, Andersen L F, Norwegian Study Group for Childhood Diabetes
Sweets, snacking habits, and skipping meals in children and adolescents on intensive insulin treatment.
Pediatr Diabetes 2008 Aug;9(4 Pt 2):393-400.
PMID: 18774998

Magitta N F, Bøe Wolff A S, Johansson S, Skinningsrud B, Lie B A, Myhr K-M, Undlien D E, Joner G, Njølstad P R, Kvien T K, Førre O, Knappskog P M, Husebye E S
A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes.
Genes Immun 2008 Oct. Epub 2008 okt 23
PMID: 18946481

4 forskningspublikasjoner i 2008

Søvik O, Hansen EV, Juliusson P, Njølstad PR.
Utredning og behandling av medfødt hyperinsulinisme (2): Diagnostiske og terapeutiske aspekter.
Ped Endokrin. 2008; 22:56-63.

Njølstad PR, Johansson S.
EASD: genetikk og diabetes type 2.
Diabetesforum 2008; 4: 4-5.

Sandal T, Søvik O, Njølstad PR, Molven A.
Utredning og behandling av medfødt hyperinsulinisme (1): Molekylære og genetiske aspekter.
Ped Endokrin. 2008; 22: 37-43.

Søvik O, Sagen J, Njølstad PR.
MODY5 due to mutations in TCF2 (HNF-1ß): The clinical spectrum with special reference to urogenital malformations.
In: Inborn Errors of Development (Epstein, Erickson and Wynshaw-Boris, eds), pp. 1096-1102. Oxford University Press, New York 2008. ISBN-13: 978-0-19-530691-0.

Forskningsprosjekt 911392

Løse bindevev og væskeutveksling: Normal funksjon og patofysiologi

Prosjektansvarlig: **Rolf K. Reed** (rolf.reed@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Det er i 2008 fokusert på studier der transkapillær transport studeres medkontrast og MR-teknikk. Utviklingen av metoden involverer matematisk modellering og tillater meget detaljert kartlegging av væskebalanse og kapillær utveksling. De øvrige studiene har vært rettet mot mekanismene omkring utveksling av vann og protein ved sepsis og i svulster.

Det er i 2008 mottatt støtte til drift (delfinansiering) til et forskningsprosjekt som har som overordnet mål ”Studier av løse bindevev og væskeutveksling: Normal fysiologi og patofysiologi.” Bevilgningen fra Helse Vest har vært meget kjærkommen som generell støtte til drift i forskningsgruppen.

Det er i søknaden beskrevet i alt fem delprosjekt. Tre av disse har hatt særlig fokus i 2008.

Hovedfokus i 2008 har vært kvantitative studier i der vi har benyttet MRI og kontrastmidler kombinert med matematisk modellering for å beregne blodstrøm (inkludert transittid for blodet i de aktuelle vev), blodvolum, kapillær permeabilitet samt ekstravaskulær volum. Samlet gir dette en bortimot fullstendig kartlegging av de viktigste parameterne som bestemmer transkapillær væskeutveksling. Målingene kan foretas etter en injeksjon hos forsøksdyr som er i anestesi. Målingen tar knapt 30 min og med minimal instrumentering, - kun en injeksjon. Dette tillater gjentatte målinger. Metoden er lovende og vi er i ferd med å skrive sammen to vitenskapelige arbeider der vi også sammenligner målingene foretatt med MRI med målinger som er foretatt med konvensjonell tracerteknikk. Målingene gir godt samsvar med tidligere metoder og målinger og vil, slik status er for prosjektet i øyeblikket, bli en standardmetode for den forskning vi arbeider med. Postdoktorstipendiat Cecilie Brekke Rygh og professor Torfinn Taxt er sentrale i dette prosjektet.

Det andre prosjektet som det har vært arbeidet mye med, er videre med studier av transkapillær transport av albumin og særlig i forbindelse med inflammasjon og der effekt av insulin har vært i fokus. Det er særlig effekten i sepsis indusert av LPS som har stått i fokus basert på gruppens tidligere studier. I disse studiene kunne man påvise at insulin hadde en positiv effekt ved at det hemmet fall i interstitielt trykk etter insulin. Som en videreføring av disse tidligere studiene, er det utført studier i vev der det mangler integrin ?v?3: Dette integrinet har tidligere blitt vist å være sentralt i hvorledes løse bindevev kan kompensere i en situasjon med akutt ødemdannelse. Det er vist at denne effekten av insulin involverer integrin ?v?3. En studie er publisert og en annen studie skrives nå sammen for publisering.

Forskningsgruppen har også arbeidet med studier i svulster der fokus har vært rettet mot å senke et kraftig forhøyet interstitielt trykk i svulstene. Dette trykket vil i sin tur vanskeliggjøre transport av væske og dermed cytostatika over svulstens kapillærer. Vi har i en serie tidligere studier vist hvorledes man farmakologisk kan senke dette trykket og på den måten bedre de behandlingsmessige forholdene i svulstene: Det er fortsatt studier i samarbeid med andre grupper ved Institutt for biomedisin, der vi også er begynt å ta i bruk MR-metodikken som er beskrevet ovenfor for å kvantitere de endringer som finner sted i vaskulære og transkapillære transport parametere ettersom svulsten utvikler seg.

De tre delstudiene som er beskrevet ovenfor vil også ha fokus i første del av 2009.

<u>1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008</u>

Svendsen Oyvind Sverre, Lidén Asa, Nedrebø Torbjørn, Rubin Kristofer, Reed Rolf K
Integrin alphavbeta3 acts downstream of insulin in normalization of interstitial fluid pressure in sepsis and in cell-mediated collagen gel contraction.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008 Aug;295(2):H555-60. Epub 2008 jun 13
PMID: 18552165

Forskningsprosjekt 911405

Optimalisering av medikamentell behandling for kreftsmerter (Paracetamolprosjektet)

Prosjektansvarlig: **Jan Henrik Rosland** (jhro@haraldsplass.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for lindrende behandling.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Paracetamolprosjektet er en klinisk og farmakologisk studie for å undersøke om paracetamol gir en tilleggseffekt på smertelindring når pasienten behandles med store doser opioider. Prosjektet er et dobbeltblindet, randomisert klinisk forsøk.

Prosjektet fikk høsten 2008 ny prosjektleder: Cand med Sebastian von Hofacker har takket ja til å arbeide som klinisk stipendiat med målsetning at dette skal være basis for et doktorgradsprosjekt. Han kombinerer forskningen med en overlegestilling ved Sunniva klinikk, og det er planlagt forskningstid tilsvarende 50 % stilling. Professor Rosland vil være hovedveileder.

I løpet av høsten har samarbeidsavtalene med St. Olavs Hospital og Sykehuset Telemark blitt revidert og konkretisert, og det er etablert samarbeidsavtaler med Kreftavdelingen og Lungeavdelingen i Helse Bergen. Seksjon lindrende behandling ved St Olavs Hospital og Palliativ enhet ved Sykehuset Telemark vil screene og inkludere pasienter. Kreftavdelingen og Lungeavdelingen i Helse Bergen vil screene pasienter som prosjektleder inkluderer og følger opp i studien. Prosjektet har knyttet til seg studiesykepleier som arbeider ved Kompetansesenteret i Lindrende behandling Helse Vest og Sunniva Klinikk. Det er etablert samarbeid med Kompetansesenter for Klinisk Forskning og Kontor for klinisk kreftforskning Helse-Bergen. Det er etablert avtale om leveranse av medikamenter (Paracetamol og matchende placebo) fra GSK forskningsavdeling i New York.

Randomisering og medikamenthåndtering vil foregå i samarbeid med Haukeland Sykehusapotek.
Det forventes at man kan begynne å inkludere pasienter f.o.m. februar 2009 avhengig av om medikament forsendelsene er på plass. Det er forventet at inklusjonsperioden vil strekke seg gjennom hele 2009 og minimum første halvår 2010 for å få det nødvendige antall pasienter (ca 50 ut fra revidert Powerberegning).

1 forskningspublikasjon i 2008

Kress HG, Von der Laage D, Hoerauf KH, Nolte T, Heiskanen T, Petersen R, Lundorff L, Sabatowski R, Krenn H, Rosland JH, Saedder EA, Jensen NH.
A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl
J Pain Symptom Manage. 2008; 36; 268-79

Forskningsprosjekt 911344

Genetic variability and prolonged sciatic pain

Prosjektansvarlig: **Lars Jørgen Rygh** (lars.joergen.rygh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Genetisk sårbarhet og utvikling av kronisk isjiassmerte

Langvarig smerte forekommer hos 20 % av befolkningen. Isjiassmerter en hyppig årsak til ulike trygdeytelser og gir mye lidelse for den enkelte pasient. Derfor er det viktig å forstå hvorfor noen får langvarige smerter etter prolaps i ryggen. Denne studien undersøker bla om det er genetiske årsaker til at noen er mer sårbare for slike smerter.

Alle mennesker bærer det samme settet av ca. 40 000 ulike gener. Derimot finnes det ulike varianter av hvert enkelt gen som gjør at vi alle har forskjellig utseende, væremåte og ikke minst mulighet for utvikling av sykdom. Det er flere måter genene våre kan variere på. Den vanligste formen har vi når en enkelt byggestein (nukeleotid) i arvematerialet byttes ut med en annen. Når en slik variant forekommer med en hyppighet på mer enn 1 % i befolkningen kalles det en polymorfisme. Hittil er det gjennom ulike store internasjonale genprosjekter kartlagt mer enn 10 millioner ulike enkeltnukleotidpolymorfier i det menneskelige arvematerialet. Mange genvarianter kan affisere funksjonen av kroppens smertesystemer. Vi tror at variasjon i genene som styrer spesielt viktige smertemolekyler, kan være med å forklare hvorfor noen pasienter utvikler langvarige smerteplager etter isjias mens andre blir friske. I denne studien vil vi studere varianter av flere antatt viktige smertegener og undersøke om det er overvekt eller undervekt av noen av disse hos pasienter som utvikler langvarige isjiassmerter.
Vi ønsker å samle blodprøver fra 300 isjiaspasienter i Bergen via Haukeland universitetssykehus (Nevrologisk avd. og Nevrokirurgisk avd.), Kysthospitalet Hagavik og Bergen Spine Center og Oslo via Ullevål Universitetssykehus. Disse sammenligner vi med 600 blodprøver fra individer innsamlet av Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) i forbindelse med Helseundersøkelsen i Oslo 2000. STAMI er en viktig samarbeidspartner i prosjektet og det er her de genetiske analysene vil bli utført.

Hovedhensikten med prosjektet er å studere sammenhengen mellom medisinsk behandling, individuell genetisk sårbarhet og utvikling av langvarig isjiassmerte. Videre har vi definert 5 spesifikke undermål for studien: 1) Beskrive graden av smerter, effekten av smertestillende og rollen av andre individuelle faktorer som kjønn, alder og arbeidsbelastning hos hver enkelt pasient. 2) Hos pasienter som opereres - undersøke effekt av operasjon relatert til tid fra symptomdebut til kirurgi, anestesimetode og farmakologisk behandling i perioden etter operasjon. 3) Etablere en biobank av blodprøver fra 300 pasienter med kroniske isjiassmerter. 4) Undersøke sammenhengen mellom de nevnte genvarianter og graden av isjiassmerter. 5) Karakterisere den mulige interaksjonen mellom genetisk sårbarhet, type behandling (konservativ/kirurgi) og andre individuelle faktorer som alder, kjønn og arbeidsbelastning.

Vi mener studien vil kunne gi kunnskap som kan føre til 1) mer detaljerte retningslinjer for arbeidsbelastning basert på individuell sårbarhet 2) bedre kriterier for hvem som bør tilbys kirurgisk behandling 3) økt smerteforståelse hos helsepersonell og med det bedre kommunikasjon med pasientene og 4) mer raffinert og individualisert medikamentell behandlingen av pasienter som er predisponert for å utvikle langvarige smertetilstander.

Prosjektet startet 01.09.07 og rekrutteringen av pasienter er kommet godt i gang både i Bergen og Oslo. Vi har per medio januar 2009 inkludert rett i overkant av 200 pasienter (ca 100 i Bergen) og det ser ut til at vi klarer å målet på 300 pasienter i løpet av sommeren 2009. Videre er de genetiske analysene påbegynt (ved STAMI) med karakterisering av kontrollpopulasjonen. Derimot vil hovedanalysene (forekomst av SNP i isjiasgruppene) bli utført når 1-årsoppfølgingen er ferdig, altså sommer 2010.

Forskningsprosjekt 911216

Synshemning hos barn og unge under 20 år i Norge

Prosjektansvarlig: **Eyvind Rødahl** (eyvind.rodahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Etter avvikling av Blindekartoteket i 1995 har man ikke hatt en nasjonal oversikt over synshemmede i Norge. I dette prosjektet gjøres en kartlegging mht. årsaker, tilleggshandikap og rehabiliteringstiltak. Identifisering av risikofaktorer og vurdering av hjelpetiltak er viktige mål. Registreringen vil være en basis for videre undersøkelser.

Synshemning hos barn og unge er et betydelig helseproblem med vidtrekkende konsekvenser for barnet og familien. Etter at Blindekartoteket ble lagt ned i 1995 har vi ikke hatt en landsomfattende oversikt over dette problemet. I dette prosjektet har vi identifisert synshemmede barn og unge gjennom de fylkesvise, synspedagogiske sentrene. Etter aktivt samtykke har vi innhentet medisinske opplysninger og vil kartlegge bruk av hjelpemidler og mottatt habilitering fra Trygderegisteret. Dataene vil bli koblet også mot Medisinsk Fødselsregister. Dette vil gjøre det mulig å si noe om forekomst av synshemning hos barn og unge, identifisere risikofaktorer, kartlegge hvilke årsaker som er vanlige, identifisere tilleggshandikap og vurdere om tilbud i form av hjelpemidler, habiliteringstiltak og trygdeytelser er adekvat.

Forespørsel om deltakelse i studien har vært sendt ut til alle synshemmede barn og unge registrert hos de synspedagogiske sentrene, og vi har fått samtykke fra ialt 910 personer. Til nå har vi innhentet opplysninger på 750 personer. Vi mangler data fra Oslo, Buskerud og Telemark. Studien har blitt noe forsinket p.g.a. avvikling av morspermisjon. Det er nå gjort avtale med gjenstående synspedagogiske sentre slik at resten av opplysningene kommer på plass i løpet av februar/mars 2009. Deretter vil det bli gjort en sammenstilling av dataene og en kjøring mot andre registre, noe vi forventer skal skje i løpet av inneværende år. En preliminær vurdering av dataene indikerer at det er relativt mange som har kortikal synshemming (CVI) som årsak, samt at mange har tilleggshandikap.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Vesterhus Mette, Raeder Helge, Aurlien Harald, Gjesdal Clara G, Bredrup Cecilie, Holm Pål I, Molven Anders, Bindoff Laurence, Berstad Arnold, Njølstad Pål R
Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations.
Diabetes Care 2008 Sep;31(9):1738-40. Epub 2008 jun 10
PMID: 18544793

Bredrup Cecilie, Matejas Verena, Barrow Margaret, Bláhová Kveta, Bockenhauer Detlef, Fowler Darren J, Gregson Richard M, Maruniak-Chudek Iwona, Medeira Ana, Mendonça Erica Laima, Kagan Mikhail, Koenig Jens, Krastel Hermann, Kroes Hester Y, Saggar Anand, Sawyer Taylor, Schittkowski Michael, Swietlinski Janusz, Thompson Dorothy, VanDeVoorde Rene G, Wittebol-Post Dienke, Woodruff Geoffrey, Zurowska Aleksandra, Hennekam Raoul C, Zenker Martin, Russell-Eggitt Isabelle
Ophthalmological aspects of Pierson syndrome.
Am J Ophthalmol 2008 Oct;146(4):602-611. Epub 2008 jul 31
PMID: 18672223

Bredrup Cecilie, Knappskog Per M, Rødahl Eyvind, Boman Helge
Clinical manifestation of a novel PAX6 mutation Arg128Pro.
Arch Ophthalmol 2008 Mar;126(3):428-30.
PMID: 18332330

2 forskningspublikasjoner i 2008

Rødahl E, Knappskog PM, Bredrup C, Boman H
Congenital Stromal Corneal Dystrophy
GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2008. Available at http://www.genetests.org.

Weiss JS, Moller HU, Lisch W, Kinoshita S, Aldave AJ, Belin MW, Kivela T, Busin M, Munier FL, Seitz B, Sutphin J, Bredrup C, Mannis MJ, Rapuano CJ, Van Rij G, Kim EK, Klintworth GK.
The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies.
Cornea. 2008;27(10):S1-42

Forskningsprosjekt 911360

Function and regulation of nectin-1 in retinal and nervous system morphogenesis

Prosjektansvarlig: **Eyvind Rødahl** (eyvind.rodahl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Nectin-1 i utvikling av øyet og sentralnervesystemet

Nectin-1 er et celleadhesjonsmolekyl som er viktig for utvikling av nervesystemet. I dette arbeidet har vi identifisert to paraloge nectin-1 gener hos zebrafisk og beskriver hvordan de uttrykkes i fosterlivet til zebrafisk.

Celleadhesjon er en essensiell funksjon i utvikling og vedlikehold av de ulike vev og organer i en organisme. Dette er en dynamisk og kompleks prosess. Mange celleadhesjonsmolekyler er dessuten receptorer og er dermed involvert i signaloverføring til cellen.

Nectiner (nectin 1-4) er en gruppe proteiner av immunglobulin type som er viktige for utvikling av bl.a. nervesystemet. De inngår i dannelsen av såkalte "adherens junctions" og spiller en sentral rolle i dannelsen av synapser. I nervesystemet er de også assosiert med celler som migrerer.

Medisinsk sett er nectin -1 av stor interesse ettersom det er receptor for binding av herpes simplex virus. Mutasjoner i nectin-1 genet er assosiert med enkelte tilfeller av leppe- ganespalte og en uvanlig form for ektodermal dysplasi. Pasienter med denne formen for ektodermal dysplasi har bl.a. anomalier i ansiktsskjelettet inklusive leppe- ganespalte, manglende hår, øyebryn og cilier.

Funksjonelle studier krever bruk av dyremodeller. Vi har tidligere undersøkt uttrykking av nectin-1 i nervesystemet hos mus. I dette arbeidet har vi karakterisert to paraloge zebrafisk nectin-1 gener, nectin-1a og 1b. Disse uttrykkes forskjellig i øyet og nervesystemet hos zebrafisk. Transkripter for nectin-1a kan påvises etter 10 timer med RT-PCR og med in situ hybridisering etter 14 timer. De er først lokalisert til "anterior neural keel" og deretter til "optic cup". I øyet uttrykkes nectin-1a først i ytre lag av netthinnen og brer seg så innover. Nectin-1a uttrykkes også etterhvert i linse og hornhinne. I hjernen uttrykkes nectin-1a selektivt i to små grupper av neuroner i epifysen og i "hindbrain". Nectin-1b transkripter kan påvises etter 14 timer med RT-PCR, men med in situ hybridisering sees et signal først etter 24 timer. I øyet er 1b lokalisert først til de indre lagene av netthinnen og brer seg så utover. I hjernen er 1b uttrykt i mange områder, bl.a. i den paraventrikulære sonen hvor man finner forløpere for neuroner.

I 2008 har vi utført RT-PCR analysen som viser når de ulike transkriptene uttrykkes, og in situ hybridisering av tidlige stadier i fosterutviklingen hvor ekspresjon av nectin 1a sees i "anterior neural keel" og "optic cup". Videre har vi ferdigstilt og publisert en artikkel (epub i 2008):

Helvik JV, Rødahl E, Drivenes Ø, Haarr L. Identification and characterization of two zebrafish nectin-1 genes that are differentially expressed in the developing eye and brain. Dev Dyn. 2009 Jan;238(1):43-55.

Arbeidet indikerer at nectin-1 kan ha en rekke funksjoner i fosterutviklingen til zebrafisk, deriblant cellemigrasjon og etablering av cellers posisjon i et differensiert vev. Øyet og nervesystemet er de to områdene hvor nectin 1a og 1b uttrykkes hos zebrafisk, og nectin 1a og 1b synes derfor å ha en spesiell betydning for utvikling av disse organene. Flere funn er av ekstra interesse, deriblant at nectin 1a kan ha en mulig funksjon på et tidlig stadium bl.a i utviklingen av nevralrøret. Zebrafisk vil være en egnet organisme for videre funksjonelle studier av nectin-1, og vi planlegger bl.a. å undersøke konsekvensene av nedregulering av nectin-1a og 1b.

Forskningsprosjekt 911211

MR nyrer med funksjonell avbildning - en tverrfaglig satsning

Prosjektansvarlig: **Jarle Rørvik** (jarr@haukeland.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Opptak på friske frivillige. Fokusert på optimalisering av opptaksteknikken på den nye 1,5 MR maskinen. Videre har vi arbeidet med problemer knyttet til den basal bildebehandlingen, dvs registrering av tidsserien og segmentering av nyrevev. Vi har foreslått en algoritme for automatisk beregning flow nyrearterien vha et fasekontrast MR opptak.

The last year the following research tasks were performed:

Development of an automated approach to analyse 2D phase-contrast (PC) MRI flow measurements of the renal arteries: Goal of this approach was to automate the analysis of blood flow and velocity information that can be derived from PC-MRI examinations. The blood flow and velocity information is an important parameter for renal artery stenosis grading. By now, often manual delineation of the vessel lumen is performed to derive the aforementioned parameters. In this approach k-means clustering has been utilised to derive such segmentation. On 10 data sets, the method has been evaluated. The proposed method could robustly segment the vessel lumen in the images. Results have been published on two conferences and a journal article has been published.

A virtual (in silico) kidney phantom: Goal of this approach was to develop a gold standard model of the kidney to evaluate robustly image registration, segmentation, and pharmacokintic modelling algorithms. The model consists of a bean shaped ellipsoid with three compartments similar to the human kidney. Also feeding arteries have been modelled. In addition, rotations and translations simulating movements could be applied to the model as well as an intensity profile similar to real tracer kinetics. First results show, that this model could be used successfully for the aforementioned tasks. These results have been presented on the ESMRMB 2008.

A image registration approach that was implemented on a high performance computing system: Goal of this approach was to develop a method to test several image registration algorithms in parallel. Image registration is computational expensive task. However, during development of image registration algorithms, fast testing of methods and parameters is needed. Therefore, we analysed the already instantiated image registration approach for the kidney DCE-MRI data. Since the time points measured during acquisition are independent when registered, this step could be easily run in parallel. This work has been also presented in a conference.

Publications:

- A. Anderlik, F. Zöllner, I. Brox, C. Anderlik, J. Rørvik and A. Lundervold. Motion correction of DCE-MRI from kidneys using High Performance Computing. Proceedings of the ESMRMB 2008 (2008).

- A. Anderlik, F. Zöllner, J. Rørvik, A. Lundervold and A. Munthe-Kaas. Functional kidney imaging in silico - a framework for studying motion correction and pharmacokinetics. Proceedings of the ESMRMB 2008 (2008).

- F. Zöllner, J. Monnsen, A. Lundervold and J. Rørvik. Flow Quantification from 2D Phase Contrast MRI in Renal Arteries using Clustering. In Meinzer, H.-P. and Handels, H. and Horsch, A. and Deserno, T.M. and Tolxdorff, T. and Braun, J. (ed.), Bildverarbeitung für die Medizin 2008 - Algorithmen, Systeme, Anwendungen , Informatik Aktuell, pp.377-381 , Springer (2008).

- F. Zöllner, J. Monnsen, J. Rørvik and A. Lundervold. Towards Clustering Phase Contrast MR Images for Flow Quantification in Renal Arteries. Proceedings of the ESMRMB 2008 (2008).

- F. Zöllner, J. Monssen, J. Rørvik, A. Lundervold and L. Schad. Blood Flow Quantification from 2D Phase Contrast MRI in Renal Arteries using an Unsupervised Data Driven Approach. Zeitschrift für Medizinische Physik. In press. (http://dx.doi.org/10.1016/j.zemedi.2008.10.011)

- F. Zöllner, R. Sance, P. Rogelj, M. Ledesma-Carbayo, J. Rørvik, A. Santos and A. Lundervold. Assessment of 3D DCE-MRI of the kidneys using non-rigid image registration and segmentation of voxel time-courses. Computerized Medical Imaging and Graphics, 2008. In press.

Forskningsprosjekt 911351

Studies of pathogenesis, prognostic factors and treatment in gynecologic cancer.

Prosjektansvarlig: **Helga B Salvesen** (helga.salvesen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Markører for individuell behandling ved gynekologisk kreft.

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. Målet for prosjektet er å finne frem til markører i kreftvev fra livmoren som kan danne grunnlag for individuelt tilpasset behandling.

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. En rekke risikofaktorer er identifisert, men årsaken er fortsatt ukjent. Sykdommen oppdages ofte i et gunstig stadium fordi blødning etter overgangsalder er et tidlig symptom som raskt leder kvinnen til lege. Hvis svulsten fortsatt er begrenset til selve livmoren fjerner man denne ved en enkel operasjon der man tar bort livmor og eggstokker. I tillegg fjernes lymfeknuter på de fleste pasientene for å finne frem til pasienter med aggressiv kreftsykdom. De fleste kvinnene kureres med kirurgisk behandling (80-90 %), men til tross for vellykket operasjon får om lag 20 % tilbakefall av sykdommen.

Ved denne sykdommen er kreftsvulstene lett tilgjengelig for undersøkelse før operasjon ved at man gjør en utskrapning fra livmorhulen. I studien undersøkes dette utskrapet med ulike biomarkører, blant andre for celle vekst og hormon reseptorer. Vi ønsker å kartlegge om disse markørene gir mulighet til å planlegge en individuelt tilpasset behandling der pasienter med aggressiv sykdom identifiseres, slik at disse kan tilbys mer omfattende, og ofte sentralisert, behandling samtidig som lav risiko pasientene unngår overbehandling.

På bakgrunn av dette har vi initiert en prospektiv internasjonal multisenterstudie der vi studerer biomarkører i utskrap i relasjon til forekomst av lymfeknutespredning, andre tumorbiologiske forhold og sykdomsforløp. 10 ulike sentra inkluderer nå pasienter i denne studien, og om lag 750 pasienter er inkludert så langt.

Vi er også i gang med en mer omfattende kartlegging av genetiske forandringer i kreft svulster fra livmorslimhinnen og eggstokker i forhold til klinisk sykdomsbilde og forløp. Dette gjøres ved hjelp av ulike former for mikromatriser (for SNP, mRNA, protein) og gensekvensering. Det fokuseres særlig på forandringer i gener som inngår i reseptor thyrosin kinase signalveien, da det har vist seg mulig å rette ny behandling mot slike forandringer. Målet er at slik kunnskap om svulstenes molekylære signatur skal bidra til ny målrettet behandling. Videre vil slik kunnskap kunne danne grunnlag for utvikling av behandlingsprotokoller og valg av hvilke medikamenter som særlig bør undersøkes for effekt i større kliniske studier av pasienter.

Dette året har vi på bakgrunn av slike nye funn vedrørende svulsters molekylære profil publisert data blant annet i New England Journal of Medicine og PNAS. Ett av de viktigste funnene fra studiene i 2008 var at en del pasienter med livmorkreft har genforandringer i en vekstfaktor som kalles FGFR2. Ved å hemme denne faktoren i kreftceller, fant vi ut at veksten av kreftcellene avtok. Dette kan bety at ny, målrettet behandling er aktuell for pasienter med livmorkreft med disse genforandringene, og videre studier for videre utvikling av FGFR2 hemmer er i gang. Resultatene ble publisert i Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS).

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Beroukhim Rameen, Sellers William R, Meyerson Matthew, Akslen Lars A, Salvesen Helga B

HER-2/neu expression is associated with high tumor cell proliferation and aggressive phenotype in a population based patient series of endometrial carcinomas.
Int J Oncol 2008 Feb;32(2):307-16.
PMID: 18202752

Engelsen I B, Mannelqvist M, Stefansson I M, Carter S L, Beroukhim R, Øyan A M, Otte A P, Kalland K H, Akslen L A, Salvesen H B
Low BMI-1 expression is associated with an activated BMI-1-driven signature, vascular invasion, and hormone receptor loss in endometrial carcinoma.
Br J Cancer 2008 May;98(10):1662-9. Epub 2008 mai 13
PMID: 18475299

Dutt Amit, Salvesen Helga B, Chen Tzu-Hsiu, Ramos Alex H, Onofrio Robert C, Hatton Charlie, Nicoletti Richard, Winckler Wendy, Grewal Rupinder, Hanna Megan, Wyhs Nicolas, Ziaugra Liuda, Richter Daniel J, Trovik Jone, Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Fennell Tim, Cibulskis Kristian, Zody Michael C, Akslen Lars A, Gabriel Stacey, Wong Kwok-Kin, Sellers William R, Meyerson Matthew, Greulich Heidi
Drug-sensitive FGFR2 mutations in endometrial carcinoma.
Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Jun;105(25):8713-7. Epub 2008 jun 13
PMID: 18552176

Engelsen Ingeborg B, Stefansson Ingunn M, Akslen Lars A, Salvesen Helga B
GATA3 expression in estrogen receptor alpha-negative endometrial carcinomas identifies aggressive tumors with high proliferation and poor patient survival.
Am J Obstet Gynecol 2008 Nov;199(5):543.e1-7. Epub 2008 jul 3
PMID: 18599012

Hoshida Yujin, Villanueva Augusto, Kobayashi Masahiro, Peix Judit, Chiang Derek Y, Camargo Amy, Gupta Supriya, Moore Jamie, Wrobel Matthew J, Lerner Jim, Reich Michael, Chan Jennifer A, Glickman Jonathan N, Ikeda Kenji, Hashimoto Masaji, Watanabe Goro, Daidone Maria G, Roayaie Sasan, Schwartz Myron, Thung Swan, Salvesen Helga B, Gabriel Stacey, Mazzaferro Vincenzo, Bruix Jordi, Friedman Scott L, Kumada Hiromitsu, Llovet Josep M, Golub Todd R
Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma.
N Engl J Med 2008 Nov;359(19):1995-2004. Epub 2008 okt 15
PMID: 18923165

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Ingeborg Bø Engelsen
Biologic and prognostic markers in endometrial carcinoma. A study with special focus on tumor markers in curettage specimens.
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Helga Salvesen

Forskningsprosjekt 911347

Cellular functions of a novel Golgi-bypass pathway: role in the transport of disease-related proteins

Prosjektansvarlig: **Jaakko Saraste** (jaakko.saraste@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Role of a novel pericentrosomal system in health and disease

Our results have revealed a novel compartmental & spatial organization of the secretory pathway by placing a central domain of the pre-Golgi intermediate compartment (IC) next to the endocytic recycling compartment (ERC) that converges around the centrosome. This provides an important basis to analyse the trafficking of disease-related proteins.

The secretory pathway distributes endoplasmic reticulum (ER)-derived biosynthetic products, including proteins, lipids and sterols, to the extracellular space, the plasma membrane (PM), or different compartments of the cellular endomembrane system. In addition to the classical ER-Golgi-PM pathway, there is emerging evidence for alternative routes to the PM that bypass the Golgi apparatus, a major center for post-synthetic processing of the transported molecules. The operation of these unconventional pathways may be coupled to various physiological conditions that involve extensive – and often rapid – PM growth, including cell polarization, migration, neurite outgrowth, phagocytosis and mitosis; however, their mechanisms remain currently poorly understood (Marie et al., 2008).

In contrast to prevailing views, our recent studies have shown that the intermediate compartment (IC) at the ER-Golgi boundary constitutes a stable membrane network, which maintains its dynamics under experimental or physiological conditions that lead to disassembly of the Golgi apparatus (Brefeldin A-treatment, cell division). As a result, we have obtained evidence for two alternative, bidirectional Golgi bypass pathways to the PM: i) a direct route from IC elements residing at the cell periphery that participates in biosynthetic cholesterol trafficking (Sannerud et al., 2006, Mol. Biol. Cell 17, pp. 1514-26), and ii) a route from centrosome-associated IC elements via the endosomal system (Marie et al., 2008, submitted). These results can explain how molecules can reach the cell surface in a Golgi-independent manner. Importantly, they have lead to the identification a previously unrecognized pericentrosomal membrane system (PMS) consisting of a pericentrosomal domain of the IC, termed the biosynthetic recycling compartment (BRC), juxtaposed to the previously identified endocytic recycling compartment (ERC).

We are currently employing various of molecular imaging techniques (confocal & electron microscopy, live cell imaging), in combination with biochemical methods, to investigate the structure and function of the novel PMS as a crossroads station in biosynthetic and endocytic trafficking, as well as its role in different physiological conditions, e.g. cell migration and division. This research project is highly relevant in terms of better understanding of cancer development, as well as common genetic diseases in humans. For example, unconventional secretory trafficking of extracellular matrix (ECM)-digesting enzymes, such as matrix metalloproteinases (MMPs) may be coupled to the formation of invadopodia that function in metastatic invasion of tumour cells. Moreover, non-classical Golgi-bypass pathways have been implicated in the trafficking of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and polycystin-2, ion channels that are linked to cystic fibrosis and polycystic kidney disease, respectively. Therefore, regarding current and future work, in addition to obtaining further information on the basic pathways and molecular mechanisms of the novel Golgi bypass routes, we are also interested to examine their role in the above mentioned disease states.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Sannerud Ragna, Marie Michaël, Hansen Bodil Berger, Saraste Jaakko
Use of polarized PC12 cells to monitor protein localization in the early biosynthetic pathway.
Methods Mol Biol 2008;457():253-65.
PMID: 19066033

Marie M, Sannerud R, Avsnes Dale H, Saraste J
Take the 'A' train: on fast tracks to the cell surface.
Cell Mol Life Sci 2008 Sep;65(18):2859-74.
PMID: 18726174

2 forskningspublikasjoner i 2008

M.Marie, H.A. Dale, R. Sannerud, J. Saraste
The function of the intermediate compartment in pre-Golgi trafficking involves its stable connection with the centrosome
Submitted for publication in 2008

J.Torsvik, B.B. Johansson, S.Johansson, J.Saraste, P.R. Njølstad, A.Molven
Pancreatic exocrine dysfunction in diabetes: functional characterisation of the carboxyl-ester lipase gene
Diabetologia 2008, vol. 51, pp. S123-124

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Michaël Marie
Functional organization of the early secretory pathway during the cell cycle
Disputert: Mai 2008
Hovedveileder: Jaakko Saraste

Forskningsprosjekt 911358

Susceptibility genes for schizophrenia and bipolar disorder: Translating functional genomics to clinical psychiatry

Prosjektansvarlig: **Vidar M Steen** (vidar.martin.steen@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Genforskning bedrer forståelsen av schizofreni

De psykiatriske sykdommene schizofreni og manisk-depressiv (bipolar) sinnslidelse utgjør et alvorlig helseproblem. Ved hjelp av en kombinasjon av genetisk laboratorieforskning og pasientundersøkelser, såkalt translasjonsforskning, har vi funnet nye virkningsmekanismer for antipsykotiske legemidler og påvist potensielle sårbarhetsgener

Schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse rammer hver for seg omkring en prosent av befolkningen. Medikamentell behandling vil hos et flertall av pasientene gi bedring av symptomene, med tilhørende økt funksjonsnivå og livskvalitet. De aktuelle antipsykotiske-, antidepressive- og stemningsstabiliserende medikamentene kan imidlertid gi alvorlige bivirkninger (bl.a. vektøkning), og mange pasienter opplever terapisvikt. Epidemiologiske studier har vist at arvelige faktorer har stor betydning for sykdomsrisikoen ved schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse, men vi har fortsatt mangelfull kunnskap om slike predisponerende genetiske faktorer. Vi har likeledes begrenset kjennskap til hvilke faktorer som bestemmer terapirespons og utvikling av bivirkninger ved medikamentell behandling.

I samarbeid med Bergen Mental Health Reseach Center (BMH-senteret), FUGE-plattformen Norsk Mikromatrisekonsortium (NMC) og andre samarbeidspartnere nasjonalt og internasjonalt har vi etablert psykiatrisk translasjonsforskning, der hovedmålet er å identifisere genetiske faktorer som er involvert i sykdomssårbarhet og terapirespons ved schizofreni og bipolar sinnslidelse, for å forbedre diagnostikk og behandling.

Et av delmålene har vært å kartlegge mekanismene for hvorfor mange antipsykotiske- og antidepressive legemidler kan føre til uttalt vektøkning, høyt fettnivå i blodet og risiko for diabetes og hjertekarsykdommer hos pasientene. Ved hjelp av ulike modellsystemer har vi påvist at en rekke av disse medikamenter ”skrur på” mange gener i kolesterol- og fettsyreproduksjonen. Denne feilstimuleringen, som styres av bestemte proteiner (SREBP-transkripsjonsfaktorer), kan føre til økt nivå av kolesterol og fettstoffer i cellene. Vi har bekreftet at dette også skjer hos pasienter som bruker det antipsykotiske legemiddelet olanzapin, målt som økt aktivitet av fettsyntesegener i blodcellene.

Ettersom noen av de medikamentene som er mest potente til å øke kolesterol- og fettproduksjonen i modellsystemene også tilsynelatende er mest effektive terapeutisk og gir størst vektøkning, har vi undersøkt om variasjon i de aktuelle SREBP-genene kan påvirke sykdomssårbarhet eller risiko for metabolske bivirkninger. I samarbeid med tyske og nordiske forskningsgrupper har vi funnet at pasienter med schizofreni som har bestemte medfødte forandringer i INSIG-2 genet i SREBP-systemet risikerer langt høyere vektøkning når de behandles med antipsykotika, mens varianter i både SREBP-1- og SREBP-2 genet gir økt risiko for schizofreni (begge studiene er publisert i 2008 i det anerkjente tidsskriftet Molecular Psychiatry).

Et annet sentralt delmål har vært å selektere nye grupper av potensielle sårbarhetsgener for schizofreni og bipolar sykdom, for eksempel relatert til den kognitive svikten som mange pasienter opplever. Basert på viten om at visse gener ”skrus på” i hjernesenteret hippocampus i forbindelse med hukommelsesprosesser, har vi identifisert nye genvarianter som ser ut til å ha en viktig betydning for svekket verbal hukommelse.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Fernø Johan, Vik-Mo Audun, Jassim Goran, Håvik Bjarte, Berge Kjetil, Skrede Silje, Gudbrandsen Oddrun, Waage Jo, Lunder Niclas, Mørk Sverre, Berge Rolf, Jørgensen Hugo, Steen Vidar
Acute clozapine exposure in vivo induces lipid accumulation and marked sequential changes in the expression of SREBP, PPAR, and LXR target genes in rat liver.
Psychopharmacology (Berl) 2008 Oct. Epub 2008 okt 30
PMID: 18989661

Le Hellard S, Mühleisen T W, Djurovic S, Fernø J, Ouriaghi Z, Mattheisen M, Vasilescu C, Raeder M B, Hansen T, Strohmaier J, Georgi A, Brockschmidt F F, Melle I, Nenadic I, Sauer H, Rietschel M, Nöthen M M, Werge T, Andreassen O A, Cichon S, Steen V M
Polymorphisms in SREBF1 and SREBF2, two antipsychotic-activated transcription factors controlling cellular lipogenesis, are associated with schizophrenia in German and Scandinavian samples.
Mol Psychiatry 2008 Oct. Epub 2008 okt 21
PMID: 18936756

Kähler Anna K, Djurovic Srdjan, Kulle Bettina, Jönsson Erik G, Agartz Ingrid, Hall Håkan, Opjordsmoen Stein, Jakobsen Klaus D, Hansen Thomas, Melle Ingrid, Werge Thomas, Steen Vidar M, Andreassen Ole A
Association analysis of schizophrenia on 18 genes involved in neuronal migration: MDGA1 as a new susceptibility gene.
Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2008 Oct;147B(7):1089-100.
PMID: 18384059

Vik-Mo Audun O, Birkenaes Astrid B, Fernø Johan, Jonsdottir Halldora, Andreassen Ole A, Steen Vidar M
Increased expression of lipid biosynthesis genes in peripheral blood cells of olanzapine-treated patients.
Int J Neuropsychopharmacol 2008 Aug;11(5):679-84. Epub 2008 feb 1
PMID: 18241359

Le Hellard S, Theisen F M, Haberhausen M, Raeder M B, Fernø J, Gebhardt S, Hinney A, Remschmidt H, Krieg J C, Mehler-Wex C, Nöthen M M, Hebebrand J, Steen V M
Association between the insulin-induced gene 2 (INSIG2) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophrenic patients: perturbation of SREBP-controlled lipogenesis in drug-related metabolic adverse effects?
Mol Psychiatry 2008 Jan. Epub 2008 jan 15
PMID: 18195716

Forskningsprosjekt 911116

Kvinnelige kjønnshormoner og astma / allergi

Prosjektansvarlig: **Cecilie Svanes** (cecilie.svanes@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Astma, allergi og hormonelle forhold hos kvinner

Astma og allergi øker i forekomst og medfører betydelige plager, høyt medisinforbruk og høyt sykefravær. Årsaksforholdene er kun delvis forstått, og betydningen av kvinnelige kjønnshormoner har vært uklar. Våre undersøkelser viser at uregelmessig menstruasjon, den menopausale transition og hormon behandling påvirker lungehelse betydelig.

Prosjektets målsetning og materiale

Vi undersøker hvordan astma og allergi varierer med naturlige og medikamentelle hormonelle forhold hos kvinner, slik som graviditet, menstruasjonssyklus, p-piller og hormon substitusjonsterapi (HRT), samt med aktuelle kjønnshormonnivåer. Vi beskriver også disse faktorenes variasjon i Europa. Gjennom samarbeid i en internasjonal forskergruppe med gynekologer, lungemedisinere og epidemiologer, arbeider vi med data fra to internasjonale EU-finansierte befolkningsundersøkelser, European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) og Respiratory Health in Northern Europe (RHINE), omfattende 27.000 menn og kvinner fra 29 senter i den vestlige verden.

Resultater fra 2008

Dr Francisco Gomez Real har i 2008 tatt doktorgraden på et prosjekt som omhandler hormonell status hos kvinner og betydning for astma, allergi og lungefunksjon. En artikkel viser hvordan risikoen for astma er høyere hos kvinner som bruker hormonsubstitusjon (HRT), men at dette kun gjelder hos dem som er slanke. Arbeidet antyder et samspill mellom kjønnshormoner og metabolske forhold i virkning på luftveiene. Doktorgradsarbeidet omfatter også to artikler som viser hvordan kvinner med uregelmessig menstruasjon har øket forekomst av astma og lavere lungefunksjon. Det fremgår at uregelmessig menstruasjon, overvekt og lav fysisk aktivitet alle er forbundet med mer astma og lavere lungefunksjon, uavhengig av hverandre; disse tre risikofaktorene er alle tre knyttet til ugunstig metabolsk profil og høyere insulinresistanse. En siste artikkel viser hvordan overgangsalderen kan være forbundet med mer astma og lavere lungefunksjon, særlig for slanke kvinner. Forskjellene i lungefunksjon mellom premenopausale og postmenopausale kvinner er betydelig. Alle artiklenehar vakt betydelig internasjonal oppmerksomhet og er publisert i internasjonale topptidsskrifter med svært høy impactfaktor.

Stipendiat på prosjektet, Dr Ferenc Macsali har i 2008 fått akseptert for publikasjon i topptidsskrift en artikkel som viser hvordan p-pillebruk er forbindet med astmarisiko. Arbeidet viser at for p-piller er virkningen på luftveiene avhengig av kroppsmasseindeks, for normalvektige og overvektige er p-piller forbundet med økning i astmarisiko.

Konklusjon

Da vi startet med dette feltet, var litteraturen om kvinnelige kjønnshormoner og astma uklar og full av motsetninger. I 2008 har vårt arbeid på dette feltet kulminert med en doktorgrad som viser betydningen av uregelmessig menstruasjon, den menopausale transition og hormon substitusjonsterapi for lungehelse, og hvordan disse hormonelle forhold virker sammen med metabolsk tilstand på luftveiene.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Real Francisco Gómez, Svanes Cecilie, Omenaas Ernst Reidar, Antò Josep Maria, Plana Estel, Jarvis Deborah, Janson Christer, Neukirch Françoise, Zemp Elisabeth, Dratva Julia, Wjst Matthias, Svanes Knut, Leynaert Bénédicte, Sunyer Jordi
Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition.
J Allergy Clin Immunol 2008 Jan;121(1):72-80.e3. Epub 2007 okt 29
PMID: 18028993

Svanes C, Dharmage S, Sunyer J, Zock J P, Norbäck D, Wjst M, Heinrich J, Jarvis D, de Marco R, Plana E, Villani S, Antó J M
Long-term reliability in reporting of childhood pets by adults interviewed twice, 9 years apart. Results from the European Community Respiratory Health Survey I and II.
Indoor Air 2008 Apr;18(2):84-92.
PMID: 18333988

Cerveri I, Corsico A G, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó J M, Künzli N, Janson C, Sunyer J, Jarvis D, Svanes C, Gislason T, Heinrich J, Schouten J P, Wjst M, Burney P, de Marco R
Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes.
Thorax 2008 Dec;63(12):1040-5. Epub 2008 mai 20
PMID: 18492741

Franklin Karl A, Janson Christer, Gíslason Thórarinn, Gulsvik Amund, Gunnbjörnsdottir Maria, Laerum Birger N, Lindberg Eva, Norrman Eva, Nyström Lennarth, Omenaas Ernst, Torén Kjell, Svanes Cecilie
Early life environment and snoring in adulthood.
Respir Res 2008;9():63. Epub 2008 aug 22
PMID: 18721453

Dharmage S C, Erbas B, Jarvis D, Wjst M, Raherison C, Norbäck D, Heinrich J, Sunyer J, Svanes C
Do childhood respiratory infections continue to influence adult respiratory morbidity?
Eur Respir J 2008 Nov. Epub 2008 nov 14
PMID: 19010990

Dratva Julia, Gómez Real Francisco, Schindler Christian, Ackermann-Liebrich Ursula, Gerbase Margaret, Probst-Hensch Nicole, Svanes Cecilie, Omenaas Ernst, Neukirch Françoise, Wjst Matthias, Morabia Alfredo, Jarvis Deborah, Leynaert Bénédicte, Zemp Elisabeth
Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies.
Menopause 2008 Nov. Epub 2008 nov 20
PMID: 19034049

2 doktorgrader er avlagt i 2008

Birger Norderud Lærum
Early life factors and risk for adult asthma and allergy
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Amund Gulsvik

Francisco Gomez Real
Hormonal status in women and asthma, allergy and lung function
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Ernst OMenaas

Forskningsprosjekt 911297

Voxel specific blind estimation of perfusion parameters in leaky caplllaries

Prosjektansvarlig: **Torfinn Taxt** (tmta@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Blind estimering av perfusjonsparametere i MR

En blind dekonvolusjonsalgoritme for estimering av perfusjonsparametrene i et vev har blitt utviklet. Algoritmen er statistisk basert. Validering på en gruppe av mus og av rotter med MR-opptak har gitt forbausende gode resultater. Parameterverdiene er som forventet, og det er liten variasjon mellom dyrene i en gruppe og mellom mus og rotte.

I perfusjonsanalyse i oppnår man regionale eller vokselspesifikke kvantitative mål av blodflow, transittid, blodvolum, ekstraksjonsfraksjon, permeabiltetsoverflateprodukt og ektravasalt, ekstracellulært væskevolum. Siden patologiske prosesser som dannelsen av ondartede svulster og akutte betennelsesprosesser oftest gir store forandringer i disse perfusjonsparametrene, kan målingen av dem i et vev brukes til å karakterisere vevet for diagnostiske formål eller måling av terapieffekt.

Denne muligheten har allerede i mange år blitt utnyttet eksperimentelt i klinikk og preklinisk. Imidlertid er tilgjengelige perfusjonsanalysemetoder beheftet med store estimeringsfeil og ustabilitet. En viktig grunn til dette er at den arterielle inputfunksjonen for kontrasten ideelt sett må måles i interessevevet for å unngå artifakter. Men, det er ikke mulig.

Dette prosjekt unngår problemet ovenfor ved å estimere både den arterielle inputfunksjonen og vevsresidualfunksjonen i interessevevet ved blind dekonvolusjon av den observerte kontrastfunksjonen fra vevet. I utgangspunktet virker dette umulig, men vi har gode teoretiske argumenter, simuleringer og dyreeksperimenter som underbygger at vi klarer det.

I 2008 ble algoritmen forbedret ved at all tilgjengelig aprioriinformasjon nå ble brukt modellbasert. I tillegg ble den underliggende statistiske modellen gjort fullt Bayesiansk, mens den tidligere bare var basert på likelihooddelen. Også et teoretisk stoppkriterium for den iterative algoritmen ble innført.

Validering på en gruppe av mus og av rotter har gitt forbausende gode resultater. Parameterverdiene er som forventet, og det er liten variasjon mellom dyrene i en gruppe og mellom mus og rotte. Resultatene indikerer at perfusjonsanalyse på dyr og mennesker med denne algoritmen vil kunne gjøres betydelig bedre enn i dag.

En artikkel om algoritmen og resultatene er under utarbeidelse.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Kvinnsland Yngve, Brekke Njål, Taxt Torfinn, Gruner Renate
Multispectral analysis of multimodal images.
Acta Oncol 2008 Aug. Epub 2008 aug 27
PMID: 18752080

Forskningsprosjekt 911210

Studie av biologiske effekter etter Stråleknivsbehandling av maligne hjernesvulster

Prosjektansvarlig: **Frits Thorsen og Per Øyvind Enger** (frits.thorsen@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Landsfunksjon: Strålekniv.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Strålekniven benytter heterogene dosefelt med høye doser til målvolumet med skarpt dosefall mot tilstøtende hjerne. Vi har gått igjennom våre resultater med denne behandlingen hos pasienter med ondartede hjernesvulster. Strålekniv virker som et like bra eller bedre alternativ enn reoperasjon ved gjenvekst av svulstrester.

Bergen har landsfunksjon for stråleknivsbehandling av intrakranielle lesjoner, og antall behandlede pasienter pr år har økt jevnt siden oppstart. Behandlingen er likevel kontroversiell, i og med at det foreligger få studier som evaluerer de kliniske resultatene med denne behandlingsformen. Eksperimentelle studier med gammabestråling er i liten grad utført slik at de biologiske effektene er bare delvis kartlagt.

Vi har tidligere vist at gammaknivestråling av vev fra ondartede humane hjernesvulster hemmer veksten, og at en i dyremodeller kan oppnå veksthemming med doser som i dag brukes rutinemessig for hjernemetastaser (dattersvulster som har spredd seg til hjernen fra en kreftsvulst et annet sted i kroppen).

Dette siste året av prosjektet har vi gått gjennom og analysert resultatene med ståleknivsbehandling av pasienter med lokale gjenvekster (residiv) av glioblastom, den mest ondartede primære hjernesvulsten. Når slike residiv påvises, er oftest forventet levetid kort, med liten effekt av ytterligere terapi, slik at mange pasienter i denne fasen ikke vil motta ytterligere behandling. Likevel er de fleste residiv lokaliserte, og kan derfor egne seg både for operasjon og stråleknivsbehandling. Vi har sammenlignet stråleknivsbehandling med kirurgi i behandling av disse pasientene og ser at pasienter behandlet i strålekniven lever lenger. Siden stråleknivsbehandlingen i tillegg er mindre invasiv, tyder dette på at dette kan være et behandlingsalternativ for pasienter med tumorresidiv av glioblastom

Forskningsprosjekt 911355

Utvikling av proteomikk biomarkører for tidlig diagnose av multippel sklerose

Prosjektansvarlig: **Rune J. Ulvik** (rune.ulvik@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Norge er et høyrisikoområde for multippel sklerose (MS). Kartlegging av forskjeller i proteinprofilen i ryggmargvæskeprøve fra pasienter med og uten MS ved hjelp av moderne proteomikk metode, har frembrakt biomarkørkandidater med potensiale for utvikling til nye tester som kan forbedre diagnostikk av denne alvorlige sykdommen.

Multippel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet. I internasjonalt perspektiv er Norge et høyrisikoområde for MS som særlig rammer unge voksne. Sykdommen har en langsom og snikende utvikling med et varierende forløp. Det kan ta flere år før symptomene er tydelige nok til å stille en sikker diagnose. Pasientene blir tiltagende invalidisert med reduksjon av naturlige fysiologiske funksjoner. Årsaken er for en stor del ukjent, men en antar at både genetiske forhold og ytre faktorer har betydning.

Det finnes ingen prøver i blod eller ryggmargsvæske som er spesifikke nok til å bidra til en tidlig diagnose. Utvikling av nye sykdomsspesifikke prøver er derfor nødvendig for å bedre diagnostikk og pasientbehandling.

Massespektrometri med sin ekstreme sensitivitet og nærmest 100 % spesifisitet for påvisning av molekyler, er i klinisk sammenheng en ny metode som kan gi mye mer detaljert informasjon enn tradisjonelle metoder av proteinsammensetningen (proteomet) i vev og kroppsvæsker. Proteomet i plasma og ryggmargsvæske består sannsynligvis av flere tusen proteiner. Massespektrometrisk analyse av en prøve genererer store og komplekse datamengder som krever avanserte, multivariate dataprogrammer for å tolke analyseresultatet. I tillegg kreves store og gode biobanker med pasientprøver. Biobanker, massespektrometri og bioinformatikk er viktige pilarer i fagområdet proteomikk.

Kvalitative og / eller kvantitative proteomendringer som er spesifikke for en sykdom, kalles biomarkører. I vårt prosjekt anvendes massespektrometri for å sammenligne proteinprofilen i ryggmargsvæske-prøver fra pasienter med og uten MS for å oppdage spesifikke forskjeller med potensiale til å utvikles til nye diagnostiske biomarkører. Forskningen følger 3 strategier for å undersøke de deler av proteomet hvor vi mener at det er størst mulighet for å finne sykdomsspesifikke endringer:

1) Analyse av peptider og proteiner med lav molekylvekt som lettere kan lekke ut i ryggmargsvæsken enn større molekyler.
2) Isolering og analyse av glykoproteiner som er viktige proteiner i immunologiske og inflammatoriske sykdommer. Her har vi utviklet egen metodikk.
3) Fjerning av proteiner som forekommer i høy konsentrasjon for å blottlegge og lettere kunne analysere proteiner som forekommer i lave og ultralave konsentrasjoner. I tillegg utføres et større utviklingsarbeid innen kjemometri / bioinformatikk med fokus på ”target projection” av massespektra for lettere å kunne identifisere spesifikke forskjeller som kan ha potensiale som nye biomarkører. Oppdagelsesfasen har fått frem flere interessante biomarkørkandidater. Neste fase blir å undersøke spesifisiteten av disse ved å undersøke et stort antall pasientprøver med og uten MS.

I 2008 er det etablert verdifullt samarbeid med fremragende utenlandske sentra innen proteomikk og MS. Postdoc Frode Berven har med støtte fra Helse Vest og NFR, hatt ett års forskningsopphold ved proteomikkplattformen, Broad Inst., MIT & Harvard, Boston, USA. PhD-student Ann K. Kroksveen har hatt forskningsopphold ved OncoProteomics lab.,VUmc, Amsterdam som er et senter for klinisk proteomikk og nevrodegenerative sykdommer som MS. Forskningsgruppen er deltager i et europeisk

nettverk for MS-forskning, og mottar prøver til analyse fra flere europeiske land. Nettverket har søkt om støtte fra EU, FP7. Kjemometrigruppen i prosjektet har arbeidet videre med utvikling av nye algoritmer for tolkning av massesepektra.

9 forskningspublikasjoner i 2008

Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Myhr K-M, Vedeler C, Arneberg R, Rajalahti T, Kvalheim OM, Ulvik RJ.
Biomarker discovery in cerebro spinal fluid of patients with multiple sclerosis.
NUBI-symposium 2008, June 12-13, Amsterdam, Nederland

Kroksveen AC, Berle M, Rajalahti T, Kvalheim OM, Arneberg R, Myhr KM, Vedeler C, Ulvik RJ, Berven FS
Evaluation of different molecular weight cut-off filters and pre-analytical factors for biomarker discovery in CSF
GOR Summit 2008. Proteomic sample preparation. 19.-20. May, 2008, Boston, USA

Berven FS.
Discovery of biomarkers in multiple sclerosis.
The NeuroUnit Biomarkers for Inflammation and Neurodegeneration (NUBIN) Symposium 2008, June 12-13, Amsterdam, Nederland

Rajalahti T.
Early diagnosis and biomarker discovery from mas spectral profiles: application to multiple sclerosis.
World congress on Treatment and Research in Multiple sclerosis, September 17 – 20, 2008, Montreal, Canada

Rajalahti T, Arneberg R, Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Myhr K-M, Vedeler CA, Ulvik RJ, Kvalheim OM.
Biomarker discovery from mass spectral profiles: A combined proteomics and multivariate analysis.
19th Helsinki Drug Research 2008, June 9-11, Helsinki, Finland. Eur. J.Pharmaceut Sci. 2008;34:S27

Kvalheim OM, Rajaahti T, Arneberg R, Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Myhr K-M, Vedeler CA, Ulvik RJ.
Spectral profiling and biomarker selection in metabolomics and proteomics-application to diabetes and multiple sclerosis
Workshop on recent progress in chemical fingerprint-bioactivity analysis techniques of Chinese medicine. Hong Kong 18.10.2008

Kvalheim OM, Rajaahti T, Arneberg R, Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Myhr K-M, Vedeler CA, Ulvik RJ.
Proteomikk, biomarkører og kjemometri.
Norsk Kjemometrisymposium, Voss 3.-5. mars 2008

Kvalheim OM, Rajalahti T, Arneberg R.
X-tended target projection (XTP) ? Comparison with orthogonal partiel least squares (OPLS) and PLS post-processing by similarity
J. Chemometrics (2008), doi:10.1002/chem. 1193, on line

Rajalahti T, Arneberg R, Berven FS, Myhr K-M, Ulvik RJ, Kvalheim OM.
Biomarker discovery in mass spectral profiles by means of selectivity ratio plot.
Chemometrics Intell.Lab.Syst. (2008), doi: 10.1016/j.chemolab.2008.08.004

Forskningsprosjekt 911223

Cancer thyreoideae - Molekylærbiologi og klinikk

Prosjektansvarlig: **Jan Erik Varhaug** (jan.erik.varhaug@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Prosjektet har tidligere originalt vist at det i skjoldbruskkjertelkreft finnes et proteinkompleks som ser ut til å ha betydning for celledød (apoptose) og cellenes følsomhet for cellegift. Komplekset, som er overuttrykt særlig i mer aggressive kreftsvulster, er et interessant nytt angrepspunkt med tanke på utvikling av krefthemmende medikamenter.

Prosjektet gjennomføres i et nært samarbeid mellom klinikk og basalfag (kirurgi og molekylærbiologi). Vi har tidligere funnet gener og genprodukter som er ulikt aktive i svulstvev og normalvev utenfor svulsten, og vi studerer nærmere den biologiske betydning av noen av disse forskjellene. Funn fra laboratoriet korreleres til svulsttype og sykdomsforløp. Målet er å skaffe ny kunnskap som kan brukes til å bedre diagnostikk og behandling.

Hovedinnsatsen i 2008 har vært konsentrert om oppfølgingsstudier av proteinkompleks, som ved N-terminal acetylering, kan forandre andre proteiners aktivitet. Komponenter i dette systemet ble originalt påvist i vårt prosjekt i papillære skjoldbruskkjertelkreftsvulster. Vi har vist at såkalte NATH-hARD kompleksene har betydning for cellevekst og celledød.

Den biologisk funksjon av NATH enzymene studeres nå i en rekke cellelinjer fra ulike typer skjoldbruskkjertelkreft. Ved hemming av NATH-hARD1 komplekset(med siRNA) reduseres cellevekst, og celledød (apoptose) øker. Cellene blir også mer følsomme for cellegift.

Arbeidet i 2008 avslørte også nye humane NATH kompleks(NatB og NatC) har signifikant betydning i regulering av cellevekst/ apoptose i cellekulturer. (Starheim et al. 2008).

Arbeidet i 2008, som er en direkte videreføring av arbeidsoppgaver i prosjektet i 2007, har i økende grad gitt holdepunkter for at de nye proteinkompleksene kan være et mulig mål for kjemoterapi. (C. Arnesen et al, Current Cancer Drug Targets, 2008).

Molekyler som skal hemme proteinkompleks av denne type, konstrueres av samarbeidspartnere ved University of South Carolina, og er nå under utprøving i cellekultur

Interessen for humane NATH enzymer og N-terminal acetylering tiltar internasjonalt og i mai 2007 og i sept. 2008 ble de første internasjonale NATH symposier arrangert av vår gruppe i Bergen.

I 2008 hadde prosjektet en postdoktorstipendiat fra Helse Vest (Thomas Arnesen), en PhD stipendiat fra Kreftforeningen; og (fra høsten) ny PhD stipendiat fra Universitetet i Bergen.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Starheim Kristian K, Arnesen Thomas, Gromyko Darina, Ryningen Anita, Varhaug Jan Erik, Lillehaug Johan R
Identification of the human N(alpha)-acetyltransferase complex B (hNatB): a complex important for cell-cycle progression.
Biochem J 2008 Oct;415(2):325-31.
PMID: 18570629

Arnesen Thomas, Thompson Paul R, Varhaug Jan Erik, Lillehaug Johan R
The protein acetyltransferase ARD1: a novel cancer drug target?
Curr Cancer Drug Targets 2008 Nov;8(7):545-53.
PMID: 18991565

Forskningsprosjekt 911304

Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer

Prosjektansvarlig: **Christian. A. Vedeler** (christian.vedeler@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer opptrer som fjerneffekt av kreft. Paraneoplastiske antistoffer er viktige i diagnostikk av paraneoplastisk sykdom og underliggende kreft

Vi har vist at 6 paraneoplastiske antistoffer er korrelert til ulike kreftformer. Videre har vi vist at paraneoplastiske nevrologiske sykdommer er knyttet til ulike paraneoplastiske antistoffer. Der er derfor viktig å screene pasient sera for alle kjente paraneoplastiske antistoffer ved mistanke om paraneoplastisk nevrologisk sykdom. Vi har vist at in vitro transkripsjons og translasjonsassay er mest senstiv for påvisning av slike antistoffer. Per i dag tilbys screening av 6 slike antistoffer ved NevroRevma laboratoriet ved HUS. Disse antistoffene kan kun påvises i ca 60 % av tilfellene med paraneoplastisk nevrologisk sykdom. Det er således viktig å lete etter nye antistoffer. Vi har vist at proteasom antistoffer kan påvises ved kreft, men også ved autoimmun sykdom. Vi har også vist at et nytt antistoff (anti-CRMP3) er korrelert til paraneoplastisk nevrologisk sykdom, og vi vil derfor undersøke forekomsten av dette antistoffet ved ulike kreftformer. Videre har vi påvist et nytt protein (CCDC104) som er relatert til et paraneoplastisk antigen (cdr2).

Vi karakteriserer nå funksjonen av dette proteinet. Vi karakteriserer også funksjonenen til det andre paraneoplastiske proteinet, cdr2, som er relatert til eggstokkreft og cerebellar degenerasjon. Vi har vist at det er en post-transkripsjonell regulering av dette proteinet, siden det kun kan påvises i Purkinjeceller og i kreftceller. Videre har vi i autopsistudier vist at det er tap av Purkinje celler ved paraneoplastisk cerebellar degenerasjon, men at det er mikrogliaktivering også i andre deler av hjernen. Dette kan forårsakes av frigjøring av andre autoantigener ved cerebellar degenerasjon. Studier av paraneoplastisk nevrologisk sykdom er viktig da det også kan kaste lys over andre autoimmune sykdommer som f.eks. multippel sklerose. Det er derfor nært samarbeid mellom disse forskningsgruppene ved Nevrologisk Forskningslaboratorium.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Thuy-Tien H, Haugen M, Aarseth J, Storstein A, Vedeler C A
Proteasome antibodies in patients with cancer or multiple sclerosis.
Scand J Immunol 2008 Apr;67(4):400-3. Epub 2008 feb 2
PMID: 18266796

Aarhus Mads, Bruland Ove, Bredholt Geir, Lybaek Helle, Husebye Eystein S, Krossnes Bård K, Vedeler Christian, Wester Knut, Lund-Johansen Morten, Knappskog Per M
Microarray analysis reveals down-regulation of the tumour suppressor gene WWOX and up-regulation of the oncogene TYMS in intracranial sporadic meningiomas.
J Neurooncol 2008 Jul;88(3):251-9. Epub 2008 mar 26
PMID: 18365142

Monstad Sissel E, Drivsholm Lars, Skeie Geir Olve, Aarseth Jan H, Vedeler Christian A
CRMP5 antibodies in patients with small-cell lung cancer or thymoma.
Cancer Immunol Immunother 2008 Feb;57(2):227-32. Epub 2007 jul 27
PMID: 17657489

Forskningsprosjekt 911219

Prevention and treatment of gastric cancer by bioactive fatty acids

Prosjektansvarlig: **Asgaut Viste** (asgaut.viste@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Duodenogastric reflux in rats causes adenocarcinoma in the stomach, without the use of carcinogens. In our rat model we induced duodenogastric reflux and combined this with bioactive fatty acids added to the food. Our hypothesis is that bioactive fatty acids might reduce the frequency of gastric cancer in rats.

Male Wistar rats weighing 250g were used in this experiment. From previous experiments we know that about 40 % of the animals will develop gastric carcinomas in one year when a duodeno-gastric reflux is created. We therefore operated 280 rats, which are given 5 different diets (40 animals in each group): 1) control diet, 2) High fat diet (HF) (30% saturated fat), 3) HF + TTA (0.15%), 4) HF + fish oil (5%), and 5) HF + fish oil + TTA. After 50 weeks the animals were sacrificed under general anesthesia. The stomach was removed, opened along the greater curvature and pinned flat onto a corkboard, examined for macroscopic tumor formation and embedded in 4 % formaldehyde for 48 hours. Samples from the stomach that contained the anastomosis was processed for paraffin wax embedding and sectioning and stained with haematoxylin and eosin. In addition we obtained tissue samples from fat tissues, liver, heart and kidney. Blood and urine samples were also be collected.

Light microscopy of haematoxylin and eosin stained tissue was performed. We found some macroscopic tumors, but these could not allways be verified as cancer. Light microscopy revealed adenocarcinomas in 11 cases, and lower than expected, whereas 58 cases showed adenomas.
To investigate these tumors further for changes in protein expression and antigens we selected different markers for immunohistochemestry straining. All cases were tumors were found with light microscopy, either andeoma or adenocarinoma were stained with COX2, P53, CAM5.2, PCNA, CK 14 and CK19. This work is under progress and will be finished mach 2009.

Forskningsprosjekt 911215

En etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger i Norge

Prosjektansvarlig: **Aina Basilier Vaage** (aina.b.vaage@lyse.net), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Etterundersøkelsen er den tredje studien av en gruppe flyktninger som kom til Norge i 1982. Studien omfatter denne gangen også flyktningenes ektefeller og barn født i Norge. Målet for studien er å finne mulige sammenhenger mellom traumer og tokulturell tilpasning i et togenerasjonsperspektiv.

Bakgrunn
De vietnamesiske flyktningene som kom til Norge i andre halvdel av 1970- og begynnelsen av 1980-tallet var en av de første større gruppene ikke-vestlige flyktninger som kom til Norge. Flyktninggrupper fra andre land enn Vietnam er i dag i fokus. Hvilken historie kan skrives om de vietnamesiske flyktningene i Norge, nå etter over 20 års bosetting? Hvordan går det med flyktningenes barn som er født i Norge? En gruppe vietnamesiske flyktninger ble intervjuet ved ankomst til Norge i 1982 og 3 år senere. Den aktuelle studien er en oppfølgingsstudie av flyktningene og deres barn. Det finnes få langtidsstudier som følger flyktninggrupper over tid. De studier som finnes er hovedsakelig foretatt når flyktningene har vært få år i det nye landet, og de viser litt motstridende resultater. Noen undersøkelser viser at det går gradvis bedre med flyktningene ettersom tiden går, mens andre studier viser at flyktningenes helse og tilpasning fortsetter å være dårlig. Vi har ikke funnet noen studier som ser på både flyktningene og deres ektefeller, samt barn født i eksil.

Problemstillinger
Problemstillingene er todelt, dels knyttet til de opprinnelige flyktningenes situasjon, dels til deres barns.

De opprinnelige flyktningene (første generasjon)
1. Hvordan er flyktningenes psykiske helse og sosiale tilpasning etter mer enn 20 år i Norge?
2. Har den psykiske helse forandret seg over tid, fra ankomst til i dag, og i tilfelle hvordan?
3. Finnes det faktorer ved ankomst som kan ha sammenheng med god psykisk helse, god sosial fungering og god livskvalitet etter 23 år?

Flyktningenes barn født i Norge (annen generasjon)
4. Hvordan er barnas psykiske helse, sosiale fungering og livskvalitet?
5. I hvilken grad finner man sammenheng mellom foreldrenes psykiske traumer, psykiske helse og tilpasning ved ankomst og barnas psykiske helse, sosiale fungering og livskvalitet nå?

Materiale og metode
Studien er en kombinasjon av spørreskjema- og intervjuundersøkelse. Den prosjektansvarlige har sammen med den vietnamesisk forskningsmedarbeider intervjuet 225 voksne og barn i over 80 vietnamesiske familier, på norsk eller vietnamesisk etter ønske. Fortolkningen av de innsamlede data og forståelsen av den kulturelle rammen for og innholdet i intervjusituasjonen drøftes i fellesskap med den vietnamesisk følgegruppen til prosjektet.

Resultater
Studien viser at det er en betydelig bedring i mental helse for den store gruppen av flyktninger etter 23 år i Norge, men ca 1/5 av flyktningene har store psykiske belastninger. Dette er langt høyere enn hva man finner i den norske befolkningen. Undersøkelsen av norskfødte barn av vietnamesiske flyktninger, derimot, viser at den selvrapporterte mentale helse er bedre enn hos norske barn av norske foreldre, og at det er lang flere enn norske barn som er i gruppen med lav risiko for å få mentale helseproblemer. Det er foretatt en sammenligning med barn og unge i Akershus fylke, der det ble laget en helseprofil for barn i 2002. Funnet av bedre mental helse kan ha sammenheng med kulturelle faktorer, noe som blir nærmere undersøkt og vil være et tema for den siste delen av arbeidet.

Forskningsprosjekt 911345

Vevskarakterisering ved betennelse og kreft med nye ultralydmetoder

Prosjektansvarlig: **Svein Ødegaard** (svein.odegaard@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Moderne ultralydteknologi kan karakterisere vevsforandringer ved ulike sykdommer. Det har til nå ikke lykkes noen bildeteknologi å pålitelig skille mellom kreftvev og mer godartede vevsforandringer som f.eks. betennelse. I dette prosjektet benyttes både utvendig og innvendig ultralyd for å lete etter kriterier som på sikt kan muliggjøre bedre vevsanalyse. Derved kan kanskje behovet for biopsier reduseres. Metodene vi nå benytter er bl.a. sonoelastografi og ultralydkontrast.

Bakgrunn
Det finnes i dag en rekke bildediagnostiske modaliteter som har forbedret medisinsk diagnostikk, for eksempel ultralyd, CT, MRI og PET. Alle metodene har sine fordeler og begrensninger. Felles for alle metodene er at de bare i begrenset grad kan si noe om vevets sammensetning, og ingen av dem kan så langt gi spesifikk informasjon om vevstype. Det er derfor fortsatt nødvendig å ta vevsprøver for å kunne stille en nøyaktig diagnose, noe som er en forutsetning for riktig behandling. Det har vært gjort flere forsøk på å finne ultralydmetoder som kan karakterisere vev, for eksempel sonoelastografi som sier noe om vevets hardhet. Denne metoden ser ut til å kunne, i en viss grad, skille ondartet vev fra annet vev. Teknikken er fortsatt under utprøvning. Også kontrastforsterket ultralyd har forbedret diagnostikken av enkelte ondartede vs. godartede svulster.

Prosjektet benytter både transabdominal (US) og endoskopisk ultrasonografi (EUS). Begge metoder baserer seg på samme ultrasonografiske bildeforståelse. EUS utføres ved at en ultralydtransducer føres inn i kroppens hulrom, noe som muliggjør mer detaljert avbildning av enkelte organer og sykdomstilstander. Ulike ultralydmodaliteter (Doppler, B-bilde i ulike varianter, elastografi, kontrast, etc) kan i varierende grad øke den diagnostiske spesifisitet og sensitivitet. Både US og EUS har vært benyttet ved Nasjonalt senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi i flere år. Høye ultralydfrekvenser har medført høyoppløselige bilder på detaljnivå. Moderne behandlingsformer har i de senere år også ført til såkalt ”minimal invasiv behandling” som baserer seg på små kirurgiske inngrep, ofte styrt av ultralyd. Ved EUS kan man eksempelvis skille svulstinnvekst i de enkelte vegglag i fordøyelseskanalen. Dersom en svulst ultrasonografisk kan avgrenses i forhold til veggens anatomiske lag, vil dette kunne få stor betydning for behandlingsvalg og suksess.

Problemer som dette prosjektet forsøker å løse
Det er ikke mulig å ultrasonografisk skille betennelse fra ondartet vev. Dette medfører bl.a. at en svulst kan feilbedømmes i forhold til funn ved kirurgi og patologisk anatomisk vurdering. I noen tilfelle kan man ved endoskopi, ultralyd og vevsprøver ikke avklare om en lesjon ”bare” inneholder betennelse eller om det foreligger områder med ondartet vev (magesår, forstørrede lymfeknuter, svulstområder i bukspyttkjertelen ved kronisk pankreatitt og lignende).

I 2008 ble det publisert to større internasjonale artikler fra dette prosjektet om henholdsvis bruk av ultralyd ved Crohn's sykdom (K. Nylund et al.) og betydningen av tekniske innstillinger på ultralydmaskinen av elastografimodulen for bedre tolkning av elastografibildene ved bedømmelse av kreftsvulster (RF Havre et al.). Havre har også utført en større undersøkelse av EUS-sonoelastografi hos pasienter med svulster i fordøyelseskanalen. Dette arbeidet har vært presentert på EUS-møtet 2008 i USA, og artikkelen er under utarbeidelse for internasjonal publisering. Elastografiundersøkelse av lever ved kirurgi og av svulster i endetarm utføres i samarbeid med kirurger (Jo Waage og Gunnar Baatrup). Videre arbeides det med kontrastundersøkelser av ondartet og godartet vev. Bildeanalysene sammenlignes med evt. operasjonsfunn, histologi og andre bildeanalyser. Programmet tar altså sikte på å finne en ultralydmetode som bedre kan skille ondartet vev fra betennelsesforandringer enn de metoder vi har i dag.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Nylund Kim, Leh Sabine, Immervoll Heike, Matre Knut, Skarstein Arne, Hausken Trygve, Gilja Odd Helge, Birger Nesje Lars, Ødegaard Svein
Crohn's disease: Comparison of in vitro ultrasonographic images and histology.
Scand J Gastroenterol 2008;43(6):719-26.
PMID: 18569990

Havre Roald Flesland, Elde Erlend, Gilja Odd Helge, Odegaard Svein, Eide Geir Egil, Matre Knut, Nesje Lars Birger
Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations.
Ultrasound Med Biol 2008 Oct;34(10):1638-50. Epub 2008 jun 4
PMID: 18524458

2 forskningspublikasjoner i 2008

Havre F, Ødegaard S, Gilja OH, Nesje LB
EUS elastography of tumours of the upper GI-tract
Abstrakt, EUS 2008, San Francisco

Elde E
Sonoelastografi
Særoppgave UIB

Forskningsprosjekt 911346

A double-blind, placebo-controlled multicentre trial of memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies

Prosjektansvarlig: **Dag Årsland** (daa@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Memantine for Lewy body dementia: A multicentre RCT

Dette er en klinikerinitiert, uavhengig legemiddelundersøkelse av en betydelig pasientgruppe der det for de fleste ikke finnes godkjent behandling. Målsettingen er å undersøke effekt og sikkerhet av memantin for pasienter med demens med Lewylegemer og Parkinsons sykdom med demens.

Det finnes i dag ingen godkjent behandling av pasienter med demens med Lewylegemer, en stor pasientgruppe med rask demensutvikling, stort forbruk av helsetjenester, og betydelig redusert funksjon og livskvalitet. Det finnes heller ingen placebo-kontrollerte undersøkelser med memantin i denne pasientgruppen.

Målsettingen basert på styrkeberegninger var å inkludere 74 pasienter. Rekruttering og inklusjon av forsøkspersoner har tatt noe lengre tid enn beregnet, men er nå avsluttet etter at av totalt 132 screenede kandidater 76 forsøkspersoner er blitt randomisert. Disse pasientene er fordelt på to sentre i England (King's College London og North Essex), ett i Malmø og ett i Stavanger. Inklusjon av nye kandidater ble avsluttet høsten 2008. Behandlingstiden er 24 uker, og de aller fleste deltakere har gjennomført studien. Det gjenstår noen få deltakere i London, og siste deltaker vil gjennomføre den avsluttende undersøkelse i slutten av februar. Det primære effektmål er global klinisk forandring i forhold til situasjonen ved studiestart, der de mange ulike symptomområdene tas hensyn til, det vil si kognisjon, parkinsonisme, våkenhet, og psykiatriske symptomer som apati og synshallusinasjoner. Sekundære effektmål er standardiserte symptomskalaer av spesifikke kognitive funksjoner, samt livskvalitet og daglig funksjonsevne. Datainnsamlingen er da avsluttet og databasen vil bli renset og lukket. Dette arbeidet vil ha topp prioritet fra februar og utover, og analysene vil foregå våren 2009. Artikkelskriving vil skje fra sommeren 2009. I den forbindelse vil det gjennomføres flere møter i studieledelsen, og det planlegges å presentere resultatene på en større internasjonal kongress i 2009, ev 2010. Prosjektet beregnes avsluttet i 2009.

Forskningsprosjekt 911390

Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinsons sykdom

Prosjektansvarlig: **Dag Årsland** (daarsland@gmail.com), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Biomarkører ved demens og Parkinsons sykdom

Formålet med prosjektet er å etablere nye metoder for diagnostikk og prognose for pasienter med demens og Parkinsons sykdom. Hovedfokus er mot spinalvæske, men også genetikk og billeddiagnostikk er inkludert.

Kunnskap om biomarkører for differensialdiagnose ved demens og prognose for Parkinsons sykdom vil umiddelbart kunne omsettes til klinisk relevant informasjon for en stor gruppe eldre pasienter, og vil kunne bidra til utvikling av nye medikamenter til denne pasientgruppen.

Prosjektet er basert på to longitudinelle kliniske studier på Vestlandet: ParkVest og DemVest, som fokuserer på pasienter med henholdsvis Parkinsons sykdom og ulike demenssykdommer. Fra disse studiene er det samlet inn spinalvæske fra 120 ubehandlede pasienter med Parkinsons sykdom og 50 pasienter med mild demens fra første undersøkelse. Pasientene fra studiene er nå i gang med sin 3 års oppfølging og det vil da bli samlet inn ny spinalvæske til videre bruk i dette prosjektet. Det gjennomføres et omfattende og standardisert kliniske undersøkelsesprogram ved årlige kontroller.

Det er foretatt analyser på materialet fra baseline, inkludert Alzheimermarkører som abeta 1-40 og 1-42, total tau og fosforylisert tau. Foreløpig er en artikkel publisert, og ytterligere to artikler er innlevert. Vi har tro på funn som viser sammenheng mellom kognitive funksjon, særlig oppmerksomhet og eksekutiv fungering, og redusert abeta 1-42 vil vekke internasjonal interesse. I tillegg arbeides det med å etablere teknikker for å måle alpha-synuclein; både med Western blotting og ELISA. I tillegg er det gjennomført gentyping av APOE polymorfismer. Det er planlagt flere ytterligere analyser både av blod og spinalvæske. Det er etablert samarbeid med ledende internasjonale grupper som er en vesentlig suksessfaktor for disse prosjektene. De neste artikler vil omhandle forholdet mellom spinalvæskemarkører og klinisk progresjon i de ulike diagnostiske grupperinger. I tillegg vil resultatene fra MRI undersøkelser bli klare i det kommende året.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Skogseth Ragnhild, Mulugeta Ezra, Jones Emma, Ballard Clive, Rongve Arvid, Nore Sabine, Alves Guido, Aarsland Dag
Neuropsychiatric correlates of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease.
Dement Geriatr Cogn Disord 2008;25(6):559-63. Epub 2008 jun 9
PMID: 18536520

Korttidsprosjekt 911331

Svangerskapsutfall som prediktor for mental helse og fertilitet- ein klinisk relevant studie på data fra Medisinsk fødselsregister og Den norske mor og barn-undersøkelsen

Prosjektansvarlig: **Eva Biringer** (eva.biringer@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Svangerskapsutkomme og mental helse

Kopling av informasjon om mental helse frå deltakarane i Den norske mor og barn-undersøkelsen med data frå Medisinsk fødselsregister vil gi unike muligheter for å studere samanhangar mellom svangerskapsutkomme og mental helse.

I vår del av verda har medisinske framsteg og betra svangerskapsomsorg har ført til ein stor reduksjon i komplikasjonar rundt svangerskap og fødsel, spontanabort og dødfødslar. Likevel endar omtrent ti prosent av alle svangerskap med spontanabort og omtrent seks promille med dødfødsel. Omtrent tre prosent av alle barn blir fødde med større misdanningar.

Det er normalt at mødre og fedre sørger etter tap av ufødd barn. Nokre studier har vist at kvinner som har opplevd dødfødsel har meir angst og depresjon enn andre kvinner i påfølgande svangerskap. Per i dag er det likevel mange forhold omkring dette temaet som bør kartleggast meir.

Dette prosjektet er basert på ei planlagt kopling mellom data frå Den norske mor og barn-undersøkelsen (styrt frå Folkehelseinstituttet) og Medisinsk fødselsregister. Studien kjem til å fokusere på omtrent 32 000 norske svangerskap. Målet med prosjektet er å finne mentale, helsemessige og sosiale faktorar som heng saman med auka risiko for mentale plager hos foreldre i etterkant av uønska svangerskapsutfall og å kva faktorar som beskyttar mot langvarige psykiske etterverknader. Vidare er planen å undersøke om det å ha mentale helseplager i seg sjølv er forbunde med endra risiko for uønskte hendingar under svangerskap eller fødsel.

Resultata frå den planlagde studien vil kunne vere til nytte for helsesøstre, jordmødre og lækjarar som er ansvarlege for gravide og fødande. Resultata kan og komme til nytte for helsemyndighetene i deira planlegging av det norske svangerskapsomsorgstilbodet og for kvinner og menn som slit med psykiske plager etter uønskte hendingar rundt det å få barn.

Prosjektet er planlagt og vert oppstarta så snart datafil (koplingsfil) frå Den norske mor og barn-undersøkelsen og Medisinsk fødselsregister er klar.

Korttidsprosjekt 911420

Jernstatus hos blodgivere i Norge

Prosjektansvarlig: **Tor Hervig** (tor.hervig@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Blodgivning belaster givernes jernstatus. Rutinemessig bruk av jerntilskudd er problematisk fordi genforandringer som fører til økt jernopptak er vanlig blant nordmenn. Forskningsprosjektet analyserer forholdet mellom blodgivning og jerntilskudd med vekt på å påvise effekter av de ulike genvariantene.

”Jernstatus hos blodgivere i Norge” er et doktorgradsprosjekt for cand. scient. Anne Røsvik ved Høgskolen i Ålesund. Lønnskostnader dekkes av hennes arbeidsgiver, og driftsmidler utenom den aktuelle bevilgning fra Helse Vest har kommet fra Helse Midt RHF. Lønnsmidlene hennes for 2008 er ikke tatt med i rapporteringen av finansieringskilder (2008) fordi hun har hatt en ”sabbatsperiode”.

2008 har vært et godt arbeidsår i prosjektet. Artikkel 1, der jernstatus hos nye blodgivere i periodene 1993-1997 og 2005-2006 er sammenlignet, ble publisert elektronisk (e-pub ahead of print) i Vox Sanguinis i november, men siden den skriftlige versjonen kom i januar 2009 (og ble registrert i PubMed med denne versjonen), er publikasjonen ikke tatt med i rapporteringsskjemaet.

Artikkel 2, som er en randomisert studie om effekt av jerntilskudd hos blodgivere som gir regelmessig, er akseptert for publikasjon i Transfusion and Apheresis Science.

I artikkel 3 beskrives i detalj effekten av blodgivning på jernmetabolismen første uken etter donasjon, og også her er deltakerne randomisert til å motta/ikke motta jerntilskudd. I denne artikkelen kommer variasjoner i HFE-genet, som regulerer jernopptaket inn som en ny variabel. Dette viktige momentet kunne bare gjennomføres fordi prosjektet fikk støtte fra Helse Vest. Etter ønske fra Avdeling for Medisinsk genetikk, Haukeland universitetssykehus ble DNA-ekstraksjon og genotyping utført ved HUNT-senteret. Artikkelen er nesten ferdig, og innsending til Vox Sanguinis planlegges medio februar 2009.

Den siste artikkelen i doktorgradsprosjektet dreier seg om bruk av personer med diagnosen hemokromatose som blodgivere. I tillegg til rent deskriptive forhold, ser vi også her på effekten av de ulike variantene i HFE-genet. Alle data er samlet inn, og skrivearbeidet har startet. Målsetningen er å sende artikkelen inn i løpet av april 2009.

1 forskningspublikasjon i 2008

Røsvik A, Wentzel-Larsen T, Hervig T
The effect of blood donation on haemoglobin concentration
ISBT Word Congress, Macao, June 2008

Korttidsprosjekt 911423

Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MR imaging

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Hørselshallusinasjoner ved schizofreni oppstår grunnet patologi i bakre øvre venstre tinninglapp som kan skylles genetisk feilprogrammering

Prosjektet er tilleggsprosjekt til prosjekt # 911101 i samarbeid med UiTø. Prosjektet ser på nevronale og kognitive faktorer bak hørselshallusinasjoner ("å høre stemmer") hos pasienter med schizofreni. Vår hypotese er at hørselshallusinasjoner er språkperseptuelle fenomener som oppstår gjennom spontan nevronal aktivering i de reseptive språksentra i venstre tinninglapp. Med hjelp av dikotisk lytting og fMRI teknikk får pasientene presentert enkle språklyder (isolerte stavelser) som de skal gjengi, samtidlig som fMRI bilder blir tatt av hjernen. Pasienter som hører stemmer har svekket funksjon til persepsjon av eksterne språklyder, som sammenfaller med redusert nevronal aktivering i språkområder i hjernen. Resultatene kan derfor tyde på at nevronene i disse områdene er "refraktære" hos pasienter som opplever hyppige hørselshallusinasjoner, og at det bidrar til avskjerming fra omverden under hallusinasjoner. I det aktuelle prosjekt har vi samarbeidet med forskere ved Universitetet i Tromsø for å undersøke betydningen av ulike emosjonelle komponenter i stemmene. En hypotese er at kommanderende (omnipotente) og negative (malevolente) stemmer har et unikt nevronalt aktiveringsmønster sammenlignet med positive (benevolente) og ikke-kommanderende stemmer. Forskere ved Universitetet i Tromsø har et prosjekt der de analyserer innhold i stemmene via dybdeintervjuer. hensikten er at vi kjører et mindre utvalg av deres pasienter i fMRI skanner i Bergen for å sammenligne nevronal aktivering for negative og positive stemmer. Under høsten 2008 ble den første pasienten fra Tromsø fløyet ned til Bergen for fMRI undersøkelse. Resultatene kan bidra til bedret diagnostikk og på sikt også bedret behandling.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Jørgensen Hugo A, Lundervold Arvid, Lund Anders, Green Michael F, Rund Bjørn
Left hemisphere lateralisation of auditory hallucinations in schizophrenia: a dichotic listening study.
Cognit Neuropsychiatry 2008 Mar;13(2):166-79.
PMID: 18302028

Westerhausen René, Hugdahl Kenneth
The corpus callosum in dichotic listening studies of hemispheric asymmetry: a review of clinical and experimental evidence.
Neurosci Biobehav Rev 2008 Jul;32(5):1044-54. Epub 2008 apr 26
PMID: 18499255

Westerhausen René, Moosmann Matthias, Alho Kimmo, Medvedev Svyatoslav, Hämäläinen Heikki, Hugdahl Kenneth
Top-down and bottom-up interaction: manipulating the dichotic listening ear advantage.
Brain Res 2008 Nov. Epub 2008 nov 11
PMID: 19028471

2 forskningspublikasjoner i 2008

Hugdahl, K., Løberg, E-M, Jørgensen, H., Specht, K., Steen, V.M., Wageningen, H. Jørgensen, H.A.
Auditory hallucinations in schizophrenia: the role of cognitive, brain structural and genetic disturbances in the left temporal
Frontiers in Human Neuroscience, 1:6. doi:10.3389/neuro.09/006

Hugdahl K Korsnes M Specht K
Funksjonell magnetresonansavbildning (fMRI) av hjernen; prinsipper og klinisk anvendelse.
Tidsskrift for norsk psykologforening, 45, 1089- 1097, 2008

Korttidsprosjekt 911425

Vekststudien i Bergen - Faktorer som påvirker utvikling av høyde og vekt hos barn og unge

Prosjektansvarlig: **Petur B. Juliusson** (petur.juliusson@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

I denne studien tilknyttet Vekststudien i Bergen, ønsket vi å identifisere faktorer som påvirker lengdevekst- og vektutviklingen til norske barn.

Målinger fra 8299 barn ligger i den anthropometriske databasen til Vekststudien i Bergen. I august 2006 ble det sendt spørreskjema ut til foresatte til 7472 barn inkludert i Vekststudien i Bergen. I januar 2007 ble det sendt ut purring til de som ikke hadde svart etter første utsendelse. Omtrent 67 % av spørreskjemaene ble besvart. Data fra spørreskjemaer ble registrert med SPSS data entry våren og sommeren 2008. Disse ble videre flettet sammen med den anthropometriske databasen. Ila høsten 2008 har dataene vært renset og første analysene utført.

Spørreskjemaet inkluderer spørsmål om sosiodemografiske forhold, svangeskap og fødsel, barnets helsetilstand, matvaner, aktivitetsnivå (livsstilsfaktorer).

3 forskningspublikasjoner i 2008

Juliusson PB, Roelants M, Eide GE, Waaler PE, Bjerknes R.
Comparison of new Norwegian growth curves with excisting national charts and the WHO growth standards.
Hormone Research 2008;70(suppl 1):88.

Juliusson PB, Roelants M, Eide GE, Moster D, Juul A, Waaler PE, Hauspie R, Bjerknes R.
Nye vekstkurver for norske barn i alderen 0-19 år.
Norsk Barnelegemøte, Fredriksstad, 30. mai 2008.

Juliusson PB, Bjerknes R.
Sekulære trender i vekt hos barn og unge.
Pediatrisk Endokrinologi 2008;22:16-24.

Korttidsprosjekt 911332

Bergen psykoseprosjekt

Prosjektansvarlig: **Hugo Jørgensen** (hugo.jorgensen@psyk.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Hørselshallusinasjoner er et plagsomt symptom hos pasienter med schizofreni. Med billeddannende teknikker er hjernefunksjoner involvert i hørselshallusinasjoner undersøkt. I tillegg er det gjort undersøkelse av den medisinske behandling for psykoser og hvilke innflytelse denne har på hormonelle og metabolske forhold.

Hørselshallusinasjoner er blant de mest vanlige symptomer ved schizofreni. Med hjelp av dikotisk lytting og billeddannende teknikker (MRI, fMRI) har vi undersøkt pasienter med og uten hørselshallusinasjoner. Pasienter med hyppige hørselshallusinasjoner viser ikke den normale asymmetri ved dikotisk lytting. Samtidig viser MRI tegn på patologi i venstre temporalregion. Det antas at hørselshallusinasjoner er uttrykk for mistolkninger av stimuli med utgangspunkt i venstre temporalregion spesielt i området rundt sulcus Sylvii. Det synes også å være en sammenheng mellom tilstedeværelsen av hørselshallusinasjoner og vrangforestillinger. Det arbeides nå videre med den hypotese at patologien i venstre temporalregion kan ha sammenheng med glutamaterg aktivitet.

Farmakologisk behandling av psykoser, herunder schizofreni, er under diskusjon og prosjektet har utarbeidet en systematisk oversikt over virkningene av nyere medikamenter med tanke på førstevalget av medikament. I denne oversikten var det imidlertid ingen som klart skilte seg positivt ut og det arbeides videre med en klinisk studie hvor de aktuelle preparater sammenlignes. Utskillelse av hormonet prolaktin påvirkes i større eller mindre grad av antipsykotika og dette kan gi anledning til bivirkninger. I prosjektet er det gjort studier som viser at også et moderne medikamentregime medfører prolaktinstigning hos en betydelig andel av pasientene, særlig hos kvinner. Med tanke på at forhøyet prolaktin mistenkes for å gi osteoporose, er dette bekymringsfullt. En annen vesentlig bivirkning ved medikamentell psykosebehandling er vektstigning og endringer i fettstoffskiftet. Prosjektet har vært involvert i en studie hvor en finner at et medikament med vektøkning som bivirkning påvirker genekspresjonen med påfølgende endringer i lipid biosyntesen.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Fernø Johan, Vik-Mo Audun, Jassim Goran, Håvik Bjarte, Berge Kjetil, Skrede Silje, Gudbrandsen Oddrun, Waage Jo, Lunder Niclas, Mørk Sverre, Berge Rolf, Jørgensen Hugo, Steen Vidar
Acute clozapine exposure in vivo induces lipid accumulation and marked sequential changes in the expression of SREBP, PPAR, and LXR target genes in rat liver.
Psychopharmacology (Berl) 2008 Oct. Epub 2008 okt 30
PMID: 18989661

Johnsen Erik, Kroken Rune A, Abaza Mirsad, Olberg Henning, Jørgensen Hugo A
Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey.
J Clin Psychopharmacol 2008 Dec;28(6):686-90.
PMID: 19011438

Johnsen Erik, Jørgensen Hugo A
Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials.
BMC Psychiatry 2008;8():31. Epub 2008 apr 25
PMID: 18439263

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Jørgensen Hugo A, Lundervold Arvid, Lund Anders, Green Michael F, Rund Bjørn
Left hemisphere lateralisation of auditory hallucinations in schizophrenia: a dichotic listening study.
Cognit Neuropsychiatry 2008 Mar;13(2):166-79.
PMID: 18302028

Korttidsprosjekt 911334

Psoriasis og somatostatin - Karakterisering av somatostatin-holdige dendritiske celler og deres relasjon til apoptotiske mononucleære celler

Prosjektansvarlig: **Jan A Marcusson** (jan.anders.marcusson@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Psoriasis och somatostatin

Somatostatin ær en intressant neuropeptid med immunhæmmande egenskaper. Vi vill undersøka denna peptid i normal och psoriasishud før att belysa deras eventuella roll i patogenesen och tillhelingen av denna sjukdom.

Psoriasis ær en hudsjukdom som drabbar ca 2-4% av en Skandinavisk befolkning. Hela huden kan engageras i sjukdomsprocessen førutom hårsæckarna. Det ær ytterst sællan man ser hårtap vid psoriasis. Under de senaste åren har det framkommit mer och mer att genetiska faktorer spelar roll. Det rør sig om en huvudgen som sitter på kromosom nr 6 sannolikt kopplad till HLA-C regionen. Men andra gener tros också spela roll i interaktion med miljøfaktorer. I tidigare arbeten har vi sett att vid behandling av psoriasis med Peptid T eller med clobetasol och calcipotriol ger en reduktion av antalet somatostatin positiva dendritiska celler i huden. Vi har før 10 år sedan førsøkt karaktærisera dessa celler men misslyckades beroende på att vi då inte hade de rætta reagenserna. Eftersom vi har grund till att tro att somatostatin innehållande celler i dermis kan påverka tillhelingen av psoriasis har vi fokuserat vår forskningsaktivitet på dessa celler.
Fram till nu har 2 arbeten utkristalliserat sig.

1) Vi har visat att somatotstatininnehållande nervtråder førekommer i større omfattning i psoriasis hud jæmført med normal hud från psoriatiker och friska førsøkspersoner. Detta fysiska samband med CNS och huden kan førklara varfør psykiska faktorer i vissa fall kan førsvåra tillhelingen. Vi vet inte om dessa økade antal nervtrådar har en betydelse i patogenesen førutom det som redan næmnts eller om de utgør sk "by-stander" fenomen. Andra markører før perifera nerver visar samma kvantitativa førhållande i de givna situationerna. Dessa fynd har presenterats som ett uppskatt føredrag i Norska Dermatologiska Sællskapet i førbindelse med årsmøtet i Tromsø 2008.

2) Næsta del av projektet kommer att innefatta en karaktærisering av vilka celltyper som innehåller somatostatin. Vi kommer att fokusera på de dendritiska cellerna och specifika markører før dessa. Vi kommer æven att inkludera markører før mast celler. Dessa celler ær ju kænda før att innhålla flera potenta mediatorer och andra arbeten har visat att Mast cellerna førekommer i større antal vid psoriasis. Denna del av arbetet kommer att utføras under en 5 veckors period under våren, i samband med att Thomas Hellvig har forskningsledigt.

Vi hoppas att insatsen kommer att belønas i form av 2 artiklar

Korttidsprosjekt 911416

Biological screen for novel, clinically active peptides in the treatment of cancer

Prosjektansvarlig: **Janice Nigro** (janice.nigro@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

The overall goal of the project is to design a high-throughput screening system for small molecules that will affect the p53 pathway in cells from the central nervous system. Since p53 has been implicated in cell death pathways in both cancer and neurodegeneration, molecules that both increase and decrease p53 activity are sought after.

Several goals have been addressed over the year for this project: 1. to design in a lenti-virus a reporter construct that responds to p53 function; 2. to infect various cell types with this construct and assess function; 3. to screen for effective compounds from different molecular libraries to demonstrate utility of the assay.

Aim 1: A commercially available construct was introduced into a human glioma cell line, U87, that contains wild type p53. This construct contains a GFP reporter gene under the control of a synthetic p53 binding sequence that represents the most commonly occurring bases at each position of the canonical binding sequence. The idea is to detect changes in fluorescence in response to p53 activity. We have shown response to regulators of p53, nutlin-3 and etoposide, both by Western blot and a high-throughput screen to detect fluorescence on a 96-well plate assay.

Problems: One of the problems we have encountered is that the construct has background that is read by the plate reader. This is problematic where p53 activity increases because we need a way to associate increase in fluorescence with cell number. To overcome this first problem, we have designed a new construct that encompasses a p53-binding site from its normal genomic milieu. This construct has also been placed into U87 cells. It has a lower background activity so that when p53 is activated, increases in fluorescence are quite clear on the microplate reader (Victor3; Perkin Elmer, California, USA). Although we tend to prefer the new construct for drug screens focused on cancer, the commercial construct can be used to identify agents that decrease p53 activity that would subsequently be applicable to neurodegenerative disease states.

A second problem encountered is that normal medium (10% DMEM) also yields a high level of fluorescence that interferes with signal emanating from the cells. We are addressing this problem in two ways. Firstly, we are using a custom made medium that no longer contains the fluorescing agent (Biological Industries, Israel). In this medium, we have been able to measure unobstructed fluorescence directly from the cells. Secondly, we have tested an alternative system to collect fluorescence data. Imaging equipment (BD Pathway 855 High-Content Bioimager; BD Biosciences, California, USA) is available in the Institutt for biomedisin precisely for high throughput screening. Preliminary results suggest that this would be the preferred method of screening because we can obtain imaging on live cells in addition to fluorescence data.

Aim 2: The second major goal was to test function of these constructs in different cell types. The U87 cells are an established cell line in culture that will serve well as a preliminary screen. However we are mostly interested in how cells direct from patient tumor material will respond to compounds screened and whether normal cell types will be affected also. Therefore, we have put the construct into primary glioma cells from a patient tumor as well as a population of normal fibroblasts. By the plate reader assay, the construct responds efficiently in both of these cell types as well.

Aim 3: The third goal is to test molecular libraries for compounds that will affect p53. We have had access to a collection of natural product extracts. We have been generously allowed to screen 12 samples purely to demonstrate proof of principle. None of them appears to activate p53 transcriptional properties. However, the screening method with the bioimager works and can be scaled up to screen libraries of our choice.

Finally, an additional reagent has been developed in this time period. Once we have some putative p53 inducing compounds, we would like to test them for specificity to the p53 pathway. To test the requirement for p53 function, we will investigate how the same cells respond where p53 has been knocked out. We have put an RNAi construct against p53 into U87 cells in order to do this. We have shown by western blot and functional tests that these cells are now without p53 function.

Our focus now is to streamline this process, to use the constructs to identify p53 positive human tumors, and to use molecular libraries to probe its function in an effort to identify new therapeutic reagents.

Korttidsprosjekt 911424

Midler til gjennomføring av avansert søvnmåling i kliniske behandlingsstudier

Prosjektansvarlig: **Inger Hilde Nordhus** (inger.nordhus@psykp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Ved Det psykologiske fakultet pågår flere prosjekter med fokus på behandlingsmodeller ved somatiske lidelser og helseproblemer. Disse er rettet mot barn, voksne og eldre. Tre av disse prosjektene inngår i den aktuelle søknaden, der måling av søvn står sentralt. Målgruppene er barn med fedme, eldre med kroniske smerter og voksne med KOLS. Felles for alle tre prosjektene er bruk av avansert søvnregistrering gjennom objektive og subjektive målemetoder.

Med bakgrunn i tre avgrensede behandlingsprosjekter søkte vi midler til å gjennomføre objektiv og subjektiv måling av søvn innenfor den aktuelle søknaden. Søvnmåling anvendes her for å (1) karakterisere målgruppene, (2) registrere eventuelle sammenhenger mellom søvn og andre helsefaktorer og som (3) utfallsmål ved behandling. De objektive søvnmålingene gjøres gjennom ambulatorisk søvnregistrering, dvs., polysomnografi (PSG). Gjennom PSG får vi et flerspektret bilde av søvn/eventuelle søvnlidelser. Dette er imidlertid arbeids- og driftskrevende målinger, som umulig kan dekkes av stipendiatenes egne driftsmidler. I tillegg kommer kurs- og opplæring av laboranter, samt tolkning og rapportskriving. Bevilgningen fra Helse Vest har derfor vært en klar forutsetning for det arbeidet som til nå er gjennomført innenfor søvnlaboratoriet.

Alle tre prosjektene er innvilget stipendmidler gjennom Helse Vest og har tilknytning til avdelinger/sentre ved Haukeland Universitetssykehus (HUS). Det psykologiske fakultet, UiB står for prosjektledelse og veiledning, i tillegg til søvnregistreringsutstyr fra eget laboratorium.

De tre prosjektene er:
1) Fedme hos barn – I dette prosjektet har man gjennomført en psykologisk behandlingsstudie parallelt med søvnmålinger gjennom objektive mål og subjektive mål. Kandidaten har nettopp påbegynt utskriving, der første arbeid omhandler forholdet mellom kroppsvekt og søvnlengde. Samarbeidspartere er: Barneklinikken, HUS og Avdeling for klinisk ernæring, HUS.

2) Kroniske smerter hos eldre – I dette prosjektet er også behandlingsstudien gjennomført, og kandidaten har levert tre arbeider til publisering. Ett av arbeidene har særlig fokus på sammenhenger mellom subjektiv/objektiv søvn og smerter før og etter endt behandling. Samarbeidspartnere er: Smerteklinikken, Kirurgisk serviceklinikk, HUS.

3) Søvnkarakteristika og kognitiv funksjon hos pasienter med KOLS – I dette prosjektet forelå en avsluttet behandlingsstudie fra kandidaten med vekt på komorbid angst og depresjon. Hensikten med den aktuelle studien er å foreta en omfattende søvnmåling og registrering av kognitiv funksjon hos en gruppe KOLS-pasienter som er registrert med KOLS ved en lungepoliklinikk (HUS). Studien pågår over en 2-årsperiode og avsluttes i 2009. Den inngår som et delarbeid i det aktuelle doktorgradsprosjektet. Samarbeidspartnere er: Lungeavdelingen, HUS og Nasjonalt Kompetansesenter for søvnsykdommer, HUS.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Lunde Linn-Heidi, Nordhus Inger Hilde, Pallesen Ståle, Bell Rae Frances
[Elderly patients with chronic pain]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Aug;128(16):1841-2.
PMID: 18787596

2 forskningspublikasjoner i 2008

Danielsen YS, Pallesen S, Stormark KM
The relationship between sleep duration and body mass index in Norwegian Children (age 10-12).
International Journal of Obesity, 32, 1, 912.

Hynninen M, Nordhus IH, Pallesen S
Anxiety, depression and sleep disturbances in patients with chronic respiratory illness
XXIX International Congress of Psychology 2008, Berlin

Korttidsprosjekt 911421

The role of vitamin D in shaping population-specific occurrence of multiple sclerosis

Prosjektansvarlig: **Maura Pugliatti** (maura.pugliatti@isf.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

The Project focused on outlining a common methodology and designing a postal questionnaire to assess the past vitamin D status through diet, supplements and sunlight exposure in Norway and Sardinia, Italy. Two pilot studies ensured cross-culturally acceptability, user friendliness, and feasibility to complete for MS patients and healthy subjects.

The Project is nested within a broader research focus regarding the design of a multicenter international case-control study on selected environmental risk factors for MS, that Dr. M. Pugliatti (Project PI and post-doc at UiB) is co-coordinating with Prof. T. Riise (Dept. of Public Health and Primary Health Care, UiB), Prof. K-M Myhr (MS National Competence Centre, Haukeland University Hospital, Bergen) and Prof. C. Wolfson (McGill University, Montreal, Canada). The study has received ethical approval in Italy and Norway (REK Vest, Norway 11259/2008; Comitato Etico A.S.L. n. 1, Sassari, Italy, Prot. N. 598/L/2007).

The international case-control study, the largest ever conducted in MS, will be launched in 2009 and will include over 4000 MS-patients and 16000 healthy subjects. Data on past exposures are collected using a standardized self administered postal questionnaire.

The proposal was focused on outlining the methodology and designing instruments to assess and compare the vitamin D status through past exposure between two different epidemiological settings (Norway and Sardinia, insular Italy) and same methodological approach.

Comparable questions on vitamin D intake through diet, use of supplements and sunlight exposure during childhood and adolescence have been designed for the Norwegian and Italian/Sardinian population with nutritionists' consultancy. They were edited in English first, and translated into Norwegian and Italian. Particular focus was given on the past consumption of fish (amount and frequency), milk and dairy products, water, and vitamin supplements. To assess past sun exposure questions that had already been shown to have good test-retest reliability and had been validated by others [van der Mei et al, 2003; van der Mei et al, 2006; Kampman et al, 2007] were selected.
Two pilot studies to ensure a user friendly, easy to understand and easy to complete questionnaire were conducted. In March 2008 we pre-tested the questionnaire on Sardinian and Norwegian MS patients and healthy subjects. Scores of 1 were reported by over 53% for recalled diet and over 70% for sun exposure. Neither sex nor subject group was found to be related to the level of understanding/difficulty. The questionnaire proved to be cross-culturally acceptable and feasible to complete to the same degree in MS patients and healthy subjects, and an appropriate tool for assessing the association between MS risk and past environmental exposure in large international case-control studies. The results were presented at the meeting of the 2008 World Committee for Treatment and Research in MS (WCTRIMS).

Based on these results, the questionnaire was modified, professionally printed (Bording AS) and a second pilot test was performed in November 2008. The questions were found generally easy to understand and to answer (score 1). For all modified items the mean scores were lower compared to the previous pilot study. Internal validation of selected items using the pilot data was done. The skin colour measured by ticking off on a printed colour scale showed a good correlation with responses to questions on tanning reaction to sun exposure within the participating areas. The correlation between current body shape and reported actual weight was highly consistent. The results will be submitted to the 2009 American Committee for Treatment and Research in MS (ACTRIMS).

A test-retest reliability assessment of the latest revised version is ongoing (January 2009).

With the financial contribution of Helse Vest, two workshops took place in 2008, aimed at finalizing the questionnaire: one in Alghero, Italy (April 4-5), and one in Venice, Italy (December 12-13).

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Pugliatti M, Harbo H F, Holmøy T, Kampman M T, Myhr K-M, Riise T, Wolfson C
Environmental risk factors in multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand Suppl 2008;188():34-40.
PMID: 18439219

3 forskningspublikasjoner i 2008

Pugliatti M, Casetta I, Cossu P, DeGennaro R, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, Kampman TM, Landtblom A-M, Lauer K, Myhr K-M, Pekmezovic T, Riise T, Wolfson C.
International case-control study on risk factors for multiple sclerosis (MS): pilot testing the questionnaire.
ACTRIMS, Atlanta, USA, 30 May 2009) (submitted).

Pugliatti M, Casetta I, Cossu P, DeGennaro R, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, Kampman TM, Landtblom A-M, Lauer K, Myhr K-M, Pekmezovic T, Riise T, Wolfson C.
Acceptability and cross-cultural feasibility of a self-administered questionnaire on past exposure to putative environmental ris
Mult Scler 2008;14:S196 (WCTRIMS, Montreal, Canada, 17-20 Sept. 2008)

Pugliatti M, Casetta I, Cossu P, DeGennaro R, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, Kampman TM, Landtblom A-M, Lauer K, Myhr K-M, Pekmezovic T, Riise T, Wolfson C.
An international case control study of risk factors for multiple sclerosis.
Mult Scler 2008;14:S197 (WCTRIMS, Montreal, Canada, 17-20 Sept. 2008)

Korttidsprosjekt 911426

Imaging guided treatment of adhesive small bowel obstruction

Prosjektansvarlig: **Sumit Roy** (skroy@online.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Sammenvoksninger mellom organer i bukhulen er svært vanlig etter mageoperasjoner, og ikke så sjelden fører til passasjehindring i tynntarm. Siden det finnes ingen fullgod behandling for den nevnte komplikasjonen, er prosjektets mål å utforske en alternativ terapeutisk tilnærming.

Sammenvoksninger mellom organer i bukhulen (intraperitoneal adheranse) er uunngåelige etter mageoperasjoner. Selv de enkleste kirurgiske inngrepene på magen er etterfulgt av adheransedannelse. Dette senefølget av kirurgi har betydelig konsekvens for pasienter, fordi i over 25 % av tilfeller er tynntarm affisert. Sammenvoksning mellom tynntarmslynger og tilgrensende tarmslynger eller et organ eller bukkvegg kan føre til forsnevring av tarmslyngene, og påfølgende hindring i passasje av føde (ileus). I dag er adheranser den hyppigste årsaken for tynntarmileus i Europa og Nord Amerika. Risiko for å utvikle denne komplikasjonen er ikke kortlevd heller. En stor studie fra Haukeland Universitetssjukehus har vist at symptomer på tynntarmileus oppstår så lenge som 10 år etter operasjon hos en tredjedel av pasienter. Tross dens høy hyppighet, finnes det imidlertid ingen tilfredsstillende behandling for adheransebetinget tynntarmileus. Kirurgisk fjerning av adheranser eller "adhesioslyse", er langt fra optimal, fordi selve inngrepet, som forventet, fører til dannelse av nye adherenser. Dessuten er gjentatte adhesiolyser forbundet med høy risiko for komplikasjoner.

Mangel på en fullgod behandlingsstrategi for pasienter med adheransebetinget ileus understreker behovet for ny terapeutisk tilnærming. Prosjektets hovedmål er derfor å utforske om ikke-kirurgisk ("perkutan") billedveiledet behandling kan være et gunstig alternativ. Ved å unngå åpning av bukhulen, og påfølgende skade på bukhinne, vil et billedveiledet, perkutant inngrep minimere fersk adheransedannelse, og dermed sannsynlig hindre tilbakekomst av ileus. Siden tynntarmen er nesten ukjent territorium å regne når det gjelder perkutan behandling, er en serie studier planlagt, som vil innledes med dyreforsøk. Den første studien vil ta fatt på utvikling av en perkutan teknikk for å legge inn et kateter i tynntarmen ("enterostomi") og lukke åpningen i tarmen etter kateteret er fjernet. Spørsmålene som studien tar sikte å svare på er: (a) Kan en enterostomi enkelt anlegges og lukkes perkutant? (b) Påviker en perkutant lukket enterostomi tarmveggens fysiske egenskaper? En dyremodell av akutt ileus skal brukes til studien. Forsøksprotokoll har blitt godkjent av Forsøksdyrutvalget, og forsøkene skal etter revidert plan gjennomføres i løpet av 2009.

Korttidsprosjekt 911427

Diagnosis and immunopathology of extrapulmonary tuberculosis

Prosjektansvarlig: **Lisbet Sviland** (lsvi@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Vi har et etablert samarbeid med Armauer Hansen Research Institute (AHRI) i Etiopia og fokuserer på å utbedre diagnostiske metoder i pasienter med klinisk mistanke om ekstrapulmonær tuberkulose . Et materiale på 175 lymfeknuter vil bli undersøkt immunhistologisk med et antistoff mot MPT64 som er spesifikk for M. tuberkulose komplekset.

Tuberkulose er et stort globalt helseproblem med 8 millioner nye infeksjoner hvert år og 3 millioner dødsfall. Selv om tuberkulose primært betraktes som en lungesykdom kan den affisere alle organer i kroppen og lymfeknuter er den vanligste formen for ekstrapulmonær tuberkulose (EPTB). I utviklingsland er EPTB hovedsakelig en klinisk diagnose, men har lav spesifisitet. Diagnosen kan bekreftes ved bruk av Ziehl Neelsen farging for syre faste staver eller dyrkning, men begge disse metodene er lite sensitive i de fleste tilfeller av EPTB. PCR analyser er sensitive, men dyre i bruk. Vi har nylig påvist at immunfarging med et antistoff til MPT64 har en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 90 % og 82.9 % i studier på ekstrapulmonær tuberkulose fra pasienter i Norge, Tanzania og India. MPT64 er et sekretorisk antigen som er spesifikk for M.tuberkulose komplekset og vil derfor ikke være positiv i adenitt som er forårsaket av atypiske mycobakterier. Disse resultatene er svært lovende.

Som en del av et doktorgradsarbeid i Etiopia har vi nå samlet inn 175 lymfeknuter fra pasienter med ekstrapulmonær tuberkulose og disse vil bli analysert med MPT64 for å evaluere antistoffet i en større godt dokumentert pasientgruppe med påvist EPTB. Histologiske snitt vil bli skåret fra alle lymfeknutene og farget immunohistokjemisk med et MPT64 antiserum. Snittene er allerede farget med Ziehl Neelsen for syre faste staver og PCR analyser er blitt gjort og vil bli brukt som ”the gold standard” for evaluering av MPT64. Dette er et samarbeidsprosjekt med AHRI, Addis Ababa, Etiopia, Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen.

Prosjektet er blitt noe forsinket på grunn av problemer med rekruttering av teknisk personale i Etiopia, men dette er nå avklart og en patolog fra AHRI skal komme til Bergen våren 2009 for å lære immunhistokjemisk fargeteknikk og i samarbeid med avdeling for patologi ved Haukeland Universitetssykehus, seksjon for patologi og seksjon for mikrobiologi og immunologi, Gades Institutt og Senter for Internasjonal Helse ved UiB evaluere MPT64 som diagnostisk markør i et større studie fra pasienter med ekstrapulmonær tuberkulose i Etiopia.

Immunfarging med MPT64 er en enkel undersøkelse som kan utføres på histologiske snitt i et rutinelaboratorium og kan få stor betydning i å forbedre diagnostikken av tuberkulose både i resursfattige land og i den vestlige verden.

Korttidsprosjekt 911428

Brystkreft, Apolipoprotein D og andre prognostiske faktorer

Prosjektansvarlig: **Jon Arne Søreide** (jon.soreide@kir.uib.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Brystkreft hos kvinner – ny kunnskap om prognostiske faktorer

Lang oppfølgningstid og nye analysemetoder framskaffer ny relevant kunnskap om brystkreftprognose og behandlingsvalg.

Brystkreft er den hyppigste kreftsykdom hos kvinner i den vestlige del av verden. Prognostiske og prediktive faktorer (eks.: svulstens størrelse, spredning til lymfeknuter i armhulen og svulstens hormonfølsomhet) benyttes for å tilpasse behandlingen til den enkelte pasient best mulig. Hormonfølsomme svulster kan hemmes med ulike anti-østrogene medikamenter, bl.a. tamoxifen. I dette arbeidet har vi fokusert på om bestemmelse av Apolipoprotein D(ApoD) og Androgen receptor(AR) innholdet i brystkreftceller kan gi nyttig prognostisk informasjon hos kvinner med operabel brystkreftssykdom. Pasienter behandlet i Rogaland og Hordaland er inkludert, og oppfølgingstiden er lang (opptil 22 år).

Apolipoprotein D (ApoD) er et glycoprotein i lipocalin gruppen. Proteinet beskytter trolig stressutsatte celler, inklusive kreftceller. I tillegg kan ApoD binde tamoxifen. Vi har observert at pasienter over 70 år med kreftspredning til lymfeknuter i armhulen, og som ikke har ApoD i svulsten, har en signifikant bedre prognose enn de med ApoD positive svulster.

I vår pasientpopulasjon var flere postmenopausale brystkreftpasienter med hormonfølsomme svulster og spredning til lymfeknuter i armhulen inkludert i en randomisert studie om effekt av tilleggsbehandling med tamoxifen etter operasjonen. Man observerte ingen forskjell i sykdomstilbakefall eller overlevelse hos disse pasientene relatert til tamoxifenbehandling, hvis de hadde en ApoD positiv svulst. Proteiner som binder tamoxifen lokalt i kreftcellene ser ut til å spille en rolle for den kliniske effekten dette medikamentet har.

Androgen reseptorer (AR) finnes både i cytoplasma og i cellekjernen. AR er følsom for mannlige kjønnshormoner og virker hemmende på kreftceller — motsatt av østrogeners virkning på østrogen reseptor. Våre studier viser at AR uttrykkes svært heterogent i brystkjertelsvulster i motsetning til østrogen reseptor. Kun når AR var uttrykt i kreftcellenes cytoplasma fant vi at AR bestemmelse ga uavhengig prognostisk tilleggsinformasjon om en bedre overlevelse hos pasienter under 55 år. Flere studier trengs for å kunne forstå hvordan denne observasjonen best kan anvendes hos disse pasientene.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Søiland Håvard, Janssen Emiel, Kørner Hartwig, Varhaug Jan, Skaland Ivar, Gudlaugsson Einar, Baak Jan, Søreide Jon
Apolipoprotein D predicts adverse outcome in women >/=70 years with operable breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 2008 Mar. Epub 2008 mar 11
PMID: 18330697

Søiland Håvard, Skaland Ivar, Janssen Emiel A M, Gudlaugsson Einar, Körner Hartwig, Varhaug Jan Erik, Søreide Jon Arne, Baak Jan P A
Comparison of apolipoprotein D determination methods in breast cancer.
Anticancer Res 2008 Mar-Apr;28(2B):1151-60.
PMID: 18505051

Søiland Håvard, Skaland Ivar, van Diermen Bianca, Janssen Emiel A M, Körner Hartwig, Varhaug Jan Erik, Søreide Jon Arne, Baak Jan P A
Androgen receptor determination in breast cancer: a comparison of the dextran-coated charcoal method and quantitative immunohistochemical analysis.
Appl Immunohistochem Mol Morphol 2008;16(4):362-70.
PMID: 18528280

Søiland Håvard, Kørner Hartwig, Skaland Ivar, Janssen Emiel A M, Gudlaugsson Einar, Varhaug Jan Erik, Baak Jan P A, Søreide Jon Arne
Prognostic relevance of androgen receptor detection in operable breast cancer.
J Surg Oncol 2008;98(7):551-8.
PMID: 18937259

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Håvard Søiland
Apolipoprotein D and androgen receptor in operable breast cancer : determination methods and aspects of prognostication
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Jon Arne Søreide

Korttidsprosjekt 911418

The role of Annexin A2 in tumourigenesis and angiogenesis

Prosjektansvarlig: **Anni Vedeler** (Anni.Vedeler@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Proteinet Annexin A2 og stabile deler av dette proteinet tilsatt et cellekultursystem, som er i stand til å mimikere blodkarsdannelse i kroppen, fører til at disse blodkarene ikke kan dannes. Denne effekten er spesifikk og skyldes mest sannsynlig at det konkurrerer med endotelcellenes eget Annexin A2 for binding til angiogenesestimulerende faktorer.

For å utvikle nye målrettete behandlinger av forskjellige kreftformer er det viktig å forstå selve mekanismene i cellen som gjør at den utvikler seg til en kreftcelle. Tidlig i overgangen fra en normal celle til en kreftcelle blir det produsert større mengder av Annexin A2 i mange kreftformer, oftest korrelert med en dårlig prognose. Dette proteinet er til stede både inne i cellen og på yttersiden av visse celletyper som bl.a. endotelceller som er med å danne blodårer. Annexin A2 er oppregulert i krefttyper slik som human hepatocellulær carcinoma, bukspyttkjertel adenocarcinoma, glioma, tarm carcinoma, akutt promyelocytic leukemi og lymfoma.

For at en tumor skal vokse seg stor må den ha næring via blodforsyning. Dannelse av nye blodkar er nøye regulert og dannes bare dersom det er et netto overskudd av faktorer (angiogenesestimulerende) som stimulerer denne nydannelsen. Disse faktorene er det ønskelig å hemme i en kreftbehandling. Vi har gjort forsøk som virker svært lovende på en kultur av to typer humane cellelinjer. Den ene cellelinjen består av endotelceller som er i stand til å danne et blodkarlignende system på den andre celletypen som består av glatte muskelceller. Vi viste først at Annexin A2 tilsatt i cellemediet er i stand til å hemme dannelsen av dette systemet. Deretter har vi identifisert hvilken del av proteinet som hemmer blodkarsdannelse når det er tilsatt i cellekulturen. Vi har i tillegg vist at et protein med omtrent samme egenskaper ikke har noen effekt i dette cellesystemet. Dette viser at effekten er spesifikk.

Effekten er doseavhengig og like dramatisk som for det syntetiske angiogenese hemmende middelet PTK787. Til forskjell fra dette stoffet er Annexin A2 og deler av dette proteinet biologiske molekyler som mest sannsynlig ikke vil gi like mange bivirkninger. Normalt er cellens eget Annexin A2 involvert i å danne blodkar slik at det Annexin A2 som er tilsatt i mediet mest sannsynlig konkurrerer om de samme faktorer og sørger for at det ikke blir dannet nye blodkar. I tillegg har vi data som viser at behandling med antistoffer mot Annexin A2 som sitter på yttercellen av endotelcellene også hemmer dannelsen av blodkar i cellesystemet vårt. Dette viser at Annexin A2 spiller en sentral rolle i dannelsen av et vaskulært nettverk og at det fungerer i det signalnettverket på endocellen som reagerer på ytre stimuli som i neste omgang setter i gang prosesser for å danne blodkar. Disse funnene danner grunnlag for en mulighet at Annexin A2 eller deler av dette proteinet kan brukes terapeutisk i kreftbehandling.

1 forskningspublikasjon i 2008

Aase Raddum
The Role of Annexin A2 in Angiogenesis
Mastergradsoppgave i Farmasi

Korttidsprosjekt 911422

Etterkontroll av pasienter som har fått kognitiv terapi for hypokondri ved Hypokonderklinikken, Haraldsplass Diakonale Sykehus fra 1997 til 2007

Prosjektansvarlig: **Ingvard Wilhelmsen** (Ingvard.Wilhelmsen@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Vi har i 2008 samlet inn data fra og telefonintervjuet pasientene. Plotting av data har startet, men er ikke ferdig, og bearbeiding og publisering er derfor ikke påbegynt i 2008.

Hypokondri er en angstlidelse som medfører stort lidelsespress for pasienten og er dyrt for helsevesenet pga mange unødvendige utredninger og undersøkelser. Ved Haraldsplass Diakonale Sykehus har vi fra 1995 drevet en liten Hypokonderklinikk som en seksjon ved Medisinsk Poliklinikk. Ca. 100 pasienter årlig har fått behandling, som har vært samtalebehandling (kognitiv terapi). Behandlingstiden har gått ned fra 16 timer i 1996 til 5 timer i 2007. Denne studien omfatter 56 pasienter som fikk behandling i 1997-99 og ca. 100 pasienter som fikk behandling fra 2005-2007. Studien undersøker langtidseffekten av terapien og er en sammenligning av effekten av 16 og 5 timers behandling.

Vi har i 2008 stort sett vært fokusert på datainnsamling. Det var opp til 10 år siden den første gruppen pasienter hadde avsluttet sin terapi og det tok tid å lokalisere og kontakte dem. Stud. med. Hele Kristiansen og stud. med. Kari Elise Veddegjærde har skrevet til og telefonintervjuet pasientene, til sammen ca. 150 personer. På grunn av den lang tiden siden terapiavslutning for den første gruppen pasienter har det tatt ekstra lang tid å få inn dataene, og plottingen ble derfor noe utsatt i forhold til planen vi hadde lagt. Dataplottingen startet i slutten av året. Vi har foreløpig kun brukt ca. halvparten av de kr. 50.000,- som var bevilget. Det vil bli søkt om at restbeløpet på ca. kr. 25.000,- blir overført til 2009. Siden bearbeiding av data og publisering ikke kan skje før dataene er ferdig innsamlet og plottet har det ikke blitt publisert artikler fra prosjektet i 2008.

Korttidsprosjekt 911417

Ungdomsstudien i Stavanger

Prosjektansvarlig: **Knut Øymar** (oykn@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Ungdomsstudien er en langtidsoppfølging av barn født etter svangerskap med svangerskapsforgiftning, der undersøkelse opp til 13 års alder kan bidra til å avklare årsaksforhold mellom hendelser tidligere i livet og senere sykdom.

Ungdomsstudien er en oppfølgingsstudie av alle barn født etter svangerskap med svangerskapsforgiftning (preeclampsi) i Rogaland i årene 1993,1994 og 1995. Epidemiologiske studier har vist at fødselsvekt har stor betydning for senere utvikling av hjerte-karsykdommer. Andre undersøkelser har også vist at svangerskapsforgiftning har betydning for senere risiko for flere kreft-former, særlig brystkreft og testikkelkreft. Man vet i dag ingenting om de biologiske forklaringene på disse sammenhengene. Ved å samle data fra fødsel og følge barna frem til puberteten håper man å øke forståelsen av sammenhenger mellom svangerskap, fødselsvekt og senere helseforhold. Til sammen dreier det seg om ca 350 barn i preeclampsigruppen og for hver av disse 2 kontroller født etter normale svangerskap. Det finnes data fra svangerskap, fødsel og analyser fra barnets blod fra fødsel (navlestrengsblod). Barna og deres mødre er innkalt til undersøkelse 2 ganger med 2 års mellomrom ved 11 og13 års alder. Ved hjelp av spørreskjema og undersøkelse er det samlet data vedr ernæring i småbarnsalder, aktivitetsnivå (ved spørreskjema og ved at barna bruker skritt-teller), måling av kroppsstørrelse, pubertetsutvikling, blodtrykk, lungefunksjon og allergi. Samtidig er det tatt blodprøver til senere analyser. Ved å samle data ved en viss alder- vil man kunne beskrive forskjeller mellom barn født etter svangerskap med preeclampsi og andre barn. I l a 2008 er alle barna som har sagt ja til videre deltakelse undersøkt, og vi har en komplett samling av data- til sammen flere hundre variabler på hver deltaker. Databasen vil kunne danne utgangspunkt for flere analyser- som antas å kunne gi svar på mange hittil ukjente forhold når det gjelder konsekvenser av svangerskapsforgiftning. Siden gruppen er så stor vil analysene også kunne danne grunnlag for analyser av andre sammenhenger mellom forhold i svangerskap og fødsel og senere faktorer som har konsekvens for helse. Studien er unik i at det dreier seg om svangerskap (obstetrikk), fostermedisin (perinatalmedisin), barnemedisin, hjerte-kar-medisin, lungemedisin og kreftmedisin. Prosjektet er et samarbeid mellom klinisk og laboratoriemessig ekspertise ved Stavanger Universitetssjukehus, epidemiologisk ekspertise ved NTNU og NIH (USA) samt epidemiologisk og onkologisk ekspertise ved M D Anderson (Houston).

Ved den siste oppfølgingen er det i tillegg inkludert en rekke variabler knyttet til lungefunksjon, og forekomst av allergi er i ferd med å analyseres i blodprøver. Sammen med tidligere data fra fødsel og første oppfølging vil dette kunne bidra til data vedrørende årsakssammenheng for utvikling av astma og allergi. Dette er spesielt knyttet til utvikling av fedme og betydningen det har for nevnte tilstander.

I løpet av 2008 er datainnsamlingen fullført, og bearbeiding av data, analysering av blodprøver etc er startet. Samtidig er det arbeidet med publikasjoner som beskriver vekst og utvikling av barna frem til 11 års alder. Det er en Phd-student som nå arbeider med fire publikasjoner knyttet til dette, og disse vil bli ferdige ila 2009. En annen PhD-student er i gang med analyser og data knyttet til utviklingen av allergi og astma. 2008 har altså vært et år for fullføring av datainnsamling, mens 2009 vil bli et år for videre databearbeiding. Studien har en rekke data som kan være grunnlag for flere tilsvarende arbeider i årene som kommer.

Korttidsprosjekt 911419

Translational HIV research: infectious molecular clones as tools for drug sensitivity testing

Prosjektansvarlig: **Birgitta Åsjö** (birgitta.asjo@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Molekylære kloner for testing av virus følsomhet for medisin

Prosjektet har to hovedmål. 1) å bestemme genotypen til de to fenotypene av humant immunsviktvirus (HIV) "Rapid/High" (r/h) og "Slow/Low" (s/l). 2) å utvikle et opplegg for raskt å kunne karakterisere HIV isolater fra pasienter med hensyn til hvordan sensitiviteten for antiviral medikamentell behandling er hos gitte pasienters virus.

Virus av de to ulike fenotyper er blitt dyrket og infeksjonsprofilen er karakterisert med immunfluorescensteknologi der antisera fra anonymiserte HIV positive personer ble benyttet. Analysen viste klare forventede forskjeller mellom de to fenotyper og bekreftet egenskapene til de ulike virusgruppene. Dette ble gjort for å verifisere at arbeidet ble gjort med rette virustyper.

Basert på tidligere publiserte sekvenser av ulike varianter av HIV fra andre laboratorier og tilgjengelige på internett ble bioinformatiske analyser utført for ulike strategier for PCR amplifisering av HIV sekvenser fra biologisk materiale. De aktuelle oligonukleotider (primers) ble bestilt og oligonukleotidene ble så testet i forskjellige kombinasjoner i PCR reaksjoner der tilgjengelige molekylære virusklone ble benyttet som templat.

Videre ble ulike strategier for kloning av virus valgt, de nødvendige kits innkjøpt og testet. Det viste seg at kittene ikke fungerte optimalt for prosjektets formål og svært mye tid gikk med til å teste hvor problemene låg og hvordan kloningsstrategier kunne optimaliseres. Basert på uforholdsmessig mange negative resultater er nå en bedre strategi utviklet.

Virussekvenser ble forsøkt isolert fra både virussupernatanter (som RNA) og fra infiserte celler (som DNA) og de isolerte nukleinsyrene ble forsøkt brukt som templat for amplifisering av de aktuelle virus. Problemet var at det var vanskelig å reprodusere forsøkene når positive signaler ble oppnådd. Av den grunn ble alternative ekstraksjonsmetoder prøvd og alternative kits innkjøpt for slike ekstraksjoner. Dessverre er det slik at de kommersielt tilgjengelige metodene (kits) for ekstraksjon ikke er så optimale som produsentene påstår. Svært mye ressurser gikk til å finne optimale ekstraksjonsmetoder. Et annet problem her er mengden virus i de infiserte kulturer. Det vil nå bli gjort forsøk med å starte med større kulturer som basis for ekstraksjon.

Videre arbeid på prosjektet: Selv om prosjektet har gitt begrensede resultater så langt har prosjektmidlene fra Helse Vest gjort det mulig å starte opp dette prosjektet. Det har gitt praktisk og nyttig erfaring som det nå vil bygges videre på. Spesielt har det vært mulig å få amplifisert sekvenser fra Gag-genet og disse vil nå bli satt inn i en infeksiøs klon.

Korttidsstipend 911336

A new way of building a database of EEG findings: The development and use of a large database of systemised and structured EEG data.

Prosjektansvarlig: **Harald Aurlien** (harald.aurlien@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Ny metode for beskrivelse av EEG anvendt på epilepsi

Harald Aurlien disputerte 7. november for PhD-graden ved Universitetet i Bergen med avhandlingen: "The characteristics of epileptiform activity and their implications for EEG background activity studied through a novel comprehensive EEG database."

Elektroencefalografi (EEG) måler den elektriske aktiviteten fra hjernen. Tolkningen av EEG-undersøkelser blir vanligvis beskrevet i fritekst uten mulighet for samlede statistiske analyser av resultatene fra flere undersøkelser. Harald Aurlien har laget et dataprogram for digital registrering av en systematisert visuell og semikvantitativ analyse av EEG fra pasienter. Denne metoden er benyttet til registrering av mer enn 17000 EEG-undersøkelser. Databasen har så blitt brukt for å kartlegge aldersrelatert utvikling av egenskaper ved EEG. Spesielt har vi sett på sammenhengen mellom epilepsirelaterte EEG-forandringer og de generelle frekvenser og amplituder i EEG.

Vi fant at både lokalisert og generalisert epileptiform aktivitet var assosiert med økt mengde langsom aktivitet i hjernen. Lokalisering av fokal epileptiform aktivitet ble kartlagt i ulike aldersgrupper, og vi fant videre aldersrelatert frekvens av ulike typer generalisert epileptiform aktivitet.
Ved mistanke om epilepsi benytter vi ofte intermitterende lysglimtstimulering samt kraftig rask pusting (hyperventilering) for å løfte frem eventuell epileptiform aktivitet i hjernen. Sannsynligheten for å frembringe generalisert epileptiform aktivitet ved lysglimtstimulering hadde maksimum ved 11 års alder, mens tilsvarende aldersrelatert sannsynlighet ikke ble funnet ved hyperventilering. Disse to provokasjonsmetodene utfylte hverandre, og funnene indikerer at det ikke burde være noen øvre aldersgrense ved disse metodene så sant de ellers lar seg gjennomføre.

EEG er viktig for diagnosen og oppfølgingen av pasienter med epilepsi. Vår nye metode gjør informasjonen enda mer systematisert og vil dermed kunne bidra til bedre behandling av pasientene. I tillegg øker metoden muligheten for å benytte innsamlede EEG-data til undervisning og forskning.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Aurlien H, Gjerde I O, Eide G E, Brøgger J C, Gilhus N E
Characteristics of generalised epileptiform activity.
Clin Neurophysiol 2008 Des. Epub 2008 des 4
PMID: 19059002

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Harald Aurlien
The characteristics of epileptiform activity and their implications for EEG background activity studied through a novel ...
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Nils Erik Gilhus

Korttidsstipend 911153

Ledelse og endringer i helseforetak

Prosjektansvarlig: **Kari Guldbrandsøy** (kari.guldbrandsoy@rokkan.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

I sitt pågående doktorgradsarbeid setter stipendiat Kari Guldbrandsøy fokus på endringer som har funnet sted i Helse Vest siden sykehusreformen ble iverksatt i 2002. Hensikten er å bidra til videreutvikling av teorier omkring ledelse og organisering av helsevesenet.

Norske sykehus har vært gjennom store organisatoriske endringer de siste årene for å sikre høy kvalitet på tjenestene og kontroll med ressursbruken. Sykehusreformen i 2002 innebar ikke bare ny eierstruktur, men også økt fokus på ledelse og etablerte organisasjonsstrukturer. Den baserte seg på en forventning om at ny eierstruktur var nødvendig for å få bedre kontroll med ressursbruken og sikre kvalitativt gode tjenester. Presset på både ledelse og etablerte organisasjonsstrukturer ble større. I prosjektet kartlegges endringer i Helse Vest etter iverksetting av sykehusreformen og utvalgte case studeres med sikte på å videreutvikle teoretisk kunnskap om endring og omstilling i sykehus. Det er en kvalitativ studie som kombinerer bruk av intervju og dokumenter.

En av intensjonene med sykehusreformen var at styringskjeden fra sentrale politikere, via departementet til de regionale og lokale foretakene skulle bli tydeligere. Politikerne skulle ha mer fokus på overordnet helsepolitikk, mens helseforetakene skulle få større autonomi og mer ansvar for drift og prioriteringer. I den ene av artiklene analyseres styringsdialogen mellom departement, Helse Vest og de lokale foretakene. Funn indikerer at tradisjonelle styringsformer fremdeles står sterkt.
En annen intensjon med reformen var at den skulle føre til bedre arbeids- og funksjonsfordeling mellom sykehusene. Med få unntak er endringer som er iverksatt gjennomført uten diskusjoner i det offentlige rom. Avhandlingen ser nærmere på to av unntakene. I den ene artikkelen analyseres prosessen vedrørende funksjonsfordeling av fødetilbudet i Helse Vest, mens den andre analyserer fordeling av nevrokirurgiske oppgaver mellom Helse Bergen og Helse Stavanger. I artiklene tas det utgangspunkt i spenningsforholdet mellom fag, politikk og administrasjon for å forstå hva som er drivkraften i endringsprosessene og forklare utfallet av dem. I avhandlingens syntetiserende del eller "kappe", er dette spenningsforholdet sentralt.

Guldbrandsøy er tilknyttet Rokkansenteret og Institutt for Administrasjon og organisasjonsvitenskap, UiB. Veiledere er professor Ivar Bleiklie og dr.polit Haldor Byrkjeflot. Doktorgradsprosjektet har vært en del av ATM-prosjektet (Autonomy, Transparency and Management) som har tatt for seg ledelse og organisering av helsevesenet. Prosjektet har vært ledet av Haldor Byrkjeflot og det ble avsluttet i oktober 2008.

1 forskningspublikasjon i 2008

Byrkjeflot, H. and Guldbrandsøy, K.
"Is there a change from government to governance in the Norwegian hospital sector?",
paper presented at the 24th EGOS Colloquium 2008, Amsterdam, 10-12 July 2008

Korttidsstipend 911162

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

Prosjektansvarlig: **Dag Arne Lihaug Hoff** (dag.hoff@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Brystsmerter, meir enn hjartesjukdom

Vi har utvikla ein metode for å studere funksjonen til spiserøyret (øsofagus) hjå friske, og spesielt hjå personar med smerter i brystet utan kjent årsak. Metoden vil vi nytte til å kartlegge motilitet (rørsle) og biomekaniske forhold i øsofagusveggen hjå personar med slike smerter, ofte kalla funksjonelle / ikkje kardielle brystsmerter.

Vi studerer smerter lokalisert i brystkassen og kva rolle spiserøyret (øsofagus) spelar. Smerta er uforklarlege, sitt midt i brystet, og er av ikkje brennande karakter. Vi søkjer forklaringsmodellar frå øsofagus. Det å føre ein ballong ein kan blåse opp ned i øsofagus hjå pasientar med brystsmerter kan nyttast som ein diagnostisk test. Ein kan då framprovosere smertene pasienten strir med. Vi har ein vidareutvikla denne metoden.

Hypotesen: Pasientane, i motsetnad til friske, har unormale biomekaniske forhold i øsofagusveggen når den vert utvida. Dette gjer det sannsynleg at mekanosensitive lekamar i veggen vert stimulerte og / eller at det oppstår reduksjon i blodfløde (iskemi) som føre til smerter via ulike mekanismar. Biomekanikk er mekanikk nytta i biologien. Den gjev ei matematisk forklaring av den mekaniske framferda til eit organ. Det viktig å forstå relasjonar mellom stress (kraft pr. eining tverrsnitts areal) og strain (deformasjon av eit kontinuum uavhengig av retning) i ei ramme der t.d. organet øsofagus vert påverka av ein passasje av væske, ei utviding eller ei rørsle. Målet med prosjektet er m.a. å forstå dei biomekaniske forholda i øsofagus, og relatere desse til smertemekanismar i øsofagus. Vi studerer friske personar og pasientar.

For å få registrert dei parameter vi ynskjer har vi utvikla eit instrument (multi-modalt instrument) bygd opp kring ein mjuk bøyeleg plastslange som har 8 røyr i røyret med ulik diameter. Kateteret har ein ytre diameter på 6-6.5 mm. Kring den enden som skal plasserast i øsofagus, fester vi ein ballong (*bag*). Montert er storleiken (6x5.9) cm og kan utvidast til 3 cm når den vert fylt med inntil 60 ml vatn. Inne i ballongen er det plassert ein ultralyd- og ein laser Doppler- registrator. Ballongen fylt med vatn stimulerer øsofagusveggen og fører til den mekaniske / iskemsike responsen vi vil studere, samt at den gjev veggkontakt for laser Doppler. Vi kan måle trykket inne i ballongen. Symptoma vert kontinuerleg rapportert av den undersøkte personen. Vi nyttar ein skala frå 0-10 kor 5 er smerteterskel og 10 er maksimal smerte, Vi stopper på 7 (moderat smerte) på skalaen.
I 2003-4 studerte vi gris og nokre få friske frivillige, resultatet publisert i eit internasjonalt tidsskrift.
I 2005-6 utførte vi den praktiske undersøkinga av 29 friske frivillige i aldersgruppe 25-67 år.
Manuskriptet vart akseptert for publisering i eit internasjonalt tidsskrift januar 2009. Konklusjon: ubehaget og smerte som respons på *bag* distensjon i øsofagus har mest truleg ein mekanisk årsak heller enn ein iskemisk årsak.

Frå juni 2007 til juni 2008 rekrutterte vi fortløpande pasientar med funksjonelle brystsmerter, og frå desember 2007 til juni 2008 gjennomførte ein data innsamlinga frå pasient gruppa.
Hausten 2008 har ein nytta til tilrettelegging og analyse av data frå pasientgruppe og kontrollgruppe.
Manuskriptet til artikkel vil verte innsendt for publisering fyrste halvår 2009.
Ikkje-kardielle / funksjonelle brystsmerter er eit problem hjå ei stor gruppe pasientar innlagd med brystsmerter. Det er ei påkjenning for pasientane at smertene er tilbakevendande og uforklarlege. Pasientar opplever repeterande utgreiingar utan at ein finn nokon primær årsak til problemet. Vi ser det som viktig å setje lys på dette problemet, og meinar at metoden vi har utvikla vil kunne gje svar på spørsmål omkring fysiologiske / patofysiologiske forhold i øsofagus, som ikkje godt nok karakteriserte hjå pasientane.

Korttidsstipend 911164

Anvendelse af mikromatriseteknologi ved psykomotorisk udviklinghæmning

Prosjektansvarlig: **Helle Lybæk** (helle.lybak@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

På leting etter kromosomfeil ved hjelp av ny teknologi

For å være i stand til å stille den riktige diagnosen er det viktig at man har gode diagnostiske metoder til rådighet. Dette prosjekt går ut på å utvikle en ny metode for kromosomundersøkelse, slik at det diagnostiske tilbud for pasienter med psykomotorisk utviklingshemning blir forbedret. Metoden baseres på ny teknologi med bruk av mikromatriser.

Barn og voksne med psykomotorisk utviklingshemning utgjør ca. 2 % av vår befolkning, og som oftest skyldes utviklingshemningen en feil i pasientens kromosomer. En viktig del av den kliniske virksomheten ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus (HUS), går ut på å undersøke kromosomene hos disse pasientene. Hvis vi er i stand til å finne den pågjeldende feil i pasientens kromosomer, kan vi dermed gi pasienten – eller de pårørende - en forklaring på hvorfor utviklingshemningen er oppstått.

På grunn av begrenset følsomhet ved de analysemetoder vi bruker i dag, er det dessverre ofte at kromosomfeilen som ligger til grunn for pasientens psykomotoriske utviklingshemning ikke blir funnet. Dette betyr at pr i dag er det kun ca. halvparten av disse pasienter som får en årsaksforklaring for utviklingshemningen. Det er derfor et stort behov for å utvikle nye og mer følsomme metoder for å undersøke kromosomene, slik at enda flere pasienter, og deres pårørende, kan få en forklaring på hvorfor utviklingshemningen er inntruffet.

På bakgrunn av dette ble doktorgradsprosjektet startet opp februar 2005 med følgende tittel: ”Anvendelse av mikromatriseteknologi ved psykomotorisk utviklingshemning”.

De metoder man normalt anvender til undersøkelse av kromosomene er mikroskopbaserte, hvilket begrenser følsomheten ved metodene. I de senere år er der imidlertid blitt lansert ny teknologi til undersøkelse av kromosomene som i stedet baserer seg på bruken av mikromatriser (også kalt DNA-chips). Bruken av mikromatriser gjør det mulig å undersøke kromosomene med forbedret følsomhet og man kan slik finne kromosomfeil som er betydelig mindre enn det man er i stand til å finne med de normalt anvendte metoder for kromosomundersøkelse. I doktorgradsprosjektet har vi benyttet oss av denne nye teknologien og utviklet en ny kromosomundersøkelses metode, kalt array-CGH. Hovedformålet med prosjektet er at vi med array-CGH vil kunne tilby pasienter med psykomotorisk utviklingshemning et forbedret diagnostisk tilbud.

Siden starten av doktorgradsprosjektet har vi undersøkt nær 140 pasienter med psykomotorisk utviklingshemning ved hjelp av array-CGH metoden, og totalt har vi med metoden fått kartlagt kromosomfeil hos 88 av pasientene. Flere av de array-CGH detekterte kromsomfeilene kunne ikke sees ved hjelp av de normalt anvendte metodene for kromosomundersøkelse, og mange av kromosomfeilene er ikke tidligere beskrevet i litteraturen. Sammenskrivning av våres resultater har resultert i 4 manuskripter.

Resultatene fra studiet viser at array-CGH metoden er et godt diagnostisk verktøy, og at metoden i fremtiden kan bli en viktig del av det diagnostiske tilbud ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin (HUS), for diagnostisering av pasienter med psykomotorisk utviklingshemning.

Doktorgradsavhandling ble avlevert september 2008 og disputasen avholdes i mars 2009.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Lybaek H, Øyen N, Fauske L, Houge G
A 2.1 Mb deletion adjacent but distal to a 14q21q23 paracentric inversion in a family with spherocytosis and severe learning difficulties.
Clin Genet 2008 Aug;74(6):553-9. Epub 2008 aug 18
PMID: 18717686

Lybaek Helle, Meza-Zepeda Leonardo A, Kresse Stine H, Høysaeter Trude, Steen Vidar M, Houge Gunnar
Array-CGH fine mapping of minor and cryptic HR-CGH detected genomic imbalances in 80 out of 590 patients with abnormal development.
Eur J Hum Genet 2008 Mai;16(11):1318-28. Epub 2008 mai 7
PMID: 18461090

1 forskningspublikasjon i 2008

Lybæk H and Houge G.
Characterisation of genomic imbalances.
Microarray Newsletter, Nr 01/2008.

Korttidsstipend 911430

Regionalisert invasiv kardiologi-Diagnose, behandling og prognose ved stabil og ustabil koronarsykdom

Prosjektansvarlig: **Tor Melberg** (meto@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Basert utkomme ved enten ACB kirurgi eller PCI ved Haukeland sykehus, ble lavrisiko kriterier for PCI behandling uten kirurgisk behandling utarbeidet og prospektivt testet ut ved Stavanger Universitetssykehus (SUS). Erfaringer etter etablering av døgnkontinuerlig tilbud av infarkt PCI er også evaluert.

Vi har evaluert utkomme etter enten PCI (utblokking) eller koronar bypass operasjon (CABG) for pasienter med stabil eller ustabil koronarsykdom hos pasienter ved et regionalt sykehus. Denne studien la grunnlag for utarbeidelse av lavrisiko kriterier for PCI behandling uten hjertekirurgisk beredskap på stedet. I en prospektiv randomisert studie ble sikkerhet og effektivitet ved PCI behandling ved enten Haukeland Universitetssykehus eller Stavanger Universitetssykehus sammenlignet. Hovedresultatene ble publisert i 2006. Resultatene av en ledsagende livskvalitetsstudie blir innsendt våren 2008.

Det er fortsatt et åpent spørsmål om langtidsresultater av behandlingen med enten PCI eller CABG er likeverdige. Vi har i nevnte pasientpopulasjon sammenlignet utkomme etter gjennomsnittlig 10 års oppfølging med hensyn på årsaksspesifikk død, reinfarkt og behov for nye prosedyrer. Manus innsendes i februar 2009.

I alle våre arbeider er akutt hjerteinfarkt et sentralt endepunkt. I løp av studieperioden har infarktdefinisjon, klassifikasjon og deteksjon endret seg betydelig. Vi har derfor analysert hva dette har å si for spesielt prosedyre relaterte infarkter. Paper publisert i 2008.

Basert på dokumentsikkerhet etablerte vi døgnkontinuerlig infarktberedskap med PCI ved SUS som ledd i en samlet regional plan. Vi har sammenlignet utkomme et akutt infarktbehandling ved SUS i 2000 (kun trombolyse) med 2004 (kun PCI). Våre funn bekrefter at PCI er overlegent bedre enn trombolyse med en halvering av dødelighet og forekomst av andre alvorlige komplikasjoner. Paper publisert i 2008

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Larsen Alf Inge, Melberg Tor H, Bonarjee Vernon, Barvik Ståle, Nilsen Dennis W T
Change to a primary PCI program increases number of patients offered reperfusion therapy and significantly reduces mortality: a real life experience evaluating the initiation of a primary PCI service at a single center without on site heart surgery in Western Norway.
Int J Cardiol 2008 Jul;127(2):208-13. Epub 2007 sep 4
PMID: 17765338

Melberg Tor, Burman Robert, Dickstein Kenneth
The impact of the 2007 ESC-ACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: A retrospective cohort study.
Int J Cardiol 2008 Nov. Epub 2008 nov 21
PMID: 19027971

2 forskningspublikasjoner i 2008

Munk PS, Melberg TH, Skadberg O, Kvaløy JT, Larsen AI.
Variations in population-based levels of C-reactive protein, cardiovascular morbidity and all-cause mortality An analysis of the
Int J Cardiol. 2008 Dec 22

Vikenes K, Andersen KS, Melberg T, Farstad M, Nordrehaug JE.
Long-Term Prognostic Value of Creatine Kinase-Myocardial Band Mass after Cardiac Surgery in Low-Risk Patients with Stable Angina
Cardiology. 2008 Nov 27;113(2):122-131

Korttidsstipend 911167

Glucokinase - the glucose sensor of the pancreatic beta-cell. From crystal structure to diabetes diagnosis and therapy.

Prosjektansvarlig: **Janne Molnes** (jnmo@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Glukokinase – et potensielt mål for behandling av diabetes?

Enzymet glukokinase finnes i de insulinproduserende betacellene i bukspyttkjertelen hvor det har en sentral funksjon i reguleringen av blodsukkernivået. Strukturelle og funksjonelle studier av glukokinase kan vise seg viktig for å identifisere nye mekanismer/farmaka for behandling av visse former av diabetes.

Kroppens insulinproduksjon finner sted i betacellene i bukspyttkjertelen. Utskillelse av insulin styres delvis av enzymet glukokinase, som i betacellene fungerer som en sensor som registrerer glukosenivået i blodet. Ved forhøyet blodsukkernivå frisettes signalsubstanser som stimulerer til insulinutskillelse, ved lavt blodsukker skrus disse signalveiene av.

Ulike mutasjoner i genet som koder for glukokinase gir sykdommer med endret blodsukkernivå som hovedsymptom. MODY2 er en arvelig, mild form for diabetes. Denne tilstanden skyldes enkeltfeil i genet som koder for glukokinase og er assosiert med varierende grad av redusert enzymaktivitet. Mer enn 200 MODY2-assosierte mutasjoner er til nå identifisert i pasienter. Dobbeltmutasjoner i glukokinasegenet gir et fullstendig tap av enzymaktivitet og forårsaker alvorlig diabetes hos nyfødte barn. Den motsatte situasjonen eksisterer også hvor feil i dette genet resulterer i økt enzymaktivitet. Dette fører til høy utskillelse av insulin og vedvarende lavt blodsukker allerede fra spedbarnsalder.

Som følge av sin sentrale rolle i glukosestoffskiftet er glukokinase et attraktivt mål for farmakologisk kontroll av blodsukkeret. En rekke små, syntetiske organiske forbindelser med evne til å øke enzymaktiviteten har blitt framstilt. Slike syntetiske forbindelser blir nå testet ut som potensielle nye medikamenter i behandlingen av type 2-diabetes. Det spekuleres også i om der eksisterer et naturlig cellulært motstykke til disse syntetiske forbindelsene som er involvert i den molekylære reguleringen av enzymet i cellene.

Kjennskap til den primære og tredimensjonale oppbyggingen av enzymet har åpnet for spennende muligheter til å studere sammenhengen mellom dets struktur og funksjon. Sentralt i våre studier er å karakterisere ulike sykdomsassosierte mutante former av glukokinase og sammenligne deres ulike egenskaper med den normale formen av enzymet. Det er tidligere vist at binding av substratet glukose initierer en omfattende endring i enzymets struktur fra en inaktiv til en aktiv form. Dette er en relativ langsom prosess, og vi kan således studere denne i sann tid ved hjelp av ulike biokjemiske og biofysiske metoder. I et arbeid publisert i år fant vi at den strukturelle responsen på glukose i ulik grad og vis er endret i mange mutante former av enzymet. I alle tilfeller vil enzymets evne til å omsette glukose influeres. En annen sentral del av dette arbeidet var å identifisere de aminosyrene i glukokinase som er viktig for enzymets gjenkjenning og binding av glukose.

Noen mutasjoner kosegregerer med diabetes (MODY2) i familien, dvs. at de opptrer kun i de syke familiemedlemmene, og blir således betraktet som sykdomsframkallende. Disse mutante formene av enzymet viser overraskende nok normal aktivitet og interaksjon med kjente cellulære regulatoriske proteiner. De biokjemiske og kliniske konsekvensene av disse mutasjonene er fortsatt uavklart. For oss er det derfor et viktig mål og en stor utfordring å finne nye potensielle reguleringsmekanismer.

Vi har nylig vist at glukokinase i insulinproduserende celler reguleres av et lite protein kalt ubiquitin. Dette lille proteinet er en merkelapp som settes på mange ulike proteiner i cellen slik at disse kan gjenkjennes og deres funksjon eller stabilitet reguleres. Vår studie viste at glukokinase interagerer med og aktiveres av frie ubiquitin-kjeder, i samme størrelsesorden som når glukokinase stimuleres av

de syntetiske aktivatorene. Vi viste også at ubiquitinering av glukokinase er et signal for nedbryting av nydannet protein i noen spesialiserte organeller i cellen (proteasomer) som bryter ned uønskede eller skadede proteiner. Disse funnene kan representere mulige fysiologiske reguleringsmekanismer for glukokinase-avhengig insulin utskillelse.

Vi håper at resultater fra dette arbeidet kan bidra til en dypere forståelse av sykdomsmekanismene ved arvelige forstyrrelser i glukosestoffskiftet.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Molnes Janne, Bjørkhaug Lise, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R, Flatmark Torgeir
Catalytic activation of human glucokinase by substrate binding: residue contacts involved in the binding of D-glucose to the super-open form and conformational transitions.
FEBS J 2008 May;275(10):2467-81. Epub 2008 apr 7
PMID: 18397317

Sagen Jørn V, Bjørkhaug Lise, Molnes Janne, Raeder Helge, Grevle Louise, Søvik Oddmund, Molven Anders, Njølstad Pål R
Diagnostic screening of MODY2/GCK mutations in the Norwegian MODY Registry.
Pediatr Diabetes 2008 Oct;9(5):442-9. Epub 2008 apr 9
PMID: 18399931

3 forskningspublikasjoner i 2008

Molnes J
Glucokinase - The glucose sensor of the pancreatic beta-cell. Structure, function and regulatory mechanisms.
Foredrag, Norges Diabetes Forbunds Stipendiatkonferanse, Gardermoen, 25.-26. Sept 2008.

Bjørkhaug L
Novel mechanisms for the cellular regulation of
the glucose sensor glucokinase
Foredrag, Nordic Network in Endocrinology and Diabetes, Göteborg 24. Sept, 2008

Aukrust I, Bjørkhaug L, Njølstad PR and Flatmark T
Human glucokinase is modified by SUMOylation
Poster EMBO Kurs: Ubiquitin and Sumo, Split, Kroatia, 12-18 Sept. 2008

Korttidsstipend 911431

Onconeural antibodies in human cancer

Prosjektansvarlig: **Sissel Evy Monstad** (sissel.monstad@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Nevrologisk fjerneffekt av kreft

Paraneoplastisk nevrologisk syndrom (PNS) er en samlebetegnelse for en rekke nevrologiske syndromer som kan opptre som en følge av kreftsykdom. Diagnosen bestemmes på grunnlag av tilstedeværelsen av visse antistoffer i blodet hos pasienter med bestemte nevrologiske funn og med kjent eller ukjent kreftsykdom.

I kreftcellen uttrykkes en rekke proteiner som ikke uttrykkes i normale celler. Immunforsvaret kan gjenkjenne disse proteinene som "fremmede". Immunforsvaret kan deretter angripe kreftceller med slike "fremmede" proteiner bl.a. ved å danne såkalte antistoffer som gjenkjenner et spesifikt protein. Enkelte av disse proteinene som kreftcellen kan uttrykke finnes normalt bare uttrykt i hjernen. Disse proteinene blir derfor kalt onconeurale proteiner. Dersom det dannes antistoffer mot onconeurale proteiner kan antistoffene krysse blod-hjerne barrieren og bidra til utvikling av et paraneoplastisk nevrologisk syndrom (PNS). PNS rammer ca. 1 % av pasienter med kreft, ofte pasienter med småcellet lungekreft (SCLC) eller eggstokk kreft, men en rekke ulike kreft typer har blitt beskrevet hos pasienter med PNS. De nevrologiske symptomene kan ofte oppstå før kreftsykdommen er kjent og diagnostisering av et PNS kan da føre til at kreftsvulsten oppdages på et tidligere stadium.

Det er kjent at pasienter med kreft og PNS har antistoff i serum mot et onconeuralt protein. Vi ønsket å finne ut i hvilken grad disse antistoffene var tilstede hos kreft pasienter uten nevrologisk sykdom.

Vi undersøkte sera fra 200 pasienter med SCLC, 253 pasienter med brystkreft, 182 pasienter med eggstokk kreft og 266 pasienter med livmor kreft, ingen av disse hadde nevrologiske symptom. Videre inkluderte vi 73 pasienter som hadde kreft i thymus og et nevrologisk syndrom kalt myasthenia gravis, samt 555 pasienter som hadde kreft (hvilken som helst type) og nevrologiske symptom. En kontrollgruppe bestående av 300 blodgivere samt en kontrollgruppe på 290 pasienter med nevrologiske symptom uten kreft ble også inkludert. Vi undersøkte alle disse sera for tilstedeværelse av 6 ulike antistoff (Hu, Yo, Ri, CRMP5, Amphiphysin og Ma2).

Vi fant at det mest vanlige onconeurale antistoffet hos pasienter med SCLC var Hu, mens CRMP5 var mest vanlig hos pasienter med thymom og nest mest vanlig hos pasienter med SCLC. Disse antistoffene var ikke hyppigere i tilfeller der kreftpasienten hadde PNS. Yo antistoff derimot var mest vanlig hos pasienter med eggstokk kreft og PNS, mens pasienter med eggstokk kreft alene sjelden hadde Yo antistoff. Antistoffene Ri, Ma2 og Amphiphysin var mindre vanlig.

Disse onconeurale antistoffene som også blir kalt paraneoplastiske antistoff er markører for kreft, men ikke nødvendigvis spesifikke markører for PNS. Nivået av antistoff var omtrent det samme hos pasienter med kreft alene som hos pasienter med kreft og nevrologisk symptom. Dette tyder på at tilstedeværelsen og mengden av antistoff alene ikke kan føre til PNS.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Monstad Sissel E, Drivsholm Lars, Skeie Geir Olve, Aarseth Jan H, Vedeler Christian A
CRMP5 antibodies in patients with small-cell lung cancer or thymoma.
Cancer Immunol Immunother 2008 Feb;57(2):227-32. Epub 2007 jul 27
PMID: 17657489

Korttidsstipend 911432

Tumorimmunologi ved hode / hals kreftsykdom - Biologi, prognose og behandling.

Prosjektansvarlig: **Carla Olsnes** (carla.olsnes@ore.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

I denne studien ønsket vi å vite i hvor stor grad OK-432 (lyofilisert S. pyogenes) påvirket monocytt/makrofagsystemet, samt om medikamentell endring av monocytters funksjonelle status kan øke effekt av OK-432 behandling av hode/hals kreftpasienter.

Fortsatt overlever bare 60 % av hode/hals kreftpasienter sykdommen. Det er derfor et stort potensial for å bedre kunnskapen om, og behandlingen av hode/hals kreftsykdom. Vi har over lengre tid arbeidet med å forstå interaksjonen mellom kreftsykdom og det naturlige immunsystem.
I Japan har det vært en langvarig tradisjon med å bruke penicillin-drept lyofilisert Streptococcus pyogenes, kalt OK-432, som biologisk respons modifier (BRM) for å behandle kreftsykdom. Det foreligger overbevisende meta-analyser av fase III studier med ikke-småcellet lungecancer og med cancer ventriculi vist i Japan at bruk av OK-432 bedrer overlevelse hos disse kreftpasientene. OK-432 brukes også rutinemessig i behandling av lymfangiomer, blant annet hos barn. Vår hypotese er at denne effekten hovedsakelig går via stimulering av monocytter via toll-like reseptorer (TLRs) som finnes på mononucleære fagocytter og ikke på lymfocytter. Vi har styrket grunnlaget for denne hypotesen ved å vise at OK-432 stimulerer rene monocytter til produksjon av cytokiner og kjemokiner som ved generell monocytt stimulering.

Et annet viktig spørsmål er hvorfor OK-432 kan gis intravenøst uten tilsynelatende å være toksisk når en finner at cytotoksiske cytokiner produseres når monocytter stimuleres in vitro. Vår hypotese er at dette skiftet har noe å gjøre med monocytt til makrofag differensiering. Vi har publisert at så er tilfelle. Vi har funnet:

- Monocytt Chemotactic Protein (MCP)-1 og IL-8 produseres spontant når monocytter fester seg til plast slik som ved vanlig isoleringsteknikk. Denne responsen er tilsynelatende avhengig av stimulering via ß-integrin reseptorer.
- OK-432 stimulering av monocytter gir Macrophage Inflammatory Protein (MIP)-1a, MIP-1ß og MCP-1 produksjon. Denne sekresjonen er avhengig av at monocyttene ko-stimuleres via adheranse.

Det er tidligere publisert at MEK1/2 signaloverføringsmolekylet er viktig for S. aureus stimulering av granulocytter. Derfor har vi studert betydning av MEK1/2, p38, og JNK inhibering ved OK-432 stimulering av monocytter og funnet at MEK1/2 hemmeren, U0126,og p38 hemmeren, SB202190, men ikke JNK hemmeren, SP600125, blokkerte ut det meste av interleukin produksjonen ved OK-432 stimulering av monocytter/makrofager. Det er mulig at denne hemmingen hovedsakelig blokkerer nødvendig ko-stimulering.

Som konklusjon har vi funnet at OK-432 stimulerer monocytter direkte, men at ko-stimulering av monocyttene er viktig for responsen. Det ser ut til at denne ko-stimuleringen primært er viktig for differensiering av monocyttene til makrofager.

Korttidsstipend 911173

Kliniske og molekylærbiologiske studier av et nytt diabetessyndrom

Prosjektansvarlig: **Mette Vesterhus** (mette.vesterhus@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Hva er sammenhengen mellom diabetes og nedsatt fordøyelse?

Diabetesforskningsgruppen ved Barneklinikken har funnet at feil i genet carboxylester lipase (CEL), som koder for et fordøyelsesenzym, gir en ny form for arvelig diabetes ledsaget av fordøyelsesplager. Nå prøver vi å finne ut hvordan en feil i et fordøyelsesenzym kan gi diabetes, og hva som er sammenhengen mellom fordøyelsen og diabetes.

Vi har nylig rapportert at over 10 % av pasienter med arvelig diabetes av typen MODY3 har fordøyelsesproblemer. Denne diabetestypen skyldes en feil i de insulinproduserende betacellene, og funnet av fordøyelsessvikt styrker vår hypotese om at det er en kobling mellom de insulinproduserende betacellene og de eksokrine cellene som lager fordøyelsesenzymer. Pasientene hadde forhøyet utskillelse av fett i avføringen, noe som gir økt risiko for beinskjørhet og kan gi indikasjon for forbyggende behandling. Det ser ut til at pasienter med MODY3 har redusert bukspyttkjertelvolum i forhold til friske, men i mindre grad enn pasienter med type 1 diabetes. Det er usikkert om volumreduksjonen har sammenheng med fordøyelsesplagene.

Videre har vi undersøkt pasienter i to norske familier med en type arvelig diabetes kalt MODY5, og funnet at alle i disse familiene med diabetes også har svikt i den eksokrine delen av bukspyttkjertelen og mangler en stor del av bukspyttkjertelen. Dette kan tyde på en defekt i utviklingen av bukspyttkjertelen som årsak til både diabetes og fordøyelsesproblemer hos disse pasientene.

Det nye diabetessyndromet (DPED, MODY8, diabetes 3) ble først funnet i en stor norsk familie her fra Vestlandet og rapportert av forskningsgruppen vår i topptidsskriftet Nature Genetics i 2006. Vi har nylig avsluttet en behandlingsstudie over to og et halvt år der ni av pasientene med diabetes og fordøyelsesproblemer fikk kapsler med fordøyelsesenzymene som bukspyttkjertelen deres ikke lenger lager selv. De hadde i mange år hatt problemer med hyppig og løs avføring, men opplevde god effekt på mageplagene kort tid etter behandlingsstart. Studien viser at pasientene hadde mer beinskjørhet enn forventet, og dette kan skyldes nedsatt opptak av fettløselig D-vitamin som følge av den nedsatte produksjonen av fordøyelsesenzymer. Behandlingen førte til høyere nivåer av E-vitamin og kolesterol som tegn på bedret opptak av næringsstoffer fra tarmen. Det var ingen negative effekter av behandlingen på blodsukkerreguleringen hos pasientene, men heller ingen bedring.

For å undersøke sykdomsmekanismene bak det nye diabetessyndromet MODY8, har vi studert to ulike musemodeller. Disse studiene ble påbegynt ved Harvard Medical School i Boston, USA, og er videreført ved Vivariet ved Haukeland Universitetssykehus. Musene er blitt undersøkt med blodprøver, avføringsprøver, glukosebelastningstester og insulintoleransetest, på samme måte som man kan undersøke personer med mistenkt diabetes. Det er også tatt vevsprøver fra bukspyttkjertelen og andre vev til histologiske og avanserte molekylære undersøkelser. For å øke risikoen for utvikling av diabetes har musene blitt utsatt for en fettrik diett i 12 uker. Undersøkelsene er i avslutningsfasen, og vi venter spent på resultatene av den endelige analysen.

Studier av sykdomsmekanismen ved MODY8 kan gi ny innsikt i mekanismene som bidrar til utvikling av vanlig diabetes.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Vesterhus Mette, Raeder Helge, Johansson Stefan, Molven Anders, Njølstad Pål R
Pancreatic exocrine dysfunction in maturity-onset diabetes of the young type 3.
Diabetes Care 2008 Feb;31(2):306-10. Epub 2007 nov 5
PMID: 17989309

Vesterhus Mette, Raeder Helge, Aurlien Harald, Gjesdal Clara G, Bredrup Cecilie, Holm Pål I, Molven Anders, Bindoff Laurence, Berstad Arnold, Njølstad Pål R
Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations.
Diabetes Care 2008 Sep;31(9):1738-40. Epub 2008 jun 10
PMID: 18544793

Vesterhus Mette, Haldorsen Ingfrid S, Raeder Helge, Molven Anders, Njølstad Pål R
Reduced pancreatic volume in hepatocyte nuclear factor 1A-maturity-onset diabetes of the young.
J Clin Endocrinol Metab 2008 Sep;93(9):3505-9. Epub 2008 jul 1
PMID: 18593771

Haldorsen I S, Vesterhus M, Raeder H, Jensen D K, Søvik O, Molven A, Njølstad P R
Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers.
Diabet Med 2008 Jul;25(7):782-7.
PMID: 18644064

Strategiske midler - forskningsprogram 911366

Angstnettverket - Angst hos barn og voksne

Prosjektansvarlig: **Einar Heiervang** (einar.heiervang@rbup.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Effektstudier fra universitetsmiljøer har vist at kognitiv atferdsterapi har god effekt mot angst. Men virker det like bra for pasientene i klinikken? spør forsker dr. med. Einar Heiervang og professor Odd E Havik. De leder en studie ved poliklinikker på Vestlandet, finansiert av Helse Vest gjennom Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser.

Angst er den vanligste psykiske plagen både blant barn og voksne, og starter ofte i løpet av oppveksten. Problemene går dessverre ikke over av seg selv slik man før har trodd, og de kan føre til sosial isolasjon, rusproblemer, og yrkesmessig uførhet.

De to prosjektlederne mener at det fortsatt mangler kunnskap om angst både hos folk flest og fagpersoner. Angst har mange ansikter, og kan arte seg som tvangstanker, frykt for andre mennesker, panikkanfall, bekymring. Det er viktig å kunne kjenne igjen symptomene, ta de på alvor, og sørge for kontakt med kompetente fagfolk.

I prosjektet, som startet i 2006, har nærmere 50 behandlere fått opplæring og veiledning i kognitiv atferdsterapi mot angstlidelser. I tillegg er ca 30 klinikere lært opp i systematisk diagnostikk av pasienter med angst. Etter en pilotfase i 2007, startet man å rekruttere pasienter til studien i mars 2008. Dette vil fortsette over et par år, og man vil se på effekten av behandlingen inntil 1 år etter avsluttet behandling.

For voksne pasienter kan behandlingen innebære opplæring om angstplager, et selvhjelpsprogram på internett, samtaleterapi og medikamenter. Kanskje kan selvhjelp på internett være nok for mange, sier professor Odd E Havik. De trenger da ikke defineres i en tradisjonell pasientrolle, men får hjelp og støtte til å trene på egen hånd.

I barnedelen av prosjektet sammenlignes samtalebehandling alene med gruppebehandling. Barna som inkluderes kan være fra 8 til 15 år. Foreldrene er aktivt med i hver time, som foregår ukentlig over 10 uker. Programmet kalles FRIENDS, er utviklet i Australia, og er tilpasset barn og unge. De må trene både i timen og hjemme på situasjoner de er redde for. Samtidig skal det være kjekt for barna å komme til timene, sier Einar Heiervang.

I 2008 ble ca 140 pasienter inkludert i studien, fordelt ganske likt på voksendelen og barnedelen. Målet er å få med ca 400 pasienter frem mot sommeren 2010.

Prosjektet er finansiert av Helse Vest ut 2010, og er for tiden hovedstudien i Regionalt forskningsnettverk for angst. I tillegg til de mange klinikerne som er med på Vestlandet, står det en stor forskergruppe bak med fra helseforetak og universiteter i Norge og i utlandet. Det er knyttet fire doktorgrads stipendiater til studien.

Strategiske midler - belønning NFR 911146

Onkologi og hematologi

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl og Øystein Bruserud** (odah@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Kreftforskning og translasjonsstudier innen onkologi og hematologi

Midlene er i 2008 brukt til videreføring av klinisk relaterte translasjonsstudier innen hematologi med vekt på akutte leukemier, brystkreft og mage tarm kreft.

Hematologi vev professor Øystein Bruserud og Bjørn Tore Gjertsen
Forskningsgruppen har all sin aktivitet innenfor feltet blodkreftsykdommer, spesielt leukemisykdommene. Innenfor dette feltet arbeider man med følgende tre problemstillinger:

- Karakterisering av akutt leukemiceller med tanke på nye innfallsvinkler til pasientbehandling.
- Praktisk bruk av stamcellebehandling ved blodkreftsykdommer.
- Immunsvekkelse ved behandling av blodkreftsykdommer.

Alle gruppens publikasjoner i 2008 er innenfor disse forskningsfeltene.

I løpet av 2008 har man fullført og publisert resultatene fra en klinisk studie som omfatter lindrende og sykdomsstabiliserende terapi ved akutt leukemi. Denne behandlingen er nå innført som en ny del av det generelle behandlingstilbudet for disse pasientene ved vårt sykehus.

Resultatene fra vår stamcelleforskning har ført til at rutinene er blitt endret i forbindelse med framstilling av stamcellene og bivirkningsfrekvensen er dermed halvert for pasienter som blir behandlet med egne stamceller, såkalt autolog transplantasjon. Metoden er velegnet for langtidslagring av stamceller, og gjør det mulig å gjennomføre en transplantasjon nummer 2 hos pasienter med myelomatose ved ny progresjon.

Mutasjonsanalyser av genet NPM-1 ble etablert som en del av vårt forskningsprosjekt og er nå etablert som en del av behandlingstilbudet ved seksjonen. Dette benyttes til å avgjøre hvilken behandling som pasienter med akutt leukemi har best nytte av.

I tillegg har vi nå etablert immunologiske studier i forbindelse med at vi ved hematologisk seksjon utfører transplantasjon av stamceller fra friske personer til pasienter med blodkreftsykdom, såkalt allogen transplantasjon.

Brystkreftgruppen ved professor Per Eystein Lønning
Gruppens arbeid dreier seg om årsak til kjemoresistens samt virkningsmekanismene for endokrin behandling ved brystkreft. Området endokrin behandling har vi spesielt vært opptatt av de såkalte aromatasehemmere, en ny type medikamenter som senker østrogennivåene i blod og vev hos kvinner etter overgangsalderen. Gruppen har vært en av pionergruppene som har vært med å utvikle denne behandlingsform som i dag anvende over hele verden. I 2008 har vi publisert en viktig studie der vi evaluerte østrogennivåer i svulstvev has pasienter behandlet med ulike endokrine medikamenter. Funnene, som viser oppsiktsvekkende forskjeller mellom behandlingene, kan på sikt få klare konsekvenser for behandlingsvalg. Videre har vi avsluttet et større arbeid, der vi ser på sammenheng mellom enzymaktiviteter i vevet, østrogenreseptoruttrykket samt østrogennivåene. Dette har resultert i en serie nye arbeider som dels er innsendt til internasjonale tidsskrift. Konklusjonene her viser at østrogennivåene i kreftvev sannsynligvis reguleres på helt andre måter enn tidligere antatt, noe som klart kan få behandlingsmessige konsekvenser.

Hovedaktiviteten i 2008 har ligget på karakterisering av genforandringer som årsak til svikt på kjemoterapi-behandling ved brystkreft. For mer enn ti år siden påviste vi at mutasjoner i det såkalte ”vaktmester-genet” TP53 var assosiert med behandlingssvikt mot anthracycliner. Arbeidet i 2008 har

medført et nytt gjennombrudd på feltet, i det vi som den første gruppen i verden nå har vist at også mutasjoner i det såkalte chk2-genet, som aktiverer p53, kan gi resistens mot behandling tilsvarende den vi får ved p53 mutasjoner (Publisert i det prestisjefylte tidsskriftet Plos One). Når det gjelder alternative genveier, har vi systematisk analysert på en rekke aktuelle gener i svulstvev og etter hvert kunnet stille opp en modell for hva vi mener er den "alternative genveien"; dette arbeidet sendes inn for publikasjon i første halvdel av 2009. I tillegg har vi identifisert en ny såkalt polymorfisme i et gen som spiller en nøkkelrolle i kreftbehandlingen, og vist at denne korrelerer med sen utvikling av brystkreft.

For Olav Dahl's gruppe vises det av plasshensyn til den faglige rapporten fra prosjekt 911230.

37 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Geisler Jürgen, Helle Hilgegunn, Ekse Dagfinn, Duong Nhat K, Evans Dean B, Nordbø Yngve, Aas Turid, Lønning Per E
Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels.
Clin Cancer Res 2008 Oct;14(19):6330-5.
PMID: 18829517

Lønning Per Eystein
Aromatase inhibition versus placebo.
Clin Breast Cancer 2008 Aug;8(4):374.
PMID: 18757268

Lønning Per E
Endocrine therapy and bone loss in breast cancer: time to close in the RANK(L)?
J Clin Oncol 2008 Oct;26(30):4859-61. Epub 2008 aug 25
PMID: 18725646

Miller William R, Bartlett John, Brodie Angela M H, Brueggemeier Robert W, di Salle Enrico, Lønning Per Eystein, Llombart Antonio, Maass Nicolai, Maudelonde Thierry, Sasano Hironobu, Goss Paul E
Aromatase inhibitors: are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter?
Oncologist 2008 Aug;13(8):829-37. Epub 2008 aug 11
PMID: 18695261

Rønneberg Jo Anders, Tost Jörg, Solvang Hiroko K, Alnaes Grethe I G, Johansen Fredrik E, Brendeford Elen M, Yakhini Zohar, Gut Ivo G, Lønning Per Eystein, Børresen-Dale Anne-Lise, Gabrielsen Odd S, Kristensen Vessela N
GSTP1 promoter haplotypes affect DNA methylation levels and promoter activity in breast carcinomas.
Cancer Res 2008 Jul;68(14):5562-71.
PMID: 18632608

Lønning Per Eystein, Geisler Jürgen
Experience with exemestane in the treatment of early and advanced breast cancer.
Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008 Jul;4(7):987-97.
PMID: 18624685

Lønning Per Eystein
Exploring the lack of cross-resistance between aromatase inhibitors: evidence for a difference?
Anticancer Drugs 2008 Mar;19 Suppl 2():S11-3.
PMID: 18337640

Nordgard Silje H, Alnaes Grethe I G, Hihn Björn, Lingjaerde Ole Christian, Liestøl Knut, Tsalenko Anya, Sørlie Therese, Lønning Per Eystein, Børresen-Dale Anne-Lise, Kristensen Vessela N
Pathway based analysis of SNPs with relevance to 5-FU therapy: relation to intratumoral mRNA expression and survival.
Int J Cancer 2008 Aug;123(3):577-85.
PMID: 18498133

Chekenya M, Krakstad C, Svendsen A, Netland I A, Staalesen V, Tysnes B B, Selheim F, Wang J, Sakariassen P Ø, Sandal T, Lønning P E, Flatmark T, Enger P Ø, Bjerkvig R, Sioud M, Stallcup W B
The progenitor cell marker NG2/MPG promotes chemoresistance by activation of integrin-dependent PI3K/Akt signaling.
Oncogene 2008 Sep;27(39):5182-94. Epub 2008 mai 12
PMID: 18469852

Lønning Per Eystein, Geisler Jürgen
Indications and limitations of third-generation aromatase inhibitors.
Expert Opin Investig Drugs 2008 May;17(5):723-39.
PMID: 18447598

Geisler Jürgen, Ekse Dagfinn, Helle Hildegunn, Duong Nhat Kim, Lønning Per Eystein
An optimised, highly sensitive radioimmunoassay for the simultaneous measurement of estrone, estradiol and estrone sulfate in the ultra-low range in human plasma samples.
J Steroid Biochem Mol Biol 2008 Mar;109(1-2):90-5. Epub 2007 des 15
PMID: 18242079

Lønning Per E, Geisler Jürgen
Aromatase inhibitors: assessment of biochemical efficacy measured by total body aromatase inhibition and tissue estrogen suppression.
J Steroid Biochem Mol Biol 2008 Feb;108(3-5):196-202. Epub 2007 sep 14
PMID: 17996443

Bruserud Øyvind, Hansen Bent-Are, Auestad Hilde Mestad, Olsen Stine Feiring, Sørheim Inga-Cecilie, Bakke Per
[Changes in smoking habits among medical students in Bergen 2004-2006]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Aug;128(16):1812-4.
PMID: 18787589

Olsnes Astrid Marta, Ryningen Anita, Ersvaer Elisabeth, Bruserud Øystein
In vitro induction of a dendritic cell phenotype in primary human acute myelogenous leukemia (AML) blasts alters the chemokine release profile and increases the levels of T cell chemotactic CCL17 and CCL22.
J Interferon Cytokine Res 2008 May;28(5):297-310.
PMID: 18547160

Akkök Cigdem A, Liseth Knut, Nesthus Ingerid, Løkeland Turid, Tefre Kari, Bruserud Oystein, Abrahamsen Jenny F
Autologous peripheral blood progenitor cells cryopreserved with 5 and 10 percent dimethyl sulfoxide alone give comparable hematopoietic reconstitution after transplantation.
Transfusion 2008 May;48(5):877-83. Epub 2008 feb 21
PMID: 18298599

Foss Brynjar, Bruserud Oystein, Hervig Tor
Platelet-released supernatants enhance hematopoietic stem cell proliferation in vitro.
Platelets 2008 Mar;19(2):155-9.
PMID: 18297552

Foss Brynjar, Bruserud Oystein
Platelet functions and clinical effects in acute myelogenous leukemia.
Thromb Haemost 2008 Jan;99(1):27-37.
PMID: 18217131

Bruserud Øystein, Ersvaer Elisabeth, Olsnes Astrid, Gjertsen Bjørn Tore
Anticancer immunotherapy in combination with proapoptotic therapy.
Curr Cancer Drug Targets 2008 Dec;8(8):666-75.
PMID: 19075589

Ryningen Anita, Stapnes Camilla, Paulsen Kristin, Lassalle Philippe, Gjertsen Bjørn Tore, Bruserud Oystein
In vivo biological effects of ATRA in the treatment of AML.
Expert Opin Investig Drugs 2008 Nov;17(11):1623-33.
PMID: 18922099

Gjertsen B T, Mc Cormack E
Erythropoietin a safe bet in haemorrhagic shock?
Acta Anaesthesiol Scand 2008 May;52(5):585-6.
PMID: 18419707

McCormack E, Bruserud O, Gjertsen B T
Review: genetic models of acute myeloid leukaemia.
Oncogene 2008 Jun;27(27):3765-79. Epub 2008 feb 11
PMID: 18264136

Gausdal Gro, Gjertsen Bjørn Tore, McCormack Emmet, Van Damme Petra, Hovland Randi, Krakstad Camilla, Bruserud Øystein, Gevaert Kris, Vandekerckhove Joël, Døskeland Stein Ove
Abolition of stress-induced protein synthesis sensitizes leukemia cells to anthracycline-induced death.
Blood 2008 Mar;111(5):2866-77. Epub 2008 jan 8
PMID: 18182573

Hatfield K J, Hovland R, Øyan A M, Kalland K H, Ryningen A, Gjertsen B T, Bruserud Ø
Release of angiopoietin-1 by primary human acute myelogenous leukemia cells is associated with mutations of nucleophosmin, increased by bone marrow stromal cells and possibly antagonized by high systemic angiopoietin-2 levels.
Leukemia 2008 Feb;22(2):287-93. Epub 2007 okt 18
PMID: 17943167

Haugnes H S, Aass N, Fosså S D, Dahl O, Klepp O, Wist E A, Wilsgaard T, Bremnes R M
Predicted cardiovascular mortality and reported cardiovascular morbidity in testicular cancer survivors.
J Cancer Surviv 2008 Sep;2(3):128-37. Epub 2008 mai 29
PMID: 18792787

Dahl Olav
2008 ESHO-BSD Award Winner--Gerard C. van Rhoon.
Int J Hyperthermia 2008 Aug;24(5):444-5.
PMID: 18716944

Røe Kathrine, Muren Ludvig P, Rørvik Jarle, Olsen Dag R, Dahl Olav, Bakke August, Malinen Eirik
Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of bladder cancer and implications for biological image-adapted radiotherapy.
Acta Oncol 2008;47(7):1257-64.
PMID: 18618299

Borkamo Erling Dahl, Dahl Olav, Bruland Ove, Fluge Oystein
Global gene expression analyses reveal changes in biological processes after hyperthermia in a rat glioma model.
Int J Hyperthermia 2008 Aug;24(5):425-41.
PMID: 18608572

Krohn J, Frøystein T, Dahl O
Posterior uveal melanoma. Distribution of the sites of origin and patterns of tumour extent in the ocular fundus.
Br J Ophthalmol 2008 Jun;92(6):751-6.
PMID: 18523080

Orre Ingrid J, Fosså Sophie D, Murison Robert, Bremnes Roy, Dahl Olav, Klepp Olbjørn, Loge Jon H, Wist Erik, Dahl Alv A
Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer.
J Psychosom Res 2008 Apr;64(4):363-71.
PMID: 18374735

Bruland O, Fluge O, Immervoll H, Balteskard L, Myklebust Mp, Skarstein A, Dahl O
Gene expression reveals two distinct groups of anal carcinomas with clinical implications.
Br J Cancer 2008 Apr;98(7):1264-73. Epub 2008 mar 18
PMID: 18349847

Borkamo Erling Dahl, Fluge Oystein, Mella Olav, Akslen Lars A, Bruland Ove, Dahl Olav
Hyperthermia improves the antitumour effect of metronomic cyclophosphamide in a rat transplantable brain tumour.
Radiother Oncol 2008 Mar;86(3):435-42. Epub 2008 mar 4
PMID: 18313158

Dahl Olav, Borkamo Erling Dahl, Fluge Oystein
Current status of antivascular therapy and targeted treatment in the clinic.
Int J Hyperthermia 2008 Feb;24(1):97-110.
PMID: 18214773

Dahl Olav, Fluge Øystein
[Anal cancer]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Jan;128(2):198-200.
PMID: 18202733

Karlsdóttir Asa, Muren Ludvig Paul, Wentzel-Larsen Tore, Dahl Olav
Late gastrointestinal morbidity after three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer fades with time in contrast to genitourinary morbidity.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Apr;70(5):1478-86. Epub 2007 des 3
PMID: 18060703

Sigurdsson H K, Kørner H, Dahl O, Skarstein A, Søreide J A, Norwegian Rectal Cancer Group
Palliative surgery for rectal cancer in a national cohort.
Colorectal Dis 2008 May;10(4):336-43. Epub 2007 sep 13
PMID: 17868410

Krohn Jørgen, Dahl Olav
Incidence of iris melanoma in western Norway.
Acta Ophthalmol 2008 Feb;86(1):116-7. Epub 2007 aug 28
PMID: 17725612

Krohn J, Monge O R, Skorpen T N, Mørk S J, Dahl O
Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation.
Eye 2008 Nov;22(11):1398-403. Epub 2007 jun 22
PMID: 17585309

2 doktorgrader er avlagt i 2008

Astrid Marta Olsnes
Kjemokin-nettverket i akutt myelogen leukemi
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Øystein Bruserud og Anita Ryningen

Camilla Ingvaldsen Stapnes
Nye strategier for behandling av akutt blodkreft
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Øystein Bruserud og Bjørn Tore Gjertsen

Strategiske midler - belønning NFR 911145

Lungemedisin

Prosjektansvarlig: **Amund Gulsvik** (Amund.Gulsvik@med.uib.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Forskning i lungemedisin og klinisk respirasjonsfysiologi

Forskningsgruppen i lungemedisin har som målsetning å skape ny forskningsbasert viten innenfor forebygging, diagnostikk og behandling av lungesykdommer, å gi forskningsbasert undervisning til medisinske studenter og doktorgradskandidater og å formidle informasjon til allmennheten og delta i samfunnsdebatten.

Tilknyttet enheten er de etablerte forskerne og professorene Per Bakke, Frode Gallefoss, Amund Gulsvik, Ernst Omenaas og Einar Thorsen, førsteamanuensene Geir Egil Eide, Jon Hardie og Cecilie Svanes, samt postdoktor Tomas Eagan og forskerne dr. med. Ane Johannesen og Tore Wentzel-Larsen (statistiker), dr. med. Elin Tollefsen (seksjonsoverlege St. Olavs Hospital), dr. med. Sverre Lehmann (seksjonsoverlege) og dr. med. Christian von Plessen (seksjonsoverlege). Doktorgrads (PhD) stipendiater er per 31.12.2008 Marianne Voll-Aanerud, Trude Duelien Skorge, Kjetil Roth, Heidi Roltke, Rune Nielsen, Knut Skaug, Thomas Grydeland, Inga-Cecilie Sørheim, Eirunn Waatevik, Rene Fjellanger, Ference Macsali, Hemamalini Rajkumar, Vegard Nielsen og I. Kjelkenes.

2008 har vært et toppår hva angår forsvarte doktor (PhD) grader blant deltagerne i vårt forskningsmiljø:

1. *Eide GE*. Attributable fractions used for partioning and evaluating disease prevention. Concepts, estimation, interpretation and presentation.
2. *Frostad AH*. Respiratory symptoms as risk factors for mortality from all causes, respiratory and cardiovascular disease and for incidence of lung cancer. A 30 year follow-up of a community study in Oslo.
3. *Lærum BN*. Early life factors and risk for adult asthma and allergy. Results from North European population based studies.
4. *Real FG*. Hormonal status in women and asthma, allergy and lung function. Results from population-based studies concerning menstrual irregularities, menopausal transition, hormonal replacement therapy and body mass index.
5. *Lehmann S*. Adrenergic bronchodilator test in a community. Applicability and relationship to anthropometrical variables, smoking, respiratory symptoms and lung function.
6. *von Plessen*, *C*. Improving chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer.

I tillegg har forskerne ved avdelingen publisert i alt 34 vitenskapelige artikler med relasjon til lungemedisin og klinisk respirasjonsfysiologi. Professor Per S Bakke mottok høsten 2008 studentenes pris for beste foreleser ved Det medisinske fakultet. Professor Amund Gulsvik mottok 19. november 2008 LHLs Ærespris for sin forskning og samfunnsengasjement vedrørende KOLS og Astma.

Prioriterte forskningsfelt er studier av genetikk ved KOLS, spesifikk dødelighet ved luftveissykdommer og nedsatt lungefunksjon, evaluering av diagnostiske metoder, forløp og behandling ved lungekreft og hyperbar fysiologi.

17 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Gallefoss Frode
[Alarmingly increasing use of snuff]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Aug;128(16):1807.
PMID: 18787587

Storebø Michael L, Hope Arvid, Vaagbø Guro, Thorsen Einar
Postexercise reduction in lung diffusion capacity is not attenuated by skin cooling.
Clin Physiol Funct Imaging 2008 Nov;28(6):403-8. Epub 2008 aug 11
PMID: 18700837

Helbekkmo Nina, Aasebø Ulf, Sundstrøm Stein H, von Plessen Christian, Brunsvig Paal Fr, Bremnes Roy M, Norwegian Lung Cancer Study Group
Treatment outcome in performance status 2 advanced NSCLC patients administered platinum-based combination chemotherapy.
Lung Cancer 2008 Nov;62(2):253-60. Epub 2008 apr 15
PMID: 18417246

Cerveri I, Corsico A G, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó J M, Künzli N, Janson C, Sunyer J, Jarvis D, Svanes C, Gislason T, Heinrich J, Schouten J P, Wjst M, Burney P, de Marco R
Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes.
Thorax 2008 Dec;63(12):1040-5. Epub 2008 mai 20
PMID: 18492741

Dharmage S C, Erbas B, Jarvis D, Wjst M, Raherison C, Norbäck D, Heinrich J, Sunyer J, Svanes C
Do childhood respiratory infections continue to influence adult respiratory morbidity?
Eur Respir J 2008 Nov. Epub 2008 nov 14
PMID: 19010990

Roth Kjetil, Hardie Jon A, Andreassen Alf H, Leh Friedemann, Eagan Tomas Ml
Predictors of diagnostic yield in bronchoscopy: a retrospective cohort study comparing different combinations of sampling techniques.
BMC Pulm Med 2008;8():2. Epub 2008 jan 26
PMID: 18221551

Real Francisco Gómez, Svanes Cecilie, Omenaas Ernst Reidar, Antò Josep Maria, Plana Estel, Jarvis Deborah, Janson Christer, Neukirch Françoise, Zemp Elisabeth, Dratva Julia, Wjst Matthias, Svanes Knut, Leynaert Bénédicte, Sunyer Jordi
Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition.
J Allergy Clin Immunol 2008 Jan;121(1):72-80.e3. Epub 2007 okt 29
PMID: 18028993

Castro-Giner F, Kogevinas M, Mächler M, de Cid R, Van Steen K, Imboden M, Schindler C, Berger W, Gonzalez J R, Franklin K A, Janson C, Jarvis D, Omenaas E, Burney P, Rochat T, Estivill X, Antó J M, Wjst M, Probst-Hensch N M
TNFA -308G>A in two international population-based cohorts and risk of asthma.
Eur Respir J 2008 Aug;32(2):350-61. Epub 2008 apr 2
PMID: 18385169

Ulvik Bjørg, Bjelland Ingvar, Hanestad Berit R, Omenaas Ernst, Wentzel-Larsen Tore, Nygård Ottar
Comparison of the Short Form 36 and the Hospital Anxiety and Depression Scale measuring emotional distress in patients admitted for elective coronary angiography.
Heart Lung 2008 Jul-Aug;37(4):286-95.
PMID: 18620104

Rolke Heidi B, Bakke Per S, Gallefoss Frode
Health related quality of life, mood disorders and coping abilities in an unselected sample of patients with primary lung cancer.
Respir Med 2008 Oct;102(10):1460-7. Epub 2008 jun 30
PMID: 18590954

Frostad Anne, Søyseth Vidar, Haldorsen Tor, Andersen Aage, Gulsvik Amund
Impact of respiratory symptoms on lung cancer: 30-year follow-up of an urban population.
Lung Cancer 2008 Apr;60(1):22-30. Epub 2007 okt 23
PMID: 17959269

Accordini S, Corsico A, Cerveri I, Gislason D, Gulsvik A, Janson C, Jarvis D, Marcon A, Pin I, Vermeire P, Almar E, Bugiani M, Cazzoletti L, Duran-Tauleria E, Jõgi R, Marinoni A, Martínez-Moratalla J, Leynaert B, de Marco R, Therapy and Health Economics Working Group of the European Commu
The socio-economic burden of asthma is substantial in Europe.
Allergy 2008 Jan;63(1):116-24.
PMID: 18053021

Lehmann S, Bakke P S, Eide G E, Gulsvik A
Clinical data discriminating between adults with positive and negative results on bronchodilator testing.
Int J Tuberc Lung Dis 2008 Feb;12(2):205-13.
PMID: 18230255

Siroux V, Boudier A, Anto J M, Cazzoletti L, Accordini S, Alonso J, Cerveri I, Corsico A, Gulsvik A, Jarvis D, de Marco R, Marcon A, Marques E A, Bugiani M, Janson C, Leynaert B, Pin I
Quality-of-life and asthma-severity in general population asthmatics: results of the ECRHS II study.
Allergy 2008 May;63(5):547-54.
PMID: 18394129

Nielsen Rune, Johannessen Ane, Schnelle Hege Marie, Bakke Per S, Askildsen Jan E, Omenaas Ernst R, Gulsvik Amund
Repeatability of health economic data in COPD.
Respir Med 2008 Nov;102(11):1556-62. Epub 2008 jul 31
PMID: 18674894

Franklin Karl A, Janson Christer, Gíslason Thórarinn, Gulsvik Amund, Gunnbjörnsdottir Maria, Laerum Birger N, Lindberg Eva, Norrman Eva, Nyström Lennarth, Omenaas Ernst, Torén Kjell, Svanes Cecilie
Early life environment and snoring in adulthood.
Respir Res 2008;9():63. Epub 2008 aug 22
PMID: 18721453

Hægstad Lars, Bjotveit Torbjørn, Johannessen Ane, Gulsvik Amund
How frequently are physiological variables recorded in the emergency room in patients with obstructive pulmonary diseases and pneumonia?
Prim Care Respir J 2008 Oct. Epub 2008 okt 2
PMID: 18830520

9 forskningspublikasjoner i 2008

Sørheim I-C, Gulsvik A.
Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study in Bergen, Norway
The Clinical Respiratory Journal 2008; 2 (supplement 1): 129-131

Real FG, Svanes C, Macsali R, Omenaas ER.
Hormonal factors and respiratory health in women – a review
The Clinical Respiratory Journal 2008; 2 (supplement 1): 111-119.

Nielsen R, Klemmetsby M, Gulsvik A.
Economics of COPD: literature review and experiences from fiels work.
The Clinical Respiratory Journal 2008; 2 (supplement 1): 104-110.

Bakke PS.
Designing studies for diagnostic tests
The Clinical Respiratory Journal 2008; 2 (supplement 1): 72-75.

Eide GE
Attributable fractions for partitioning and evaluating disease prevention: a practical guide
The Clinical Respiratory Journal 2008; 2 (supplement 1): 104-110.

Frostad A.
Association between respiratory symptom score and 30-year cause-specific mortality and lung cancer incidence.
The Clinical Respiratory Journal 2008; 2 (supplement 1): 53-58

Omenaas E, Svanes C, Janson C, Toren K, Jogi R, Gislason T, Franklin KA, Gulsvik A.
What can we learn about asthma and allergy from the follow-up of the RHINE and the ECRHS studies?
The Clinical Respiratory Journal 2008; 2 (supplement 1):45-52

Gulsvik A, Humerfelt S, Bakke PS, Omenaas ER, Lehmann S.
Norwegian population surveys on respiratory health in adults: objectives, design, methods, quality controls and response rates.
The Clinical Respiratory Journal 2008; 2 (supplement 1) :10-25.

Gulsvik A, Lundbäck B.
Introduction (why epidemiologisc research).
The Clinical Respiratory Journal 2008; 2 (supplement 1): 1

6 doktorgrader er avlagt i 2008

von Plessen Christian
Improving chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Sørenson Sverre

Lehmann Sverre
Adrenergic bronchodilator test in a community. Applicability and relationship to anthropometrical variables, smoking, respirator
Disputert: Desember 2008
Hovedveileder: Gulsvik Amund

Real Francisco
Hormonal status in women and asthma, allergy and lung function. Results from population-based studies concerning menstrual irreg
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Omenaas Ernst

Lærum Birger
Early life factors and risk for adult asthma and allergy. Results from North European population based studies.
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Gulsvik Amund

Frostad Anne H
Respiratory symptoms as risk factors for mortality from all causes, respiratory and cardiovascular disease and for incidence of
Disputert: September 2008
Hovedveileder: Gulsvik A

Eide GE
Attributable fractions used for partioning and evaluating disease prevention. Concepts, estimation, interpretation and present
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Heuch Ivar

Strategiske midler - belønning NFR 911148

Endokrinologi

Prosjektansvarlig: **Eystein Husebye** (eyhu@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Verdens største Addisonregister

Autoimmune sykdommer oppstår når toleransen for eget vev brytes ned og immunsystemet angriper seg selv. Ved Addisons sykdom er binyrebarken målet for ødeleggelsen slik at mangel på kortisol og aldosteron oppstår. Hyppig forekomst av annen autoimmunitet gjør at Addisons sykdom er en viktig modellsykdom for organspesifikk autoimmunitet.

ROAS (Registeret for organspesifikke autoimmune sykdommer) som ble opprettet ved Haukeland Universitetssykehus i 1996 har samlet verdens største register og biobank over pasienter med Addisons sykdom. Med materialet har vi kunnet identifisere en rekke gener som er assosierte med Addisons sykdom. Vi har kunnet vise at vevstypeproteinene HLA klasse II er de som sterkest bestemmer risiko for utvikling av autoimmun Addisons sykdom. Høyest risiko har personer med kombinasjonen DR3-DQ2 og DR4-DQ8, spesielt subtypen DRB1*0404. Personer med denne genotypen har om lag 30 ganger så høy risiko for sykdom som bakgrunnsbefolkningen. Andre gener som gir risiko er varianter av PTPN22 og CTLA-4, hvis genprodukter deltar i aktiveringen av T celler. Videre kunne vi vise at noen Addisonpasienter hadde sjeldne og ikke tidligere beskrevne mutasjoner i PTPN22. Andre risikogener er CIITA og NALP1 som deltar i ulike aspekter av antigenpresentasjon. Alle de hittil identifiserte genene som gir risiko for Addisons sykdom er også assosiert med andre sykdommer. Om de forhold som bestemmer om Addison utvikles hos et individ skyldes stokastiske prosesser eller Addisonspesifikke gener er ennå ikke kjent.

Det store pasientmaterialet har gjort studier av epidemiologi, mortalitet og osteoporose mulig. Vi finner det høyeste forekomsten i verden av Addisons sykdom, med om lag 140 tilfeller per million innbyggere; forekomsten er økende. Videre er mortaliteten normal for materialitet som helhet, men yngre menn ser ut til å ha øket mortalitet i akutt binyrebarksvikt. Dette er en behandlingsbar komplikasjon og illustrerer at informasjonen til både pasienter og helsepersonell må bli bedre. Beinskjørhet er vanligere hos Addisonpasienter enn i normalbefolkningen, og det ser ut som at variasjoner i gener som regulerer omsetningen av kortisol i kroppen er med å bestemme effekten av kortisol på skjelettet. Således har personer med genvarianter som gir høy kortisol i cellen lavere beintetthet.

Behandling av pasienter med Addisons sykdom har stort sett vært uendret siden cortison ble introdusert på slutten av 40-tallet. Vi har vist at det er fullt mulig å behandle pasienter med subkutan infusjon slik at den diurnale variasjonen i kortisolnivåer kan gjenopprettes. En større Europeisk dobbel blind placebokontrollert studie er nå under oppstart for å videreutvikle dette behandlingsprinsippet.

Fra 2008 leder vi det Europeiske forskningsnettverket Euradrenal (www.euradrenal.org) som involverer 12 europeiske partnere. Målet er å kartlegge årsaken til Addisons sykdom gjennom studier av gener og immunologiske mekanismer, samt gjennomføre behandlingsstudier med sikte på forbedret terapi og oppfølging. Ved å studere behandlingen av Addison, gir prosjektet mer viten om hvordan kortisol virker på kroppen, noe som også har stor interesse i forhold til andre sykdommer.

13 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Husebye Eystein Sverre
[Endocrinologic emergency medicine]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Feb;128(5):574.
PMID: 18333289

F Magitta Ng'weina, Pura Mikulás, S Bøe Wolff Anette, Vanuga Peter, Meager Anthony, M Knappskog Per, Husebye Eystein S
Autoimmune polyendocrine syndrome type I in Slovakia: relevance of screening patients with autoimmune Addison's disease.

Eur J Endocrinol 2008 May;158(5):705-9.
PMID: 18426830

Bøe Wolff A S, Oftedal B, Johansson S, Bruland O, Løvås K, Meager A, Pedersen C, Husebye E S, Knappskog P M
AIRE variations in Addison's disease and autoimmune polyendocrine syndromes (APS): partial gene deletions contribute to APS I.
Genes Immun 2008 Mar;9(2):130-6. Epub 2008 jan 17
PMID: 18200029

Skinningsrud Beate, Husebye Eystein S, Gervin Kristina, Løvås Kristian, Blomhoff Anne, Wolff Anette B, Kemp E Helen, Egeland Thore, Undlien Dag E
Mutation screening of PTPN22: association of the 1858T-allele with Addison's disease.
Eur J Hum Genet 2008 Aug;16(8):977-82. Epub 2008 feb 27
PMID: 18301444

Alimohammadi Mohammad, Björklund Peyman, Hallgren Asa, Pöntynen Nora, Szinnai Gabor, Shikama Noriko, Keller Marcel P, Ekwall Olov, Kinkel Sarah A, Husebye Eystein S, Gustafsson Jan, Rorsman Fredrik, Peltonen Leena, Betterle Corrado, Perheentupa Jaakko, Akerström Göran, Westin Gunnar, Scott Hamish S, Holländer Georg A, Kämpe Olle
Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen.
N Engl J Med 2008 Mar;358(10):1018-28.
PMID: 18322283

Løvås Kristian, Husebye Eystein S
Replacement therapy for Addison's disease: recent developments.
Expert Opin Investig Drugs 2008 Apr;17(4):497-509.
PMID: 18363515

Aarhus Mads, Bruland Ove, Bredholt Geir, Lybaek Helle, Husebye Eystein S, Krossnes Bård K, Vedeler Christian, Wester Knut, Lund-Johansen Morten, Knappskog Per M
Microarray analysis reveals down-regulation of the tumour suppressor gene WWOX and up-regulation of the oncogene TYMS in intracranial sporadic meningiomas.
J Neurooncol 2008 Jul;88(3):251-9. Epub 2008 mar 26
PMID: 18365142

Skinningsrud Beate, Husebye Eystein S, Pearce Simon H, McDonald David O, Brandal Kristin, Wolff Anette B, Løvås Kristian, Egeland Thore, Undlien Dag E
Polymorphisms in CLEC16A and CIITA at 16p13 are associated with primary adrenal insufficiency.
J Clin Endocrinol Metab 2008 Sep;93(9):3310-7. Epub 2008 jul 1
PMID: 18593762

Kisand Kai, Link Maire, Wolff Anette S B, Meager Anthony, Tserel Liina, Org Tõnis, Murumägi Astrid, Uibo Raivo, Willcox Nick, Trebusak Podkrajsek Katarina, Battelino Tadej, Lobell Anna, Kämpe Olle, Lima Kari, Meloni Antonella, Ergun-Longmire Berrin, Maclaren Noel K, Perheentupa Jaakko, Krohn Kai J E, Scott Hamish S, Husebye Eystein S, Peterson Pärt
Interferon autoantibodies associated with AIRE deficiency decrease the expression of IFN-stimulated genes.
Blood 2008 Oct;112(7):2657-66. Epub 2008 jul 7
PMID: 18606876

Oftedal Bergithe E, Wolff Anette S Bøe, Bratland Eirik, Kämpe Olle, Perheentupa Jaakko, Myhre Anne Grethe, Meager Anthony, Purushothaman Radhika, Ten Svetlana, Husebye Eystein S
Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega; its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I.
Clin Immunol 2008 Oct;129(1):163-9. Epub 2008 aug 16
PMID: 18708298

Meloni Antonella, Furcas Maria, Cetani Filomena, Marcocci Claudio, Falorni Alberto, Perniola Roberto, Pura Mikulás, Bøe Wolff Anette S, Husebye Eystein S, Lilic Desa, Ryan Kelli R, Gennery Andrew R, Cant Andrew J, Abinun Mario, Spickett Gavin P, Arkwright Peter D, Denning David, Costigan Colm, Dominguez Maria, McConnell Vivienne, Willcox Nick, Meager Anthony
Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I.
J Clin Endocrinol Metab 2008 Nov;93(11):4389-97. Epub 2008 aug 26
PMID: 18728167

Magitta N F, Bøe Wolff A S, Johansson S, Skinningsrud B, Lie B A, Myhr K-M, Undlien D E, Joner G, Njølstad P R, Kvien T K, Førre O, Knappskog P M, Husebye E S
A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes.
Genes Immun 2008 Oct. Epub 2008 okt 23
PMID: 18946481

Erichsen Martina, Løvås Kristian, Fougner Kristian, Svartberg Johan, Hauge Erik, Bollerslev Jens, Berg Jens, Mella Bjarne, Husebye Eystein
Normal overall mortality in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death.
Eur J Endocrinol 2008 Nov. Epub 2008 nov 14
PMID: 19011006

Strategiske midler - belønning NFR 911143

Pediatri

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (Pal.Njolstad@pedi.uib.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Årsaker til og behandling av spedbarnsdiabetes

Ved Barneklinikken er et viktig mål å kunne kombinere basalfaglig og klinisk forskning. Diabetesforskningsgruppen har vært med på å kartlegge en nye årsaker til nyfødtdiabetes, og funnet at en spesiell subtype kan behandles med tabletter i stedet for insulinsprøyter. Forskningsgruppen søker å finne flere slike diabetes-subtyper som er tilgjengelige for målrettet behandling.

Sentralt i prosessen som leder til diabetes, er en svikt i de såkalte betacellene i bukspyttkjertelen. Det er disse cellene som produserer insulin. Det er en rekke faktorer involvert i signaloverføringen fra glukose til insulinutskillelse. Diabetesforskningsgruppen ved Haukeland Universitetssykehus har vært sentral i det å finne at mutasjoner i ulike slike faktorer kan medføre nyfødtdiabetes. Nye mekanismer for diabetesutvikling er derved funnet og dette har medført nye muligheter for målrettet behandling. Et illustrerende eksempel er oppdagelsen at mutasjoner genet som koder for KIR6.2 er hyppigste årsak til diabetes før seks måneders alder (Gloyn et al., NEJM, 2004), og at behandling med sylfonylurea-tabletter kan erstatte insulin hos disse barna (Sagen et al., Diabetes, 2004; Pearson et al., NEJM, 2006). Pasientene har nå vært uten insulin i fem år og en oppfølgingsstudie planlegges.

Glukokinase
En annen signaloverføringsfaktor i betacellene er glukosesensoren glukokinase. Dette enzymet reguleres av to genkopier. Ved mutasjon i den ene genkopien oppstår det MODY2-diabetes. Dette viser seg å være den nest vanligste formen for MODY i Norge og er karakterisert ved mild diabetes uten insulinbehov og fravær av risiko for senkomplikasjoner (Sagen et al., Pediatric Diabetes, 2008). Ved feil i begge genkopiene for glukokinase oppstår nyfødtdiabetes av typen GCK-PNDM som er en alvorlig tilstand (Njølstad et al., NEJM, 2001).

Diabetesforskningsgruppen har studert familier med lavt blodsukker på grunn av for høy insulinproduksjon. Det er laget et forskningsregister over norske familier med medfødt hypoglykemisk hyperinsulinisme, og Barneklinikken har spesiell erfaring med molekylærgenetisk (Sandal et al., Pediatrisk endokrinologi, 2008) og klinisk utredning (Søvik et al., Pediatrisk endokrinologi, 2008). I en internasjonal samarbeidsstudie er forekomst og klinisk bilde av medfødt hypoglykemisk hyperinsulinisme på grunn av mutasjoner i glukokinase nylig undersøkt (Christesen et al., Clinical Genetics, 2008).

Diabetesforskningsgruppen har også initiert funksjonelle studier av glukokinase. Det er nylig funnet at ubiquitin er en endogen aktivator av glukokinase (Bjørkhaug et al., JBC, 2007). Studiene er nå utvidet til å undersøke effekten av mutasjoner på den tredimensjonale strukturen av glukokinase samt hvilke bindingsseter som er involvert (Molnes et al., FEBS J, 2008).

Insulingenet og diabetes
I mange år er det lett etter mutasjoner i insulingenet i håp om å kunne forklare noen tilfeller av arvelig diabetes. Diabetesforskningsgruppen har nå i samarbeid med forskere ved University of Chicago og flere norske leger funnet to norske familier hvor insulingenet er ødelagt (Molven et al., Diabetes, 2008). Den ene familien var oppfattet å ha type 1 diabetes, mens den andre hadde MODY. Funnet av insulinmutasjoner var overraskende. Selv om insulingenet står helt sentralt i forståelsen av diabetes, var det nærmest avskrevet som årsak til sykdommen, fordi insulingenet tidligere har vært så nøye undersøkt. Oppdagelsen er interessant fordi nye mekanismer for diabetesutvikling blir avdekket.

Forskningsgruppen studerer nå virkningen av insulinmutasjonene i mer detalj, blant annet med håp om resultater som kan komme til nytte i behandlingen av pasientene.

Studier av barn med type 1 diabetes
Barneklinikken har et samarbeid med Barneavdelingen ved Ullevål universitetssykehus når det gjelder Barnediabetesregisteret. En viktig del av forskningssamarbeidet er å undersøke betydningen av genetiske faktorer for forhold knyttet til debut av diabetes (Magitta et al., Genes Immun., 2008; Øverby et al., Pediatric Diabetes, 2008; Bjørnvold et al., Diabetologia, 2008).

Barneklinikken er også med i Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. I 2008 ble det publisert en delstudie som undersøkte familiefaktorers betydning for metabolsk kontroll hos ungdom med type 1 diabetes (Cameron et al., Diabetic Medicine, 2008). Det skal i 2009 gjennomføres en ny, stor studie av barn som fikk diabetes før 11 års alder.

17 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Vesterhus Mette, Raeder Helge, Johansson Stefan, Molven Anders, Njølstad Pål R
Pancreatic exocrine dysfunction in maturity-onset diabetes of the young type 3.
Diabetes Care 2008 Feb;31(2):306-10. Epub 2007 nov 5
PMID: 17989309

Molven Anders, Ringdal Monika, Nordbø Anita M, Raeder Helge, Støy Julie, Lipkind Gregory M, Steiner Donald F, Philipson Louis H, Bergmann Ines, Aarskog Dagfinn, Undlien Dag E, Joner Geir, Søvik Oddmund, Norwegian Childhood Diabetes Study Group, Bell Graeme I, Njølstad Pål R
Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes.
Diabetes 2008 Apr;57(4):1131-5. Epub 2008 jan 11
PMID: 18192540

Bjørnvold M, Undlien D E, Joner G, Dahl-Jørgensen K, Njølstad P R, Akselsen H E, Gervin K, Rønningen K S, Stene L C
Joint effects of HLA, INS, PTPN22 and CTLA4 genes on the risk of type 1 diabetes.
Diabetologia 2008 Apr;51(4):589-96. Epub 2008 feb 22
PMID: 18292987

Cameron F J, Skinner T C, de Beaufort C E, Hoey H, Swift P G F, Aanstoot H, Aman J, Martul P, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Kaprio E A, Kaufman F, Kocova M, Mortensen H B, Njølstad P R, Phillip M, Robertson K J, Schoenle E J, Urakami T, Vanelli M, Ackermann R W, Skovlund S E, Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes
Are family factors universally related to metabolic outcomes in adolescents with Type 1 diabetes?
Diabet Med 2008 Apr;25(4):463-8. Epub 2008 feb 19
PMID: 18294223

Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley A T, European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group
Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young.
Diabetologia 2008 Apr;51(4):546-53. Epub 2008 feb 23
PMID: 18297260

Harries Lorna W, Locke Jonathan M, Shields Beverley, Hanley Neil A, Hanley Karen Piper, Steele Anna, Njølstad Pål R, Ellard Sian, Hattersley Andrew T
The diabetic phenotype in HNF4A mutation carriers is moderated by the expression of HNF4A isoforms from the P1 promoter during fetal development.
Diabetes 2008 Jun;57(6):1745-52. Epub 2008 mar 20
PMID: 18356407

Molnes Janne, Bjørkhaug Lise, Søvik Oddmund, Njølstad Pål R, Flatmark Torgeir
Catalytic activation of human glucokinase by substrate binding: residue contacts involved in the binding of D-glucose to the super-open form and conformational transitions.
FEBS J 2008 May;275(10):2467-81. Epub 2008 apr 7
PMID: 18397317

Sagen Jørn V, Bjørkhaug Lise, Molnes Janne, Raeder Helge, Grevle Louise, Søvik Oddmund, Molven Anders, Njølstad Pål R
Diagnostic screening of MODY2/GCK mutations in the Norwegian MODY Registry.
Pediatr Diabetes 2008 Oct;9(5):442-9. Epub 2008 apr 9
PMID: 18399931

Hertel J K, Johansson S, Raeder H, Midthjell K, Lyssenko V, Groop L, Molven A, Njølstad P R
Genetic analysis of recently identified type 2 diabetes loci in 1,638 unselected patients with type 2 diabetes and 1,858 control participants from a Norwegian population-based cohort (the HUNT study).
Diabetologia 2008 Jun;51(6):971-7. Epub 2008 apr 24
PMID: 18437351

Christesen Henrik B T, Tribble Nicholas D, Molven Anders, Siddiqui Juveria, Sandal Tone, Brusgaard Klaus, Ellard Sian, Njølstad Pål R, Alm Jan, Brock Jacobsen Bendt, Hussain Khalid, Gloyn Anna L

Activating glucokinase (GCK) mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation.
Eur J Endocrinol 2008 Jul;159(1):27-34. Epub 2008 mai 1
PMID: 18450771

Søvik O, Njølstad P, Jellum E, Molven A
Wolcott-Rallison syndrome with 3-hydroxydicarboxylic aciduria and lethal outcome.
J Inherit Metab Dis 2008 May. Epub 2008 mai 20
PMID: 18500571

Eide S A, Raeder H, Johansson S, Midthjell K, Søvik O, Njølstad P R, Molven A
Prevalence of HNF1A (MODY3) mutations in a Norwegian population (the HUNT2 Study).
Diabet Med 2008 Jul;25(7):775-81.
PMID: 18513305

Vesterhus Mette, Raeder Helge, Aurlien Harald, Gjesdal Clara G, Bredrup Cecilie, Holm Pål I, Molven Anders, Bindoff Laurence, Berstad Arnold, Njølstad Pål R
Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations.
Diabetes Care 2008 Sep;31(9):1738-40. Epub 2008 jun 10
PMID: 18544793

Vesterhus Mette, Haldorsen Ingfrid S, Raeder Helge, Molven Anders, Njølstad Pål R
Reduced pancreatic volume in hepatocyte nuclear factor 1A-maturity-onset diabetes of the young.
J Clin Endocrinol Metab 2008 Sep;93(9):3505-9. Epub 2008 jul 1
PMID: 18593771

Haldorsen I S, Vesterhus M, Raeder H, Jensen D K, Søvik O, Molven A, Njølstad P R
Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers.
Diabet Med 2008 Jul;25(7):782-7.
PMID: 18644064

Øverby N C, Margeirsdottir H D, Brunborg C, Dahl-Jørgensen K, Andersen L F, Norwegian Study Group for Childhood Diabetes
Sweets, snacking habits, and skipping meals in children and adolescents on intensive insulin treatment.
Pediatr Diabetes 2008 Aug;9(4 Pt 2):393-400.
PMID: 18774998

Magitta N F, Bøe Wolff A S, Johansson S, Skinningsrud B, Lie B A, Myhr K-M, Undlien D E, Joner G, Njølstad P R, Kvien T K, Førre O, Knappskog P M, Husebye E S
A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes.
Genes Immun 2008 Oct. Epub 2008 okt 23
PMID: 18946481

4 forskningspublikasjoner i 2008

Søvik O, Hansen EV, Juliusson P, Njølstad PR.
Utredning og behandling av medfødt hyperinsulinisme (2): Diagnostiske og terapeutiske aspekter.
Ped Endokrin. 2008; 22:56-63.

Njølstad PR, Johansson S.
EASD: genetikk og diabetes type 2.
Diabetesforum 2008; 4: 4-5.

Sandal T, Søvik O, Njølstad PR, Molven A.
Utredning og behandling av medfødt hyperinsulinisme (1): Molekylære og genetiske aspekter.
Ped Endokrin. 2008; 22: 37-43.

Søvik O, Sagen J, Njølstad PR.
MODY5 due to mutations in TCF2 (HNF-1ß): The clinical spectrum with special reference to urogenital malformations.
In: Inborn Errors of Development (Epstein, Erickson and Wynshaw-Boris, eds), pp. 1096-1102. Oxford University Press, New York 2008. ISBN-13: 978-0-19-530691-0.

Strategiske midler - belønning NFR 911144

Nevrologi

Prosjektansvarlig: **Christian Vedeler** (cved@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Forskning på inflammatoriske og genetiske nevrologiske sykdommer foregår i hovedsak ved Nevrologisk Forskningslaboratorium. Forskningen er pasientrelatert og har medført at en rekke immunologiske og genetiske analyser er innført ved HUS. Videre foregår det utstrakt klinisk forskning.

Vår forskning er translasjonell med et nært samarbeid mellom laboratorierettet / klinisk forskning og pasient diagnostikk / behandling. Innen disse områdene er de største forskningsfeltene konsentrert om inflammatorisk hjernesykdom, dvs. multippel sklerose og paraneoplastisk nevrologisk syndrom og nevromuskulære sykdommer, dvs. nevropati, myasthenia gravis og myopati. Videre foregår det utstrakt klinisk forskning ved Nevrologisk avdeling, spesielt innen multippel sklerose, hjerneinfarkt, nevrorehabilitering, parkinson sykdom og epilepsi.

Den immunologiske forskning er konsentrert om påvisning og karakterisering av ulike autoantistoffer ved multippel sklerose, paraneoplastiske syndromer, nevropati og myasthenia gravis. Basert på slik forskning er det innført ulike laboratorietester som brukes til diagnostikk. Dette gjelder antistoffer mot paraneoplastiske antigener, gangliosid, glykoprotein, interferon-beta, natalizumab, titin, AChR og VGCC. Dette er analyser som utføres ved HUS. Det er et nært samarbeid med University of Oxford hvor også andre spesialanalyser kan utføres (bl.a. antistoffer mot VGKC og aquaporin-4). Den genetiske forskning er i hovedsak rettet mot ulike kandidatgener ved multippel sklerose og påvisning av gener som kan disponere for myopati. Vår forskning har tidligere medført at duplikasjon/delesjon av PMP22 genet i forbindelse med diagnostikk av arvelig nevropati er innført ved HUS. Nyere resultater ved Nevrologisk forskningslaboratorium har også ført til at mutasjonsanalyser av POLG genet i forbindelse med mitokondrie diagnostikk er innført ved HUS.

Det er i år etablert en dyremodell for multippel sklerose hvor ernæringsforsøk gir lovede resultater. Det er også utstrakt klinisk forskning ved Nevrologisk avdeling. Det er opprettet pasientregister innen hjerneinfarkt. Innen multippel sklerose er det også et nasjonalt pasientregister, samt at det nylig er etablert en nasjonal biobank. Det vises forøvrig til separate prosjektbeskrivelser. Det ble i år avlagt tre doktorgrader innen multippel sklerose og en innen nevrofysiologi (epilepsi).

54 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Naess H, Beiske A G, Myhr K-M
Quality of life among young patients with ischaemic stroke compared with patients with multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand 2008 Mar;117(3):181-5. Epub 2007 sep 11
PMID: 17850406

Polman Chris, Kappos Ludwig, Freedman Mark S, Edan Gilles, Hartung Hans-Peter, Miller David H, Montalbán Xavier, Barkhof Frederick, Selmaj Krzysztof, Uitdehaag Bernard M J, Dahms Susanne, Bauer Lars, Pohl Christoph, Sandbrink Rupert, BENEFIT investigators
Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b.
J Neurol 2008 Apr;255(4):480-7. Epub 2007 nov 15
PMID: 18004635

Torkildsen Ø, Nyland H, Myrmel H, Myhr K-M
Epstein-Barr virus reactivation and multiple sclerosis.
Eur J Neurol 2008 Jan;15(1):106-8. Epub 2007 nov 27
PMID: 18042233

Idicula Titto T, Waje-Andreassen Ulrike, Brogger Jan, Naess Halvor, Lundstadsveen Maria Therese, Thomassen Lars
The effect of physiologic derangement in patients with stroke treated with thrombolysis.
J Stroke Cerebrovasc Dis 2008 May-Jun;17(3):141-6.
PMID: 18436155

European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee
Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008.
Cerebrovasc Dis 2008 Mai;25(5):457-507. Epub 2008 mai 6
PMID: 18477843

Kharitonova Tatiana, Thoren Magnus, Ahmed Niaz, Wardlaw Joanna, von Kummer Rudiger, Thomassen Lars, Wahlgren Nils
Disappearing hyperdense middle cerebral artery sign in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis - clinical course and prognostic significance.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 Okt. Epub 2008 okt 17
PMID: 18931005

Skeie G O, Romi F
Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects.
Eur J Neurol 2008 Aug;15(10):1029-33. Epub 2008 aug 20
PMID: 18717725

Geurts Jeroen J G, Blezer Erwin L A, Vrenken Hugo, van der Toorn Annette, Castelijns Jonas A, Polman Chris H, Pouwels Petra J W, Bö Lars, Barkhof Frederik
Does high-field MR imaging improve cortical lesion detection in multiple sclerosis?
J Neurol 2008 Feb;255(2):183-91. Epub 2008 feb 4
PMID: 18231704

Breij Esther C W, Brink Bianca P, Veerhuis Rob, van den Berg Christa, Vloet Rianka, Yan Riqiang, Dijkstra Christine D, Van der Valk Paul, Bö Lars
Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis.
Ann Neurol 2008;63(1):16-25.
PMID: 18232012

Couturier Nicolas, Zappulla Jacques P, Lauwers-Cances Valérie, Uro-Coste Emmanuelle, Delisle Marie-Bernadette, Clanet Michel, Montagne Lisette, Van der Valk Paul, Bö Lars, Liblau Roland S
Mast cell transcripts are increased within and outside multiple sclerosis lesions.
J Neuroimmunol 2008 Mar;195(1-2):176-85. Epub 2008 mar 28
PMID: 18374990

Gilmore Christopher P, Donaldson Ian, Bö Lars, Owens Trudy, Lowe J S, Evangelou Nikos
Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in Multiple Sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 Okt. Epub 2008 okt 1
PMID: 18829630

Gilmore CP, Geurts Jjg, Evangelou N, Bot Jcj, van Schijndel Ra, Pouwels Pjw, Barkhof F, Bö L
Spinal cord grey matter lesions in multiple sclerosis detected by post-mortem high field MR imaging.
Mult Scler 2008 Okt. Epub 2008 okt 9
PMID: 18845658

Rekand T, Schaanning E E, Varga V, Schattel U, Gronning M
Spinal cord injuries among paragliders in Norway.
Spinal Cord 2008 Jun;46(6):412-6. Epub 2008 jan 8
PMID: 18180791

Hagen K, Albretsen C, Vilming S T, Salvesen R, Grønning M, Helde G, Gravdahl G, Zwart J-A, Stovner L J
Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial.
Cephalalgia 2009 Feb;29(2):221-32. Epub 2008 sep 24
PMID: 18823363

Tysnes O-B
Treatment of sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis.
Acta Neurol Scand Suppl 2008;188():77-81.
PMID: 18439227

Larsen Jan Petter, Beiske Antonie Giaever, Bekkelund Svein Ivar, Dietrichs Espen, Tysnes Ole-Bjørn, Vilming Steinar T, Aasly Jan O
[Motor symptoms in Parkinson disease]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008;128(18):2068-71.
PMID: 18846123

Tysnes Ole-Bjørn, Vilming Steinar T
[Atypical parkinsonism]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008;128(18):2077-80.
PMID: 18846125

Aarsland D, Brønnick K, Larsen J P, Tysnes O B, Alves G, For the Norwegian ParkWest Study Group
Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study.
Neurology 2008 Nov. Epub 2008 nov 19
PMID: 19020293

Romi Fredrik R, Gilhus Nils Erik, Luckman Steven P
Serum matrix metalloproteinase-3 levels are elevated in myasthenia gravis.
J Neuroimmunol 2008 Feb;195(1-2):96-9. Epub 2008 feb 8
PMID: 18262287

Gjerstad L, Gilhus N E, Storstein A
A retrospective view on research in neuroscience in Norway.
Acta Neurol Scand Suppl 2008;188():3-5.
PMID: 18439214

Helgeland Geir, Luckman Steven P, Romi Fredrik R, Jonassen Anne K, Gilhus Nils Erik
Myasthenia gravis sera have no effect on cardiomyocytes in vitro.
J Neuroimmunol 2008 Sep;201-202():74-9. Epub 2008 jul 15
PMID: 18632164

Maclennan Calman A, Vincent Angela, Marx Alexander, Willcox Nicholas, Gilhus Nils Eric, Newsom-Davis John, Beeson David
Preferential expression of AChR epsilon-subunit in thymomas from patients with myasthenia gravis.
J Neuroimmunol 2008 Jul;201-202():28-32. Epub 2008 jul 26
PMID: 18657869

Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus N E, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik I N, Scolding N, Soelberg Sørensen P, Udd B, EFNS
EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases.
Eur J Neurol 2008;15(9):893-908.
PMID: 18796075

Hagen E M, Rekand T, Gilhus N E, Gronning M
Diagnostic coding accuracy for traumatic spinal cord injuries.
Spinal Cord 2008 Oct. Epub 2008 okt 7
PMID: 18839007

Lopes Lima J M, Mesec A, Wilkinson I M S, Wiles C M, Gilhus N E, Zimprich F, Alekseenko Y V, Grisold W
Report of the Task Force on pre-graduate education in Europe of the education committee of the European Federation of Neurological Societies Composition of the task force of the education committee on pre-graduate education.
Eur J Neurol 2008;15(12):e103-9.
PMID: 19049532

Aurlien H, Gjerde I O, Eide G E, Brøgger J C, Gilhus N E
Characteristics of generalised epileptiform activity.
Clin Neurophysiol 2008 Des. Epub 2008 des 4
PMID: 19059002

Gilhus Nils Erik
Is it safe to use statins in patients with myasthenia gravis?
Nat Clin Pract Neurol 2008 Des. Epub 2008 des 9
PMID: 19065133

Vetti Nils, Kråkenes Jostein, Eide Geir, Rørvik Jarle, Gilhus Nils, Espeland Ansgar
MRI of the alar and transverse ligaments in whiplash-associated disorders (WAD) grades 1-2: high-signal changes by age, gender, event and time since trauma.
Neuroradiology 2008 Des. Epub 2008 des 16
PMID: 19083212

Engelsen Bernt A, Tzoulis Charalampos, Karlsen Bjørn, Lillebø Atle, Laegreid Liv M, Aasly Jan, Zeviani Massimo, Bindoff Laurence A
POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection.
Brain 2008 Mar;131(Pt 3):818-28. Epub 2008 jan 30
PMID: 18238797

Tzoulis Charalampos, Bindoff Laurence A
Melas associated with mutations in the polg1 gene.
Neurology 2008 Mar;70(13):1054; author reply 1054-5.
PMID: 18362288

Downham Esther, Winterthun Synnøve, Nakkestad Hanne Linda, Hirth Asle, Halvorsen Thomas, Taylor Robert W, Bindoff Laurence A
A novel mitochondrial ND5 (MTND5) gene mutation giving isolated exercise intolerance.
Neuromuscul Disord 2008;18(4):310-4.
PMID: 18396045

Vesterhus Mette, Raeder Helge, Aurlien Harald, Gjesdal Clara G, Bredrup Cecilie, Holm Pål I, Molven Anders, Bindoff Laurence, Berstad Arnold, Njølstad Pål R
Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations.
Diabetes Care 2008 Sep;31(9):1738-40. Epub 2008 jun 10
PMID: 18544793

Tzoulis Charalampos, Denora Paola S, Santorelli Filippo M, Bindoff Laurence A
Hereditary spastic paraplegia caused by the novel mutation 1047insC in the SPG7 gene.
J Neurol 2008 Aug;255(8):1142-4. Epub 2008 jun 23
PMID: 18563470

Johansen Krisztina K, Bindoff Laurence A, Rydland Jana, Aasly Jan O
Palatal tremor and facial dyskinesia in a patient with POLG1 mutation.
Mov Disord 2008;23(11):1624-6.
PMID: 18581472

Lao Oscar, Lu Timothy T, Nothnagel Michael, Junge Olaf, Freitag-Wolf Sandra, Caliebe Amke, Balascakova Miroslava, Bertranpetit Jaume, Bindoff Laurence A, Comas David, Holmlund Gunilla, Kouvatsi Anastasia, Macek Milan, Mollet Isabelle, Parson Walther, Palo Jukka, Ploski Rafal, Sajantila Antti, Tagliabracci Adriano, Gether Ulrik, Werge Thomas, Rivadeneira Fernando, Hofman Albert, Uitterlinden André G, Gieger Christian, Wichmann Heinz-Erich, Rüther Andreas, Schreiber Stefan, Becker Christian, Nürnberg Peter, Nelson Matthew R, Krawczak Michael, Kayser Manfred
Correlation between genetic and geographic structure in Europe.
Curr Biol 2008 Aug;18(16):1241-8. Epub 2008 aug 7
PMID: 18691889

Fiskerstrand T, Knappskog P, Majewski J, Wanders R J, Boman H, Bindoff L A
A novel Refsum-like disorder that maps to chromosome 20.
Neurology 2009 Jan;72(1):20-7. Epub 2008 nov 12
PMID: 19005174

Tzoulis Charalampos, Bindoff Laurence A
Serial Diffusion Imaging in a Case of Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes.
Stroke 2008 Dec. Epub 2008 des 18
PMID: 19095975

Beiske A G, Svensson E, Sandanger I, Czujko B, Pedersen E D, Aarseth J H, Myhr K M
Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients.
Eur J Neurol 2008 Jan;15(3):239-45. Epub 2008 jan 22
PMID: 18215155

Yu Xinhua, Koczan Dirk, Sulonen Anna-Maija, Akkad Denis A, Kroner Antje, Comabella Manuel, Costa Gianna, Corongiu Daniela, Goertsches Robert, Camina-Tato Montserrat, Thiesen Hans-Juergen, Nyland Harald I, Mørk Sverre J, Montalban Xavier, Rieckmann Peter, Marrosu Maria G, Myhr Kjell-Morten, Epplen Joerg T, Saarela Janna, Ibrahim Saleh M
mtDNA nt13708A variant increases the risk of multiple sclerosis.
PLoS ONE 2008 Feb;3(2):e1530. Epub 2008 feb 13
PMID: 18270557

Dahl Julie, Myhr Kjell-Morten, Daltveit Anne Kjersti, Gilhus Nils Erik
Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis.
J Neurol 2008 May;255(5):623-7. Epub 2008 feb 19
PMID: 18283397

Torkildsen Øivind, Knappskog Per Morten, Nyland Harald I, Myhr Kjell-Morten
Vitamin D-dependent rickets as a possible risk factor for multiple sclerosis.
Arch Neurol 2008 Jun;65(6):809-11.
PMID: 18541802

Qu Juan, Myhr Karen L
The development of intrinsic excitability in mouse retinal ganglion cells.
Dev Neurobiol 2008;68(9):1196-212.
PMID: 18548483

Lorentzen Aslaug R, Smestad Cathrine, Lie Benedicte A, Oturai Annette B, Akesson Eva, Saarela Janna, Myhr Kjell-Morten, Vartdal Frode, Celius Elisabeth G, Sørensen Per S, Hillert Jan, Spurkland Anne, Harbo Hanne F
The SH2D2A gene and susceptibility to multiple sclerosis.
J Neuroimmunol 2008 Jun;197(2):152-8. Epub 2008 jun 12
PMID: 18554728

Myhr Kjell-Morten
Diagnosis and treatment of multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand Suppl 2008;188():12-21.
PMID: 18439216

Pugliatti M, Harbo H F, Holmøy T, Kampman M T, Myhr K-M, Riise T, Wolfson C
Environmental risk factors in multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand Suppl 2008;188():34-40.
PMID: 18439219

Torkildsen O, Brunborg L A, Myhr K-M, Bø L
The cuprizone model for demyelination.
Acta Neurol Scand Suppl 2008;188():72-6.

PMID: 18439226

Grytten Torkildsen N, Lie S A, Aarseth J H, Nyland H, Myhr K M
Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway.
Mult Scler 2008 Jul;14(9):1191-8. Epub 2008 jul 16
PMID: 18632781

Figved N, Benedict R, Klevan G, Myhr K M, Nyland H I, Landrø N I, Larsen J P, Aarsland D
Relationship of cognitive impairment to psychiatric symptoms in multiple sclerosis.
Mult Scler 2008;14(8):1084-90.
PMID: 18728059

Magitta N F, Bøe Wolff A S, Johansson S, Skinningsrud B, Lie B A, Myhr K-M, Undlien D E, Joner G, Njølstad P R, Kvien T K, Førre O, Knappskog P M, Husebye E S
A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes.
Genes Immun 2008 Oct. Epub 2008 okt 23
PMID: 18946481

Torkildsen Oivind, Brunborg Linn Anne, Milde Anne Marita, Mørk Sverre J, Myhr Kjell-Morten, Bø Lars
A salmon based diet protects mice from behavioural changes in the cuprizone model for demyelination.
Clin Nutr 2008 Nov. Epub 2008 nov 28
PMID: 19042061

Monstad Sissel E, Drivsholm Lars, Skeie Geir Olve, Aarseth Jan H, Vedeler Christian A
CRMP5 antibodies in patients with small-cell lung cancer or thymoma.
Cancer Immunol Immunother 2008 Feb;57(2):227-32. Epub 2007 jul 27
PMID: 17657489

Thuy-Tien H, Haugen M, Aarseth J, Storstein A, Vedeler C A
Proteasome antibodies in patients with cancer or multiple sclerosis.
Scand J Immunol 2008 Apr;67(4):400-3. Epub 2008 feb 2
PMID: 18266796

Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide G E, Meijer R, Vedeler C A
Ultrasound, atherosclerosis and stroke at a young age: a cross-sectional long-term follow-up in western Norway.
Eur J Neurol 2008 Mar;15(5):512-9. Epub 2008 mar 18
PMID: 18355304

Aarhus Mads, Bruland Ove, Bredholt Geir, Lybaek Helle, Husebye Eystein S, Krossnes Bård K, Vedeler Christian, Wester Knut, Lund-Johansen Morten, Knappskog Per M
Microarray analysis reveals down-regulation of the tumour suppressor gene WWOX and up-regulation of the oncogene TYMS in intracranial sporadic meningiomas.
J Neurooncol 2008 Jul;88(3):251-9. Epub 2008 mar 26
PMID: 18365142

4 doktorgrader er avlagt i 2008

Milka Satinovic
Omlegging av livskurs: en grunnleggende prosess i et godt liv med multippel sklerose
Disputert: April 2008
Hovedveileder: Eva Gjengedal

Julie Dahl
Multiple sclerosis and pregnancy: pregnancy, delivery and birth outcome in women with multiple sclerosis
Disputert: September 2008
Hovedveileder: Kjell-Morten Myhr

Harald Aurlien
The characteristics of epileptiform activity and their implications for EEG background activity studied through a novel comprehe
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Nils Erik Gilhus

Nina Grytten Torkildsen
Multiple sclerosis in Western Norway
Disputert: Mai 2008
Hovedveileder: Per Måseide

Strategiske midler - forskningsprogram 911249

Pasientsikkerhet: Prinsipper og modeller for risikostyring.

Prosjektansvarlig: **Per Arne Bjørkum** (per.a.bjorkum@uis.no), Universitetet i Stavanger
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Principles and models for risk management and patient safety

The main objective of the work has been to develop and discuss principles and methods for assessing and managing risk and uncertainty in a health care and patient safety context, based on an alternative perspective to risk.

Today there is no consensus on how to conduct risk assessments and structure the risk management in general and in a health care context in particular. This relates to several fundamental issues; such as how to express risk, how to deal with uncertainties and how to use pre-defined risk acceptance tolerability) criteria. The project addresses these issues, from a health care and patient safety perspective.
Alternative analysis approaches are considered, a traditional statistical approach and Bayesian approaches, as well as different perspectives on risk. Special attention is devoted to a risk perspective (referred to as the (A,C,U) perspective) where risk equals the two-dimensional combination of i) events A and the consequences of these events C, and ii) the associated uncertainties U (will A occur and what will be the consequences C).

In the project we discuss the use of risk assessments in health care settings, highlighting the quantitative risk assessments. We review and discuss both general statistical methods and system analysis methods. We argue that risk assessments need to see beyond the calculated probabilities and expected values. Both uncertainty factors in phenomena and processes, as well as features of the consequences and manageability factors should be an integrated part of the results of the risk assessment. We conclude that the Bayesian approach using knowledge-based (subjective) probabilities to express uncertainties provides a sound basis for conducting risk assessment in general, and analysing patient safety in particular.

A predictive Bayesian approach to risk analysis in healthcare is presented and discussed. The essential features of an analysis following this approach are identification of observable quantities, prediction and uncertainty assessments of these quantities, using all the relevant information. It is shown how the Bayesian risk analysis can be significantly simplified and made more accessible compared to a traditional text-book Bayesian approach.

The approach has been applied to critical care medicine, with emphasis on the Intensive Care Unit (ICU) at the Stavanger University Hospital. Focus was placed on training of health professionals and the use of simulation in the training of physicians performing advanced airway procedures for critically ill patients. A “real case” risk assessment was conducted related to Percutaneous Dillatational Tracheotomy (PDT). It is shown how the recommended approach can be used as a tool to present a nuanced and balanced risk picture, and aid decision-making in critical care medicine. The emphasis in the analysis was put on the cause assessment leading to the initiating event of interest, and identification of measures that have the greatest impact on reducing risk.

3 forskningspublikasjoner i 2008

Sollid, S.M.J., Eidesen, K., Aven, T. and Søreide, E.
Risk assessment of Percutaneous Dillatational Tracheotomy in the ICU using the predictive Bayesian approach
Submitted

Eidesen, K., and Aven, T.
Uncertainty assessments in a semi-quantitative risk analysis, with application to health care.
Submitted to ESREL 2009

Eidesen, K., Sollid, S. and Aven, T.
Risk assessment in critical care medicine - a tool to assess patient safety
To appear in J. Risk Research.

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Karianne Eidesen
Contributions to Risk Informed Decision-Making with Applications from Health Care and Patient Safety
Disputert: Desember 2008
Hovedveileder: Terje Aven

Strategiske midler - forskningsprogram 911138

Ernæring

Prosjektansvarlig: **Alfred Halstensen** (alfred.halstensen@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er tilknyttet Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Samfunnets behov for rett kunnskap om og rett bruk av ernæring har auka sterkt dei siste åra. Universitetet i Bergen (UiB), Helse Vest/ Helse Bergen og samarbeidande institusjonar og næringsliv vil stimulera forsking og samarbeid innan ernæring. Programstyret for ernæring, UiB koordinerer mykje av denne satsinga.

Dei strategiske prosjektmidlane skal stimulere til fleirfagleg og tverrinstitusjonelt forskingssamarbeid og gjerne til etablering av eit eller to elitemiljø innan ernæringsforsking. Strategiprogrammet starta i 2005/6 og ila 2007-8 kunne vi sjå at dei overordna målet med dei strategiske forskingsmidlane, kunne realiserast:

1. Nordic Centre of Excellence in Food, Nutrition and Health (”MitoHealth”), leia av professor Rolf Berge, Institutt for indremedisin. ”MitoHealth” - Centre for Bioactive Food Compounds and Prevention of Life Style Diseases er senterets namn.
2. Utvida felles forskingsfinansiering, totalt NOK 4 mill +: Samarbeidsorganet 1,5 mill, UiB 1,5 mill, NIFES 0,5 mill, Nofima 0,3 mill, Havforskingsinstituttet 0,2 mill.
3. Frå Hav til Helse programmet: Mange ernæringsforskarane i Bergen er samla i dette programmet.
4. Bergen Marine Forskingsklynge (BMF): Bl.a. basert på ”Frå Hav til Helse” programmet, tok Rektor, UiB i 2007 initiativet til eit endå breiare institusjonelt samarbeid innan marin forsking i Bergen: BMF vart offisielt opna 8. januar 2008.

Programstyret for ernæring stimulerer aktuelle ernæringsforskarar kontinuerleg for å få samla søknadane i færre og større samarbeidsprosjekt. Det ser ut til å gje resultat på fleire måtar, konferer også over. Programstyret har gjeve støtte i form av såkornmidlar, forprosjektstøtte, prosjektmidlar, eller miljøstøtte. Dei fleste prosjekta er innafor programmet ”Frå Hav til Helse”. Vedlagt namn på prosjektleiarar og prosjekt som har fått støtte siste året (sjå også til rapportar innsendt frå nokre av dei).

- Berge, Rolf Kristian, Institiutt for indremedisin: Marine Bioactive Food Components for prevention of metabolic disease.
- Nygård, Ottar, Institutt for indremedisin: Clinical effects of a marine based diet in patients with inflammation related diseases.
- Svardal, Asbjørn, Institutt for indremedisin: Inflammatoriske prostaglandiner i tarm fra laks fôret med partiell vegetabilsk føde.
- Berstad, Arnold, Institutt for indremedisin: Helseeffekter av marin kost og reaksjoner på mat.
- Mellgren, Gunnar,Institutt for indremedisin: Marine macronutrients, metabolic homeostasis and obesity (Mamob).
- Mariann Malde, NIFES/Helse Bergen (Sandviken): Ernæring og mental helse.
- Rønnestad, Ivar, Institutt for biologi:NettMettBAC; Network for Integrated Metabolic Studies – Bioactive Marine Compounds
- Nordtvedt, Ragnar, Institutt for biologi: Chemical and multivariate characterizing of antioxidants from herring.and quantification

Meir informasjon om delprosjekta fins i midtveisevalueringa levert Helse Vest RHF 1. desember 2008.

33 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Murashita Koji, Uji Susumu, Yamamoto Takeshi, Rønnestad Ivar, Kurokawa Tadahide
Production of recombinant leptin and its effects on food intake in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss).
Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 2008 Aug;150(4):377-84. Epub 2008 apr 24
PMID: 18539064

Murashita Koji, Fukada Haruhisa, Rønnestad Ivar, Kurokawa Tadahide, Masumoto Toshiro
Nutrient control of release of pancreatic enzymes in yellowtail (Seriola quinqueradiata): involvement of CCK and PY in the regulatory loop.
Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2008 Aug;150(4):438-43. Epub 2008 mai 9
PMID: 18571447

Murashita Koji, Kurokawa Tadahide, Nilsen Tom Ole, Rønnestad Ivar
Ghrelin, cholecystokinin, and peptide YY in Atlantic salmon (Salmo salar): Molecular cloning and tissue expression.
Gen Comp Endocrinol 2008 Dec. Epub 2008 des 6
PMID: 19073185

Madsen Lise, Pedersen Lone Møller, Liaset Bjørn, Ma Tao, Petersen Rasmus Koefoed, van den Berg Sjoerd, Pan Jie, Müller-Decker Karin, Dülsner Erik D, Kleemann Robert, Kooistra Teake, Døskeland Stein Ove, Kristiansen Karsten
cAMP-dependent signaling regulates the adipogenic effect of n-6 polyunsaturated fatty acids.
J Biol Chem 2008 Mar;283(11):7196-205. Epub 2007 des 10
PMID: 18070879

Petersen Rasmus Koefoed, Madsen Lise, Pedersen Lone Møller, Hallenborg Philip, Hagland Hanne, Viste Kristin, Døskeland Stein Ove, Kristiansen Karsten
Cyclic AMP (cAMP)-mediated stimulation of adipocyte differentiation requires the synergistic action of Epac- and cAMP-dependent protein kinase-dependent processes.
Mol Cell Biol 2008 Jun;28(11):3804-16. Epub 2008 apr 7
PMID: 18391018

Madsen Lise, Petersen Rasmus K, Steffensen Knut R, Pedersen Lone M, Hallenborg Philip, Ma Tao, Frøyland Livar, Døskeland Stein Ove, Gustafsson Jan-Ake, Kristiansen Karsten
Activation of liver X receptors prevents statin-induced death of 3T3-L1 preadipocytes.
J Biol Chem 2008 Aug;283(33):22723-36. Epub 2008 mai 16
PMID: 18487205

Hoivik Erling A, Aumo Linda, Aesoy Reidun, Lillefosse Haldis, Lewis Aurélia E, Perrett Rebecca M, Stallings Nancy R, Hanley Neil A, Bakke Marit
Deoxyribonucleic acid methylation controls cell type-specific expression of steroidogenic factor 1.
Endocrinology 2008 Nov;149(11):5599-609. Epub 2008 jul 24
PMID: 18653709

Lewis Aurélia E, Rusten Marte, Hoivik Erling A, Vikse Elisabeth L, Hansson Magnus L, Wallberg Annika E, Bakke Marit
Phosphorylation of steroidogenic factor 1 is mediated by cyclin-dependent kinase 7.
Mol Endocrinol 2008 Jan;22(1):91-104. Epub 2007 sep 27
PMID: 17901130

Fenne Ingvild S, Hoang Tuyen, Hauglid Marianne, Sagen Jørn Vegard, Lien Ernst A, Mellgren Gunnar
Recruitment of coactivator glucocorticoid receptor interacting protein 1 to an estrogen receptor transcription complex is regulated by the 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase.
Endocrinology 2008 Sep;149(9):4336-45. Epub 2008 mai 22
PMID: 18499756

Hannisdal Rita, Svardal Asbjørn, Ueland Per Magne
Measurement of folate in fresh and archival serum samples as p-aminobenzoylglutamate equivalents.
Clin Chem 2008 Apr;54(4):665-72. Epub 2008 feb 15
PMID: 18281423

Konstantinova Svetlana V, Tell Grethe S, Vollset Stein Emil, Nygård Ottar, Bleie Øyvind, Ueland Per Magne
Divergent associations of plasma choline and betaine with components of metabolic syndrome in middle age and elderly men and women.
J Nutr 2008 May;138(5):914-20.
PMID: 18424601

Ebbing Marta, Bleie Øyvind, Ueland Per Magne, Nordrehaug Jan Erik, Nilsen Dennis W, Vollset Stein Emil, Refsum Helga, Pedersen Eva Kristine Ringdal, Nygård Ottar
Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial.
JAMA 2008 Aug;300(7):795-804.
PMID: 18714059

Aasum Ellen, Khalid Ahmed Murtaz, Gudbrandsen Oddrun Anita, How Ole-Jakob, Berge Rolf K, Larsen Terje S
Fenofibrate modulates cardiac and hepatic metabolism and increases ischemic tolerance in diet-induced obese mice.
J Mol Cell Cardiol 2008 Jan;44(1):201-9. Epub 2007 sep 7
PMID: 17931655

Gudbrandsen Oddrun Anita, Wergedahl Hege, Liaset Bjørn, Espe Marit, Mørk Sverre, Berge Rolf Kristian
Dietary single cell protein reduces fatty liver in obese Zucker rats.
Br J Nutr 2008 Oct;100(4):776-85. Epub 2008 mar 18
PMID: 18346305

Pettersen Reidar J, Salem Mohamed, Skorve Jon, Ulvik Rune J, Berge Rolf K, Nordrehaug Jan Erik
Pharmacology and safety of tetradecylthioacetic acid (TTA): phase-1 study.
J Cardiovasc Pharmacol 2008 Apr;51(4):410-7.
PMID: 18427285

Henriksen Christine, Haugholt Kristin, Lindgren Magnus, Aurvåg Anne Karin, Rønnestad Arild, Grønn Morten, Solberg Rønnaug, Moen Atle, Nakstad Britt, Berge Rolf Kristian, Smith Lars, Iversen Per Ole, Drevon Christian André
Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid.
Pediatrics 2008 Jun;121(6):1137-45.
PMID: 18519483

Bivol Liliana Monica, Hultström Michael, Gudbrandsen Oddrun A, Berge Rolf K, Iversen Bjarne M
Tetradecylthioacetic acid downregulates cyclooxygenase 2 in the renal cortex of two-kidney, one-clip hypertensive rats.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008 Dec;295(6):R1866-73. Epub 2008 okt 8
PMID: 18843091

Fernø Johan, Vik-Mo Audun, Jassim Goran, Håvik Bjarte, Berge Kjetil, Skrede Silje, Gudbrandsen Oddrun, Waage Jo, Lunder Niclas, Mørk Sverre, Berge Rolf, Jørgensen Hugo, Steen Vidar
Acute clozapine exposure in vivo induces lipid accumulation and marked sequential changes in the expression of SREBP, PPAR, and LXR target genes in rat liver.
Psychopharmacology (Berl) 2008 Oct. Epub 2008 okt 30
PMID: 18989661

Gudbrandsen Oddrun Anita, Wergedahl Hege, Bohov Pavol, Berge Rolf Kristian
The absorption, distribution and biological effects of a modified fatty acid in its free form and as an ethyl ester in rats.
Chem Biol Interact 2008 Oct. Epub 2008 okt 15
PMID: 18992229

Wensaas Andreas J, Rustan Arild C, Just Marlene, Berge Rolf K, Drevon Christian A, Gaster Michael
Fatty Acid Incubation of Myotubues from Humans with Type 2 Diabetes Leads to Enhanced Release of Beta Oxidation Products Due to Impaired Fatty Acid Oxidation: Effects of Tetradecylthioacetic Acid and Eicosapentaenoic Acid.
Diabetes 2008 Dec. Epub 2008 des 9
PMID: 19066312

Gudbrandsen Oddrun Anita, Wergedahl Hege, Berge Rolf Kristian
A casein diet added isoflavone-enriched soy protein favorably affects biomarkers of steatohepatitis in obese Zucker rats.
Nutrition 2008 Dec. Epub 2008 des 18
PMID: 19101115

Amberg J J, Myr C, Kamisaka Y, Jordal A-E O, Rust M B, Hardy R W, Koedijk R, Rønnestad I
Expression of the oligopeptide transporter, PepT1, in larval Atlantic cod (Gadus morhua).
Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 2008 Jun;150(2):177-82. Epub 2008 mar 5
PMID: 18396432

Elshorbagy Amany K, Nurk Eha, Gjesdal Clara Gram, Tell Grethe S, Ueland Per M, Nygård Ottar, Tverdal Aage, Vollset Stein E, Refsum Helga
Homocysteine, cysteine, and body composition in the Hordaland Homocysteine Study: does cysteine link amino acid and lipid metabolism?
Am J Clin Nutr 2008 Sep;88(3):738-46.
PMID: 18779291

Valeur Jørgen, Øines Eliann, Morken Mette Helvik, Holst Jens Juul, Berstad Arnold
Plasma glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels are not altered in symptomatic fructose-sorbitol malabsorption.
Scand J Gastroenterol 2008;43(10):1212-8.
PMID: 18609141

Morken Mette H, Nysaeter Gunnar, Strand Elisabeth A, Hausken Trygve, Berstad Arnold
Lactulose breath test results in patients with persistent abdominal symptoms following Giardia lamblia infection.
Scand J Gastroenterol 2008;43(2):141-5.
PMID: 17943632

Lunding J A, Nordström L M, Haukelid A-O, Gilja O H, Berstad A, Hausken T
Vagal activation by sham feeding improves gastric motility in functional dyspepsia.
Neurogastroenterol Motil 2008 Jun;20(6):618-24. Epub 2008 jan 31
PMID: 18248581

Gregersen Kine, Frøyland Livar, Berstad Arnold, Araujo Pedro
Direct determination of serotonin in gut lavage fluid by liquid chromatographic ion trap tandem mass spectrometry.
Talanta 2008 Apr;75(2):466-72. Epub 2007 nov 22

PMID: 18371908

Brunborg Linn A, Madland Tor M, Lind Ragna A, Arslan Gülen, Berstad Arnold, Frøyland Livar
Effects of short-term oral administration of dietary marine oils in patients with inflammatory bowel disease and joint pain: a pilot study comparing seal oil and cod liver oil.
Clin Nutr 2008 Aug;27(4):614-22. Epub 2008 apr 18
PMID: 18374458

Valeur Jørgen, Berstad Arnold
[Why do we have large intestine?]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 May;128(11):1298-300.
PMID: 18511975

Vesterhus Mette, Raeder Helge, Aurlien Harald, Gjesdal Clara G, Bredrup Cecilie, Holm Pål I, Molven Anders, Bindoff Laurence, Berstad Arnold, Njølstad Pål R
Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations.
Diabetes Care 2008 Sep;31(9):1738-40. Epub 2008 jun 10
PMID: 18544793

Valeur Jørgen, Milde Anne Marita, Helle Karen B, Berstad Arnold
Low serum chromogranin A in patients with self-reported food hypersensitivity.
Scand J Gastroenterol 2008;43(11):1403-4.
PMID: 18654936

Morken Mette, Lind Ragna, Valeur Jørgen, Wilhelmsen Ingvard, Berstad Arnold
Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following Giardia lamblia infection: A case control study.
Scand J Gastroenterol 2008 Nov. Epub 2008 nov 22
PMID: 19031266

Lind Ragna, Olafsson Snorri, Hjelland Ina, Berstad Arnold, Lied Gülen Arslan
Lifestyle of patients with self-reported food hypersensitivity differ little from controls.
Gastroenterol Nurs 2008 Nov-Dec;31(6):401-10.
PMID: 19077834

14 forskningspublikasjoner i 2008

Ebbing M, Ueland PM, Nygård O.
Lowering homocysteine with B vitamins in patients with coronary artery disease reply.
JAMA 2008;300(24):2853-2854

MASTERGRADER
Et lite utvalg av mange abstrakt, postere & rapporter (se også "Midtveisevaluering sept 2007)
2008

Aanestad, Marte
Association between dietary intake of fatty acids and the serum fatty acid levels in patients with stable angina pectoris. A com
Masteroppgave. Bergen 2008

Rogde, Randi
Bioaktive komponeneter og inflammasjon
Mastergrad, Bergen 2008

Bakke, Snorre
Dietary inclusion of peptides and the effect on the regional expression of the oligo-peptide transporter PepT1 (SLC15A1) in the
Mastergrad, Bergen 2008

Olderbakk Jordal, A-E., R.K. Berge, H. Wergedahl, A. Aksnes, I. Rønnestad
Multi-gene approach to profile the intestinal responses to dietary marine compounds: herring roe, sperm and salmon hydrosylate a
Annual meeting of Norwegian Biochemical Society, VilVite Bergen, Norway, October 28, 2008

Olderbakk Jordal, A-E., R.K. Berge, H. Wergedahl, A. Aksnes, and I. Rønnestad
Multi-gene approach to profile the intestinal responses to dietary marine compounds: herring roe, sperm and salmon hydrosylate a
European Biomarkers Summit, Proteomics Europe and Advances in Metabolic Profiling, Lisbon, Portugal, October 16-17

Svardal, A.M., Oxley, A., Olsen, R.E.
Innovasjon – mellom det mulige og det ønskelige
Ernæringskonferansen, Bergen 2008

Yazdankhah S, Lassen J, Narvhus J, Halvorsen R, Berstad A, Midtvedt T.
The use of probiotics for patients in hospital. A risk assessment.
Norwegian Scientific Committee for Food Safety 2008.

Berstad A, Nysæter G.

Enteral instillasjon av normal fecalflora ved Clostridium difficile colitt.
NGF-nytt 2008; 15: 24-25.

Gregersen K, Lind RA, Bjørkkjær T, Frøyland L, Berstad A, Lied GA.
Effects of seal oil on meal-induced symptoms and gastric accommodation in patients with subjective food hypersensitivity: a pilo
Clin Med Gastroenterol 2008; 1: 33-41.

Jarlsby R, Valeur J, Berstad A.
Lactosemalabsorbsjon – en fordel?
Norsk tidsskrrift for ernæring 2008 (4): 10-13.

Nysæter G, Berstad A.
Live typhoid vaccine for IBD patients – well tolerated with possible therapeutic effect.
Drug Target Insights 2008; 3: 109-113.

Berstad A, Grønsdal EG
Avføring til besvær.
http://www.helsenytt.no/artikler/avfoering_besvaer.html

9 doktorgrader er avlagt i 2008

Øyvind Bleie
Studies on Homocysteine-Lowering B-Vitamin Therapy in Patients with Coronary Artery Disease. Sub-studies from the Western Norway
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Ottar Nygård

Reidar Pettersen
Forebygging av tilbakefall etter kransåreutblokking
Disputert: Desember 2008
Hovedveileder: Jan Erik Nordrehaug

Bjørg Ulvik
Aspects of health-related quality of life in patients admitted for elective coronary angiography
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Ottar Nygård

Therese Halvorsen Røst
Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and mitochondria in relation to lifestyle-related diseases
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Rolf Berge

Endre Dyrøy
Anti-inflammatory effects of bioactive fatty acids in relation to atherosclerosis
Disputert: Mai 2008
Hovedveileder: Rolf Berge

Liliana Monica BIvol
Experimental renovascular hypertension : tetradecythioacetic acid as a potential new treatment
Disputert: Mars 2008
Hovedveileder: Bjarne M. Iversen

Erling Andre Høivik
Steroidogenic factor-1 (SF-1) : regulation of gene expression and transcriptional activity
Disputert: Februar 2008
Hovedveileder: Ivar Rønnestad

Ingvild Sveinsgjerd Fenne
Regulation of nuclear receptor coactivator GRIP1 by cAMP-dependent signaling
Disputert: Oktober 2008
Hovedveileder: Gunnar Mellgren

Johan Lunding
Gastric accommodation in functional dyspepsia studied by barostat and ultrasonography
Disputert: Februar 2008
Hovedveileder: Arnold Berstad

Strategiske midler - forskningsprogram 911436

Longitudinal studies of major depression disorder and cognitive functioning, cortisol, emotional information processing: predictors for relapse?

Prosjektansvarlig: **Åsa Hammar** (aasa.hammar@uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Førsteamanuensis Åsa Hammar Universitetet i Bergen leder et longitudinelt prosjekt som omhandler alvorlig depresjon og kognitive funksjoner.

Prosjektet bygger på forskningsfunn fra et tidligere forskningsprosjekt vedrørende alvorlig depresjon og kognitiv svikt som utgjorde doktoravhandlingen til Åsa Hammar (2002). Forskningsprosjektet genererte flere sentrale problemstillinger som vil bli belyst i foreliggende prosjekt. Hammars funn viste blant annet, at den kognitive svikten som er assosiert med alvorlig depresjon vedvarer over tid selv ved symptomreduksjon. Funnet om vedvarende kognitiv svikt i pasientgruppen i Hammars avhandling er basert på en 6 måneders oppfølgingstest. Det vil kreves oppfølgingstester over lenger tid for å kunne avklare om en normalisering av kognitive funksjoner skjer i tiden etter sykdomsbedring eller om den kognitive svikten er irreversibel. Kunnskap om kognitiv fungering i ettertid av en alvorlig depresjon vil ha flere viktige kliniske implikasjoner.

Studier har vist at 50 % av alle som rammes av en første episode av alvorlig depresjon vil risikere å få en ny episode innen to år med høyest risiko det først året. Risikoen for pasienter som har en historie med mer en 3 tidligere episoder av alvorlig depresjon er estimert så høyt som til 90 %. Det er viktig å undersøke om risikoen for å utvikle en ny episode av depresjon er relatert til svikt i kognitiv fungering. En longitudinell undersøkelse av kognitiv svikt hos pasienter som har hatt en alvorlig depresjon vil bla kunne ha implikasjoner for tilbakeføring i arbeidsliv, opplevelse av mestring i forhold til oppgaver som krever kognitiv kapasitet, og virke forebyggende for risikoen for å utvikle nye episoder av alvorlig depresjon. Assosiasjonen mellom kognitive dysfunksjoner og affektive lidelser er godt dokumentert i litteraturen. Det forligger mindre kunnskap om den påviste kognitive dysfunksjonen i akuttfasen normaliserer seg i løpet av symptombedring eller om den kognitive dysfunksjonen vedvarer over lengre tid. Assosiasjonen mellom kognitive dysfunksjoner og hypercortisolomi hos pasienter med affektive lidelser er godt dokumentert i litteraturen og flere forskere hevder at stressinduserte glucocorticoider kan forårsake reversible og irreversible hjerne atrofier som kan påvirke kognitiv funksjon. Likevel har få studier fulgt deprimerte pasienter over tid og dokumentert sammenhengen mellom cortisol nivå, kognitiv fungering og symptomreduksjon og risiko for tilbakefall av sykdommen.

I foreliggende studie er 26 pasienter i alderen 18-60 som er diagnostisert med Alvorlig depresjon, gjentagende episoder og har en Hamilton skåre på >18, samt en MADRS på >20 undersøkt med et omfattende nevropsykologisk testbatteri samt med eksperimentelle paradigmer. Ved hvert testtilfelle vil hyperkortisolemi og deksametason test i form av salivaprøver fra pasientene samles inn (4 ggr per døgn) for å måle kortisolnivå.

Pasientene er retestet ved en 6mnd, 18 mnd oppfølging med den samme psykiatriske og nevropsykologiske undersøkelsen. For å kontrollere for læringseffekter er det inkludert en kontrollgruppe uten psykiatrisk historie som er matchet på kjønn, alder og utdanningsnivå. Det er i tillegg påbegynt en inklusjon av 1. gangs deprimerte pasienter og det planlegges at 40 pasienter (40 kontroller) i alderen 20-40 skal undersøkes med de samme metodene. Det er også blitt gjort en 10-årsoppfølging av 20 pasienter med gjentagne depresjoner og 20 kontroller som deltok i den opprinnelige studien (Hammars doktorsavhandling). Prosjektet er for tiden i en aktiv databearbeidningsfase og funn vil bli presentert i løpet av 2009.

Strategiske midler - forskningsprogram 911253

Regionalt forskningsnettverk - angst

Prosjektansvarlig: **Odd Havik** (Odd.Havik@psykp.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser

Det regionale forskningsnettverket for angst er ett av tre nettverk finansiert av Helse Vest. De andre nettverkene fokuserer på henholdsvis psykose og stemningslidelser. Nettverkene ble etablert i 2007 for å styrke klinisk forskning, forteller lederne for angstnettverket professor Odd E Havik ved Universitetet i Bergen, og barnepsykiater dr. med. Einar Heiervang.

Helse Vest tok allerede i 2004 initiativ til å utarbeide en strategisk plan for forskning på psykisk helse. Her ble det dokumentert et behov for å styrke klinisk forskning og særlig behandlingsforskning i Helseregion Vest. Høsten 2006 vedtok Helse Vest sitt styre å koordinere satsingen gjennom tre regionale forskningsnettverk.

Angst er den vanligste psykiske lidelsen både hos barn/ungdom og hos voksne. Det kan arte seg på ulike måter, som for eksempel fobier, frykt for atskillelse eller sosiale situasjoner, tvangstanker eller -handlinger, panikkanfall eller overdreven bekymring i hverdagen. Angst er en normal reaksjon når man står ovenfor fare, men hos noen er reaksjonen overdreven og fører til unngåelse/isolasjon, frykt/hemmet atferd eller problemer med konsentrasjon og søvn. Over tid kan det medføre problemer for sosialt liv, utdanning og yrkesaktivitet. Hvis man ikke får hjelp kan noen også utvikle rusproblemer eller depresjon som følge av angstproblemene, sier Havik og Heiervang.

For nettverk for angstlidelser er det utviklet et strategidokument, og det er etablert en styringsgruppe bestående av forskere ved helseforetakene og forskningsinstitusjoner i regionen. Det er også opprettet et vitenskapelig råd (Scientific Advisory Board) med både nasjonale og internasjonale medlemmer.

De tre nettverkene har i 2008 presentert seg ovenfor alle helseforetakene og universitetene i regionen, og invitert til samarbeid omkring forskning innen de tre temaområdene. For 2009 planlegges en forskningsdag hvor alle aktivitetene til nettverkene kan presenteres, sier Havik.

En viktig del av nettverkenes arbeid er å informere om muligheter til å søke forskningsmidler, sier Heiervang. I tillegg til den ordinære utlysningen til Helse Vest i september, er det mulig å søke midler til planlegging, igangsetting eller gjennomføring av mindre prosjekter gjennom en egen søknadsrunde i desember/januar hvert år. Prosjektene må kunne knyttes opp til nettverkenes tema, og søknader for f.eks. angstprosjekter sendes ledelsen for angstnettverket. I 2008 kom det inn fire søknader til angstnettverket, sier Havik. Nettverket skal også kunne tilby veiledning, både på utarbeidelse av søknader/prosjektideer, og forskningsveiledning for pågående prosjekter.

Strategiske midler - forskningsprogram 911313

Regionalt forskningsnettverk - psykose

Prosjektansvarlig: **Jan Olav Johannessen** (jojo@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Med utgangspunkt i "Forskningsprogram for psykiatri og psykisk helse" (15.12.04) har det regionale samarbeidsorganet i sak 24/2006 besluttet å bevilge 1,5 mill kroner årlig av strategiske forskningsmidler til regionale nettverk for forskning innen psykose. Dette forankres i Helse Stavanger.

Funksjon
Det regionale forskningsnetteverket for forskning innen psykose skal stimulere til kompetanseheving, kvalitetssikring og utvikling av klinisk forsking i Helse Vest omkring psykoselidelsene. Nettverket er åpent for nye medlemmer blant behandlere og forskere innen psykisk helse i regionen, både fra foretakene og fra universitet og høgskoler m.m.

Psykosenettverket har som mål å realisere følgende:
1. Etablere en utredningspakke for diagnostikk og behandlingsevaluering for psykoselidelser.
2. Videreutvikle og spre tidlig intervensjon ved psykose i helseregionen.
3. Initiere studier på psykose hos unge pasienter (< 18 år).
4. Initiere studier på rus og psykose.
5. Etablere samarbeidsprosjekter som inkluderer analyser av genetiske forhold og MRI av hjernen.
6. Utvikle regionale, nasjonale og internasjonale forskernettverk.
7. Legge grunnlaget for rekruttering til forskning med høy internasjonal kvalitet.

Midlene er i 2008 anvendt til følgende:
- En postdoktor, som skal koordinere forskningssatsingene og selv bidra med egen forskning og veiledning.
- Administrativt koordinator for nettverket og de konkrete prosjektene som gjennomføres i dette.
- Professor i 20 % stilling som faglig leder.
- 3 måneders kort tids stipendiat
- Nettverksmidler til regionale møter og prosjekter. Tiltakene skal utgjøre grunnelementene i oppbygging og gjennomføring av de regionale forskningsnettverkene.

Organisering
- Ledere: Inge Joa, administrativt koordinator, Helse Stavanger HF, og Professor dr. med. Tor Ketil Larsen, faglig ansvarlig Helse Stavanger HF.
- Styringsgruppe: representanter fra de 4 HF i Helse Vest er oppnevnt 2008 samt brukerrepresentant
- Ekspertgruppe: Med rådgivende funksjon. Gruppen består av følgende personer: Prof. Thomas H. McGlashan, Yale, USA. Prof. Patrick D. McGorry, Univ. Melbourne. Au. Prof. Per W. Vaglum, UiO. Prof. Bjørn Rishovd Rund, UiO. Prof. Ingrid Melle, UiO. Prof. Ole Andreassen, UiO. Dr. Jo Smith, National Early Intervention in Psychosis programme, England. Dr. Med Jan Ivar Røsberg, UiO.

Nettverksgruppen består pr 31.12.08 av forskere, klinikere og brukerrepresentant fra de 4 helseforetakene, samt Høgskolen Stord/ Haugesund, Universitetet i Bergen, og brukerrepresentant fra Mental Helse. Medlemmer i nettverket møtes for utforming av prosjektsøknader, og deltar i drøfting av faglige spørsmål. De behandlingsenheter som deltar i forløpstudiene inngår i en prosjektgruppe som møtes regelmessig.

Eksterne ressurser/ nettverk det er samarbeidet med i 2008:
Prof. Pat McGorry Univ. of Melbourne, Australia. gjesteprofessor ved Stavanger Universitetsykehus; 20 % stilling. TIPS ØST, leder Tove Mathisen, og overlege dr. med. Ingrid Melle, Ullevål

Universitetssykehus. TIPS nettverket (Ullevål, Roskilde, Yale). Prof Thomas Mc Glashan. Yale University USA

Tematisk Område Psykose TOP gruppen (Helse Sør-Øst) v. Professor dr. med. Ole Andreassen. Videre er det knyttet samarbeid med Sykehuset Sørlandet, ved overlege Oddvar Sæther.

Gjennomførte aktiviteter 2008

- Det gjennomført nettverksmøter i Stavanger og Bergen
- Sammen med nettverk for stemningslidelser og nettverk for angstlidelser er alle foretak samt Universitet i Bergen besøkt med informasjon og diskusjonsmøte.
- Mars 2008:Søkt om prosjektmidler fra Helse Vests forskningsmidler 2007 – strategiske midler, forskningsprogram til 5 delstudier.
- Utformet prosjektsøknad til søkbare forskningsmidler 2009 Helse Vest 15.09.08 samt til ny satsing for strategiske midler

Faglig formidling av resultat fra regionalt forskningsnettverk klinisk psykoseforskning:
Nettverket skal produsere artikler i fagfellevurderte, vitenskapelige tidsskrift, både internasjonalt og nasjonalt, samt bidra med populærvitenskapelige artikler/innlegg. Videre skal nettverket bidra til å presentere ulike fora i regionen for forskningsresultat fra nettverkets prosjekter.

Nettverket var medarrangør for Nasjonal Tidlig Intervensjonskonferanse (Haugesund 02-03.09.2008), sammen med Helse Fonna, for 120 deltakere.

Ansatte og medlemmer i nettverket har i 2008 vært første- eller medforfattere for 5 fagfellevurderte artikler. Videre presentert studier på internasjonale kongresser der 10 abstract er publisert i tidskrifter.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Simon Andor E, Lester Helen, Tait Lynda, Stip Emanuel, Roy Paul, Conrad Gretchen, Hunt Jennifer, Epstein Irvin, Larsen Tor K, Amminger Paul, Holub David, Wenigová Barbora, Turner Mark, Berger Gregor E, O'Donnell Colin, Umbricht Daniel
The International Study on General Practitioners and Early Psychosis (IGPS).
Schizophr Res 2008 Dec. Epub 2008 des 15
PMID: 19087897

Joa Inge, Johannessen Jan Olav, Auestad Bjørn, Friis Svein, McGlashan Thomas, Melle Ingrid, Opjordsmoen Stein, Simonsen Erik, Vaglum Per, Larsen Tor K
The key to reducing duration of untreated first psychosis: information campaigns.
Schizophr Bull 2008 May;34(3):466-72. Epub 2007 sep 28
PMID: 17905788

Haahr Ulrik, Friis Svein, Larsen Tor K, Melle Ingrid, Johannessen Jan Olav, Opjordsmoen Stein, Simonsen Erik, Rund Bjørn Rishovd, Vaglum Per, McGlashan Thomas
First-episode psychosis: diagnostic stability over one and two years.
Psychopathology 2008;41(5):322-9. Epub 2008 jul 19
PMID: 18635935

Melle Ingrid, Larsen Tor K, Haahr Ulrik, Friis Svein, Johannesen Jan O, Opjordsmoen Stein, Rund Bjørn R, Simonsen Erik, Vaglum Per, McGlashan Thomas
Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis.
Arch Gen Psychiatry 2008 Jun;65(6):634-40.
PMID: 18519821

12 forskningspublikasjoner i 2008

N Helland, Skryten LK, TK Larsen
PO230 The Early Treatment of PrePsychosis (TOPP)-study; 2 year convertion
Early Intervention in Psychiatry 2008; 2 (Suppl. 1): A128

Irene Grini, Lena Heitmann, Siv Harestad,1 Wenche Hegelstad ten Velden,
PO140 Job-prescript: vocational rehabilitation for people with severe
Early Intervention in Psychiatry 2008; 2 (Suppl. 1): A67–A136

J Langeveld, I Joa, I Melle, TK Larsen, U Haahr, S Friis, JO Johannesen, S Opjordsmoen, B Rund, E Simonsen, P Vaglum,
SP13.5 Adolescent onset psychosis compared to adult onset psychosis;
Early Intervention in Psychiatry 2008; 2 (Suppl. 1): A39

J Johannessen, I Joa, S Friis, U Haahr, TK Larsen, I Melle,
SP13.4 First-episode psychosis patients recruited into treatment via early
Early Intervention in Psychiatry 2008; 2 (Suppl. 1): A38

I Melle, JO Johannesen, U Haahr, S Friis, I Joa, TK Larsen,
SP13.3 The effect of early intervention programs on severe suicidality in
Early Intervention in Psychiatry 2008; 2 (Suppl. 1): A38

U Haahr, E Simonsen, JO Johannesen, TK Larsen, W Hegelstad,
SP13.2 Five year outcome and predictors in first episode psychosis
Early Intervention in Psychiatry 2008; 2 (Suppl. 1): A38

TK Larsen, I Melle, U Haahr, JO Johannessen, S Opjordsmoen,
SP13.1Early detection of psychosis; the effect on five year outcome
Early Intervention in Psychiatry 2008; 2 (Suppl. 1): A38

HJ Stain, S Hodne, I Joa, JO Johannesen, BR Rund, W ten Velden
Story production in first episode psychosis: the role of
Early Intervention in Psychiatry 2008; 2 (Suppl. 1): A12

I. Joa, J.O. Johannessen, H. Langeveld, S. Friis, I. Melle, S. Opjordsmoen, E. Simonsen, P. Vaglum, T. McGlashan and T.K. Larsen.
Duration of untreated psychosis (DUP) in first-episode adolescent psychosis: A comparison with adults at baseline.
Schizophrenia Research, Volume 98, Supplement 1, February 2008, Pages 90-91

T.K. Larsen, I. Melle, B. Auestad, U. Haahr, S. Friis, J.O. Johannessen, S. Opjordsmoen, B. Rishovd-Rund, E. Simonsen, P. Vaglum and T.H. McGlashan.
Persistent drug abuse in first episode psychosis – 1- and 2-year outcome
Schizophrenia Research, Volume 98, Supplement 1, February 2008, Page 85

Simonsen,, S; Haahr, U; Mortensen, EL; Friis, S; Johannessen, JO; Larsen, TK; Melle, I; Opjordsmoen, S; Rishovd-Rund, B; McGlashan, TH and Vaglum, P.
Personality Disorders in First-Episode Psychosis.
Personality and Mental Health 2: 230-239 2008.

Joa I, Johannessen JO, Larsen TK & McGlashan TH
Information campaigns; 10 years of experience in the Early treatment and Intervention in Psychosis (TIPS) study.
Psychiatric Annals 2008. 38: 8, 512-520.

Strategiske midler - forskningsprogram 911367

Depresjonsnettverket - Treatment resistant depression in bipolar disorder

Prosjektansvarlig: **Ute Kessler** (ute.kessler@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

ECT vs medikamenter ved terapiresistent bipolar depresjon

Bipolar lidelse er forbundet med betydelig funksjonstap og er en viktig årsak til uførhet. Medikamentell behandling har god effekt ved manier, men er mindre effektivt ved depressive episoder. Vi gjennomfører en randomisert kontrollert multisenter studie av elektrokonvulsiv (ECT) versus farmakologisk behandling ved terapiresistent bipolar depresjon.

Hensikten med studien er å undersøke effekt og bivirkninger av behandling med ECT sammenlignet med medikamentell terapi ved behandlingsresistent bipolar depresjon. Depressive episoder utgjør tidsmessig den største belastningen for pasienter med en bipolar lidelse. Medikamentell behandling er vanligvis mindre effektiv i depressive enn i maniske faser. Samtidig er den depressive fasen dårligere undersøkt enn den maniske mht effekt av behandlingen.

På bakgrunn av klinisk erfaring blir ECT ansett som den mest effektive behandlingen ved bipolar depresjon som responderer dårlig på medikamenter. Det foreligger imidlertid ikke randomiserte kontrollerte sammenligninger av ECT og medikamentell behandling ved bipolar depresjon.

Sikkerheten ved ECT er godt dokumentert. Kognitive bivirkninger er vanlig like etter ECT behandling, mens det er uavklart i hvilken grad ECT gir langvarige kognitive bivirkninger.

Det er gjennom flere studier vist at det er holdepunkter for at inflammasjon kan knyttes til depresjon gjennom cytokinsystemet. Få studier har til nå undersøkt disse forholdene ved bipolar depresjon.

I studien skal det inkluderes 132 pasienter med alvorlig terapiresistent (definert som at to medikamentelle behandlingsalternativer er prøvd) bipolar depresjon. Pasientene randomiseres til ECT eller til medikamentell behandling. Den medikamentelle behandlingen bestemmes fritt av behandlende lege innenfor rammene av en internasjonal anerkjent medikamentalgoritme.

Studien omfatter 3 delprosjekter:

1. Sammenligning av effekt på stemningsleie og funksjonsnivå av de to behandlingsformene.
2. Sammenligning av bivirkninger i de to behandlingsformene med vekt på kognitive forandringer like etter behandling og etter seks måneder. Vi vil bruke nevropsykologiske tester som er designet for repeterte målinger og som er egnet for en symptombelastet pasientgruppe.
3. Ulike studier har vist en aktivering av Cytokinsystemet både hos pasienter med vanlig tilbakevendende depresjon og ved bipolar depresjon. I denne studien av deprimerte bipolare pasienter undersøkes inflammasjonsprosesser ved inklusjon og etter gjennomført behandling.

Studien er en nasjonal multisenterstudie som utgår fra BRAIN (Bipolar Research And Innovation Network) og Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet). Alle pasienter inkluderes også i den pågående deskriptive BRAIN-studien.

Etter Dag Grini Neckelmanns sykdom og bortgang har Gunnar Morken tatt over som prosjektleder. Inklusjonen startet i april 2008 og det ble fram til årsskiftet inkludert 14 pasienter i 5 av de 9 deltakende sentrene. (6 nye pasienter ble inkludert etter nyttår). Etter inklusjon av de første pasientene justerte styringsgruppen protokollen mht inklusjonskriteriene for å sikre klinisk gjennomførbarhet og relevans av studien. Disse forandringene ble godkjent av Regional Etisk Komité og meldt til Statens Legemiddelverk.

Vi har i studien lagt stor vekt på å oppnå en høy inter-rater reliabilitet for de mest aktuelle skåringsintrumentene. Det er gjennomført 3 heldags samskåringskurs. For å sikre at protokollen anvendes likt på alle studiestedene har vi avholdt 2 samarbeidsmøter med alle studiesentrene (oppstartmøte, høstmøte).

Den nevropsykologiske delen av studien gjennomføres på de 6 største av de 9 studiestedene i samarbeid med nevropsykologene Åsa Hammar og professor Kjetil Sundet. Det ble gjennomført et opplærings- og kalibreringsmøte for nevropsykologiske testere. Testene og skåringsskjema ble oversatt til norsk.

Strategiske midler - forskningsprogram 911368

Psykosenettverket - TIPS 3, rusindusert psykoseprosjekt

Prosjektansvarlig: **Tor Ketil Larsen** (tklarsen@online.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

TIPS III startet august 2007 med inklusjon av pasienter med rusutløst psykose. En vil undersøke diagnostisk stabilitet. En vil videre se om det finnes biologiske, symptomatologiske, demografiske eller kognitive karakteristika som kjennetegner en slik utvikling, for på den måten å kaste lys over underliggende sårbarheter.

Risiko for psykose ved rusmisbruk
Nyere internasjonale studier har vist en klar sammenheng mellom rusmisbruk og utvikling av psykotiske lidelser (Arendt, Rosenberg, Foldager, Perto, & Munk-Jorgensen, 2005; Arseneault, Cannon, Witton, & Murray, 2004; van Os et al., 2002). Særlig cannabismisbruk er undersøkt. Cannabismisbruk forklarer i disse studiene en signifikant risiko for utvikling av schizofrenispekter psykoser. I TIPS1 (1997-2000)-materialet har en vist at 22 % av pasienter som møtte kriterier på rusutløst psykose ved screening senere utviklet en schizofrenispekter psykose. I en nyere dansk studie ble pasienter med cannabisindusert psykose fulgt opp i 3 år (n= 535), og 44,5 % av disse utviklet i løpet av follow–up perioden en psykoselidelse i det schizofrene spektrum (Arendt, Rosenberg, Foldager, Perto, & Munk-Jorgensen, 2005). Risikofaktorer for en slik utvikling var mannlig kjønn, ung alder og negative symptomer. Dette er også kjente risikofaktorer for schizofreni med dårlig prognose og kan gjenspeile en underliggende sårbarhet for utvikling av psykoselidelser også ved rusmisbruk. Det er videre i internasjonal forskning identifisert mulige biologiske markører både for schizofrenispektrum lidelser og for utvikling av psykotiske symptomer ved cannabismisbruk.

I TIPS III tar en sikte på å undersøke risikofaktorer for utvikling av schizofrenispekter lidelse etter rusutløst psykose.

Involverte forskningsmiljøer
Studien vil fortsatt inngå som standard del av det etablerte TIPS prosjektet. TIPS III samarbeider også med KORFOR, som er Regionalt Kompetansesenter for Rusmiddelforskning i Helse Vest, med leder Sverre Nesvåg. Internasjonalt samarbeider TIPS III med professor Thomas McGlashan (Yale Psychiatric Institute) og professor Patrick McGorry fra University of Melbourne, Australia. Det er etablert et samarbeid med Tematisk Område Psykose TOP gruppen (Helse Sør-Øst) v. Professor dr. med.Ole Andreassen for innsamling av biologisk materiale.

Design
Prosjektet er en prospektiv studie på førstegangs psykoser i de opptaksområder i Helse Vest som inngår i studien (Helse Fonna og Helse Stavanger). Pasientene inngår i en naturalistisk oppfølgingsstudie over 1, 2 og 5 år. Vi inkluderer pasienter i alder 15-65 år, i en periode på 4 år (medio 2007- medio 2011), og sammenlikner dem som får diagnose rusutløst psykose med primær psykose.

Status og framdrift
I TIPS III begynte en i august 2007, å utrede og inkludere pasienter med rusutløst psykose i Stavanger. Fra Helse Fonna er inklusjon kommet i gang fra januar 2008. Pr 31.12.2008 er 71 pasienter utredet, 32 har samtykket til inklusjon i studien fra Helse Stavanger og Helse Fonna. Bearbeiding av de første data er iverksatt og det er sendt inn abstract for vurdering av presentasjon ved internasjonal konferanse.

Strategiske midler - forskningsprogram 911361

Regionalt forskningsnettverk - stemningslidelser

Prosjektansvarlig: **Anders Lund** (anders.lund@psyk.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Regionalt forskningsnettverk - stemningslidelser; MoodNet

Siden oppstart for knappe to år siden er det i regi av MoodNet initiert flere pasientnære og regionale forskningsprosjekter. Ett av prosjektene er en stor randomisert behandlingsstudie hvor flere av sykehusene i regionen er engasjert. Ett annet er et brukerinvolvert prosjekt hvor Stavanger, Fonna, Bergen og Førde er medvirkende. Flere andre prosjekt er i startfasen.

Som del i satsningen på styrket klinisk forskning innen psykisk helse er det blitt opprettet tre regionale forskningsnettverk med fokus på angst, psykose og stemningslidelser. Sistnevnte er forankret i Helse Bergen HF og er ledet av Prof. Anders Lund og dr. med. Kirsten Irene Stordal, Psykiatrisk divisjon. Det vises for øvrig til fjorårets rapport.

Siden oppstarten i februar 2007 har Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser (MoodNet) drevet med nettverksbygging og utviklet mål- og strategidokument for prosjektperioden. I løpet av 2008 var det en stor økning i antall medlemmer i nettverket og det ble arrangert tre regionale nettverksmøter med inviterte foredragsholdere. I tillegg ble Nettverksstyret utvidet med tre representanter fra hhv. Helse Bergen, Helse Førde og Universitetet i Bergen. MoodNet holder for tiden på å skrive en samarbeidsavtale med Yale University, og har inkludert professor emeritus John Strauss i sin ekspertgruppe.

I regi av MoodNet er det nå fire pågående prosjekter:

1. ”Terapiresistent depresjon ved bipolar lidelse – en randomisert kontrollert studie av elektrokonvulsiv behandling (ECT)” v/ overlege Ute Kessler, Helse Bergen HF. Denne studien engasjerer klinikere i Helse Stavanger, Helse Førde og Helse Bergen. Den er pasientnær og har stor klinisk betydning. Inklusjon av pasienter er nå godt i gang.

2. ”Subjective experiences of recovery in mood disorders – An empirical investigation within the framework of user involved research” v/ psykolog Marius Veseth, Helse Bergen HF. Det er en uttalt målsetning for MoodNet å få til brukerinvolvert forskning innen stemningslidelser. Problemstillingen for denne studien er basert på møter mellom forskere og tolv brukerrepresentanter fra hele regionen. Studien er klar til oppstart så snart finansiering er på plass. Det er etablert et samarbeid med Yale University vedrørende dette prosjektet, og Veseth har sammen med andre fra MoodNet vært på studieopphold hos professor Larry Davidson ved Yale University.

3. ”Astrogliaspesifikke markører i prefrontale områder hos bipolare, deprimerte pasienter som skal gjennomgå ECT-behandling” v/ post.doc. Øivind Hundal, Apotekene Vest HF og Helse Bergen HF. Denne studien er i oppstartfasen og samarbeidspartnere er klare. Studien er klinisk og utforsker en spennende ny hypotese vedrørende depresjoner. Denne hypotesen har som utgangspunkt at alvorlig depresjon kan skyldes en svikt i astroglia primært og ikke i nevronene.

4. ”Longitudinal studies of major depressive disorder and cognitive functioning, cortisol and emotional information processing: predictors for relapse?” v/ førsteamanuensis Åsa Hammar, UiB og Helse Bergen. Dette er også en pasientnær studie med lang tids oppfølging av pasienter med alvorlig depresjon, hvor pasientene er rekruttert fra Bergensområdet.

Søknadsproduksjonen i MoodNet er økende; for 2008 kom det inn seks søknader hvorav fire prosjekter fikk tildelt midler fra Helse Vest. Til den interne søknadsfristen for 2009 kom det inn hele

tolv søknader og resultatet av tildelingen forventes i løpet av våren 2009. For å få opp tallet på søknader lyste MoodNet ut 3-måneders stipend for utvikling av PhD-søknader, og dette vil være aktuelt å gjøre også i 2009.

MoodNet har, i samarbeid med Regionalt forskningsnettverk for angstlidelser og Regionalt forskningsnettverk for psykose, hatt møter med de fire helseforetakene og universitetene i regionen for å presentere arbeidet sitt og diskutere muligheter for samarbeid. De tre nettverkene har også hatt møter med Det psykologiske fakultet og Det medisinsk-odontologiske fakultet vedrørende oppstart av en forskerskole innen Psykisk Helse. Nettverkene samarbeider også nært vedrørende prosjekter, og har dessuten planlagt en felles forskningskonferanse 29. oktober 2009.

Se hjemmesiden, www.helse-bergen.no/moodnet, for mer informasjon om MoodNet!

Strategiske midler - forskningsprogram 911435

Regulation of emotion in children with ADHD - A longitudinal study

Prosjektansvarlig: **Kerstin von Plessen** (kerstin.plessen@rbup.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Emosjonell regulering hos barn med ADHD-longitudinell studie

I denne longitudinelle studien ønsker vi å undersøke evnen til å regulere følelser hos 30 barn med ADHD i aldersgruppen 9-12 år som får behandling på Poliklinikkene i Helse-Bergen. Barna med ADHD skal sammenlignes med 30 kontrollbarn som vi vil rekruttere via skolene i samme opptaksområdet. Ved tidspunkt for etterundersøkelsen er barna 11-14 år.

Hypotese undersøkelsestidspunkt 1: Ved første undersøkelsestidspunkt vil barn med ADHD vise signifikante forskjeller i hjerneaktiveringen i forhold til kontrollbarn når de løser oppgaver som involverer følelser og som fremkaller nevronal aktivering i både amygdala og prefrontal korteks. Det forventes en redusert aktivering i prefrontal korteks i ADHD gruppen som går parallell med en nedsatt evne til å kontrollere følelser i deres dagligliv.

Hypotese undersøkelsestidspunkt 2: Etter to år vil barn med ADHD vise en parallell utvikling med kontrollbarn når det gjelder forbedret regulering av følelser, men de vil fremdeles være forsinket i forhold til kontrollbarn når det gjelder evnen til å styre sine følelser både i sin atferd og målt med nevrobiologiske korrelater (prefrontal aktivering hos barn med ADHD sammenlignet med kontrollbarn 2 år etter første undersøkelsestidspunkt).

Barna vil gå gjennom en omfattende klinisk kartlegging som involverer et diagnostisk intervju, samt en dimensjonal kartlegging av ADHD symptomer, angstsymptomer og kartlegging av deres evne til å regulere sine følelser. I tillegg vil vi samle inn DNA for å gjennomføre genetiske analyser, som vil inkludere case-control assosiasjonsundersøkelser av etablerte kandidatgener relevante for serotoninmetabolisme. Barna vil bli testet med et nevropsykologisk testbatteri, som fokuserer på å kartlegge generelt evnenivå og evne til konsentrasjon, inhibisjon og distraksjon gjennom emosjoner på konsentrasjonsevne. Ved hjelp av MR avbildning, vil vi undersøke hjernemorfologi (volumopptak), studere mikrostruktur i hvit substans (Diffusion Tensor Imaging) og kartlegge hjerneaktivering (fMRI). Mens fMRI opptakene foregår vil barna få løse rene kognitive oppgaver (Dikotisk Lytting) og oppgaver som i tillegg involverer regulering av følelser (se på angstfulle og lykkelige ansikter på skjermen mens de gjennomfører oppgaver som krever konsentrasjon) samt et opptak uten oppgave (default mode). Etter to år vil vi gjenta undersøkelsen. Dette vil gi oss muligheten til å kartlegge utviklingen på forskjellige områder (klinisk, nevropsykologisk og med hjelp av hjerneavbildning) med hensyn til regulering av følelser i denne pasientgruppen og videre vil resultatene sammenholdes med en kontrollgruppe. Pasientrekruttering i prosjektet ble utsatt til 1.4.2009. Prosjektet er klarert med REK, NSD, med forskningsutvalg ved Divisjon Psykiatri/HUS og har fått innvilget søknad til oppretting av Biobank i Biobankregisteret. I tillegg har det blitt sent søknader, som nå tillater finansiering av prosjektet fra 2009. Det ble det gjennomført pilotering av MR opptak og tilrettelagt for samarbeid med kliniske miljøet ved PBU.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Xu Dongrong, Hao Xuejun, Bansal Ravi, Plessen Kerstin J, Peterson Bradley S
Seamless warping of diffusion tensor fields.
IEEE Trans Med Imaging 2008 Mar;27(3):285-99.
PMID: 18334425

1 forskningspublikasjon i 2008

Plessen KJ, Peterson BS
The Neurobiology of Impulsivity and Self-Regulatory Control in Children with ADHD.
In: Neurobiology of Mental Illness, 3rd Edition. Charney D.& Nestler (Eds). Oxford University Press: Oxford, UK; pp 1129-1152

Strategiske midler - forskningsprogram 911250

Pasientsikkerhet: Pasientsimulering og interaktiv læring.

Prosjektansvarlig: **Eldar Søreide** (soed@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

PhD-prosjektet "Risk management in connection with advanced airway management using simulation based education" er tidligere beskrevet i detalj. Det inngår som en del av et større pasientsikkerhetsforskningsprosjekt og planlegges avsluttet i 2009. Tre av 6 planlagte delstudier er publisert.

I PhD prosjektet (UiS) sine to første artikler har kandidaten sett på risikoforståelse og sikkerhetskultur blant anestesiologer involvert i to luftveisrelaterte prosedyrer i akutt- og intensivmedisin (perkutan trakeotomi hos intensivpasienter og prehospital endotrakeal intubasjon hos pasienter med alvorlige skader). I den tredje artikkelen redegjør han for hvordan en risikodefinisjon og forståelse basert på Prediktiv Baysiansk analyse kan bidra som et verktøy til å redusere risiko og bedre pasientsikkerheten. Konklusjonene fra de tre første publikasjonene gjengis i kortformat:

Pre-hospital advanced airway management by anaesthesiologists: Is there still room for improvement?
Endotracheal intubation is an important part of pre-hospital advanced life support that requires training and experience, and should only be performed by specially trained personnel. In Norway, anaesthesiologists serve as Helicopter Emergency Medical Service HEMS physicians. However, little is known about how they themselves evaluate the quality and safety of pre-hospital advanced airway management. METHOD: Using a semi-structured questionnaire, we interviewed anaesthesiologists working in the three HEMS programs covering Western Norway. RESULTS: Of the 17 available respondents, most (88%) felt that their continuous exposure to intubations was not sufficient. Of the respondents, 77% and 35% reported having experienced difficult and failed intubations, respectively. Further, 59% reported knowledge of airway management-related deaths in their HEMS program. CONCLUSION: The majority of anaesthesiologists working as HEMS physicians view pre-hospital advanced airway management as a high-risk procedure. A better-defined level of competence with better training methods and systems seems warranted

Percutanous dilatational tracheotomy in the ICU: a Norwegian survey focusing on perceived risk and safety attitudes.
Despite its popularity, serious complications do occur with percutaneous dilatational tracheotomy in the ICU. The associated risks in daily practice are probably underestimated. METHODS: The Medical Director or intensivist on-call in the 30 ICUs participating in the Norwegian Intensive Care Registry was telephone interviewed using a semi-structured questionnaire. RESULTS: Of the 30 ICUs, 23 used percutaneous dilatational tracheotomy. The majority reported knowledge of severe complications like bleeding, hypoxia and tube dislodgment. Percutaneous dilatational tracheotomy-related deaths were also reported. Operators rated themselves relatively low and indicated the absence of any organized training. CONCLUSION: Based on the frequent reporting of serious complications and the suggested safety precautions, we conclude that the percutaneous dilatational tracheotomy is considered a high-risk procedure and that there is still room for improving the safety of this much used ICU procedure

Risk assessment in critical care medicine - a tool to assess patient safety
In many industries and areas risk assessments has shown to be a useful decision making tool, to compare options and study the need for risk reducing measures. In health care, risk assessment is on relatively new ground, and in this paper we address its use in this area, with emphasis on patient safety. We present a new approach to such assessments for this type of applications, using a broad risk perspective where risk is defined as the two-dimensional combination of i) events, consequences and ii) associated uncertainties. The approach acknowledges that risk is more than historical based probabilities. It is demonstrated using a case from training of health professionals and the use of simulation in the training of physicians performing advanced airway procedures for critically ill patients.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Sollid Stephen Jm, Heltne Jon Kenneth, Søreide Eldar, Lossius Hans Morten
Pre-hospital advanced airway management by anaesthesiologists: Is there still room for improvement?
Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2008;16(1):2. Epub 2008 jul 21
PMID: 18957064

Sollid S J M, Strand K, Søreide E
Percutanous dilatational tracheotomy in the ICU: a Norwegian survey focusing on perceived risk and safety attitudes.
Eur J Anaesthesiol 2008 Nov;25(11):925-32. Epub 2008 jun 26
PMID: 18578955

1 forskningspublikasjon i 2008

Eidesen E, Sollid S, Aven T
Risk assessment in critical care medicine - a tool to assess patient safety
J Risk Research (in press)

1 doktorgrad er avlagt i 2008

Karianne Eidesen
Contributions to risk informed decision-making with applications from health care and patient safety
Disputert: Desember 2008
Hovedveileder: Terje Aven

Strategiske midler - forskningsprogram 911437

Subjective experiences of recovery in mood disorders: an empirical investigation within the framework of user involved research

Prosjektansvarlig: **Marius Veseth** (Marius.Veseth@gmail.com), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Bedringsprosesser ved bipolare lidelser

Dette prosjektet er utmeislet innenfor et rammeverk av brukerinvolvert forskning der brukere med egenerfaring fra de psykiske helsetjenestene har bidratt aktivt i utvikling av forskningsspørsmål, metode og de sentrale problemstillinger i studien.

En referansegruppe på tolv brukere med erfaringskunnskap om stemningslidelser ble samlet høsten 2007 for deltakelse i prosjektet. Disse brukerne har erfaring fra psykisk helsevern i de fire helseforetakene som utgjør Helse Vest RHF: Helse Stavanger, Helse Fonna, Helse Bergen og Helse Førde. Gjennom seks møter med denne referansegruppen i perioden november 2007 til desember 2008 ble prosjektet utviklet som et samarbeid mellom brukergruppen og forskere fra MoodNet (Regionalt forskningsnettverk for stemningslidelser).

Prosjektet ble startet opp 1. juli 2008 med mål om å ferdigstille en PhD-søknad basert på de problemstillinger og forskningsspørsmål som ble utviklet i samarbeid mellom referansegruppen og forskerne fra MoodNet. Fokuset i prosjektet er rettet mot bedringsprosesser ved bipolare lidelser: Hva er det brukere opplever som å ha bidratt mest til positiv endring og bedring ved bipolare lidelser? Hvordan går brukere av de psykiske helsetjenester frem for å håndtere sine plager, både i samhandling med familie, nære relasjoner så vel som i helsesystemet?

Prosjektet består av tre delstudier: (1) spørreundersøkelse med brukerne i referansegruppen om deres opplevelser gjennom å delta som medforskere i utviklingen av prosjektet, (2) individuelle dybdeintervju med 12 - 15 informanter om bedringsprosesser ved bipolare lidelser, og (3) fokusgruppeintervju i hvert av de fire helseforetakene i Helse Vest med åtte deltakere i hver gruppe omkring bedring og positiv endring ved bipolare lidelser.

Til delstudie 1 er data samlet inn og innledende tolkning påbegynt. Spørreskjemaet ble her utviklet i samarbeid med to av medlemmene i referansegruppen, og disse brukerne tar også del i tolkning såvel som i formidling av resultatene. Målet er her å synliggjøre brukerinvolvert forskning innen psykisk helsefeltet til et norskspråklig publikum.

Delstudie 2 og 3 ble i løpet av høsten 2008 godkjent i REK og NSD med påfølgende oppstart av datainnsamling i januar 2009 for delstudie 2. Det er nå gjennomført fire individuelle intervju hvor en fenomenologisk analyse av data er påbegynt. Målet vil her være å belyse bedringsprosesser ved bipolare lidelser i internasjonale tidsskrifter, samt å rette fokus mot hvordan man gjennom å inkludere kompetanse fra mennesker med egenerfaring fra bedringsprosesser kan bidra til utvikling i både forskningsfeltet så vel som i helsetjenestene. Datainnsamlingen i delstudie 2 vil ferdigstilles i løpet av våren 2009, mens delstudie 3 vil initieres i 2010.

Det er i prosjektet lagt vekt på å inkludere referansegruppen gjennom hele prosjektperioden - i både datainnsamling, analyse og formidling av resultatet. Prosjektet er tenkt avsluttet i 2011.

Strategiske midler - prosessmidler 970003

Helserelatert livskvalitet, angst og depresjonsplager hos pasienter med sykelig overvekt før og etter behandling i treningssenter

Prosjektansvarlig: **Villy Våge** (villy.vage@helse-forde.no), Helse Førde HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Treningssenterbehandling av sykelig overvekt

Overvekt er en av de store helseutfordringene i framtiden. Behandling av denne pasientgruppen er under kontinuerlig utforming og evaluering. Treningssenterbehandling av sykelig overvekt har vært et tilbud ved siden av kirurgi og denne studien sikter seg inn på evaluering av ett slikt behandlingstilbud.

Overvekt er en stor risikofaktor for en rekke sykdommer og plager. Forekomsten av hjerte-karsykdommer og diabetes mellitus er 3-4 ganger mer hyppig hos overvektige sammenliknet med personer med normal vekt. Sykelig overvektige har også mye høyere dødelighet sammenliknet med personer med normal vekt. Pasienter med sykelig overvekt har i tillegg til alvorlige fysiske helseplager også svært lav helserelatert livskvalitet. Mange av pasientene sliter med problemer som angst, depresjon og sosial isolasjon. I de vesteuropeiske landene er forekomsten av sykelig overvekt i sterk økning og behovet for forskning på fagfeltet er stort.

Helse Vest inngikk i 2004 en avtale med Ebeltoft Kurcenter i Danmark om treningssenter behandling av et utvalg pasienter med sykelig overvekt. Ansvaret for gjennomføringen av denne behandlingen ble tillagt Helse-Førde og Røde Kors Haugland Rehabiliteringssenter i Fjaler i Sogn- og Fjordane. Helse Vest la begrensninger på 2 grupper med 24 pasienter i hver som skulle gjennomgå et 40 ukers program etter den såkalte Ebeltoft-Haugland modellen. Denne modellen bygger på endringer i kosthold og fysisk aktivitet. Inklusjonskriterier for behandling var KMI over 40kg/m2 eller KMI over 35 kg/m2 med komorbiditet i form av fedmerelaterte lidelser.
I studien ser vi på endringer i vekt, fedmerelaterte tilleggssykdommer, medisinbruk, arbeidsstatus og helserelatert livskvalitet. Enkle blodprøver inngår på kontrollene.

For å studere helserelatert livskvalitet benytter vi det internasjonalt anerkjente og validerte spørreskjemaet SF-36. For å få kunnskap om forekomsten av angst og depresjon benytter vi oss av et annet anerkjent spørreskjema, Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD).

Det var planlagt oppfølging ett, to og fem år etter avsluttet 40 ukers program. Studieprogresjonen har ikke vært tilfredsstillende blant annet på grunn av en særdeles lav responsrate i oppfølgingen av pasientgruppen. Responsraten har vært jevnt synkende fra vel 50% ved 1 års oppfølging til 20% ved fireårskontrollen. Endelig prosessering av data planlegges likevel på vårparten 2009.

Strategiske midler - prosessmidler 970004

Eating habits, physical and metabolic parameters relevant for obesity

Prosjektansvarlig: **Villy Våge** (villy.vage@helse-forde.no), Helse Førde HF
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Eating habits relevant for obesity

Eating habits, physical and metabolic parameters relevant for obesity.

Prosjektet var delt i to delprosjekt:
a) Ei pasientgruppe behandla med livsstilsintervensjon for sjukleg overvekt og
b) ei pasientgruppe behandla med bariatrisk kirurgi.
Første delprosjektet vart gjort ferdig i 2007 då Lesley Robertson, ernæringsfysiolog ved Hauglandssenteret forsvarte sin mastergradsstudie på temaet i Bergen juni 2007.

Dessverre har vi ikkje funne kapasitet til å få utført andre del av studien, og der er såleis ikkje presentert / publisert noko frå dette prosjektet i 2008

Strategiske midler - spesielle satsinger 911136

Helseøkonomi - Fritt sykehusvalg

Prosjektansvarlig: **Afsaneh Bjorvatn** (afsaneh.bjorvatn@econ.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Kateterbasert ablasjonsbehandling av hjertearytmier.
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Fritt sykehusvalg: Konsekvenser for pasienter og helseforetak

Problemstillingen er knyttet til fritt sykehusvalg med vekt på hvordan ordningene har påvirket pasientstrømmer og helseprodusentenes atferd

The focus of this project is on the secondary health care reforms in Norway such as the reform of "Patients' free choice of hospital" and "Activity-based financing of hospitals". The impact of these reforms on the behaviour of health care providers and patients will be studied. The analyses are based on register data for hospital treatments and surveys among the hospitals. The main research questions are as follows:

a) Are the hospitals that have implemented the "Activity-based financing" at the clinic level more efficient than other hospitals?

b) What is the impact of "Patients' free choice of hospital" on waiting times?

c) What is the impact of "Patients' free choice of hospital" on quality of care?

d) What are the economical consequences of the "Patients' free choice of hospital" for the hospitals?

Results for project a: We find that hospitals with Activity-based financing (ABF) at the department level have higher production of DRG-points per bed, but ABF at the department level has no effect on expenses per DRG-point. Further, an increase in the length of stay, non-surgery ratio and emergency treatments have a negative effect on DRG production, while patients age, number of secondary diagnoses, number of doctors per bed and capacity utilization have a positive effect on DRG production. Finally, higher length of stay and non-surgery treatment ratio increase expenses per DRG-point, while capacity utilization has the opposite effect.

Results for project b: We find that a bigger gap in waiting time differences between the hospitals has a positive effect on patient mobility. Probability of choosing another hospital is influenced by patient characteristics such as age, gender, number of secondary diagnoses, severity of illness and type of procedure performed. Further, patients in areas with lower education are less willing to travel. Patients in areas with higher mortality rates are more likely to travel. In addition, distance and the centrality of patient's municipality have an impact on mobility. Finally, the introduction of free choice has a positive effect on mobility.

Strategiske midler - sterke miljøer 911141

Integrated neuroscience and psychiatric disorders

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (kenneth.hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

The project is focused on mediating mechanisms in mental disorders, primarily schizophrenia, using cognitive, brain imaging, and moelcular methods in a translational perspective. A key issue is the study of auditory hallucinations in schizophrenia as a model for new theoretical approaches to diagnostics of mental disorders.

Current approaches to the study of neurocognitive deficits in schizophrenia includes the whole spectre of symptoms that are correlated with performance on a wide array of neuropsychological tests, on an ad-hoc basis, without a theory-driven model of which symptoms should go together with which cognitive function. Schizophrenia is a heterogeneous disorder with a corresponding heterogeneity with regard to neurocognitive functioning. Rather than continuing the search for a "global neurocognitive impairment profile", we suggest a radically different approach, to focus on a single or few well defined cognitive constructs and a single or few cardinal symptoms in a hypothesis-driven experimental approach. Auditory hallucinations represent a key symptom in schizophrenia, which severely disables the patient. "Hearing voices" in the absence of an external acoustic source is a form of speech mis-perception. When in a psychotic episode the voices are typically heard "inside the head", whereas the "person speaking" is localized "outside of the head", producing a reality distortion for the patient. Since speech perception activates the left upper posterior part of the temporal lobe (Binder, 2000; Hugdahl et al., 1999), a case could be made that auditory hallucinations are related to disturbance of speech perception, lateralized to the left temporal lobe (cf. Green et al., 1994; Løberg et al., 1999; Bruder, 1995; Green, 2003). We therefore propose a model for understanding auditory hallucinations in schizophrenia based on reversal of normal cortical asymmetry for auditory spatial processing.

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Specht Karsten, Steen Vidar M, van Wageningen Heidi, Jørgensen Hugo A
Auditory hallucinations in schizophrenia: the role of cognitive, brain structural and genetic disturbances in the left temporal lobe.
Front Hum Neurosci 2007;1():6. Epub 2008 mar 28
PMID: 18958220

Fasmer Ole Bernt, Akiskal Hagop S, Hugdahl Kenneth, Oedegaard Ketil Joachim
Non-right-handedness is associated with migraine and soft bipolarity in patients with mood disorders.
J Affect Disord 2008 Jun;108(3):217-24. Epub 2007 des 21
PMID: 18160136

Oie Merete, Hugdahl Kenneth
A 10-13 year follow-up of changes in perception and executive attention in patients with early-onset schizophrenia: a dichotic listening study.
Schizophr Res 2008 Nov;106(1):29-32. Epub 2008 jan 18
PMID: 18207703

Hugdahl Kenneth, Løberg Else-Marie, Jørgensen Hugo A, Lundervold Arvid, Lund Anders, Green Michael F, Rund Bjørn
Left hemisphere lateralisation of auditory hallucinations in schizophrenia: a dichotic listening study.
Cognit Neuropsychiatry 2008 Mar;13(2):166-79.
PMID: 18302028

Sandu Anca-Larisa, Specht Karsten, Beneventi Harald, Lundervold Arvid, Hugdahl Kenneth
Sex-differences in grey-white matter structure in normal-reading and dyslexic adolescents.
Neurosci Lett 2008 Jun;438(1):80-4. Epub 2008 apr 11
PMID: 18456405

Westerhausen René, Hugdahl Kenneth
The corpus callosum in dichotic listening studies of hemispheric asymmetry: a review of clinical and experimental evidence.
Neurosci Biobehav Rev 2008 Jul;32(5):1044-54. Epub 2008 apr 26
PMID: 18499255

Andersson Martin, Llera John Eric, Rimol Lars M, Hugdahl Kenneth
Using dichotic listening to study bottom-up and top-down processing in children and adults.
Child Neuropsychol 2008 Sep;14(5):470-9.
PMID: 18608228

Lycke Christine, Specht Karsten, Ersland Lars, Hugdahl Kenneth
An fMRI study of phonological and spatial working memory using identical stimuli.
Scand J Psychol 2008 Oct;49(5):393-01.
PMID: 18705673

Andersson Martin, Reinvang Ivar, Wehling Eike, Hugdahl Kenneth, Lundervold Astri J
A dichotic listening study of attention control in older adults.
Scand J Psychol 2008 Aug;49(4):299-304.
PMID: 18724404

1 forskningspublikasjon i 2008

Hugdahl K Korsnes M Specht K
Funksjonell magnetresonansavbildning (fMRI) av hjernen; prinsipper og klinisk anvendelse
Tidsskrift for norsk psykologforening, 45, 1089- 1097, 2008

Strategiske midler - sterke miljøer 911142

Fuge - Senter for translasjonell forskning

Prosjektansvarlig: **James Lorens** (Jim.Lorens@ibmb.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er i hovedsak finansiert av Helse Vest

Målet for store deler av den biomedisinske grunnforskningen er å skape nye muligheter for forbedring av diagnostikk og behandling innen humanmedisin. Å få disse mulighetene fra laboratoriet forberedt frem til og deretter anvendt på eller for mennesket kalles translasjonell forskning.

Biomedisinsk grunnforskning skaper i dag et stort spektrum av ulike ideer, konsepter, farmaka og teknologier som alle har det til felles at de må vise sin berettigelse i forhold til anvendelse på mennesket som enten mer effektive, mer sikre eller mindre kostbare enn allerede eksisterende alternativ. Å utnytte disse ulike nye mulighetene er den translasjonelle forskningens hovedoppgave.

Erfaringer fra mange internasjonale biomedisinske forskningsmiljøer viser at en tilrettelegging vil gi et helt annet innhold til forståelsen av og interessen for translasjonell forskning. Et planutvalg opprettettet i 2004 av direktørene ved UiB og Helse Bergen skisserte en plan for satsning innen translasjonell forskning i Bergen. Dette arbeidet resulterte i opprettelsen av Bergen Translational Medical Research Consortium (TMRC) og utlysning av forskningsmidler til translasjonelle forskningsprosjekter for første gang høsten 2005. Et hovedkrav til søknadene var at det måtte stå minst to personer bak prosjektet og at dette måtte være minimum en basalforsker og en kliniker. Et internasjonalt Scientific Advisory Board (SAB) med medlemmer fra Sverige, Sveits og USA ble opprettet for å behandle søknadene. Etter en første siling ble miljøene bak de beste søknadene invitert til å diskutere prosjektene sine med SAB. Denne muligheten til møte og diskusjon med toppforskere innen translasjon ble veldig godt mottatt av søkerne. Etter endt søknadsbehandling ble det besluttet å finansiere 4 prosjekter innen hhv. diabetesforskning, psykiatri, brystkreftforskning og kreftvaksinasjon. Alle de 4 prosjektene ble fulgt opp og rapporterte til det vitenskapelige rådet hvert år. Høsten 2006 lyste TRMC for andre gang ut forskningsmidler til translasjonelle forskningsprosjekter. På ny behandlet SAB de innkomne søknadene og det ble besluttet å støtte 3 ulike prosjekter innen kreftforskning. I tillegg ble det i etterkant bestemt også å gi støtte til et prosjekt innen hjerteforskning. Da SAB poengterte at kjernefasiliteter er viktig for å fasilitere translasjon ble det også besluttet å gi støtte til en kjernefasilitet for flowcytometri.

Bevilgningen fra Helse-Vest for 2008 ble brukt opp mot prosjektet ”Translational Psychiatry”, prosjektansvarlig professor Clive Bramham, professor Vidar Steen og professor Kenneth Hugdahl samt til å støtte kjernefasiliteten for flowcytometri, daglig leder Marianne Enger. Kjernefasiliteten er pr dags dato i full aktivitet opp mot både basal og klinisk forskning og får støtte fra Samarbeidsorganet for 2009.

Forskningsresultater fra Translational Psychology pr 2008:

1. Identification of candidate genes through use of cellular and animal models
    - Synaptic plasticity and depression: BDNF-LTP regulated genes
    - Antipsychotic drugs and metabolic side-effects: Activation of cellular lipogenesis through SREBP-regulated genes
    - Synaptic activity, immunity-linked genes and cognition

2. Identification of gene variants in patient populations and examination of their possible role in disease susceptibility

    a. BDNF-regulated genes: DCAMKL1 and cognition (verbal memory and IQ scores)

    b. SREBP-system genes: INSIG2 SNPs and antipsychotic drug effects on weight gain SREBP polymorphisms and susceptibilty to schizophrenia per se

3. Brain-region specific genes and auditory hallucinations: Identification and characterization of a currently unannotated gene with selective expression in rat temporal cortex (to be further examined in patient samples)

4. Identify functional impact of gene polymorphisms: Promoter variants in DCAMKL1 affect its level of gene expression in reporter systems. The same SNPs are associated with cognitive functioning

5. Establish new methods for translation platform: Hippocampal neuronal cell cultures, Viral transfections, Time-lapse imaging (protein trafficking and synthesis), In vivo gene inhibition (antisense, siRNA)

Evaluering av TMRC
Det internasjonale SAB sin evaluering av satsningen innen translasjonell forskning ved utgangen av 2008 konkluderte at:

- Programmet er unikt i Norge
- Translasjonell forskning har blitt styrket i Bergen som en konsekvens av programmet
- TMRC har styrket ambisiøse forskere og fasilitert utvikling av robuste forskningsprosjekter.
- TMRC har støttet yngre forskere og SAB har hatt en viktig mentor- og rådgivningsrolle.

SAB anbefalte at en i det videre arbeidet legger vekt på:

- At lokalt mentorskap for yngre forskere, etter modell fra for eksempel Stanford, er sterkt å anbefale
- State of the art kjernefasiliteter støttet av erfarne teknikere bør prioriteres og videreutvikles da disse er en prerekvisitt for internasjonalt konkurransedyktig translasjonell forskning
- En bør styrke fokuset på og tilgjengeligheten til kommersialiseringstjenester opp mot bioteknologisektoren så vel som med finansiering og i IP-relaterte spørsmål.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Bramham Clive R
Local protein synthesis, actin dynamics, and LTP consolidation.
Curr Opin Neurobiol 2008 Oct;18(5):524-31. Epub 2008 okt 14
PMID: 18834940

Bramham Clive R, Worley Paul F, Moore Melissa J, Guzowski John F
The immediate early gene arc/arg3.1: regulation, mechanisms, and function.
J Neurosci 2008 Nov;28(46):11760-7.
PMID: 19005037

6 forskningspublikasjoner i 2008

Soule J, Penke-Verdier Z, Alme M, Kanhema T, Laroche S, Bramham CR
Object-place recognition learning triggers rapid induction of plasticity-related immediate early genes and synaptic proteins in epub. Q4 2008

Vik-Mo A, Birkenaes AB, Fernø J, Jonsdottir H, Andreassen OA, Steen VM (2008)
Increased expression of lipid biosynthesis genes in peripheral blood cells of olanzapine-treated patients
J Neuropsychopharmacol 11: 679-684

Le Hellard S, Mühleisen TW, Djurovic S, Fernø J, Ouriaghi Z, Mattheisen M, Vasilescu C, Raeder MB, Hansen T, Strohmaier J, Georgi A, Brockschmidt FF, Melle I, Nenadic I, Sauer H, Rietschel M, Nöthen MED MER, Werge T, Andreassen OA, Cichon S, Steen VM (200
Polymorphisms in SREBF1 and SREBF2, two antipsychotic-activated transcription factors controlling cellular lipogenesis, are asso
Mol Psychiatry (in press Oct 2008)

Le Hellard S, Theisen FM, Haberhausen M, Raeder MB, Fernø J, Gebhardt S, Hinney A, Remschmidt H, Krieg JC, Mehler-Wex C, Nöthen MED MER, Hebebrand J, Steen VM (2008)
Association between the insulin-induced gene 2 (INSIG2) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophreni
Mol Psychiatry (Epub 15 Jan 2008)

Hugdahl K, Løberg EM, Specht K, Steen VM, van Wageningen H, Jørgensen H (2008)
Auditory hallucinations in schizophrenia: The role of cognitive, brain structural and genetic disturbances in the left temporal

Frontiers Hum Neurosci 1: 6 doi: 10.3389/neuro.09/006.2207

Eichele, T., Debener, S., Calhoun, V., Specht, K., Engel, A., Hugdahl, K., von Cramon D.Y., Ullsperger, M.
Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks
Proceedings of the National Academy of Sciences, USA (PNAS), 105, 6173-6178

2 doktorgrader er avlagt i 2008

Jonathan Soule
PhD
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Clive Bramham

Adrian Tiron
PhD
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Clive Bramham

Strategiske midler - sterke miljøer 911140

Registerforskning

Prosjektansvarlig: **Grethe S. Tell** (Grethe.Tell@isf.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Registersatsing i Helse Vest.

Prosjektet omfatter forskningsaktivitet ved flere forskningsregistre, biobanker og helseundersøkelser. Det begynte etter initiativ fra det epidemiologiske miljø ved Institutt for samfunnsmedisinske fag, UiB, i samarbeid med Hjerteavdelingen, HUS. Hovedmålet var å bygge opp et regionalt register for hjerte-karsykdommer.

HKS - registeret er bygget opp fra grunnen av. Den første tiden ble brukt til å lage programmer for innhenting og systematisering av data fra sykehusenes (ulike) elektroniske pasientadministrative systemer. Preliminære funn viser at det de siste årene har vært en ytterligere økning i antall pasienter innlagt for akutt koronarsyndrom (ustabil angina og akutt hjerteinfarkt) og at gjennomsnittsalder for pasienter med akutt hjerteinfarkt øker. Sistnevnte forklares primært av at det er stadig flere som får hjerteinfarkt i ekstra høy alder. Dette kan igjen skyldes at overlevelsen av førstegangs hjerteinfarkt blir stadig bedre, og dataene fra HKS-registeret viser at det er en økende andel innleggelser for flergangsinfarkt. Dette illustrerer et behandlingsparadoks i helsevesenet: når overlevelsen av en sykdom bedres (som følge av bedre behandling) blir det flere som lever med sykdommen (prevalensen øker). Dette kan medføre at flere blir innlagt i høy alder, noe som igjen kan øke ressursbehovet alt etter hvordan dette defineres.

Ingen andre miljø i Norge har tilsvarende databaser, og data fra Helseregion vest er derfor etterspurt både innenfor og utenfor landets grenser. Vår region er den eneste som kan levere insidensdata om for eksempel hjerteinfarkt og hjerneslag i Norge. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har ved flere anledninger benyttet våre data. For tiden leverer vi data til to prosjekter som utvikler helseøkonomiske simuleringsmodeller som har til hensikt å evaluere kostnadseffektiviteten av blodtrykkssenkende og kolesterolsenkende medikamenter. Her brukes insidensdata fra Helseregion vest for hjerteinfarkt, hjertesvikt og hjerneslag.

Fordi Norge ikke har hatt et nasjonalt pasientregister med personidentifikasjon, har HKS - registeret tatt kontakt med Kunnskapssenteret, som har utviklet en modell for retrospektiv innhenting av data fra alle landets somatiske sykehus. Vi er blitt enige om et samarbeidsprosjekt (CVDNOR) der vi i fellesskap vil opprette et (retrospektivt) register over alle hjerte - kardiagnoser fra norske sykehus for perioden 1985-2007. Prosjektet har to hovedformål: epidemiologisk forskning og helsetjenesteforskning. Formålet med den epidemiologiske delen av CVDNOR er i hovedsak det samme som for HKS - registeret, men utvidet til å omfatte hele landet. Prosjektet vil også kunne belyse behandlingsmønstre og prognose for pasienter behandlet i forskjellige typer sykehus, som lokalsykehus, fylkesykehus og regionsykehus, og om pasientens alder, kjønn og diagnose har ulik betydning for behandlingen ved sykehusene. Spesiell fokus vil bli på kort- og langtidsprognose for hospitaliserte pasienter med akutt hjerteinfarkt, hjerneslag og etter invasiv og operativ behandling av hjerte- og karsykdom.

HKS registeret har vist en svak økning i innleggelsesrate for sykdommer i sirkulasjonsorganene i Helse Vest i perioden 1992-2001, samtidig med en redusert mortalitet av de sammen sykdommene. Den svake økningen var i hovedsak forklart av en mer enn 50 % økt innleggelsesrate i Sogn og Fjordane. For de to andre fylkene var ratene stabile om kring 2 000 per 100 000. For førstegangs akutt hjerteinfarkt viste innleggelsesratene en liten nedgang frem til 2000, for så å øke i 2001. Letaliteten ved akutt hjerteinfarkt viste en betydelig reduksjon gjennom tiårsperioden, mest markert for aldergruppen 65 år og eldre. Blant alle som døde av akutt hjerteinfarkt første døgn, var andelen som døde utenfor sykehus 78 %. Denne raten var uendret fra 1992 til 2001. Dersom vi brukte alle døde innenfor 28 dager som nevner, døde henholdsvis 53 % og 45 % infarktdagen utenfor sykehus i 1992

og 2001. Denne andelen var høy og uendret for de middelaldrende (62 %), mens den var lavere og viste en nedgang for de 65 år og eldre (51 % og 39 %).

54 vitenskapelige artikler er publisert i 2008

Ulvik Bjørg, Nygård Ottar, Hanestad Berit R, Wentzel-Larsen Tore, Wahl Astrid K
Associations between disease severity, coping and dimensions of health-related quality of life in patients admitted for elective coronary angiography - a cross sectional study.
Health Qual Life Outcomes 2008;6():38. Epub 2008 mai 29
PMID: 18510727

Ulvik Bjørg, Bjelland Ingvar, Hanestad Berit R, Omenaas Ernst, Wentzel-Larsen Tore, Nygård Ottar
Comparison of the Short Form 36 and the Hospital Anxiety and Depression Scale measuring emotional distress in patients admitted for elective coronary angiography.
Heart Lung 2008 Jul-Aug;37(4):286-95.
PMID: 18620104

Ulvik Bjørg, Johnsen Tom Backer, Nygård Ottar, Hanestad Berit R, Wahl Astrid K, Wentzel-Larsen Tore
Factor structure of the revised Jalowiec Coping Scale in patients admitted for elective coronary angiography.
Scand J Caring Sci 2008 Dec;22(4):596-607.
PMID: 19068051

Nilsen Roy M, Vollset Stein E, Rasmussen Svein A, Ueland Per M, Daltveit Anne K
Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study.
Am J Epidemiol 2008 Apr;167(7):867-74. Epub 2008 jan 10
PMID: 18187445

Johansson Mattias, Appleby Paul N, Allen Naomi E, Travis Ruth C, Roddam Andrew W, Egevad Lars, Jenab Mazda, Rinaldi Sabina, Kiemeney Lambertus A, Bueno-de-Mesquita H Bas, Vollset Stein Emil, Ueland Per M, Sánchez Maria-José, Quirós J Ramón, González Carlos A, Larrañaga Nerea, Chirlaque María Dolores, Ardanaz Eva, Sieri Sabina, Palli Domenico, Vineis Paolo, Tumino Rosario, Linseisen Jakob, Kaaks Rudolf, Boeing Heiner, Pischon Tobias, Psaltopoulou Theodora, Trichopoulou Antonia, Trichopoulos Dimitrios, Khaw Kay-Tee, Bingham Sheila, Hallmans Göran, Riboli Elio, Stattin Pär, Key Timothy J
Circulating concentrations of folate and vitamin B12 in relation to prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008 Feb;17(2):279-85.
PMID: 18268110

Gjesdal Sturla, Ringdal Peder R, Haug Kjell, Maeland John G, Vollset Stein E, Alexanderson Kristina
Mortality after long-term sickness absence: prospective cohort study.
Eur J Public Health 2008 Oct;18(5):517-21. Epub 2008 mar 9
PMID: 18332039

Ulvik Arve, Vollset Stein Emil, Hoff Geir, Ueland Per Magne
Coffee consumption and circulating B-vitamins in healthy middle-aged men and women.
Clin Chem 2008 Sep;54(9):1489-96. Epub 2008 jul 7
PMID: 18606630

Engesaeter Ingvild Ø, Lie Stein Atle, Lehmann Trude G, Furnes Ove, Vollset Stein Emil, Engesaeter Lars B
Neonatal hip instability and risk of total hip replacement in young adulthood: follow-up of 2,218,596 newborns from the Medical Birth Registry of Norway in the Norwegian Arthroplasty Register.
Acta Orthop 2008 Jun;79(3):321-6.
PMID: 18622834

Shaw Gary M, Carmichael Suzan L, Vollset Stein Emil, Yang Wei, Finnell Richard H, Blom Henk, Midttun Oivind, Ueland Per M
Mid-Pregnancy Cotinine and Risks of Orofacial Clefts and Neural Tube Defects.
J Pediatr 2008 Nov. Epub 2008 nov 4
PMID: 18990410

Naess Oyvind, Søgaard Anne Johanne, Arnesen Egil, Beckstrøm Anne Cathrine, Bjertness Espen, Engeland Anders, Hjort Peter F, Holmen Jostein, Magnus Per, Njølstad Inger, Tell Grethe S, Vatten Lars, Vollset Stein Emil, Aamodt Geir
Cohort profile: cohort of Norway (CONOR).
Int J Epidemiol 2008 Jun;37(3):481-5. Epub 2007 nov 4
PMID: 17984119

Omsland Tone K, Emaus Nina, Gjesdal Clara G, Falch Jan A, Tell Grethe S, Forsen Lisa, Berntsen Gro K R, Meyer Haakon E
In vivo and in vitro comparison of densitometers in the NOREPOS study.
J Clin Densitom 2008 Apr-Jun;11(2):276-82. Epub 2007 des 26
PMID: 18158262

Gjesdal Clara G, Halse Johan I, Eide Geir Egil, Brun Johan G, Tell Grethe S
Impact of lean mass and fat mass on bone mineral density: The Hordaland Health Study.
Maturitas 2008 Feb;59(2):191-200. Epub 2008 jan 24
PMID: 18221845

Bjelland Ingvar, Krokstad Steinar, Mykletun Arnstein, Dahl Alv A, Tell Grethe S, Tambs K
Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study.
Soc Sci Med 2008 Mar;66(6):1334-45. Epub 2008 jan 30
PMID: 18234406

Konstantinova Svetlana V, Tell Grethe S, Vollset Stein Emil, Nygård Ottar, Bleie Øyvind, Ueland Per Magne
Divergent associations of plasma choline and betaine with components of metabolic syndrome in middle age and elderly men and women.
J Nutr 2008 May;138(5):914-20.
PMID: 18424601

Iversen Marjolein M, Midthjell Kristian, Østbye Truls, Tell Grethe S, Clipp Elizabeth, Sloane Richard, Nortvedt Monica W, Uhlving Sverre, Hanestad Berit R
History of and factors associated with diabetic foot ulcers in Norway: the Nord-Trøndelag Health Study.
Scand J Public Health 2008 Jan;36(1):62-8.
PMID: 18426786

Kleppa Elisabeth, Sanne Bjarte, Tell Grethe S
Working overtime is associated with anxiety and depression: the Hordaland Health Study.
J Occup Environ Med 2008 Jun;50(6):658-66.
PMID: 18545093

Forsén Lisa, Berntsen Gro K Rosvold, Meyer Haakon E, Tell Grethe S, Fønnebø Vinjar, NOREPOS Core Research Group
Differences in precision in bone mineral density measured by SXA and DXA: the NOREPOS study.
Eur J Epidemiol 2008;23(9):615-24. Epub 2008 jul 2
PMID: 18594994

Omsland T, Gjesdal C, Emaus N, Tell G, Meyer H
Regional differences in hip bone mineral density levels in Norway: the NOREPOS study.
Osteoporos Int 2008 Jul. Epub 2008 jul 17
PMID: 18633663

Elshorbagy Amany K, Nurk Eha, Gjesdal Clara Gram, Tell Grethe S, Ueland Per M, Nygård Ottar, Tverdal Aage, Vollset Stein E, Refsum Helga
Homocysteine, cysteine, and body composition in the Hordaland Homocysteine Study: does cysteine link amino acid and lipid metabolism?
Am J Clin Nutr 2008 Sep;88(3):738-46.
PMID: 18779291

Konstantinova Svetlana V, Tell Grethe S, Vollset Stein E, Ulvik Arve, Drevon Christian A, Ueland Per M
Dietary patterns, food groups, and nutrients as predictors of plasma choline and betaine in middle-aged and elderly men and women.
Am J Clin Nutr 2008 Dec;88(6):1663-9.
PMID: 19064529

Norekvål Tone M, Moons Philip, Hanestad Berit R, Nordrehaug Jan E, Wentzel-Larsen Tore, Fridlund Bengt
The other side of the coin: perceived positive effects of illness in women following acute myocardial infarction.
Eur J Cardiovasc Nurs 2008 Mar;7(1):80-7. Epub 2007 okt 31
PMID: 17977796

Pettersen Reidar J, Salem Mohamed, Skorve Jon, Ulvik Rune J, Berge Rolf K, Nordrehaug Jan Erik
Pharmacology and safety of tetradecylthioacetic acid (TTA): phase-1 study.
J Cardiovasc Pharmacol 2008 Apr;51(4):410-7.
PMID: 18427285

Ebbing Marta, Bleie Øyvind, Ueland Per Magne, Nordrehaug Jan Erik, Nilsen Dennis W, Vollset Stein Emil, Refsum Helga, Pedersen Eva Kristine Ringdal, Nygård Ottar
Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial.
JAMA 2008 Aug;300(7):795-804.
PMID: 18714059

Gjessing Håkon K, Lie Rolv Terje
Biometrical modelling in genetics: are complex traits too complex?
Stat Methods Med Res 2008 Feb;17(1):75-96. Epub 2007 sep 13
PMID: 17855744

Wilcox Allen J, Skjaerven Rolv, Lie Rolv Terje
Familial patterns of preterm delivery: maternal and fetal contributions.
Am J Epidemiol 2008 Feb;167(4):474-9. Epub 2007 nov 28
PMID: 18048376

Boyles Abee L, Wilcox Allen J, Taylor Jack A, Meyer Klaus, Fredriksen Ase, Ueland Per Magne, Drevon Christian A, Vollset Stein Emil, Lie Rolv Terje
Folate and one-carbon metabolism gene polymorphisms and their associations with oral facial clefts.
Am J Med Genet A 2008 Feb;146A(4):440-9.

PMID: 18203168

Sivertsen Ase, Wilcox Allen J, Skjaerven Rolv, Vindenes Hallvard Andreas, Abyholm Frank, Harville Emily, Lie Rolv Terje
Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives.
BMJ 2008 Feb;336(7641):432-4. Epub 2008 feb 4
PMID: 18250102

Evjen-Olsen Bjørg, Hinderaker Sven Gudmund, Lie Rolv Terje, Bergsjø Per, Gasheka Peter, Kvåle Gunnar
Risk factors for maternal death in the highlands of rural northern Tanzania: a case-control study.
BMC Public Health 2008;8():52. Epub 2008 feb 8
PMID: 18257937

Jugessur Astanand, Rahimov Fedik, Lie Rolv T, Wilcox Allen J, Gjessing Håkon K, Nilsen Roy M, Nguyen Truc Trung, Murray Jeffrey C
Genetic variants in IRF6 and the risk of facial clefts: single-marker and haplotype-based analyses in a population-based case-control study of facial clefts in Norway.
Genet Epidemiol 2008 Jul;32(5):413-24.
PMID: 18278815

Bjørge Tone, Cnattingius Sven, Lie Rolv Terje, Tretli Steinar, Engeland Anders
Cancer risk in children with birth defects and in their families: a population based cohort study of 5.2 million children from Norway and Sweden.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008 Mar;17(3):500-6. Epub 2008 feb 22
PMID: 18296646

Sivertsen Ase, Wilcox Allen, Johnson Gunnar Espolin, Abyholm Frank, Vindenes Hallvard Andreas, Lie Rolv Terje
Prevalence of major anatomic variations in oral clefts.
Plast Reconstr Surg 2008 Feb;121(2):587-95.
PMID: 18300979

Habib N A, Daltveit A K, Bergsjø P, Shao J, Oneko O, Lie R T
Maternal HIV status and pregnancy outcomes in northeastern Tanzania: a registry-based study.
BJOG 2008 Apr;115(5):616-24.
PMID: 18333943

Johansen Anne Marte W, Lie Rolv T, Wilcox Allen J, Andersen Lene F, Drevon Christian A
Maternal dietary intake of vitamin A and risk of orofacial clefts: a population-based case-control study in Norway.
Am J Epidemiol 2008 May;167(10):1164-70. Epub 2008 mar 14
PMID: 18343877

Lie Rolv T, Wilcox Allen J, Taylor Jack, Gjessing Håkon K, Saugstad Ola Didrik, Aabyholm Frank, Vindenes Halvard
Maternal smoking and oral clefts: the role of detoxification pathway genes.
Epidemiology 2008 Jul;19(4):606-15.
PMID: 18449058

Moster Dag, Lie Rolv Terje, Markestad Trond
Long-term medical and social consequences of preterm birth.
N Engl J Med 2008 Jul;359(3):262-73.
PMID: 18635431

DeRoo Lisa A, Wilcox Allen J, Drevon Christian A, Lie Rolv Terje
First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study.
Am J Epidemiol 2008 Sep;168(6):638-46. Epub 2008 jul 30
PMID: 18667525

Habib Ndema Abu, Dalveit Anne Kjersti, Mlay Joseph, Oneko Olola, Shao John, Bergsjø Per, Lie-Nielsen Erik, Lie Rolv Terje
Birthweight and perinatal mortality among singletons and twins in north-eastern Tanzania.
Scand J Public Health 2008 Sep;36(7):761-8. Epub 2008 aug 6
PMID: 18684782

Rahimov Fedik, Marazita Mary L, Visel Axel, Cooper Margaret E, Hitchler Michael J, Rubini Michele, Domann Frederick E, Govil Manika, Christensen Kaare, Bille Camille, Melbye Mads, Jugessur Astanand, Lie Rolv T, Wilcox Allen J, Fitzpatrick David R, Green Eric D, Mossey Peter A, Little Julian, Steegers-Theunissen Regine P, Pennacchio Len A, Schutte Brian C, Murray Jeffrey C
Disruption of an AP-2alpha binding site in an IRF6 enhancer is associated with cleft lip.
Nat Genet 2008 Nov;40(11):1341-7. Epub 2008 okt 5
PMID: 18836445

Habib N Abu, Lie R T, Oneko O, Shao J, Bergsjø P, Daltveit A K
Sociodemographic characteristics and perinatal mortality among singletons in North East Tanzania: a registry-based study.
J Epidemiol Community Health 2008 Nov;62(11):960-5.
PMID: 18854499

Boyles Abee L, Wilcox Allen J, Taylor Jack A, Shi Min, Weinberg Clarice R, Meyer Klaus, Fredriksen Ase, Ueland Per Magne, Johansen Anne Marte W, Drevon Christian A, Jugessur Astanand, Trung Truc Nguyen, Gjessing Håkon K, Vollset Stein Emil, Murray Jeffrey C, Christensen Kaare, Lie Rolv T

Oral facial clefts and gene polymorphisms in metabolism of folate/one-carbon and vitamin A: a pathway-wide association study.
Genet Epidemiol 2008 Dec. Epub 2008 des 1
PMID: 19048631

Andersen Guro L, Irgens Lorentz M, Haagaas Ivar, Skranes Jon S, Meberg Alf E, Vik Torstein
Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity.
Eur J Paediatr Neurol 2008 Jan;12(1):4-13. Epub 2007 jun 15
PMID: 17574886

Vikse Bjørn Egil, Irgens Lorentz M, Leivestad Torbjørn, Hallan Stein, Iversen Bjarne M
Low birth weight increases risk for end-stage renal disease.
J Am Soc Nephrol 2008 Jan;19(1):151-7. Epub 2007 des 5
PMID: 18057216

Hallan Stein, Euser Anne M, Irgens Lorentz M, Finken Martijn J J, Holmen Jostein, Dekker Friedo W
Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trøndelag Health (HUNT 2) Study.
Am J Kidney Dis 2008 Jan;51(1):10-20.
PMID: 18155528

Øyen Nina, Nygård Ottar, Igland Jannicke, Tell Grethe S, Nordrehaug Jan Erik, Irgens Lorentz M, Cooper John G, Langørgen Jørund, Vollset Stein Emil
[Hospital admission rates for cardiovascular diseases in Western Norway, 1992-2001]
Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Jan;128(1):17-23.
PMID: 18183051

Rasmussen Svein, Irgens Lorentz M
History of fetal growth restriction is more strongly associated with severe rather than milder pregnancy-induced hypertension.
Hypertension 2008 Apr;51(4):1231-8. Epub 2008 feb 7
PMID: 18259045

Daltveit Anne Kjersti, Tollånes Mette Christophersen, Pihlstrøm Hege, Irgens Lorentz M
Cesarean delivery and subsequent pregnancies.
Obstet Gynecol 2008 Jun;111(6):1327-34.
PMID: 18515516

Tollånes Mette C, Rasmussen Svein, Irgens Lorentz M
Caesarean section among relatives.
Int J Epidemiol 2008 Dec;37(6):1341-8. Epub 2008 jun 7
PMID: 18540028

Leoncini Emanuele, Baranello Giovanni, Orioli Iêda M, Annerén Göran, Bakker Marian, Bianchi Fabrizio, Bower Carol, Canfield Mark A, Castilla Eduardo E, Cocchi Guido, Correa Adolfo, De Vigan Catherine, Doray Berenice, Feldkamp Marcia L, Gatt Miriam, Irgens Lorentz M, Lowry R Brian, Maraschini Alice, Mc Donnell Robert, Morgan Margery, Mutchinick Osvaldo, Poetzsch Simone, Riley Merilyn, Ritvanen Annukka, Gnansia Elisabeth Robert, Scarano Gioacchino, Sipek Antonin, Tenconi Romano, Mastroiacovo Pierpaolo
Frequency of holoprosencephaly in the International Clearinghouse Birth Defects Surveillance Systems: searching for population variations.
Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2008 Aug;82(8):585-91.
PMID: 18566978

Tollånes Mette C, Moster Dag, Daltveit Anne K, Irgens Lorentz M
Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study.
J Pediatr 2008 Jul;153(1):112-6. Epub 2008 mar 21
PMID: 18571547

Gravseth Hans Magne, Bjerkedal Tor, Irgens Lorentz M, Aalen Odd O, Selmer Randi, Kristensen Petter
Influence of physical, mental and intellectual development on disability in young Norwegian men.
Eur J Public Health 2008 Dec;18(6):650-5. Epub 2008 jul 1
PMID: 18593730

Melve Kari Klungsøyr, Lie Rolv Terje, Skjaerven Rolv, Van Der Hagen Carl Birger, Gradek Gyri Aasland, Jonsrud Christopher, Braathen Geir J, Irgens Lorentz M
Registration of Down syndrome in the Medical Birth Registry of Norway: validity and time trends.
Acta Obstet Gynecol Scand 2008;87(8):824-30.
PMID: 18607831

Vikse Bjørn Egil, Irgens Lorentz M, Leivestad Torbjørn, Skjaerven Rolv, Iversen Bjarne M
Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease.
N Engl J Med 2008 Aug;359(8):800-9.
PMID: 18716297

Albrechtsen Susanne, Rasmussen Svein, Thoresen Steinar, Irgens Lorentz M, Iversen Ole Erik
Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study.
BMJ 2008;337():a1343. Epub 2008 sep 18
PMID: 18801869

Reisæter A V, Røislien J, Henriksen T, Irgens L M, Hartmann A
Pregnancy and Birth After Kidney Donation: The Norwegian Experience.
Am J Transplant 2008 Oct. Epub 2008 okt 6
PMID: 18853953

5 doktorgrader er avlagt i 2008

Øyvind Bleie
Studies on Homocysteine-Lowering B-Vitamin Therapy in Patients with Coronary Artery Disease. Sub-studies from the Western Norway
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Ottar Nygård

Ndema Abu Habib
Population characteristics and birth outcomes in a developing country: A Hospital based registry study in Tanzania
Disputert: August 2008
Hovedveileder: Rolv Terje Lie

Mette Christophersen Tollånes
Caesarean section; indications and consequences : a registry based cohort study in Norway 1967-2005
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Lorentz Irgens

Bjørg Ulvik
Aspects of health-related quality of life in patients admitted for elective coronary angiography
Disputert: Juni 2008
Hovedveileder: Ottar Nygård

Svetlana Vyacheslavovna Konstantinova
Influence of dietary and cardiovascular risk factors on components of one-carbon metabolism
Disputert: November 2008
Hovedveileder: Grethe Tell

Utenlandsstipend 911415

Produktkvalitet og komplikasjoner ved blodplatetransfusjon

Prosjektansvarlig: **Torunn Oveland Apelseth** (torunn.oveland.apelseth@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet.
Prosjektet er tilknyttet Flerregional funksjon: Standard allogen benmargstransplantasjon.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Som et ledd i doktorgradsprosjektet "Produktkvalitet og komplikasjoner ved blodplatetransfusjoner" har kandidaten vært på forskningsopphold ved McMaster Transfusion Research Program ved McMaster University, Hamilton, Ontario.

McMaster Transfusion Research Program drives av Canadian Blood Services og McMaster University Health Sciences, og satsningsområder er utvikling av kliniske multisenterstudier nasjonalt og internasjonalt, bl.a. innen områdene kvalitet og behandlingseffektivitet av blodplateprodukter og transfusjonskomplikasjoner samt utdanning innen vitenskapelig metode. I løpet av oppholdet fikk kandidaten innføring i design og gjennomføring av kliniske studier innenfor fagfeltet transfusjonsmedisin. Hun deltok i arbeidet med tilrettelegging av en internasjonal klinisk studie av Hemoglobin-dosering av blodoverføringer ved det lokale sykehuset, McMaster University Medical Center og McMaster University, Departement of Medicine. Denne studien er ledet fra Blodbanken ved Haukeland Universitetssykehus. I tillegg til dette fikk kandidaten innføring i systematisk litteratursøk. Formålet med oppholdet var å lære om design og gjennomføring av kliniske studier, samt å etablere et samarbeid med McMaster Transfusion Research Program. Dette målet ansees som oppnådd.

Doktorgradsprosjektet som ligger til grunn for søknaden kategoriseres som translasjonsforskning og integrerer tverrfaglige og komplementære forskningsmiljø ved Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen. Basert på resultater fra laboratoriestudier av blodplateprodukter, drives pasientrettet klinisk forskning på blodplatetransfusjoner. Vi har gjort en registrering og gjennomgang av behandlingseffekt og komplikasjoner ved blodplatetransfusjon hos pasienter under behandling for hematologisk malign sykdom ved medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus.

Utenlandsstipend 911411

Utvikling av proteomikk biomarkører for tidlig diagnose av multippel sklerose

Prosjektansvarlig: **Frode S. Berven** (frode.berven@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose .
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Leting etter sykdomsmarkører hos MS pasienter

I vårt prosjekt sammenligner vi et stort utvalg av proteinene som finnes i cerebrospinal væske hos pasienter med og uten multippel sklerose (MS) for å finne sykdomsspesifikke proteiner. I løpet av oppholdet ved Broad Institute of MIT and Harvard i 2008 har vi kommet opp med en liste over sykdomsspesifikke protein markør kandidater for MS.

Multippel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk neurologisk sykdom som rammer sentralnervesystemet hos unge voksne. Sykdomsforløpet er meget varierende fra pasient til pasient, noe som vanskeliggjør å gi en tidlig diagnose for mange av pasientene med MS. Dette er ugunstig da effekten av behandling blir betydelig redusert etter hvert som sykdommen blir mer fremskredet. Mye er også ukjent når det gjelder hvorfor og hvordan MS oppstår og utvikler seg. Ny informasjon som kan være med på å oppklare dette vil naturlig nok være veldig viktig både når det gjelder diagnostisering, valg av behandling og kanskje også for å bane vei for nye behandlings metoder. I vårt prosjekt sammenligner vi et stort utvalg av proteinene som finnes i cerebrospinal væske (CSF) hos pasienter med og uten MS for å finne sykdomsspesifikke proteiner. CSF produseres i hjernen og er derfor i tett forbindelse med sentralnervesystemet der MS oppstår og utvikler seg. Av denne grunn er det ventet at proteiner som er involvert i sykdomsprosessen vil lekke ut fra området rundt sykdomsstedet til CSF.

Vårt MS-prosjekt startet for 3år siden, med det mål å bruke massespektrometri til å finne proteiner i CSF som var spesifikke for MS pasienter generelt, samt å finne proteiner som kunne brukes som tidlige diagnostiske markører for MS. Vi har jobbet med å utvikle tre ulike massespektrometriske og fraksjoneringsmessige analytiske strategier med tilhørende bioinformatiske løsninger for å kunne analysere flest mulig av de typene proteiner der vi mente sannsynligheten var størst for å finne sykdomsspesifikke markører. Den ene gruppen vi fokuserte på å analysere var lav molekyl vekt proteiner, som pga sin størrelse har større sjanse for å lekke ut fra sentralnervesystemet til CSF sammenlignet med store proteiner. Den andre analyse strategien vi har valgt er basert på å isolere glycoproteinene fra CSF, og sammenligne innholdet i denne gruppen av proteiner mellom MS og kontroll pasienter. Glycoproteiner har vist seg å spille en viktig rolle i immunologiske sykdommer, som MS, og i utviklingen av kreft. Metodikken for å isolere denne gruppen proteiner har jeg utviklet og automatisert ved hjelp av en prøvebehandlings robot under mitt opphold på proteomikk platformen ved Broad Instituttet ved MIT og Harvard i 2008. Metodikken er generell, og kan brukes for de samme problemstillingene for andre sykdommer. En artikkel som oppsumerer denne metoden har blitt sendt til publisering. Ved Broad Instituttet har jeg benyttet denne metodikken både på CSF for MS prosjektet og for et tilsvarende prosjekt der vi leter etter sykdomsspesifikke markører i plasma hos pasienter med tuberkulose. Den tredje analytiske fremgangsmåten som har blitt etablert og brukt baserer seg på å fjerne de proteinene det er mest av i plasma og spinal væske, og som ellers ville undertrykt de proteinene som er interessante og som forligger i mindre mengde, før prøvene blir fraksjonert og analysert. Letefasen for alle disse tre fremgangsmåtene er stort sett ferdig, og de første listene over mulige proteiner som er spesifikke for MS er under utarbeidelse. Neste fase vil bli å kartlegge tilstedeværelsen av alle sykdomsmarkørkandidatene i et større antall pasienter med raskere analyseteknikker. Publikasjoner fra alle disse studiene forventes i løpet av 2009-2010. Vi har veldig god tro på at det arbeidet som har blitt nedlagt vil føre til at ny informasjon om patogenesen og sykdomsutviklingen til MS vil åpenbare seg.

1 forskningspublikasjon i 2008

Rajalahti T. Arneberg R. Berven FS. Myhr KM. Ulvik RJ. Kvalheim OM.
Biomarker discovery in mass spectral profiles by means of selectivity ratio plot
Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems

Utenlandsstipend 911413

Systemiske inflammasjonsmarkører ved Kronisk Obstruktiv Lungesykdom

Prosjektansvarlig: **Tomas Mikal Lind Eagan** (Tomas.Eagan@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi.
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Opptil en fjerdedel av pasienter med KOLS utvikler et unormalt tap av fett fri masse (kacheksi). Tap av muskulatur påvirker yteevnen og er en viktig årsak til funksjonstap for pasienter med KOLS. Årsaken til at noen KOLS pasienter utvikler kacheksi og andre ikke, er lite kjent.

Prosjektets hovedmål er å kartlegge om systemisk inflammasjon er en årsak til tap av fett fri masse hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). En rekke tverrsnitts-studier har påvist høyere nivåer av generelle inflammasjonsmarkører som TNFalpha, IL-1 og IL-6 hos KOLS pasienter som har utviklet kacheksi. Det er imidlertid ingen longitudinelle studier publisert per dato som kan avklare om systemisk inflammasjon er en potensiell årsak til kacheksi, eller en konsekvens.

Prosjektet henter data fra studien BergenKOLS, som er en 3 årig oppfølgingsstudie av 433 pasienter med KOLS og 233 kontrollpersoner uten KOLS. Både pasienter og kontroller følges årlig, og dette prosjektet ser spesielt på data innsamlet i studiens to første år. Frafallet fra deltagelse i studien har vært på ca 10 % per år.

Hovedutkomme er tap av fett fri masse hos KOLS pasienten over to år, estimert ved hjelp av bioelektrisk impedansmåling. Hovedprediktorer er endring i C-reaktivt protein (CRP), tumor nekrose faktor (TNF)alpha, IL-1beta og IL-6. De siste blodprøvene ble innsamlet januar 2009, og arbeidet med analyser av markørene er nå startet, i samarbeid med Professor Wagner på University of California San Diego, og Professor Gabazza, Mie University, Japan. Studiens hovedstyrke er det relativt store antallet studiedeltagere, lavt frafall og den nøyaktige kartleggingen av viktige ko-faktorer som også kan være assosiert med systemisk inflammasjon.

Utenlandsstipend 911414

The tumor stroma - its relevance for cancer development and cancer therapy

Prosjektansvarlig: **Hans Petter Eikesdal** (heikesda@bidmc.harvard.edu), Universitetet i Bergen
Prosjektet er delfinansiert av Helse Vest

Betydningen av støttevevet for kreftsvulsters utvikling

Bindevevsceller, blodkar og betennelsesceller i støttevevet stimulerer kreftcellenes vekst. I dette prosjektet studerer vi hvordan hhv. blodkar og mutasjoner i bindevevet påvirker kreftsvulsters utvikling.

Dette prosjektet er todelt. På den ene siden studerer vi betydningen av blodkar for kreftvekst, så kalt angiogenese. Vi har studert hvordan et et protein som kroppen selv lager, tumstatin, kan brukes for å hemme angiogenese og dermed kreftvekst. Vi fant at den krefthemmende effekten av tumstatin kan foresterkes dersom det kombineres med det klinisk godkjente medikamenetet Avastin. Disse resultatene publiserte vi i tidsskriftet PNAS i september i år. Videre har vi studert hvordan mus som uttrykker det grønne fluorescerende molekylet GFP kan brukes for å studere hvordan (grønne) blodkar vokser inn i kreftsvulster. Denne metoden kan brukes for å lære mer om hvordan kreftsvulster utvikler sin nødvendige blodforsyning. Disse resultatene ble publisert i tidsskriftet FASEB J i mai i år.

På den andre siden jobber vi for øyeblikket med å studere hvordan mutasjoner i bindevevscellene kan utløse kreft i epitelcellene over. Dette kan lære oss noe om hvordan kreft bryter ut. Vi studerer hvordan genfeil i bindevevscellene, og især i signalveien til veksthormonet TGFb, vil kunne fremkalle kreftutvikling. Vi bruker musemodeller der vi oppnår selektive mutasjoner i bindevevscellene v.h.a. det såkalte Cre-lox systemet. Vi ser at der er betydelig produksjon av veksthormoner fra de muterte bindevevscellene når vi studerer dem i celleskåler, og vi tester ut om vi kan hemme denne hormonutskillelsen for på den måten å hemme kreftutvikling. Resultatene holder vi på og skriver sammen til publikasjon i disse dager, og funnene er svært spennende!

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2008

Niclou Simone P, Danzeisen Claude, Eikesdal Hans P, Wiig Helge, Brons Nicolaas H C, Poli Aurélie M F, Svendsen Agnete, Torsvik Anja, Enger Per Øyvind, Terzis Jorge A, Bjerkvig Rolf
A novel eGFP-expressing immunodeficient mouse model to study tumor-host interactions.
FASEB J 2008 Sep;22(9):3120-8. Epub 2008 mai 21
PMID: 18495755

1 forskningspublikasjon i 2008

Eikesdal HP, Sugimoto H, Birrane G, Maeshima Y, Cooke VG, Kieran M, Kalluri R
Identification of amino acids essential for the antiangiogenic activity of tumstatin and its use in combination antitumor activi
Proc Natl Acad Sci USA

Utenlandsstipend 911412

Organ-specific autoimmunity in humanized murine models of autoimmune polyendocrine syndrome type-I (APS-I)

Prosjektansvarlig: **Eystein Husebye** (eyhu@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er fullfinansiert av Helse Vest

Humanisert autoimmun musemodell

Eksperimentelle musemodeller er viktige instrumenter i kartlegging av ulike sykdommer. Musegenomet er kjent og mus egner seg for genmanipulering der gener kan både skrus av og på.

APS1 er en monogent arvelig sykdom hvis hovedkomponenter er binyrebarksvikt, biskjoldbruskkjertelsvikt og soppinfeksjoner på hud, negler og slimhinner. Pasientene rammes ofte av en rekke andre autoimmune manifestasjoner som type 1 diabetes, autoimmune gastritt og prematur ovariesvikt, og dødeligheten er øket. APS1 skyldes mutasjoner i det autoimmune regulatorgenet AIRE.

Ved hjelp av ulike musemodeller der en har skrudd av Aire genet har en kunnet utforske Aire sin funksjon i detalj. Aire uttrykkes i noen få organer, frem for alt i thymus og lymfeknuter. I tymus finnes Aire kun uttrykt i medullære epiteliale celler der det regulerer ekspresjon av proteiner som vanligvis ikke finnes i thymus, bl.a. insulin. Disse proteinene presenteres for umodne T celler slik at T celler med affinitet mot egne proteiner kan fjernes fra det immunologiske repertoaret. Ved defekter i AIRE-genet skjer ikke denne såkalte negative seleksjonen av T celler og autoreaktive celler kommer ut i sirkulasjonen og kan senere bidra til autoimmun sykdom.

Selv om Aire "knockout" modellene har vært svært nyttige i karakterisering av Aire sin funksjon, skiller musemodellen seg fra den humane sykdommen på flere vesentlige punkter. Musene utvikler ikke de 3 hovedmanifestasjonene binyrebarksvikt, biskjoldbruskkjertelsvikt og kroniske soppinfeksjoner, selv om andre manifestasjoner er overlappene.

På Joslin Diabetes Center arbeider jeg med å utvikle 2 humaniserte musemodeller. Hypotesen er at ved å benytte mus med humane immungener vil fenotypen bli mer lik den en ser ved APS1 hos mennesker. Så langt har jeg krysset Aire knockout mus med en transgen mus med human CD4 og HLA-DQ8. Musene utvikler autoimmune manifestasjoner og undersøkelsene pågår nå.

Vi arbeider også med å tilføre CD34-positive hematopoetiske stamceller fra pasienter og kontroller til "severe combined immunodeficiency" (scid) mus for å studere dendrittiske celler hos APS1 pasienter.

Arbeidet med begge modeller pågår og resultatene er ennå ikke publisert.

Del 4: Lister og registre

- **Tematisk oversikt over forskningsprosjektene**
- **Medisinske kvalitetsregistre**
- **Forskningsbiobanker knyttet til høyspesialiserte funksjoner**
- **Avlagte doktorgrader 2008**
- **Manglende rapportering**

Tematisk oversikt over forskningsprosjektene

Anesthesia & Intensive Care	Side
Rygh, Lars: Genetic variability and prolonged sciatic pain (Forskningsprosjekt)	**380**
Semaeva, Elvira: Inflammasjonsmarkører i vevsvæske fra trachea (Forskerutdanning - dr.grad)	**234**
Svendsen, Øyvind: Mekanismer for ødemdannelse ved akutt inflammasjon - rollen til den ekstracellulære matrix (Forskerutdanning - dr.grad)	**239**
Søreide, Eldar: Pasientsikkerhet: Pasientsimulering og interaktiv læring. (Strategiske midler - forskningsprogram)	**473**

Cardiac & Cardiovascular Systems	Side
Brügger-Andersen, Trygve: Risk Markers in coronary heart disease (Forskerutdanning - dr.grad)	**169**
Carlsson, Anniken: Plutselig død - genetisk risiko (Forskerutdanning - dr.grad)	**171**
Dickstein, Kenneth: BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration -2 (BOOST-2) (Forskningsprosjekt)	**317**
Gerdts, Eva: Cardiac dysfunction in obesity - impact of diet and weight reduction (Forskningsprosjekt)	**323**
Helle, Frank: Calcium signalling in renal microvessels (Forskerutdanning - postdoc)	**263**
Hirth, Asle: Kardiopulmonal funksjon hos barn og unge voksne med hypertrofisk kardiomyopati (Forskerutdanning - dr.grad)	**199**
Husby, Paul: Kuldeindusert mikrovaskulær lekkasje med organaffeksjon:Tiltak for minimalisering av organskade / dysfunksjon (hjerne/hjerte) (Forskningsprosjekt)	**337**
Iversen, Bjarne: Interstitial fibrosis-its role for organ damage (Forskningsprosjekt)	**343**
Konstantinova, Svetlana: Ernæring, livsstil, homocystein, betain og genetisk variasjon (Forskerutdanning - dr.grad)	**211**
Larsen, Alf Inge: Effekt av biventrikkulær pacing på inflammasjon og perifer muskulatur hos hjertesviktpasienter (Forskningsprosjekt)	**354**
Melgren, Tor: Regionalisert invasiv kardiologi-Diagnose, behandling og prognose ved stabil og ustabil koronarsykdom (Korttidsstipend)	**429**
Norekvål, Tone: Livskvalitet hjå eldre kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt (Forskerutdanning - dr.grad)	**223**
Pönitz, Volker: Risk markers in Acute Coronary Syndromes-evaluation of factor XII as a prognostic marker (Forskerutdanning - dr.grad)	**228**
Reed, Rolf: Løse bindevev og væskeutveksling: Normal funksjon og patofysiologi (Forskningsprosjekt)	**378**
Staal, Eva: Hypertensjon og koronar aterosklerose (Forskerutdanning - postdoc)	**279**

Tell, Grethe: Registerforskning (Strategiske midler - sterke miljøer) **484**

Aarsetøy, Hildegunn: Forekomst av n-3 fettsyrer i cellemembraner og risiko for plutselig hjertedød (Forskerutdanning - dr.grad) **256**

Dermatology & Veneral Diseases

Side

Marcusson, Jan: Psoriasis og somatostatin - Karakterisering av somatostatin-holdige dendritiske celler og deres relasjon til apoptotiske mononucleære celler (Korttidsprosjekt) **409**

Endocrinology & Metabolism

Side

Aukrust, Ingvild: Phenotypic heterogeneity of human glucokinase (MODY2) mutations. Structure, function and regulatory mechanisms (Forskerutdanning - postdoc) **260**

Berge, Rolf: Obesity and inflammation-related diseases. Mitochondrial function and adipokines as novel targets. (Forskningsprosjekt) **294**

Erichsen, Martina: Nasjonal studie av Addisons sykdom med vekt på epidemiologi, dødsårsaker, assosiert sykdom og subjektiv helse (Forskerutdanning - dr.grad) **183**

Gjerde, Jennifer: Optimalisering av kreftbehandling med tamoxifen (Forskerutdanning - dr.grad) **184**

Husebye, Eystein: Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 - model disease for autoimmunity (Forskningsprosjekt) **339**

Husebye, Eystein: Endokrinologi (Strategiske midler - belønning NFR) **445**

Husebye, Eystein: Organ-specific autoimmunity in humanized murine models of autoimmune polyendocrine syndrome type-I (APS-I) (Utenlandsstipend) **494**

Lien, Ernst: Endocrine treatment of breast cancer. Predictors of treatment outcome and tailored therapy (Forskningsprosjekt) **358**

Mellgren, Gunnar: Metabolic homeostasis and obesity. The role of cyclic AMP-dependent signaling. (Forskningsprosjekt) **372**

Molnes, Janne: Glucokinase - the glucose sensor of the pancreatic beta-cell. From crystal structure to diabetes diagnosis and therapy. (Korttidsstipend) **430**

Vesterhus, Mette: Kliniske og molekylærbiologiske studier av et nytt diabetessyndrom (Korttidsstipend) **434**

Våge, Villy: Helserelatert livskvalitet, angst og depresjonsplager hos pasienter med sykelig overvekt før og etter behandling i treningssenter (Strategiske midler - prosessmidler) **476**

Gastroenterology & Hepatology

Side

Berstad, Arnold: Tverrfaglig forskning på kost, fordøyelse og helse. (Forskningsprosjekt) **296**

Berstad, Arnold: Vaksinasjon mot IBD: En spennende, ny behandling. (Forskningsprosjekt) **299**

Hoff, Dag: Biomechanics of the Oesophagus in Patients with Functional Chest Pain studied by a multi-modal device (Korttidsstipend) **426**

Lillestøl, Kristine: Matoverfølsomhet - perifer og sentral sensitivisering (Forskerutdanning - dr.grad) **216**

Ødegaard, Svein: Vevskarakterisering ved betennelse og kreft med nye ultralydmetoder (Forskningsprosjekt) **400**

Geriatrics & Gerontology

Side

Nore , Sabine: Frequency and prognostic significance of cerebrovascular disease (Forskerutdanning - dr.grad) **222**

Sandal, Tone: Mechanistic studies of SCHAD deficiency - a novel link between fatty acid oxidation and insulin secretion (Forskerutdanning - postdoc) **273**

Health Care Science & Services

Side

Bjorvatn, Afsaneh: Helseøkonomi - Fritt sykehusvalg (Strategiske midler - spesielle satsinger) **478**

Bjørkum, Per: Pasientsikkerhet: Prinsipper og modeller for risikostyring. (Strategiske midler - forskningsprogram) **455**

Guldbrandsøy, Kari: Ledelse og endringer i helseforetak (Korttidsstipend) **425**

Lorens, James: Fuge - Senter for translasjonell forskning (Strategiske midler - sterke miljøer) **481**

Aase, Margrethe: Livets grunnvilkår i medisinsk praksis (Forskerutdanning - dr.grad) **257**

Hematology

Side

Apelseth, Torunn: Produktkvalitet og komplikasjoner ved blodplatetransfusjoner (Forskerutdanning - dr.grad) **168**

Apelseth, Torunn: Produktkvalitet og komplikasjoner ved blodplatetransfusjon (Utenlandsstipend) **490**

Bruserud, Øystein: New strategies in the treatment of human acute myelogenous leukemia; clinical and experimental studies (Forskningsprosjekt) **310**

Døskeland, Stein: Stress signaling pathways. Relevance for AML cell apoptosis and metabolic disorders (Forskningsprosjekt) **319**

Gjertsen, Bjørn: Regulation of p53 protein biosignatures in acute myeloid leukemia by signal transduction networks: impact of signal integration in chemoresistance and individualized therapy (Forskningsprosjekt) **327**

Hervig, Tor: Jernstatus hos blodgivere i Norge (Korttidsprosjekt) **405**

Immunology

Side

Jonsson, Roland: Translational studies in chronic inflammatory disorders - progression, immunobiology and pathophysiology (Forskningsprosjekt) **346**

Oftedal, Bergithe: Identification of novel autoantigens in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I (APS I) (Forskerutdanning - dr.grad) **225**

Olsnes, Carla: Tumorimmunologi ved hode/hals kreftsykdom - Biologi, prognose og behandling. (Korttidsstipend) **433**

Infectious Diseases	Side
Grewal, Harleen: Tuberculosis: Diagnosis, Host- Pathogen Interaction And Prediction Of Disease Outcome (Forskningsprosjekt)	**329**
Hausken, Trygve: Clinical investigations of giardiasis, and postgiardia-irritable bowel syndrome in Bergen during and following the extensive waterborne outbreak of giardiasis which occurred autumn/winter 2004/2005 (Forskningsprosjekt)	**333**
Kalland, Karl-Henning: Functional epigenomics in cancer and cancer therapy (Forskningsprosjekt)	**349**
Pathak, Sharad: Effekterna av HIV-infektion på mykobakteriers tillväxt i monocytoida celler (Forskerutdanning - dr.grad)	**227**
Stavrum, Ruth: Functional genomics and molecular typing of Mycobacterium tuberculosis (Forskerutdanning - dr.grad)	**237**
Syre, Heidi: Novel methods for the diagnosis and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis (Forskerutdanning - dr.grad)	**241**
Åsjö, Birgitta: Translational HIV research: infectious molecular clones as tools for drug sensitivity testing (Korttidsprosjekt)	**423**

Nephrology	Side
Hultstrøm, Michael: Chronic Inflammation and Fibrosis of the Kidney in Hypertension (Forskerutdanning - dr.grad)	**202**
Leh, Sabine: Kronisk nyresvikt: patogenese og behandlingsopsjoner (Forskerutdanning - dr.grad)	**213**
Vikse, Bjørn: Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn (Forskerutdanning - postdoc)	**280**

Neurology	Side
Aurlien, Harald: A new way of building a database of EEG findings: The development and use of a large database of systemised and structured EEG data. (Korttidsstipend)	**424**
Berven, Frode: Utvikling av proteomikk biomarkører for tidlig diagnose av multippel sklerose (Utenlandsstipend)	**491**
Bindoff, Laurence: Mitochondrial disease: generating models, investigating mechanisms and exploring treatments. (Forskningsprosjekt)	**300**
Bø, Lars: Multiple Sclerosis. Gene Expression Profiling of Histopathological and Clinical heterogeneity (Forskningsprosjekt)	**312**
Dahl, Julie: Multippel sklerose og svangerskap (Forskerutdanning - dr.grad)	**172**
Glad, Solveig: Sykdomsforløp og prognose ved multippel sklerose (Forskerutdanning - dr.grad)	**185**
Hagen, Ellen: Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie (Forskerutdanning - dr.grad)	**191**
Larsen, Jan: Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder. Motoriske og ikke-motoriske problemer hos pasienter med Parkinsons sykdom. (Forskningsprosjekt)	**355**
Martinez, Aurora: Therapeutic approaches for the correction of misfolding mutations (Forskningsprosjekt)	**367**

Monstad, Sissel: Onconeural antibodies in human cancer (Korttidsstipend) **432**

Owe, Jone: Hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis (Forskerutdanning - dr.grad) **226**

Pugliatti, Maura: The role of vitamin D in shaping population-specific occurrence of multiple sclerosis (Korttidsprosjekt) **414**

Storstein, Anette: Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer (Forskerutdanning - postdoc) **278**

Totland, Cecilie: Autoantistoffer ved paraneoplastisk nevrologisk sykdom (Forskerutdanning - dr.grad) **245**

Tzoulis, Charalampos: Clinical and molecular studies of mitochondrial DNA polymerase gamma (POLG) associated disease. (Forskerutdanning - dr.grad) **248**

Ulvik, Rune: Utvikling av proteomikk biomarkører for tidlig diagnose av multippel sklerose (Forskningsprosjekt) **394**

Vedeler, Christian: Nevrologi (Strategiske midler - belønning NFR) **450**

Vedeler, Christian.: Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer (Forskningsprosjekt) **397**

Veiby, Gyri: Maternal neurological disease as a risk factor for pregnancy, delivery and adverse perinatal outcome (Forskerutdanning - dr.grad) **250**

Årsland, Dag: Etablere biomarkører for demens med Lewy legemer og demensutvikling ved Parkinsons sykdom (Forskningsprosjekt) **403**

Obstetrics & Gynecology

Side

Ebbing, Cathrine: Arteriell blodforsyning til lever og tarm i fosterlivet. Utvikling av ny diagnostisk ultralydmetode ved vekstforstyrrelser (Forskerutdanning - dr.grad) **178**

Eggebø, Torbjørn: Bruk av ultralyddiagnostikk ved fødselen (Forskerutdanning - dr.grad) **180**

Hunskår, Steinar: The Hordaland Women`s Cohort Study (Forskningsprosjekt) **336**

Johnsen, Synnøve: Fetal size and growth (Forskerutdanning - postdoc) **267**

Kessler, Jørg: Fosterets leversirkulasjon. Fordelingen av venøs og arteriell blodstrøm ved vekstforstyrrelser, foster anemi og tvilling-tvilling transfusjonssyndrom (Forskerutdanning - postdoc) **270**

Trovik, Jone: Prospective study of endometrial cancer treatment in relation to molecular markers in curettage specimens (Forskerutdanning - dr.grad) **246**

Wesnes, Stian: Urininkontinens under svangerskap og etter fødsel (Forskerutdanning - dr.grad) **253**

Oncogenesis & Cancer Research

Side

Akslen, Lars: Explorationand validation of angiogenesis markers in human cancers (Forskningsprosjekt) **286**

Aragay, Anna: Imaging G proteins in cell adhesion and migration (Forskningsprosjekt) **289**

Arnesen, Thomas: Cancer thyroideae - molekylærbiologi og klinikk (Forskerutdanning - postdoc) **258**

Bachmann, Ingeborg: Tumorbiologiske markører ved aggressive melanomer (Forskningsprosjekt) **290**

Bjerkvig, Rolf: Cancer Initiating Cells in Malignant Brain Tumours (Forskningsprosjekt) **302**

Dahl, Olav: Klinisk kreftforskning med translasjonsstudier av molekylære markører for terapirespons. (Forskningsprosjekt) **314**

Dahl, Olav: Onkologi og hematologi (Strategiske midler - belønning NFR) **437**

Dybvik, Eva: Risikoen for total hofteleddprotese hos kreftpasienter (Forskerutdanning - dr.grad) **176**

Eikesdal, Hans: The tumor stroma - its relevance for cancer development and cancer therapy (Utenlandsstipend) **493**

Engelsen, Ingeborg: Tumor markers Predicting Lymph Node Metastases in Endometrial Carcinoma (Forskerutdanning - dr.grad) **182**

Enger, Per: Separate gene and protein expression profiling of the malignant and stromal cell compartments in tumors (Forskningsprosjekt) **321**

Gullberg, Donald: Stroma-targeting: a directed approach aimed at tumor stroma fibroblasts (Forskningsprosjekt) **331**

Haldorsen, Ingfrid: Primære lymfomer i sentralnervesystemet i Norge (Forskerutdanning - dr.grad) **193**

Hurmuzlu, Meysan: Flermodal behandling av spiserørskreft ved Haukeland Universitetssykehus 1996-2005. (Forskerutdanning - dr.grad) **204**

Huszthy, Peter: Development of viral vector technology to study the molecular mechanisms involved in malignant transformation (Forskerutdanning - postdoc) **264**

Immervoll, Heike: Molekylære mekanismer og stamcellemarkører ved kreft i bukspyttkjertelen (Forskerutdanning - dr.grad) **208**

Jebsen, Nina: Strålebehandling ved bløtvevssarkom - betydning for lokal kontroll og prognose. (Forskerutdanning - dr.grad) **209**

Karlsen, Tine: The Mechanisms Behind Lymphedema As Studied In Genetically Engineered Mice As Basis For Translation Into Therapy (Forskerutdanning - postdoc) **268**

Lorens, James: Multiple Roles for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Tumor Formation and Metastasis (Forskningsprosjekt) **359**

Lønning, Per: Molekylærbiologiske undersøkelser av brystkreftsvulster og maligne melanomer for identifikasjon av genforandringer som gir behandlingsresistens samt utvikling av metastaser. (Forskningsprosjekt) **363**

Mc Cormack, Emmet: In vivo optical imaging of cancer (Forskningsprosjekt) **369**

Miletic, Hrvoje: Targeting developmental signalling pathways for the treatment of malignant glioma (Forskningsprosjekt) **374**

Moen, Ingrid: Tumor oxygenation. An integreated anatomic, physiologic, genomic and proteomic approach (Forskerutdanning - dr.grad) **219**

Nigro, Janice: Biological screen for novel, clinically active peptides in the treatment of cancer (Korttidsprosjekt) **410**

Rosland, Jan: Optimalisering av medikamentell behandling for kreftsmerter (Paracetamolprosjektet) (Forskningsprosjekt) **379**

Rygh, Cecilie: Functional assessment of solid tumours and treatment strategies using MR imaging biomarkers (Forskerutdanning - postdoc) **272**

Salvesen, Helga: Studies of pathogenesis, prognostic factors and treatment in gynecologic cancer. (Forskningsprosjekt) **384**

Saraste, Jaakko: Cellular functions of a novel Golgi-bypass pathway: role in the transport of disease-related proteins (Forskningsprosjekt) **386**

Thorsen, Frits: Studie av biologiske effekter etter Stråleknivsbehandling av maligne hjernesvulster (Forskningsprosjekt) **393**

Varhaug, Jan: Cancer thyreoideae - Molekylærbiologi og klinikk (Forskningsprosjekt) **396**

Vedeler, Anni: The role of Annexin A2 in tumourigenesis and angiogenesis (Korttidsprosjekt) **420**

Viste, Asgaut: Prevention and treatment of gastric cancer by bioactive fatty acids (Forskningsprosjekt) **398**

Wang, Jian: Separate gene and protein expression profiling of the malignant and stromal cell compartment in tumors (Forskerutdanning - postdoc) **282**

Aarhus, Mads: Molecular profiling of human benign intracranial tumors (Forskerutdanning - dr.grad) **254**

Ophthalmology

Side

Hartveit, Espen: Regulation of AMPA receptors by hyperglycemia in the retina (Forskningsprosjekt) **332**

Mellgren, Anne: Funksjonelle aspekter og molekylære endringer ved arvelige øyesykdommer (Forskningsprosjekt) **371**

Rødahl, Eyvind: Synshemning hos barn og unge under 20 år i Norge (Forskningsprosjekt) **381**

Rødahl, Eyvind: Function and regulation of nectin-1 in retinal and nervous system morphogenesis (Forskningsprosjekt) **382**

Ortopedics

Side

Engesæter, Lars: Medfødt hofteleddsdysplasi og risiko for tidlig coxartrose (Forskningsprosjekt) **322**

Høl, Paul: Biomaterials: Clinical consequences of implant degradation (Forskerutdanning - postdoc) **265**

Otorhinolaryngology

Side

Maat, Robert: Anstrengelsesutløst pustebesvær på grunn av larynxdysfunksjon, utredning og behandling (Forskerutdanning - dr.grad) **221**

Pathology

Side

Lærum, Ole: Komparative studier av klokkegener for terapeutiske og diagnostiske formål (Forskningsprosjekt) **362**

Stefansson, Ingunn: Angiogenese og tumor-vaskulære interaksjoner ved endometriecancer (Forskerutdanning - postdoc) **276**

Sviland, Lisbet: Diagnosis and immunopathology of extrapulmonary tuberculosis (Korttidsprosjekt) **417**

Pediatrics

Side

Berg, Ansgar: Rasjonale for væsketerapi og inotropisk støtte hos nyfødte premature barn med hypotensjon (Forskningsprosjekt) **293**

Haugstvedt, Anne: Diabetes og psykososial helse (Forskerutdanning - dr.grad) **195**

Juliusson, Petur: Vekststudien i Bergen - Faktorer som påvirker utvikling av høyde og vekt hos barn og unge (Korttidsprosjekt) **210**

Júlíusson, Pétur: Vekststudien i Bergen - Anthropometrisk studie av friske norske barn (Forskerutdanning - dr.grad) **407**

Knappskog, Per: Helgenomisk SNP-analyse: Fra identifikasjon av nye sykdomsgener til funksjonell genomforskning (Forskningsprosjekt) **352**

Leversen, Katrine: Prosjekt ekstrem prematuritet - oppfølging ved 5 års alder (Forskerutdanning - dr.grad) **215**

Markestad, Trond: Oppfølging av risikobarn (Forskningsprosjekt) **365**

Njølstad, Pål: Functional genomics and diabetes in Norway (Forskningsprosjekt) **375**

Njølstad, Pål: Pediatri (Strategiske midler - belønning NFR) **447**

Øymar, Knut: Ungdomsstudien (Korttidsprosjekt) **422**

Psychiatry & Clinical Psychology

Side

Biringer, Eva: Svangerskapsutfall som prediktor for mental helse og fertilitet-ein klinisk relevant studie på data fra Medisinsk fødselsregister og Den norske mor og barn-undersøkelsen (Korttidsprosjekt) **404**

Bjorvatn, Bjørn: Søvn, skiftarbeid og helse hos sykepleiere. En longitudinell studie. (Forskningsprosjekt) **304**

Bramham, Clive: Translational Psychiatry: The BDNF hypothesis of synaptic plasticity and depression (Forskningsprosjekt) **308**

Danielsen, Yngvild: Childhood obesity. Characteristics and treatment. (Forskerutdanning - dr.grad) **174**

Dørheim, Signe: Depression in the postnatal period, differences in prevalence, risk factors and health care seeking practice for Norwegian and Nepali women (Forskerutdanning - dr.grad) **177**

Ehrt, Uwe: Depresjon ved Parkinsons sykdom (Forskerutdanning - dr.grad) **181**

Hammar, Åsa: Longitudinal studies of major depression disorder and cognitive functioning, cortisol, emotional information processing: predictors for relapse? (Strategiske midler - forskningsprogram) **462**

Haug, Thomas: Behandling av sosial fobi og panikklidelse med en trinnvis behandlingsmodell (Forskerutdanning - dr.grad) **194**

Havik, Odd: Regionalt forskningsnettverk - angst (Strategiske midler - forskningsprogram) **463**

Hegelstad, Wenche: 10 års oppfølging av førstegangs psykosepasienter i TIPS- **197**

prosjektet (Forskerutdanning - dr.grad)

Heiervang, Einar: Angstnettverket - Angst hos barn og voksne (Strategiske midler - forskningsprogram) **436**

Hove, Oddbjørn: Epidemiologisk undersøkelse av psykiske lidelser hos voksne med psykisk utviklingshemming (Forskerutdanning - dr.grad) **200**

Hugdahl, Kenneth: Auditory hallucinations in schizophrenia:Functional and structural MR imaging (Forskningsprosjekt) **335**

Hugdahl, Kenneth: Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MR imaging (Korttidsprosjekt) **406**

Hugdahl, Kenneth: Integrated neuroscience and psychiatric disorders (Strategiske midler - sterke miljøer) **479**

Haavik, Jan: Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) (Forskningsprosjekt) **341**

Johannessen, Jan: Regionalt forskningsnettverk - psykose (Strategiske midler - forskningsprogram) **464**

Jørgensen, Hugo: En prospektiv kohortstudie av pasienter innlagt i psykiatrisk akuttmottak (PAM) i Helse Bergen, med særlig vekt på problemer knyttet til selvmordsrisiko (Forskningsprosjekt) **348**

Jørgensen, Hugo: Bergen psykoseprosjekt (Korttidsprosjekt) **408**

Kessler, Ute: Treatment resistant depression in bipolar disorder - a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy (Forskningsprosjekt) **351**

Kessler, Ute: Depresjonsnettverket - Treatment resistant depression in bipolar disorder (Strategiske midler - forskningsprogram) **467**

Larsen, Tor: Psykosenettverket - TIPS 3, rusindusert psykoseprosjekt (Strategiske midler - forskningsprogram) **469**

Lund, Anders: Regionalt forskningsnettverk - stemningslidelser (Strategiske midler - forskningsprogram) **470**

Lunde, Linn-Heidi: Kronisk smerte hos eldre - psykologisk utredning og behandling (Forskerutdanning - dr.grad) **217**

Lundervold, Astri: Fra kognitiv adring til demens. (Forskningsprosjekt) **360**

Myrseth, Helga: Spilleavhengighet. Måling, personlighet og behandling (Forskerutdanning - dr.grad) **220**

Nordhus, Inger: Midler til gjennomføring av avansert søvnmåling i kliniske behandlingsstudier (Korttidsprosjekt) **412**

Norman, Elisabeth: Intuition and mental health (Forskerutdanning - postdoc) **271**

Plessen, Kerstin: Regulation of emotion in children with ADHD - A longitudinal study (Strategiske midler - forskningsprogram) **472**

Reme, Silje: What works for whom? Motivation, beliefs, psychological problems, and subjective health complaints in a population of low back pain patients (Forskerutdanning - dr.grad) **230**

Rongve, Arvid: Demensprosjektet på Vestlandet. (Forskerutdanning - dr.grad) **232**

Steen, Vidar: Susceptibility genes for schizophrenia and bipolar disorder: Translating functional genomics to clinical psychiatry (Forskningsprosjekt) **388**

Veseth, Marius: Subjective experiences of recovery in mood disorders: an empirical investigation within the framework of user involved research (Strategiske midler - forskningsprogram) **475**

Vaage, Aina: En etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger i Norge og der (Forskningsprosjekt) **399**

Wergeland, Gro: Kognitiv atferdsterapi ved behandling av angstforstyrrelser hos barn og ungdom. (Forskerutdanning - dr.grad) **252**

Wilhelmsen, Ingvard: Etterkontroll av pasienter som har fått kognitiv terapi for hypokondri ved Hypokonderklinikken, Haraldsplass Diakonale Sykehus fra 1997 til 2007 (Korttidsprosjekt) **421**

Ødegaard, Ketil: Treatment resistent depression in bipolar disorder - A randomized controlled trial of electroconvulsive therapy (Forskerutdanning - postdoc) **284**

Årsland, Dag: A double-blind, placebo-controlled multicentre trial of memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies (Forskningsprosjekt) **402**

Public, Environmental & Occupational Health

Side

Guribye, Eugene: Flyktninger og mentale helsetjenester - en casestudie i Bergen (Forskerutdanning - dr.grad) **190**

Halstensen, Alfred: Ernæring (Strategiske midler - forskningsprogram) **457**

Sivertsen, Åse: Stress-related exposures, glucocorticoid receptor variants and risk of oral clefts. (Forskerutdanning - postdoc) **275**

Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging

Side

Gilja, Odd: MedViz - Bedre bilder, bedre behandling (Forskningsprosjekt) **324**

Hysing, Liv: Optimering av strålebehandling med tarm som risikoorgan (Forskerutdanning - dr.grad) **206**

Roy, Sumit: Imaging guided treatment of adhesive small bowel obstruction (Korttidsprosjekt) **416**

Rørvik, Jarle: MR nyrer med funksjonell avbildning - en tverrfaglig satsning (Forskningsprosjekt) **383**

Taxt, Torfinn: Voxel specific blind estimation of perfusion parameters in leaky caplllaries (Forskningsprosjekt) **392**

Rehabilitation

Side

Lybæk, Helle: Anvendelse af mikromatriseteknologi ved psykomotorisk udviklinghæmning (Korttidsstipend) **427**

Våge, Villy: Eating habits, physical and metabolic parameters relevant for obesity (Strategiske midler - prosessmidler) **477**

Respiratory diseases and allergy

Side

Bakke, Per: Chronic respiratory disease; Genes and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Forskningsprosjekt) **292**

Eagan, Tomas: Systemiske inflammasjonsmarkører ved KOLS (Forskerutdanning - postdoc)	**262**
Eagan, Tomas: Systemiske inflammasjonsmarkører ved Kronisk Obstruktiv Lungesykdom (Utenlandsstipend)	**492**
Grydeland, Thomas: High resolution computed tomography (HRCT) of thorax in patients with COPD; relationship to lung function and respiratory symptoms (Forskerutdanning - dr.grad)	**189**
Gulsvik, Amund: Lungemedisin (Strategiske midler - belønning NFR)	**441**
Lærum, Birger: Astma og allergi hos unge voksne. Grunnleggende faktorer i fosterliv og barndom (Forskerutdanning - dr.grad)	**218**
Svanes, Cecilie: Kvinnelige kjønnshormoner og astma/ allergi (Forskningsprosjekt)	**390**
Voll-Aanerud, Marianne: Health related quality of life related to respiratory symptoms and COPD (Forskerutdanning - dr.grad)	**251**

Rheumatology

	Side
Bolstad, Anne: The role of Lymphotoxin beta (LTB) and LTB receptor in development of salivary gland inflammation in NOD mice; an animal model for Sjögren´s syndrome (Forskningsprosjekt)	**306**

Surgery

	Side
Helland, Christian: Klinisk, radiologisk og nevropsykologisk evidens for at intrakraniale araknoidale cyster bør opereres (Forskerutdanning - dr.grad)	**198**
Sigurdsson, Helgi: Prognose ved avansert rectum cancer, en nasjonal cohortstudie (Forskerutdanning - dr.grad)	**236**
Søiland, Håvard: Brystkreft, ApoD og andre prognostiske faktorer - en klinisk, prognostisk og kvantitativ molekylærpatologisk studie. (Forskerutdanning - dr.grad)	**243**
Søreide, Jon: Brystkreft, Apolipoprotein D og andre prognostiske faktorer (Korttidsprosjekt)	**418**

Urology

	Side
Gravdal, Karsten: Angiogenese og molekylærbiologiske markører ved aggressiv prostatakreft (Forskerutdanning - dr.grad)	**187**

Medisinske kvalitetsregistre

Rapportert av	Navn på registeret	Oppstart
Kompetansesenter for lindrende behandling	PallReg - nasjonalt register over palliative virksomheter	2007
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	Nasjonalt register for leddproteser	1987
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	Nasonalt Korsbåndsregister	2004
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser	Nasjonalt Hoftebruddregister	2005
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer	Nasjonalt porfyriregister	2002
Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri	Risikodata (HCR-20, PCL, diagnoser)	1997
Regionalt kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri	Aggresjonsdata (SOAS)	1989
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	Norsk MS Register og Biobank	2001
Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi	Det Norske Nyrebiopsiregister/Nasjonal kompetansesenter i nefropatologi	1988
Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling	Nasjonalt register for hjemmerespiratorbehandling	2001
Flerregional funksjon: Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte	Behandling av barn med LKG	1999
Flerregional funksjon: Standard allogen benmargstransplantasjon	EBMT registry(European bone-marrow transplantation registry)	1990
Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)	Airdoc - lokale pasientregistre for luftambulansetjenesten - revidert i 2008	2008
Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)	AMIS- pasientregister for AMK-sentraler, brukes også som kvalitetsverktøy for nødmeldetjenssten - under stadig revisjon	1998
Landsfunksjon: Avansert brannskadebehandling	REGINA database	2000

Forskningsbiobanker

Rapportert av	Biobankens navn eller betegnelse	Oppstart
Standard allogen benmargstransplantasjon	U.s.av cellulær imm.v/immunsvikt etter STC-transplantasjon	2006
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer	Biobank for Nasjonalt porfyriregister	2002
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer	Utskillelse av porfyrinforstadier og porfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri	2002
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer	Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri	2002
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer	Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin hos friske	2004
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer	Erytropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter	2007
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel Sklerose	Norsk MS Register og Biobank	2007

Avlagte doktorgrader 2008

Navn	Avlagt	Kandidatens fagbakgrunn	Hovedveileder[12]
Adrian Tiron	juni	Naturvitenskap	Clive Bramham
Anne H Frostad	september	Medisin	Amund Gulsvik
Arvid Skjerve	oktober	Psykologi	Inger Hilde Nordhus
Asgjerd Litleré Moi	november	Helsefag	Berit Rokne
Astrid Marta Olsnes	juni	Medisin	Øystein Bruserud
Astvaldur Johann Arthursson	november	Medisin	Ove Furnes
Atle Ulvik	april	Medisin	Reidar Kvåle
Aymen Ahmed	juni	Medisin	Odd Helge Gilja
Bengt Åge Sørby Borge	september	Medisin	Helge Wiig
Birger Norderud Lærum	oktober	Medisin	Amund Gulsvik
Bjørg Ulvik	juni	Helsefag	Ottar Nygård/Berit Rokne
Bjørn Sæterevik	juni	Psykologi	Kenneth Hugdahl
Camilla Stapnes	april	Medisin	Øystein Bruserud
Cathrine Ebbing	mai	Medisin	Torvid Kiserud
Christian von Plessen	september	Medisin	Sverre Sörenson
Eldbjørg Fiske	mai	Medisin	Chiara M Portas
Elin Bjørnestad	mars	Medisin	Johan Ræder
Endre Dyrøy	mai	Naturvitenskap	Rolf Berge
Erling Andre Høivik	februar	Medisin	Ivar Rønnestad
Eystein Oveland	oktober	Naturvitenskap	Kari Fladmark
Francisco Gómez Real	oktober	Medisin	Ernst Omenaas
Geir Egil Eide	april	Naturvitenskap	Ivar Heuch
Harald Aurlien	november	Medisin	Nils Erik Gilhus
Helgi Kjartan Sigurdsson	oktober	Medisin	Jon Arne Søreide
Hilde Gundersen	november	Medisin	Kenneth Hugdahl
Håvard Søiland	oktober	Medisin	Jon Arne Søreide
Ingeborg Bø Engelsen	juni	Medisin	Helga Salvesen
Ingvild Sveinsgjerd Fenne	oktober	Naturvitenskap	Gunnar Mellgren
Janet Joy Kachuchuru Lutale	april	Medisin	Kåre Vetvik
Jennifer Gjerde	juni	Naturvitenskap	Ernst A. Lien
Jens-Christian Haug Eriksson	november	Medisin	Karl Albert Brokstad/Åke Davidsson
Jessica Siltberg-Liberles	september	Naturvitenskap	Aurora Martinez
Jian Wang	mars	Medisin	Per Øyvind Enger
Johan Lunding	februar	Medisin	Arnold Berstad
Jonathan Soule	juni	Naturvitenskap	Clive Bramham
Julie Dahl	september	Medisin	Kjell-Morten Myhr
Karianne Eidesen	desember	Naturvitenskap	Terje Aven
Kolbjørn Brønnick	august	Psykologi	Dag Aarsland/Helge Nordby
Liliana Monica Bivol	april	Medisin	Bjarne M. Iversen
Marte Thuen	august	Naturvitenskap	Haraldseth Olav
Mette Christophersen Tollånes	juni	Medisin	Lorentz Irgens
Michaël Marie	mai	Medisin	Jaakko Saraste
Milka Satinovic	april	Helsefag	Eva Gjengedal/H. Nyland
Ndema Abu Habib	august	Naturvitenskap	Rolv Terje Lie
Nicolas Delaleu	juni	Naturvitenskap	Roland Jonsson

[12] Doktorgraden kan være innrapportert fra flere prosjekter. Navn på hovedveileder kan variere fra rapport til rapport. Alle navn på hovedveiledere nevnt i tilknytning til den enkelte doktorgrad er satt opp i listen.

Navn	Avlagt	Kandidatens fagbakgrunn	Hovedveileder[12]
Nina A. Grytten Torkildsen	mai	Samfunnsvitenskap	Per Måseide/Kjell Morten Myhr
Ning Lu	juni	Naturvitenskap	Donald Gullberg
Oddbjørn Haugen	januar	Medisin	Paul Husby
Peder Gjengstø	november	Medisin	August Bakke
Pål Voltersvik	april	Medisin	Birgitta Åsjø
Reidar Johan Pettersen	desember	Medisin	Jan Erik Nordrehaug
Siri Omvik	desember	Psykologi	Inger Hilde Nordhus
Sverre Lehmann	november	Medisin	Amund Gulsvik
Svetlana Konstantinova	november	Medisin	Grethe Tell
Therese H Røst	juni	Naturvitenskap	Rolf K. Berge
Thomas Mildestvedt	desember	Medisin	Eivind Meland
Torgeir Storaas	januar	Medisin	Sverre Kamhus Steinsvåg
Torunn Askim	april	Helsefag	Bent Indredavik
Tove Giske	mars	Helsefag	Eva Gjengedal
Trond Ove Hjelmervik	april	Naturvitenskap	Anne Isine Bolstad
Øyvind Bleie	juni	Medisin	Ottar Nygård
Åsne Jul-Larsen	desember	Medisin	Stig-Ove Bøe

Rapporterte doktorgrader etter kandidatens fagbakgrunn:

Medisin	60 %
Naturvitenskap	24 %
Helsefag	8 %
Psykologi	6 %
Samfunnsvitenskap	2 %

Manglende rapportering

Noen prosjekter som har fått forskningsmidler fra Helse Vest i 200t, har ikke sendt rapport gjennom tilsendt lenke til rapporteringsskjema. For at rapportering skal kunne foregå på riktig måte, er sekretariatet avhengig av oppdaterte e-postadresser, og det er prosjektleders ansvar å melde endringer, noe som også blir påpekt i tildelingsbrevene.

Følgende prosjekter ikke levert (egen) rapport, med begrunnelse der vi har informasjon om dette:

Forskerutdanning – dr.grad, 911159: *Kirurgiske tilganger til hofteleddet og resultat av hofteprotesekirurgi***.** Prosjektansvarlig: **Astvaldur Johann Arthursson**, Helse Stavanger HF.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse. Rapporterte heller ikke i fjor. Disputerte i løpet av 2008.

Forskerutdanning – dr.grad, 911066: *Cellulærimmunologiske og cellebiologiske studiar ved Akutt myelogen leukemi (AML)*. Prosjektansvarlig: **Astrid M. Olsnes**, Helse Bergen HF.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse. Disputerte i løpet av 2008.

Forskerutdanning – postdoc, 911182: *In vivo modeller for utvikling av ny leukemibehandling*. Prosjektansvarlig: **Emmet McCormack**, Universitetet i Bergen.

- McCormack avsluttet postdoktorstipendet i mars 2008, og har fortsatt arbeidet med prosjektmidler fra Helse Vest (flerårig forskingsprosjekt). Se rapport på prosjektnummer 911388, under forskningsprosjekter.

Forskerutdanning – postdoc, 911183: *Cytotoxic effects of myasthenia gravis patient sera.* Prosjektansvarlig: **Steven Paul Luckman**, Universitetet i Bergen.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse.

Forskerutdanning – postdoc, 911186: *G-protein coupled receptors in hypertension.* Prosjektansvarlig: **Øyvind Brune Vågnes**, Universitetet i Bergen.

- Vågnes sa opp sin postdoktorstilling våren 2008. Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse.

Forskerutdanning – dr.grad, 911258: *V1a-receptor and genetic hypertension.* Prosjektansvarlig: **Elisabeth Vaagen Samsøe**, Universitetet i Bergen.

- Manglende rapportering grunnet permisjon/sykmelding.

Forskerutdanning – dr.grad, 911264: *Cellular immunity in autoimmune Addison`s disease.* Prosjektansvarlig: **Eirik Bratland**, Universitetet i Bergen.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse.

Strategiske midler – forskningsprogram, 911312: *Forskningsprogram kirurgi*. Ansvarlig: **Christian Beisland**, Helse Bergen HF.

- Leverte egen rapport til Det regionale samarbeidsorganet våren 2008.

Forskerutdanning – postdoc, 911365: *Lipogenic effects of psychotrophic drugs: Mechanisms of clinical relevance*. Prosjektansvarlig: **Johan Fernø**, Helse Bergen HF.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse. Trolig på utenlandsopphold uten å ha oppgitt ny e-postadresse.

Forskerutdanning – korttidsstipend, 911429: *Opioid toleranse og smerte sensitivisering.* Prosjektansvarlig: **Frøydis Haugan**, Universitetet i Bergen.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse.

ISSN 1502-6140

ISBN 978-82-8045-018-0