


Helse í Nord der ví bor



Faglig rapportering
2010

HELSE  NORD

Vedlegg: Faglige rapporter fra prosjekter med støtte fra forskningsprogrammene

”**kongekrabbe**, kamtsjatka-krabbe, *Paralithodes camtschaticus*, trollkrepsart i ordenen tifoldkreps. Naturlig utbredt i det nordlige Stillehavet, men satt ut av russere i Barentshavet utenfor Kolahalvøya i 1960-årene. Har derfra spredt seg inn i norske farvann, der den første gang ble registrert i 1977. Arten er nå vanlig i Øst-Finnmark med store bestander i Varangerfjorden og noe mindre bestander i Tanafjorden. Forekommer også i Vest-Finnmark. Spredningen later til å fortsette både vestover og utover havet (er funnet 100 nautiske mil nordvest for Nordkapp). Larvene driver med vannmassene i ca. 2 måneder, og i fremtiden kan arten muligens nå områder som Lofoten og Svalbard.” (www.snl.no)

Forsidebilde: Scanfishphoto.com

Prosjektrapporter	4
Registere:	
Prosjektittel	232
Health Research Classification System (HRCS) – Health Categories	236
Prosjektansvarlig	237
Manglende rapportering	238

Populasjonsbaserte undersøkelser av nyrefunksjon og kardiovaskulær risiko i tromsø 6

Prosjektansvarlig: **Bjørn Odvar Eriksen** (bjorn.odvar.eriksen@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Nyrefunksjon og hjerte-karsykdom i normalbefolkningen

Nyrefunksjon er assosiert med tradisjonelle risikofaktorer for hjertekarsykdom i normalbefolkningen.

Kronisk nyresykdom er etablert som en uavhengig risikofaktor for hjerte-kar-sykdom. Samtidig er det påvist at lettere grad av nyreskade uten manifest sykdom er svært utbredt i befolkningen. I amerikanske studier har man funnet at rundt 30% har redusert nyrefunksjon (reduert glomerulær filtrasjonsrate). Hvilken rolle dette spiller for risikoen for hjerte-kar-sykdom i normalbefolkningen er foreløpig ikke undersøkt med tilfredsstillende metodikk. Utfra studier av utvalgte pasientgrupper og mer alvorlig nyresykdom er det grunn til å tro at lett grad av nyreskade kan være en uavhengig risikofaktor for hjerte-kar-sykdom på samme måte som tradisjonelle risikofaktorer som høyt blodtrykk, høyt kolesterol og røyking. Dette prosjektet har som hensikt å måle effekten av redusert nyrefunksjon på sykkelighet av hjerte-kar-sykdom når det korrigeres for andre risikofaktorer.

Tromsø 6, den sjette store befolkningsundersøkelsen i Tromsø, startet 011007. Et tilfeldig utvalg av deltagerne ble invitert til spesialundersøkelsen "the Renal Iohexol-clearance Survey in Tromsø 6" (RENIS-T6). Den omfattet måling av iohexol-clearance, som gir et svært nøyaktig mål av nyrefunksjonen. I tillegg blir det utført ambulatorisk BT-måling, urinundersøkelse av mikroalbuminuri og analyser i blod av spesiell interesse ved nyreaffeksjon. Undersøkelsene ble utført ved Forskningsposten ved UNN. Forsøkspersonene hadde alle i tillegg deltatt i den ordinære Tromsø 6-undersøkelsen, slik at man vil kunne nyttiggjøre seg de data som samles inn her. Forsøkspersonene vil bli fulgt opp med registrering av hjerte-kar-sykdom i årene etter undersøkelsen.

Ved avslutning av data-innsamlingen 120609 var 1632 personer blitt undersøkt. Den praktiske gjennomføringen av studien var svært vellykket, takket være en betydelig innsats fra personalet på Forskningsposten og de to stipendiatene tilknyttet studien.

Nøyaktig måling av nyrefunksjon i normalbefolkningen er ikke utført tidligere. Resultatene av undersøkelsen vil bidra til å fastslå hvilken rolle lavgradig nyreskade spiller for utviklingen av

hjerne-kar-sykdom i normalbefolkningen. Dersom hypotesene om en sammenheng bekrefte, vil dette kunne danne grunnlaget for forebyggende tiltak.

I første omgang har PhD stipendiat Ulla Dorte Mathisen undersøkt sammenhengen mellom nyrefunksjon og kjente risikofaktorer for hjertekarsykdom.

Disse resultatene blir i disse dager (januar 2011) publisert i en artikkel i "Journal of American Society of Nephrology". Vi har sammenliknet sammenhengen mellom kjente risikofaktorer for hjerte-kar-sykdom og nøyaktige målinger av nyrefunksjon med sammenhengen mellom de samme risikofaktorene og forskjellige måter å estimere nyrefunksjonen. De tidligere studiene som finnes i normalbefolkninger om sammenhengen mellom nyrefunksjon og hjerte-kar-sykdom er basert på slike estimater. Vi fant da at det er betydelig forskjeller mellom estimater og målinger av nyrefunksjonen. Konklusjonen er at det er forbundet med stor usikkerhet å bruke estimater i epidemiologisk forskning på sammenheng mellom nyrefunksjon og hjerte-kar-sykdom. Vi håper på å kunne si noen mer om denne sammenhengen når oppfølgingsdataene i vår studie foreligger.

Første artikkel med dataene fra den ambulatorisk BT-målingen er snart ferdig for innsending til journalen "Hypertension". Vi har funnet en kompleks sammenheng mellom nyrefunksjon og blodtrykk. Dette er i tråd med hypotesen om at en minimal nyreskade kan spille en viktig rolle i utviklingen av høyt blodtrykk. Vi håper at oppfølgingsdata, evt. en oppfølgingsstudie, vil kunne belyse denne sammenhengen ytterligere.

Ulla Dorte Mathisen planlegger å levere sin avhandling før 1.7.2011.

Dr. Mathisen veiledes av overlege dr. med Bjørn Odvar Eriksen ved Nyreseksjonen ved UNN. Professorene Ingrid Toft og Trond G. Jenssen deltar som biveiledere.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Eriksen Bjørn O, Mathisen Ulla D, Melsom Toralf, Ingebretsen Ole C, Jenssen Trond G, Njølstad Inger, Solbu Marit D, Toft Ingrid

Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population.

Kidney Int 2010 Dec;78(12):1305-11. Epub 2010 sep 15

PMID: 20844470

Medisinsk behandling av kardiogent sjokk

Prosjektansvarlig: **Truls Myrmel** (truls.myrmel@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Medisinsk behandling av kardiogent sjokk

Kardiogent sjokk er en livstruende tilstand med rundt 50% dødelighet i akutfasen. Samspillet mellom tilførte medisiner (i særlighet katekolaminer) og kroppens egen respons på akutt nedsatt hjertefunksjon er dårlig forstått.

Ved bruk av en stordyrmodell (gris) for kardiogent sjokk har vi i dette prosjekt detaljstudert samspillet mellom sirkulasjon og energiomsetning i indre organer. Vi har funnet at kroppens naturlige respons på et stort hjerteinfarkt er optimal for beskyttelse og opprettholdelse av lever- og nyre-funksjonen. Dette hovedstudiet vil bli innsendt for publikasjon i løpet av 2011. Postdoc kandidaten som er finansiert i dette prosjektet er medforfatter på fire vitenskapelige publikasjoner i 2010 (en som førsteforfatter og tre som andreforfatter). Alle disse publikasjonene omhandler akutt hjertesvikt ved bruk av en stordyrmodell, og er i så måte direkte relatert til hovedprosjektet. I særlig grad vil vi trekke fram studiet "Dobutamine-norepinephrine, but not vasopressin, restores the ventriculoarterial matching in experimental cardiogenic shock." Her påviste vi at hjertestøtte ved bruk av syntetiske katekolaminer ga en optimal energioverføring fra hjertet til sirkulasjonen etter akutt hjerteinfarkt. I motsetning til syntetisk vasopressin, som er blant mange forsknings og kliniske miljøer foreslått som en alternativ medisin for å øke blodtrykket hos pasinter i sirkulatorisk sjokk. Vårt studiet viser riktig nok at blodtrykket normaliseres, men at øvrige effekter av vasopressin er derimot livstruende for individer med nedsatt hjertefunksjon etter et infarkt. I tillegg har postdoc kandidaten vært på forskningsopphold ved Rigshospitalet i København (mentor: Professor Bengt Saltin). Her har han utført avanserte hemodynamiske studier på eldre menn under maksimal fysisk anstrengelse. Dette har gitt kandidaten innsikt i kroppens kardiovaskulære respons på energi/oksygen mangel (iskjemi). En slik global iskjemi er nettopp hovedutfordringen hos pasienter i kardiogent sjokk. Ved studier av den naturlige fysiologiske respons (fysisk aktivitet), kan vi bedre forstå om kroppens patofysiologiske repons (akutt hjerteinfarkt) er hensiktsmessig.

1 doktorgrad er avlagt i 2010

Assami Røsner

Virtual dissection of cardiac motion: What do we measure by strain and strain rate imaging?

Disputert: September 2010

Hovedveileder: Myrmel

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Müller Stig, How Ole-Jakob, Jakobsen Øyvind, Hermansen Stig Eggen, Røsner Assami, Stenberg Thor Allan, Myrmel Truls

Oxygen-wasting effect of inotropy: is there a need for a new evaluation? An experimental large-animal study using dobutamine and levosimendan.
Circ Heart Fail 2010 Mar;3(2):277-85. Epub 2009 des 16
PMID: 20018954

Røsner Assami, How Ole Jakob, Aarsaether Erling, Stenberg Thor Allan, Andreassen Thomas, Kondratiev Timofei V, Larsen Terje S, Myrmel Truls
High resolution speckle tracking dobutamine stress echocardiography reveals heterogeneous responses in different myocardial layers: implication for viability assessments.
J Am Soc Echocardiogr 2010 Apr;23(4):439-47.
PMID: 20138469

How Ole-Jakob, Røsner Assami, Kildal Anders B, Stenberg Thor A, Gjessing Petter F, Hermansen Stig E, Myrmel Truls
Dobutamine-norepinephrine, but not vasopressin, restores the ventriculoarterial matching in experimental cardiogenic shock.
Transl Res 2010 Nov;156(5):273-81. Epub 2010 aug 21
PMID: 20970750

Filseth Ole Magnus, How Ole-Jakob, Kondratiev Timofei, Gamst Tor Magne, Tveita Torkjel
Post-hypothermic cardiac left ventricular systolic dysfunction after rewarming in an intact pig model.
Crit Care 2010 Nov;14(6):R211. Epub 2010 nov 23
PMID: 21092272

Diagnostikk, utfall og effektivitet av biologisk behandling ved Bekhterevs sykdom (i Nord Norge)

Prosjektansvarlig: **Johannes Nossent** (hans.nossent@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Diagnostikk og utfall ved Bekhterevs sykdom

Pasienter med Bekhterevs sykdom/Ankyloserende Spondylitt (AS) har økt risiko for uførhet. Mortalitet er også økt blant pasienter med AS, særlig hos menn. Inflammasjon er også en meget viktig risikofaktor for redusert overlevelse. Vi har vurdert hvordan de nye diagnostiske kriterier ved spondyloartritter ville slå ut i vår generelle befolkning.

Resultatene fra forskningsaktiviteten i 2010 kan hoved saklig sammenfattes i 3 punkter;

- 1) Forekomst av og risikofaktorer for utvikling av uførhet blant pasienter med Ankyloserende spondylitt (AS).
- 2) Dødelighet forbundet med AS og risikofaktorer knyttet til redusert overlevelse.
- 3) Innvirkning av de nye diagnostiske/klassifikasjonskriterier ved Spondyloartritter på en populasjon med høy forekomst av HLA B27.

De to første områdene er grunnlaget for 2 artikler vihar produsert gjennom 2010, hvorav den første er akseptert for publikasjon i mars 2011 og den andre nå er klar for vurdering før publikasjon. Dette vil bli henholdsvis andre og tredje publikasjon i dette prosjektet. Ved akseptering for publisering inngår også en forpliktelse til ikke å presentere resultatene forut for publikasjonsdato, og den grunn kan vi ikke legge frem detaljene av dette arbeidet.

Vi har imidlertid dokumentert at det er høy forekomst av uførhet hos pasienter som ikke har vært behandlet med TNF-hemmere, og at denne risikoen ser ut til å være stigende frem mot pensjonsalder. Flere risikofaktorer knyttes til uførhet, blant annet kjønn, grad av utdanning og funksjonsnivå.

Når det gjelder dødelighet ved AS har man sett allerede tilbake til 50-tallet at denne har vært økt. Man trodde først dette skyldtes strålebehandlingen disse pasientene ble utsatt for på den tiden, men det har etterhvert vist seg at alle inflammatoriske revmatiske sykdommer har økt mortalitet. Dette er særlig knyttet opp til inflammasjon/betennelse og forekomst av hjerte- og karsykdom. Vi har i vårt arbeid funnet en klar sammenheng mellom kjønn, inflammasjon og mortalitet.

Det tredje området vi har jobbet med har vært diagnostikk, og da spesielt vurderingen av nye klassifikasjonskriterier ved Spondyloartritter. I disse kriteriene tildeles vevstypen HLA B27 en stor betydning. Denne vevstypen forekommer hos ca 8-10 % av europeisk befolkning, men

øker i nordre del av Scandinavia til 15-25 %. Det er generelt en økt forekomst av HLA B27 i circumpolare områder, og forekomst av AS følger denne fordelingen. Når HLA B27 vektlegges så sterkt kan det gi større utslag i vår befolkning enn i øvrig europeisk befolkning, og vi har anvendt disse nye kriteriene på en gruppe pasienter med kroniske ryggplager. Resultatene indikerer en dramatisk økt forekomst av Spondyloartritter sammenlignet med AS ved anvendelse av disse kriteriene.

Testosteron nivåer hos menn og risiko for sykелighet og død i hjerte- og karsykdom og diabetes.

Prosjektansvarlig: **Johan Svartberg** (Johan.svartberg@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Testosteron nivåer hos menn og risiko for sykелighet og død i hjerte- og kar...

Sammendrag av oppnådde resultater

Våre tre studier som er basert på Tromsø undersøkelsen viser at lave testosteronnivåer er assosiert med aterosklerose, økt dødelighet og utvikling av diabetes.

Studiene var planlagt som en doktorgradavhandling for cand. med. Torkel Vikan. Under sammenskrivningen av avhandlingen ble Torkel Vikan alvorlig syk og kommer ikke å kunne forsvare sitt forskningsarbeid ved en disputas.

I den 1. artikkel fann vi en sammenheng mellom lave testosteron nivåer og plakk areal hos ca 2000 menn fra Tromsø undersøkelsen, men ingen prospektive sammenheng mellom testosteronnivåer og utvikling av aterosklerose. En mulig forklaring til dett kan være økt bruk av lipidsenkende medikamenter, statiner.

I den 2. artikkel med ca 1500 menn fann vi en 24 prosent høyere dødelighet hos menn med testosteronnivåer i den laveste kvartil sammenliknet med menn med høyere testosteronnivåer. Våre funn bekrefter resultatene fra to andre store observasjonsstudier som også finner en økt mortalitet hos menn med lavere testosteronnivåer.

I den 3. artikkelen fann vi at lave testosteron nivåer øker risiko for utvikling av type 2 diabetes, føre men ikke etter justering for midjemål. Sammenhengen i våre studier er beskjedne og man kan ikke utelukke at en lav testosteronnivå kan være en markør for en dårlig helsetilstand. Om testosterontilskudd kan redusere utvikling av diabetes og redusere dødelighet er ikke kjent, randomiserte langtidsstudier savnes.

Konsekvenser for helsetjenesten

Testosteronbehandling av eldre menn øker på tross av at det fortsatt ikke klarlagt om testosteron substitusjon til eldre menn er gunstig. Våre studier bidrar til den samlede forskningen som nå tydelig peker på behovet av randomiserte behandlingsstudier med testosteron.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Vikan Torkel, Schirmer Henrik, Njølstad Inger, Svartberg Johan

Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men.

Eur J Endocrinol 2010 Apr;162(4):747-54. Epub 2010 jan 8

PMID: 20061333

Fetal vekstretardasjon: Hemodynamiske og metabolske konsekvenser hos fosteret.

Prosjektansvarlig: **Ganesh Acharya** (ganesh.acharya@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Hvordan påvirkes hjertet når fosteret vokser dårlig?

Fostre som er veksthemmede har økt risiko for sykdom og død under svangerskap og i nyfødteperioden. I tillegg har de veksthemmede barna økt forekomst av forskjellige sykdommer i voksen alder. Derfor ønsker vi ved hjelp av en dyremodell å studere hvilke konsekvenser veksthemming hos fosteret har på hjerte, blodomløp og stoffskifte.

Fostre som har lavere fødselsvekt enn forventet ut fra svangerskapslengde kalles veksthemmede. Veksthemming hos fosteret er ofte et uttrykk for morkakesvikt og representerer ikke bare en utfordring for fødselslegen og barnelegen, men gir også økt risiko for hjerte-/karsykdommer, diabetes og overvekt i voksen alder. Mer kunnskap om hvordan hjertet og blodsirkulasjonen blir påvirket hos fosteret og den nyfødte er derfor nødvendig både for å gi bedre omsorg under svangerskapet og for å hindre følgetilstander hos barnet både på kort og lang sikt.

I dette doktorgradsprosjektet ønsker vi ved hjelp av en dyremodell å studere hvilke konsekvenser veksthemming hos fosteret har på hjerte, blodomløp og stoffskifte hos fosteret og hos det nyfødte barnet. Ved å binde av blodtilførselen til deler av livmoren hos gravide marsvin vil noen fostre få en kunstig morkakesvikt mens andre fostre i det samme dyret vil vokse normalt og kan brukes til sammenligning (kontroller). Hjertefunksjon og blodstrømmen i de store blodårene og i navlestrengen undersøkes langsgående i svangerskapet med ultralyd. Etter forløsning undersøkes hjertes funksjon ved hjelp av flere metoder der de veksthemmede dyrene sammenlignes med de som har vokst normalt. De nyfødte marsvinene bedøves og undersøkes i live ved hjelp av ultralyd og invasivt ved hjelp av et meget tynt kateter som via halspulsåren føres inn i hjertes venstre hovedkammer slik at trykk og volum i hjertet kan måles. Etter avlivning tas noen hjerter ut til undersøkelse av hjertefunksjon og stoffskifte under standardiserte og kontrollerte forhold i en perfusjonsrigg slik at man kan måle hvilke stoffer hjertet forbrenner. Vi vil også se på hvordan genuttrykket i hjertemusklene blir påvirket av veksthemmingen.

Utvikling av modellen og læring av forskjellige metoder (blant annet anestesi, kirurgi, håndtering av drektige dyr, ultralyd både under svangerskap og på nyfødte, metoder for bruk av konduktanskateter i levende dyr) har vært en utfordrende prosess, og har tatt tid. Stipendiaten har lært seg flere av metodene ved å bruke rotter, som er lettere å håndtere, billigere og har kortere svangerskap. Han har derfor også brukt mye tid på prosjektet SFP867-09: "Effect of pressure and volume load on cardiac structure and function in pregnant rats". Den første artikkelen er akseptert for publisering i Acta Physiologica, og to nye manus er under utarbeidelse.

Arbeidet med drektige marsvin har, selv etter modifisering av modellen, hatt uakseptabel høy mortalitet for både mor og fostre. Vi vil i den neste perioden ta i bruk en tilsvarende modell brukt på rotte.

Critical research program on the association between anti-dsDNA antibodies and SLE nephritis

Prosjektansvarlig: **Ole Petter Rekvig** (olepr@fagmed.uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Critical research program on the association between anti-dsDNA antibodies a...

Sammendrag av oppnådde resultater

Dette prosjektet har vært svært vellykket. Vi har gjennom resultater fullstendig endret den internasjonale kunnskap om faktorer som forårsaker progresjon i lupus nephritt. Vi har vist at det som forårsaker den alvorlige form for sykdommen er en abrupt, nærmest total nedregulering av den viktigste nukleasen i nyrene: Dnase1. Dette fører til massiv eksponering av chromatin i nyrene som ufravikelig blir mål for inflammasjonsdrivende anti-kromatin antistoffer. Dette har vi utnyttet i utvikling av ny eksperimentell terapi, hvor vi bruker chaperone molekyler til å øke enzymatisk degradering av kromatin in vitro og in vivo og til å hemme binding av kromatin til membraner. Gjennom dette arbeidet er vi blitt gjenstand for Research Highlights i "Nature Reviews in Rheumatology", og våre funn er fokusert på i en editorial i Kidney International. Våre resultater har også ført til at vi nå er utfordret av Universitetet i Tromsø om å søke om "Senter For Freragende Foreskning" status i 2011.

Konsekvenser for helsetjenesten

Det er viktig at vi kan fortsette denne forskningen da vi nå utvikler nye terapeutiske prinsipper av kausal natur for lupus nefritt (se Arthritis & Rheumatism for desember 2010). Resultatene har også gitt nye diagnostiske tilnærminger - studier av dette er kommet langt. Resultatene har derfor viktig for Helsetjenesten.

1 doktorgrad er avlagt i 2010

Anders Aune Tveita

Alterations in the renal microenvironment during development of lupus nephritis

Disputert: Desember 2010

Hovedveileder: Ole Petter Rekvig

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Fenton Kristin Andreassen, Tømmerås Berit, Marion Tony Norman, Rekvig Ole Petter
Pure anti-dsDNA mAbs need chromatin structures to promote glomerular mesangial deposits in BALB/c mice.

Autoimmunity 2010 Mar;43(2):179-88.

PMID: 19835488

Hedberg Annica, Fismen Silje, Fenton Kristin A, Fenton Chris, Osterud Bjarne, Mortensen Elin S, Rekvig Ole P

Heparin exerts a dual effect on lupus nephritis by enhancing enzymatic chromatin degradation and preventing chromatin-binding in glomerular membranes.

Arthritis Rheum 2010 Dec. Epub 2010 des 28

PMID: 21190297

Tveita Anders Aune, Rekvig Ole Petter

Alterations in Wnt pathway activity in serum and kidneys during lupus development.

Arthritis Rheum 2010 Nov. Epub 2010 nov 4

PMID: 21053319

Zykova Svetlana N, Tveita Anders A, Rekvig Ole Petter

Renal Dnase1 enzyme activity and protein expression is selectively shut down in murine and human membranoproliferative lupus nephritis.

PLoS One 2010;5(8):. Epub 2010 aug 10

PMID: 20856893

Hedberg Annica, Fismen Silje, Fenton Kristin A, Mortensen Elin S, Rekvig Ole P

Deposition of chromatin-IgG complexes in skin of nephritic MRL-lpr/lpr mice is associated with increased local matrix metalloprotease activities.

Exp Dermatol 2010 Aug;19(8):e265-74.

PMID: 20500770

Anti-DNA antibody subpopulations and lupus nephritis - development of new diagnostic tests

Prosjektansvarlig: **Ole Petter Rekvig** (olepr@fagmed.uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Anti-DNA antibody subpopulations and lupus nephritis - development of new di...

Sammendrag av oppnådde resultater

Resultatene av dette prosjektet har påvist nye diagnostiske og prognostiske faktorer med relevans for å forstå lupus nefritt. Vi har identifisert tap av renal Dnase1 som en viktig faktor, og analyserer den prognostiske betydning av tap av denne nukleasen. Videre har vi utviklet avanserte immunelektron mikroskopiske teknikker for å beskrive i detalj prosessene på det morfologiske plan. Resultatene har vært viktige også fordi de peker på nye terapeutiske prinsipper. Gjennom dette arbeidet har vi nylig blitt gjenstand for Research Highlights i "Nature Reviews in Rheumatology" og våre funn er fokusert på i en editorial i *Kidney International*. Våre resultater har også ført til at vi nå er utfordret av Universitetet i Tromsø om å søke om "Senter For Freragende Foreskning" status i 2011.

Konsekvenser for helsetjenesten

Våre resultater har stort potensiale for utvikling av nye terapi prinsipper ved behandling av lupus nefritt. Et terapeutisk modellsystem for slik terapi ble publisert i *Arthritis & Rheumatism* i desember 2010.

1 doktorgrad er avlagt i 2010

Anders Aune Tveita

Alterations in the renal microenvironment during development of lupus nephritis

Disputert: Desember 2010

Hovedveileder: Ole Petter Rekvig

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Hedberg Annica, Fismen Silje, Fenton Kristin A, Fenton Chris, Osterud Bjarne, Mortensen Elin S, Rekvig Ole P

Heparin exerts a dual effect on lupus nephritis by enhancing enzymatic chromatin degradation and preventing chromatin-binding in glomerular membranes.

Arthritis Rheum 2010 Dec. Epub 2010 des 28

PMID: 21190297

Tveita Anders Aune, Rekvig Ole Petter

Alterations in Wnt pathway activity in serum and kidneys during lupus development.

Arthritis Rheum 2010 Nov. Epub 2010 nov 4

PMID: 21053319

Zykova Svetlana N, Tveita Anders A, Rekvig Ole Petter

Renal Dnase1 enzyme activity and protein expression is selectively shut down in murine and human membranoproliferative lupus nephritis.

PLoS One 2010;5(8):. Epub 2010 aug 10

PMID: 20856893

Hedberg Annica, Fismen Silje, Fenton Kristin A, Mortensen Elin S, Rekvig Ole P

Deposition of chromatin-IgG complexes in skin of nephritic MRL-lpr/lpr mice is associated with increased local matrix metalloprotease activities.

Exp Dermatol 2010 Aug;19(8):e265-74.

PMID: 20500770

Fenton Kristin Andreassen, Tømmerås Berit, Marion Tony Norman, Rekvig Ole Petter

Pure anti-dsDNA mAbs need chromatin structures to promote glomerular mesangial deposits in BALB/c mice.

Autoimmunity 2010 Mar;43(2):179-88.

PMID: 19835488

Molekylærbiologisk studie av FKRP-relatert Limb Girdle Muskeldystrofi (LGMD type 2I).

Prosjektansvarlig: **Øivind Nilssen** (oivind.nilssen@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Molekylær årsak til Limb Girdle Muskeldystrofi type 2I

Limb-Girdle muskeldystrofi (LGMD) er en gruppe arvelige, progressive muskeldystrofier som primært rammer de store proksimale muskelgrupper – skuldre, overarmer, bekken og lår. LGMD type 2I skyldes mutasjoner i FKRP genet. Ved bruk av molekylærbiologiske metoder søker vi å identifisere og karakterisere FKRPs rolle i normal og affisert muskel.

LGMD type 2I, som skyldes mutasjoner i FKRP genet (FuKutin Relatert Protein), utgjør den desidert største gruppen av LGMD pasienter i Norge (minimum prevalens >1/54000). Mutasjoner i FKRP genet kan også forårsake langt mer alvorlige nevrologiske sykdommer som WWS (Walker-Warburg syndrom) og MEB (Muscle Eye Brain disease). Inngående kunnskap om årsaksforhold på molekylært nivå er nødvendig for god diagnostikk og fremtidig behandling av LGMD2I. Det er tidligere vist at pasienter med LGMD2I har mangelfull glykosylering (påkobling av spesifikke sukkermolekyler) av membran/ECM-proteinet alfa-dystroglycan (DAG1). Utover dette finnes det ingen kunnskap om FKRP's cellulære funksjon og biologiske rolle. I dette prosjektet søker vi å identifisere FKRP's i) Lokalisering inne i muskelcellen, ii) Molekylære egenskaper og iii) Biologiske aktivitet.

i) Lokalisering i muskelcellen: Ved bruk av elektronmikroskopi i kombinasjon med anti FKRP-antistoffer, og sekundære gullmerkede antistoffer, har vi lokalisert FKRP spesifikke signaler i ultratynne snitt fra muskel. FKRP er lokalisert til Golgiapparatet, primært mellom myofibrillene i muskelcellene. ii): Molekylære egenskaper: Ved bruk av ulike biokjemiske teknikker har vi vist at FKRP proteinene er bundet sammen parvis - to og to, ved en såkalt disulfidbru (Cys6-Cys6). FKRP inneholder N-glycan (sukker-molekyler) bundet til 2 forskjellige asparginseter. FKRP kan også inngå i større komplekser med andre proteiner i muskelcellen. Ved gjær-to-hybrid analyser (Y2H) har vi identifisert muskelproteiner som binder seg til FKRP og som muligens er nødvendige for FKRP's funksjon. Et av disse proteinene, PLEC1, er involvert i en annen form for LGMD (LGMD/EB) og assosiasjonen vil bli testet ved bruk av immunologiske metoder. iii) FKRP's biologiske funksjon: I samarbeid med Universitetet i Lille, Frankrike, har vi testet metoder for å anrike og måle glykosyleringsprodukter (typer av sukkermolekyler) i muskelvev. Metodene blir nå benyttet for å detektere forskjeller i komposisjon av sukkermolekyler på alfa-dystroglykan, mellom muskelvev fra LGMD2I pasienter og normalt muskelvev, og i muskelcellekultur i fravær og i nærvær av FKRP. Målsetningen er at del iii) skal gi oss svar på FKRP's spesifikke rolle i sukkersyntesen.

Angiogenic and hypoxia markers in non-small cell lung cancers: evaluation of clinical and prognostic

Prosjektansvarlig: **Roy M. Bremnes** (roy_bremnes@yahoo.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Hypoksiske og angiogene markører i ikke småcellet lungekreft

Dette forskningsprosjektet søker å skaffe kunnskap om hypoksiske eller angiogene proteiner har prognostisk verdi i lungekreft for derved å kunne subgruppere pasienter med forskjellig prognose avhengig av proteinuttrykk.

De fleste solide svulster er funnet å ha lave oksygenkonsentrasjoner også lungekreftsvulster. Ikke-småcellet lungekreft representerer ca 80% av all lungecancer.

Vi har identifisert 335 uselekterte pasienter som ble operert for ikke-små celled lungekreft i Nord-Norge mellom 1994-2004. Det er samlet kliniske og patologisk data for alle disse pasienten. Deres lungesvulster er samlet og det er laget vevsmatriser med vev fra både kreftceller (tumor) og omkringliggende støttevev (stroma) hvor vi kan undersøke proteintuttrykk på mange vesbiter samtidig. For dette prosjektet har vi brukt vevsbitene til å undersøke uttrykket av proteiner involvert i hypoksi eller karnydannelse med immunhistokjemi.

Vi har funnet at den prognostiske verdi av de sentrale transkripsjonsfaktorene i HIF familien (Hypoksi induisert faktorer) og dets påfølgende nedstrøms proteiner (CAIX, GLUT1 og LDH5) er avhengig av histologisk subgrupper. Tidligere har man trodd at den prognostiske verdi av disse proteiner har vært relativt lik innad i ikke-småcellet lungekreft. Dette er publisert i Tidsskriftet Lung Cancer og presentert på verdens lungekreft kongress i San Fransisco.

Vi har nylig funnet interessante resultater for angiopoietiner og deres reseptor med at den hittil lite beskrevne angiopoietin-4 var den eneste som hadde prognostisk verdi i tumor selv om både angiopoietin-4 og -2 hadde prognostisk verdi i bindevev. Den kjente VEGF-A er kjent å ha prognostisk verdi fra tidligere studier, men det viste seg i denne studien at kun pasienter med samtidig høyt uttrykk av angiopoietin-2 hadde prognostisk verdi av VEGF-A uttrykk. Dette er interessant fordi det kan peke mot en subgruppe som har bedre effekt av VEGF-A hemmeren bevacizumab som i dag brukes i behandlingen med marginal effekt på hele NSCLC populasjonen, men hvor disse resultatene kanskje peker mot en subgruppe som har potensielt bedre effekt. Disse data ble presentert på ASCO-NCI-EORTC konferansen Molecular markers in cancer i Florida.

De siste resultatene er interessante og gjelder HIF hydroksylaser (oksygensensorer). En artikkel er nylig innsendt og abstract akseptert for posterpresentasjon på AACR i Orlando i april 2011.

Resultatene vil brukes i en avhandling som skal forsvares i løpet av 2011.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Al-Shibli Khalid, Al-Saad Samer, Andersen Sigve, Donnem Tom, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove

The prognostic value of intraepithelial and stromal CD3-, CD117- and CD138-positive cells in non-small cell lung carcinoma.

APMIS 2010 May;118(5):371-82.

PMID: 20477813

Donnem Tom, Al-Shibli Khalid, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M

Combination of low vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)/VEGF receptor 2 expression and high lymphocyte infiltration is a strong and independent favorable prognostic factor in patients with nonsmall cell lung cancer.

Cancer 2010 Sep;116(18):4318-25.

PMID: 20549821

Donnem Tom, Andersen Sigve, Al-Shibli Khalid, Al-Saad Samer, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M

Prognostic impact of Notch ligands and receptors in nonsmall cell lung cancer: Coexpression of Notch-1 and vascular endothelial growth factor-A predicts poor survival.

Cancer 2010 Dec;116(24):5676-85. Epub 2010 aug 24

PMID: 20737536

Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Donnem Tom, Andersen Sigve, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove

Clinical significance of epidermal growth factor receptors in non-small cell lung cancer and a prognostic role for HER2 gene copy number in female patients.

J Thorac Oncol 2010 Oct;5(10):1536-43.

PMID: 20802349

Bremnes Roy M, Al-Shibli Khalid, Donnem Tom, Sirera Rafael, Al-Saad Samer, Andersen Sigve, Stenvold Helge, Camps Carlos, Busund Lill-Tove

The Role of Tumor-Infiltrating Immune Cells and Chronic Inflammation at the Tumor Site on Cancer Development, Progression, and Prognosis: Emphasis on Non-small Cell Lung Cancer.

J Thorac Oncol 2010 Dec. Epub 2010 des 17

PMID: 21173711

Andersen Sigve, Eilertsen Marte, Donnem Tom, Al-Shibli Khalid, Al-Saad Samer, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M

Diverging prognostic impacts of hypoxic markers according to NSCLC histology.

Lung Cancer 2010 Nov. Epub 2010 nov 12

PMID: 21075472

Linking atherosclerotic plaque calcification and thrombosis: from basic research to clinical study

Prosjektansvarlig: **John-Bjarne Hansen** (john.bjarne.hansen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Åreforkalkning og blodpropp: fra grunnforskning til klinikk

Akutt hjerteinfarkt oppstår når åreforkalkningen i kransårer sprekker og eksponerer vevsfaktor (TF) som fremmer blodpropp. Åreforkalkning med høyt kalkinnhold er stabile og inneholder lite TF. BMP er signalproteiner som regulerer kalkholdigheten i plakk. Prosjektet fokuserer på å forstå mekanisme og farmakologisk virkning av BMP for å forebygge blodproppdannelse ved åreforkalkning.

Akutt hjerteinfarkt forårsaket av blodpropp (trombose) i hjertets kransårer er en av de vanligste årsaker til sykdom og død i den vestlige verden. Trombose i hjertets kransårer oppstår når åreforkalkningen (aterosklerotiske plakk) i hjertets kransårer sprekker og eksponerer vevsfaktor (tissue faktor - TF) som fremmer blodproppdannelse med påfølgende okklusjon av sirkulasjon til målorganet (hjertermuskelen). Åreforkalkning med høyt innhold av fett, betennelsesceller og en tynn fibrøs kappe har spesielt lett for å sprekke. Tidlig påvisning av aterosklerose med høy risiko for å sprekke og gi kliniske hendelser som hjerteinfarkt er et viktig mål for å forebygge kardiovaskulære hendelser i populasjonen. Bein morfogenetiske proteiner (BMP) er potente regulatorer av kalkholdigheten i aterosklerotiske plakk. Våre egne data støtter BMP sine rolle i regulering av de aterosklerotiske plakkens evne til å danne blodpropp når de sprekker. Dette translasjonsmedisinske prosjektet er fokusert på å forstå mekanisme og farmakologisk virkning av BMP for å forebygge blodproppdannelse ved åreforkalkning.

I trinn I av prosjektet, en populasjonsbasert tverrsnittsstudie, har vi målt plasma nivåer av BMP2 og BMP7, og markører av blodets evne til å danne blodpropp (monocytt-bundet TF, og tissue faktor pathway inhibitor [TFPI]) i gruppene av asymptomatiske pasienter med aterosklerose i halspulsåren. Personer med lipid-rike og forkalkede karotiske plakk identifisert med ultralyd ble rekruttert fra en befolkningsundersøkelse (Tromsø V). Vi fant assosiasjon mellom plakkens utseende, BMP2 i blod, og TF og TFPI uttrykk på monocytt overflate.

I trinn II, har vi målt BMP2 og BMP7, TF, og TFPI i aterosklerotiske plakk fjernet kirurgisk (endarterektomi) fra tett halspulsåre. Nivåene av BMP2, BMP7, TF, og TFPI i aterosklerotisk plakk ble assosiert med plakkens utseende.

I trinn III, har vi avdekket de molekylære mekanismene observert i trinn I og trinn II av prosjektet. Virkningene av BMP familiemedlemmer på TF uttrykk var testet i monocytter tatt fra friske individer og fra pasienter fra trinn I i denne studien. Vi studerte sammenheng mellom TF aktivering og BMP-avhengig aktivering av cell signallering via MAPK kinaser samt transkripsjonelle regulatorer som Smad'er, c-Jun, og NF-κB.

Vi har publisert 2 artikler, 1 artikkel er under major revision, 1 artikkel er sendt for publisering, og 4 er i sammenskriving fase.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Basavaraj Manjunath Goolyam, Gruber Franz X, Sovershaev Mikhail, Appelbom Hege I, Osterud Bjarne, Petersen Lars C, Hansen John-Bjarne

The role of TFPI in regulation of TF-induced thrombogenicity on the surface of human monocytes.

Thromb Res 2010 Nov;126(5):418-25. Epub 2010 aug 17

PMID: 20723970

Sovershaev M A, Egorina E M, Bogdanov V Y, Seredkina N, Fallon J T, Valkov A Y, Østerud B, Hansen J B

Bone morphogenetic protein -7 increases thrombogenicity of lipid-rich atherosclerotic plaques via activation of tissue factor.

Thromb Res 2010 Oct;126(4):306-10. Epub 2010 jul 24

PMID: 20656331

Biofilmassosierte infeksjoner; hvorfor er de så vanskelig å behandle og hva kan gjøres med det?

Prosjektansvarlig: **Claus Klingenberg** (claus.klingenberg@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Biofilmassosierte infeksjoner

Mange bakterier danner et slimlag (biofilm) som legger seg rundt bakteriene. Biofilmen beskytter bakteriene mot pasientens immunforsvar og gjør bakterien ufølsom for antibiotika. Vår forskningsgruppe kartlegger hvordan immunforsvaret reagerer ved biofilmassosierte infeksjoner og hvordan denne type infeksjoner best kan behandles.

Koagulase-negative stafylokokker (KNS) er en type bakterier som tilhører normalfloraen på hudoverflaten, slimhinner og i tarm hos mennesker. De siste 20 årene har man imidlertid sett en kraftig økning i forekomsten av KNS-infeksjoner, og KNS er i dag den hyppigste årsak til sykehusinfeksjoner. KNS kan lage et slimlag (biofilm) som legger seg rundt bakteriene og bidrar til at bakterien fester seg på fremmedlegemer (kateter og proteser) som ofte implanteres i alvorlig syke pasienter. Biofilmen beskytter bakterien mot pasientens eget immunforsvar og gjør i tillegg bakterien ufølsom for vanlige antibiotika. Spesielt pasienter med svekket immunforsvar er utsatt for denne typen infeksjoner som kan være svært vanskelig å behandle.

I dette prosjektet tar vi sikte på å kartlegge hvordan immunforsvaret reagerer ved biofilmassosierte infeksjoner og hvordan denne type infeksjoner best kan behandles. Dette vil ha relevans for en stor gruppe pasienter med svekket immunforsvar som er innlagt på sykehus.

Vi har tidligere påvist at hos nyfødte vil bakterier som lager biofilm gi en mindre betennelsesreaksjon sammenlignet med bakterier som ikke lager biofilm. En betennelsesreaksjon er en viktig måte for kroppen å motarbeide infeksjoner og ved infeksjoner der bakterien danner en biofilm blir kroppens immunforsvar satt ut av spill. Vi har det siste året vist at kroppens immunforsvar reagerer forskjellig på om biofilmen består av sukkermolekyler eller protein. Dette vil kunne få betydning når man skal utvikle forebyggende strategier som for eksempel vaksiner mot denne typen infeksjoner. Våre immunologiske studier gjennomføres i tett samarbeid med en forskningsgruppe på Nordlandssykehuset.

Vi har tidligere vist at biofilm produserende bakterier er langt mer motstandsdyktige mot antibiotika enn ikke-biofilm produserende bakterier. Vi har etablert samarbeid med Lytix Biopharma, et innovativt legemiddelfirma med base i Tromsø. Lytix har utviklet små syntetiske proteiner (peptider) som kan drepe bakterier. Vi har sammenlignet effekten av disse peptidene med vanlige antibiotika på forskjellige bakterier som vokser i en biofilm. Det viste seg at peptidene var langt mer virksomme enn antibiotika i sammenlignbare konsentrasjoner. Slike peptider kan derfor være lovende nye medikamenter ved infeksjoner

med bakterier som lager biofilm. Vi planlegger nå dyrestudier i samarbeid med en forskningsgruppe i København. I disse studiene vil vi se om petidene kan være effektive i behandling av fremmedlegeme infeksjoner med forskjellige typer biofilm-dannende bakterier. Til nå har man ikke hatt effektive medikamenter ved slike infeksjoner slik at det er et stort behov for nye behandlingsstrategier.

Vår forskningsgruppe i Tromsø har et tett samarbeid med forskningsgrupper i Norge og i utlandet (Danmark, Tyskland og Frankrike). Dette samarbeidet er en forutsetning for at vi skal komme videre med forskning på dette feltet.

1 doktorgrad er avlagt i 2010

Elizabeth GA Fredheim

Biofilms of Coagulase-Negative Staphylococci – more pieces to the puzzle

Disputert: Juni 2010

Hovedveileder: Trond Flægstad

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Granslo Hildegunn N, Klingenberg Claus, Fredheim Elizabeth G A, Rønnestad Arild, Mollnes Tom E, Flægstad Trond

Arginine catabolic mobile element is associated with low antibiotic resistance and low pathogenicity in *Staphylococcus epidermidis* from neonates.

Pediatr Res 2010 Sep;68(3):237-41.

PMID: 20703143

Risikofaktorer for utvikling av aortastenose i en generell befolkning. Tromsø Studien

Prosjektansvarlig: **Knut Rasmussen** (Knut.Rasmussen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Risikofaktorer for utvikling av aortastenose i en generell befolkning

Aortastenose er den hyppigste klaffefeil i den voksne norske befolkning. Vi har i de tre siste Tromsø-undersøkelsene undersøkt hyppigheten av denne tilstand og årsakene til sykdommen.

Dette prosjektet har hatt en litt langsom start, avbrutt av svangerskap og betydelige problemer med rensing av de tre databasene. Videre har det vært brukt mye tid på å gjennomgå journaler til alle de registrerte pasientene. UNNs databaser for sykdommen er også gjennomgått. Nå er imidlertid dataene rensert og klare for analyse. Vi vil i rekkefølge skrive følgende artikler fra prosjektet.

1. The modern epidemiology of valvular aortic stenosis.

Her vil vi beskrive prevalens, insidens og mortalitet ved sykdommen. Dette førte arbeide blir sendt som abstract til European Heart i 2011.

2. Risk factors for developing valvular aortic stenosis in the population.

Her vil vi analysere alle de potensielle årsaksfaktorer for utviklingen av aortastenose, basert på målinger fra Tromsø-undersøkelsene.

3. The development and prognosis of small aortic valve gradients.

Vi har et unikt materiale av personer med små aortagrader, fulgt over tid. En publikasjon om hvordan det går med disse vil være meget relevant.

4. The progressive development of hypertrophy and diastolic dysfunction during progression of valvular aortic stenosis.

Det unike materiale kan brukes til å studere når disse utviklingene starter i forløpet av en progredierende aortasteose.

Vi sikter også mot å se nærmere på det paradoksale forholdet mellom aortastenose og hypertensjon og på å publisere en artikkel om kliniske konsekvenser av ekkokardiografisk screening.

Stipendiaten Gry Eveborn Wisthus har nå gjennomført alle kurs og formaliteter for å fullføre sin Ph.D med dette prosjektet. Vi regner med å få artiklene publisert i løpet av 2011 og 2012, med disputas sannsynligvis i 2013.

Perinatal audit i Nordland 2008-09

Prosjektansvarlig: **Jan Holt** (Jan.Holt@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Perinatal audit i Nordland 2008-2009

Studien vil gi ny kunnskap innen perinatalmedisin: Områder med forbedringspotensiale og placentas betydning. Ved utgangen av 2010 er det samlet inn data fra ca 230 kasus, hvorav 176 er analysert av auditpanelet. Undersøkelse av placenta har stor betydning for tilfelle med uventet utfall.

Auditpanelet har i 2010 hatt 5 møter. Så langt i studien er 176 kasus gjennomgått av panelet og ca 60 kasus er ikke analysert ferdig. Selv om antallet nye kasus til studien har øket i 2010, er fortsatt antallet nye tilfelle lavere enn først antatt. Vi planlegger derfor å fortsette datainnsamlingen til ut 2011.

Bioingeniør er tilsatt i studien i halv stilling for å preparere placenta. Prof dr med Ricardo Laurini foretar de histologiske analysene av placenta med kategorisering av avvik. I tillegg til undersøkelse av placenta fra kasus, er det samlet inn ca 50 morkaker fra normale svangerskap for å kunne vurdere patologiske forandringer opp mot det man kan forvente å finne i en normalpopulasjon av morkaker fra Nordland.

Seksjonsoverlege Ingebjørg Fagerli er PhD student ved UIT. Hun har sammen med Ricardo Laurini holdt foredrag på perinatalkurs i Bodø og Mosjøen hvor de har belyst noen interessante kasus fra studien. Ingebjørg Fagerli holdt også foredrag ved De Norske Perinataldager på Lillehammer primo november 2010: "Noen kasus fra en perinatal audit". Forsinket modning av morkaken, endret kapillær sirkulasjon på fostersiden i placenta og forekomst av histologisk chorioamnionitt er forhold som kan ha betydning for utfallet. Vi vil forsøke å kvantifisere slike forandringer. I tillegg kommer vurdering av om utilsiktet utfall kunne vært unngått.

Foreløpig er det ingen publikasjoner fra studien.

Nevnes kan også at Helse-Nord nylig har signalisert at de ønsker å videreutvikle perinatalkomiteenes rolle. Resultatene fra vår studie antas å kunne få betydning for dette arbeidet.

Genekspresjonsprofiler i malignt og benignt brystkjertelvev - kvinner og kreftstudien

Prosjektansvarlig: **Petter Eldevik** (petter.eldevik@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

SFP 633-07 KVINNER OG KREFT - GENEKSPRESSJON I NORMALT BRYSTVEV

Innsamling av normalt brystvev ved Brystdiagnostisk senter (Kvinner og Kreftstudien) for genekspresjonsanalyse pågår for fullt.

Kvinner og Kreft er en nasjonal prospektiv studie som inkluderer 170000 kvinner. Studien startet i 1991 og ledes av professor Eiliv Lund, Institutt for samfunnsmedisin, UiTø. Høsten 2006 startet, i samarbeid med 11 norske sykehus, innsamling av prøver fra brystkreftsvulster fra kvinner som er med i Kvinner og Kreft. Innsamlingen ble ledet av overlege Jan Ole Frantzen ved Brystdiagnostisk senter - UNN. Innsamlingen av tumorvev er nettopp fullført. Ved studier av genekspresjonen i kreftsvulster (cases) er det ønskelig med god kjennskap til genekspresjonen i normalt brystvev. Vi samler nå inn 400 vevsprøver fra bryst fra kvinner (kontroller) i Kvinner og Kreftkohorten og som deltar i mammografiscreeningprogrammet. Vevsprøvene, som tas ultralydveiledet med biopsipistol, lagres på RNA-later og analyseres ved mikroarrayteknikk. Dette gir en unik mulighet til å studere faktorer som påvirker risiko for brystkreft, genetisk tumorkarakteristikk og prognose. En vil studere genekspresjon i normalt brystvev, ekspresjonsprofiler i normalt brystvev sammenliknet med brystkreftvev fra kvinner som er med i Kvinner og Kreft, genekspresjon i normalt brystvev hos kvinner som er med i Kvinner og Kreft, sammenliknet med livsstilsfaktorer. Prosjektet er forventet å gi verdifull kunnskap om sammenheng mellom gener, miljø og brystkreftrisiko.

Innsamlingen av normalt brystvev har av forskjellige grunner blitt forsinket, men pågår nå for fullt. Det er nå samlet ca 255 biopsier fra friske kvinner (normalt brystvev). Innsamlingen er nå intensivert og vi regner med å være ferdige og samle inn vev i løpet av juni 2011. Vi er nå i gang med å analysere piloter. Fra juni regner vi med å være i full gang med analysearbeidet.

Pårørendes erfaringer fra beslutningsprosesser ved begrensning og avslutning av intensivbehandling

Prosjektansvarlig: **Olav Hevrøy** (olav.hevroy@helse-bergen.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Avslutning av intensivbehandling - pårørendes erfaringer

Kvalitativ studie av pårørendes erfaringer med beslutningsprosesser ved avslutning av livsoppholdende behandling på intensivavdelinger i Norge.

I denne studien ønsker vi å få fram pårørendes erfaringer fra beslutningsprosesser i intensivavdeling når behandling av pasienten begrenses eller avsluttes og pasienten dør. Beslutninger vedrørende behandling og begrensninger tas av helsepersonell, men pårørende informeres jevnlig gjennom forløpet. Hvilken grad av medvirkning til beslutninger de nærmeste erfarer, er ukjent for fagfeltet.

Undersøkelser viser at mellom 15–20% av pasientene dør under intensivoppholdet, og av disse avsluttes behandlingen hos opptil 70%. På grunn av den medisinske tilstanden har få intensivpasienter samtykkekompetanse. Beslutninger vedrørende behandling og begrensninger tas av helsepersonell. Pårørende bes ikke om samtykke på vegne av pasienten. De informeres om avgjørelser i jevnlige møter gjennom forløpet. Disse møtene er som oftest planlagte og det brukes god tid til pårørende er innforstått med beslutningen som er fattet. I Norge og i Skandinavia for øvrig er dette en vanlig måte å gå fram på. I USA er pårørendes rettigheter i beslutningsspørsmål lovfestet, og man ser også at det i Europa er en dreining mot delt beslutningsansvar mellom helsepersonell og pårørende.

Hensikten med denne studien er å undersøke pårørendes opplevelse av medvirkning, erfaringer og forventninger og belyse situasjoner der det eventuelt oppsto konflikt mellom pårørende og behandlingsteamet. Gjennom et systematisk forskningsarbeid vil ny kunnskap av betydning for beslutningsprosesser i intensivmedisin kunne bidra til forbedring av praksis på området.

Prosjektet støttes av Helse Nord, og er godkjent i Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Studien hadde oppstart i april 2008 og skal etter planen avsluttes høst 2011. Datainnsamlingen omfatter intervjuer med pårørende til tidligere intensivpasienter der behandlingen ble begrenset eller avsluttet og pasientene døde. Utvelgelsen og forespørsel om deltakelse i studien ble gjort av avdelingsoverlege/seksjonsoverlege ved 4 store, generelle intensivavdelinger i Norge. De som ble forespurt om å delta er voksne, og den avdøde var også over 18 år.

Intervjufasen ble avsluttet høst 2009. Det er foretatt 27 intervju med nære familiemedlemmer til 21 pasienter som døde i intensivavdeling. Pasientene som familienes erfaringer relateres til, fordeler seg over generelle intensivavdelingens normale populasjon med hensyn til diagnoser,

alder og kjønn. I intervjuene er det pårørendes situasjon og deres erfaringer fra beslutningsprosessene som er i fokus.

Første artikkel fra studien er submitted, artikkel 2 og 3 er under produksjon. Tidlige og foreløpige resultater ble presentert på Nordic Neurosurgical Conference i 2009. Det skal også presenteres resultater på Europeisk intensivsykepleiekongress i mars 2011.

Prognostic Value of Adaptive and Innate Immune System in Soft Tissue Sarcoma

Prosjektansvarlig: **Lill-Tove R. Busund** (lill.tove.busund@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Molekylære markører ved sarkomer

Hensikten med prosjektet er å identifisere prognostiske molekulære markører til bruk hos pasienter bløtdelssarkomer ("soft tissue sarcomas") som kan avgjøre behandling og prognose.

Bløtvevssarkomer utgjør omtrent 1 % av krefttilfellene i Norge. Sarkomer er ofte aggressive og infiltrative i sitt vekstmønster. Til tross for behandling, dør opp mot 50 % av pasientene. En detaljert histopatologisk undersøkelse og kjente kliniske prognostiske faktorer har begrenset verdi for å forutsi prognose til disse pasientene.

I løpet av de siste 20 år er det tilkommet betydelig ny kunnskap om molekulære og biologiske egenskaper ved bløtvevsarkomer og om hvordan disse egenskapene er forskjellige i normalt vev, malignt tumorvev og tumor stroma.

Disse forskjellene kan bli nye mål, ikke bare for behandlingsmetoder, men også som indikatorer for prognose, prediktorer for behandlingsrespons og hjelp til å definere behandlingsstrategier for undergrupper av pasienter med bløtvevsarkomer.

Vi skal prøve å identifisere prognostiske immunmarkører for sarkomer. Målet er at patologene på diagnosetidspunktet skal kunne si noe om prognosen til pasienten basert på immunohistokjemiske egenskaper til tumorvevet i tillegg til tradisjonell histopatologiske undersøkelse slik at behandlingen kan tilpasses hver enkelt pasient.

Professor Lill-Tove Busund er faglig veileder. Tom Dønnem og Roy Bremnes er biveiledere. Med i prosjektet er også Andrej Valkov, Thomas Kilvær og Eivind Smeland.

Det er tre stipendiater tilknyttet prosjektet. Progresjonen er god. Vi har scoret over 60 immunmarkører for 249 pasienter med sarkomer. En artikkel er publisert, tre er akseptert, tre er sendt inn eller skal sendes inn i løpet av få uker, og det er planlagt ytterligere fire artikler.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Kilvaer Thomas K, Valkov Andrej, Sorbye Sveinung, Smeland Eivind, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove, Donnem Tom

Profiling of VEGFs and VEGFRs as prognostic factors in soft tissue sarcoma: VEGFR-3 is an independent predictor of poor prognosis.

PLoS One 2010;5(12):e15368. Epub 2010 des 14

PMID: 21179485

Planlagte hjemmefødsler i Skandinavia - en prospektiv studie

Prosjektansvarlig: **Ellen Blix** (eblix@barentsnett.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Planlagte hjemmefødsler i Skandinavia 2008-2012

I 2010 har datainnsamlingen gått som planlagt, og den nordiske forskergruppen har møttes i juni i København

BAKGRUNN

Studien er en del av et skandinavisk samarbeid for å registrere utfallene ved planlagte hjemmefødsler i Norge, Sverige og Danmark. I Sverige er forekomsten av planlagte hjemmefødsler 0,5-0,8/1000, i Norge 2/1000 og i Danmark 1-2 %. Registreringen av hjemmefødsler i de nasjonale medisinske fødselsregistrene er ufullstendig, og det er vanskelig å skille planlagte hjemmefødsler fra uplanlagte. Det er også vanskelig å få informasjon om utfall av fødsler som ble planlagt hjemme, men som ble overflyttet til sykehus i løpet av fødselsforløpet ettersom de blir registrert som sykehusfødsler. Island kom med i prosjektet fra 2010, de har omkring 2 % hjemmefødsler.

Det er opprettet et samarbeid mellom forskere i de fire landene. Formålet er å fremme forskning om hjemmefødsler i Skandinavia og å opprette en database over planlagte hjemmefødsler. Datainnsamlingen skjer nasjonalt, og startet i Norge og Sverige 1. januar 2008. Danmark kom i gang fra 2009. Island starter datainnsamling nå, og vil samle data både retro- og prospektivt. Dette prosjektet dreier seg om den norske delen av studien.

Det synes klart at kvinner som planlegger hjemmefødsel sjeldnere opplever operative forløsninger og andre inngrep i fødselsforløpet sammenliknet med lavrisikofødende som planlegger sykehusfødsel. Det er imidlertid uklart om planlagt hjemmefødsel kan føre til økt risiko for barnet, til det finnes det for få studier av god kvalitet. Med forbehold om at Medisinsk fødselsregister har en usystematisk registrering av planlagte hjemmefødsler, ser det ut til at utfallene hos de kvinnene som faktisk føder hjemme i Norge er gode. Vi mangler likevel kunnskap om utfallene ved fødsler der kvinnene blir overflyttet til sykehus i fødselsforløpet.

Formålet med denne studien er å registrere alle planlagte hjemmefødsler i Norge i tidsrommet 2008-2012 for å finne ut hvor mange som planlegger hjemmefødsel, hvor mange som blir overflyttet i fødselsforløpet og utfallene for mor og barn. Data vil bli lagt sammen med den svenske, danske og islandske databasen, og etter fem år vil vi ha data fra omkring 2500-3000 fødsler.

I 2010 har vi fortløpende registrert alle planlagte hjemmefødsler og data er lagt inn i SPSS, omkring 260 fødsler. Vi har deltatt i et nettverksmøte for prosjektet i København i juni. Det vil ikke komme noen publikasjoner før datainnsamlingen er ferdig

Orofaryngialt karsinom, kliniske og patobiologiske aspekter

Prosjektansvarlig: **Sonja Eriksson Steigen** (sonja.steigen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Orofaryngialt karsinom, kliniske og patobiologiske aspekter

Prosjektet fokuserer på kreft i munnhulen og enzymer som regulerer og eller endrer både tumorvevets og det omliggende bindevev sine egenskaper. Det kompliserte samspillet mellom kreftcellene og komponentene i bindevevet synes å være en forutsetning for spredning av kreftceller og avgjørende for en kreftsykdom sitt forløp.

Sammedrag av prosjektet:

Munnhulekreft rammer ca 30 personer i Nord-Norge hvert år. Omtrent halvparten av de som får diagnosen dør av sykdommen. Dødsårsaken er som regel ukontrollert spredning til det nære omliggende vev, ofte i kombinasjon med spredning til lunger eller lever. Prognosen har ikke endret seg vesentlig de siste 30-40 årene. Behandlingen er fortsatt kirurgi, kombinert med strålebehandling.

For å bedre behandlingseffekten er det viktig å finne frem til nye, alternative behandlingsformer. En forutsetning for å utvikle nye behandlingsformer for denne kreftformen er å øke kunnskapen om mekanismer og faktorer som er involvert i innvekst og spredning. Dette gjøres ved studier basert på vevsprøver fra pasienter, samt studier på cellelinjer og musemodeller.

Proteaser er enzymer som kan bryte ned proteiner til mindre komponenter som peptider eller aminosyrer. En av de viktige gruppene inne proteaser er matriks metalloproteinaser (MMPer). Disse har blant annet sin funksjon i å remodelle vevet som ligger rundt/i forkant av tumorcellene (ekstracellulære matriks) og også stimulere til nydanning av kar. I tillegg vet man at de har effekt på vekst, overlevelse, og forandring av kreftcellenes egenskaper. Det er kjent at mange kreftceller viser økt uttrykk av en eller flere typer MMPer, noe som kan være en medvirkende forklaring på deres evne til infiltrerende vekst. Hemmere av MMPer., såkalte TIMPer (tissue inhibitor of MMPs) kan være med å regulere en svulst sin evne til å invadere i det omliggende vev. I våre studier studeres både kreftcellene og bindevevet som omgir kreftcellene og samspillet mellom disse.

Resultater:

Ved å sprøyte kreftceller fra såkalte cellelinjer inn i tunge og under huden på mus (xenograft modell) har man studert hvordan cellene utvikler seg til kreftsvulster. Dette arbeidet har pågått de siste årene i den forskningsgruppen hvor det aktuelle prosjektet er tilknyttet og er med å danne grunnlag for det arbeidet som nå gjøres på humant materiale. Resultatene viser

at kreftcellene som sprøytes inn i tungen gir større svulster enn om man sprøyter de inn i huden, men selve mekanismene for dette er ukjent.

I arbeidet som ble publisert i 2010 viser man at antall lymfekar (små kar som ligger i bindevevet rundt svulstvevet og som tømmer lymfevæske til lymfeknuter) er høyere i svulster som vokser i tungen fremfor tilsvarende svulster som vokser i huden. Tilsvarende finner man også at det er økt antall blodkar rundt svulstene som vokser i huden i forhold til de som vokser i tungen. Dette antar man har innvirkning på spredning av kreftceller til lymfeknuter. Ondartede svulster i tungen har generelt mye dårligere prognose enn ondartede svulster i huden og spredning av svulstvevet er en av årsakene til dette.

MMPer i svulstvev og omliggende vev på humant materiale undersøkes nå med tanke på aktivitet. Ved en metode som heter in situ zymografi har vi kommet i gang med å undersøke aktiviteten av enkelte MMPer i begge disse områdene samtidig for å skaffe oss et bilde av om det er tumorcellene eller tumornært vev som kan være årsak til blant annet stimulering av nydanning av kar. Dette vil kunne belyse faktorer som også kan brukes til å bestemme aggressiviteten til sykdom i munnhulen. På sikt vil slik kunnskap kunne brukes til å bedre behandlingen av munnhulekreft ved å hemme tumorfremmende mekanismer.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Hadler-Olsen Elin, Wetting Hilde Ljones, Rikardsen Oddveig, Steigen Sonja E, Kanapathippillai Premasany, Grénman Reidar, Winberg Jan-Olof, Svineng Gunbjørg, Uhlin-Hansen Lars

Stromal impact on tumor growth and lymphangiogenesis in human carcinoma xenografts.

Virchows Arch 2010 Dec;457(6):677-92. Epub 2010 okt 3

PMID: 20890764

Angiogenic markers in non-small cell lung cancer: evaluation of clinical and prognostic impacts

Prosjektansvarlig: **Roy M. Bremnes** (roy_bremnes@yahoo.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Nydannelsen av blodkar viktig angrepspunkt ved lungekreft?

For at en svulst skal bli større en 2mm kan det se ut som nydannelse av blodkar (angiogenese) er nødvendig. Økt forståelse av mekanismene ved angiogenese er nødvendig for å optimalisere etablert og utprøvende behandling samt for å finne nye angrepspunkt.

Postdoktorstillingen er en del av et samarbeidsprosjekt mellom Kreftavdelingen og patologisk avdeling ved Universitetssykehuset Nord Norge og Nordlandssykehuset, Bodø, hvor man har gått sammen og blitt en tverrfaglig translasjonsforskningsgruppe innen lungekreft. Gruppen har vært ledet av prof. Roy Bremnes og prof. Lill-Tove Busund.

Postdoktorstipendet til Dønnem er en videreføring av arbeidet rundt betydningen av nydannelse av blodkar i tumor (angiogenese) ved lungekreft som han disputerte på i 2009. Til å begynne med har vi i hovedsak sett på prognostisk betydning av sentrale angiogenesemarkører på proteinnivå. Vi har funnet at kombinasjoner av disse proteinuttrykkene gir mer informasjonen samlet en hver enkelt for seg. Dette funnet er publisert i *Annals of Oncology*.

I tillegg har man sett på betydningen av interaksjon mellom immunologiske mekanismer og angiogenese i svulstvev, hvor funnene som er publisert i *Cancer* kan indikere at en kombinasjonsbehandling med medikamenter som hemmer ny blodkardannelse og stimulering av eget immunforsvar kan være interessant å prøve ut.

Videre har man sett på betydningen av såkalt Notch signalveier i lungekreft. Tidligere mer basale studier har vist at denne signalveien også kan være med på å regulere blodkardannelsen i tumor. Vi har vært de første til å se på den prognostiske betydningen av denne signalveien i et større lungekreftmateriale og funnene er publisert i *Cancer*.

Høsten 2010 har post.dok brukt mest tid på å se på betydningen av mikroRNA – små fragmenter som påvirker omdannelsen av genskvenser til protein – ved lungekreft. Også her er det potensielt terapeutiske implikasjoner. Blant annet har man funnet at uttrykket av et mikroRNA (miR-126) kan si noe om prognose i klinisk viktige subgrupper, blant annet hvordan det går med de med spredning til lymfeknuter. miR-126 er også assosiert med angiogenese. Det er skrevet to artikler på dette som er publisert jan 2011 og disse er derfor ikke med på listen nedenfor.

Det har vært et spennende forskningsår på dette prosjektet og med nye ideer, basert blant annet på egne funn, blir det interessant å få fortsette å forske på feltet. Målet er fortsatt å øke

forståelsen av lungekreftutviklingen for å kunne optimalisere etablert behandling og for å finne potensielt nye angrepspunkt.

8 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Donnem T, Al-Saad S, Al-Shibli K, Busund L-T, Bremnes R M
Co-expression of PDGF-B and VEGFR-3 strongly correlates with lymph node metastasis and poor survival in non-small-cell lung cancer.
Ann Oncol 2010 Feb;21(2):223-31. Epub 2009 jul 23
PMID: 19628565

Donnem Tom, Andersen Sigve, Al-Shibli Khalid, Al-Saad Samer, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Prognostic impact of Notch ligands and receptors in nonsmall cell lung cancer: Coexpression of Notch-1 and vascular endothelial growth factor-A predicts poor survival.
Cancer 2010 Dec;116(24):5676-85. Epub 2010 aug 24
PMID: 20737536

Donnem Tom, Al-Shibli Khalid, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Combination of low vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)/VEGF receptor 2 expression and high lymphocyte infiltration is a strong and independent favorable prognostic factor in patients with nonsmall cell lung cancer.
Cancer 2010 Sep;116(18):4318-25.
PMID: 20549821

Kilvaer Thomas K, Valkov Andrej, Sorbye Sveinung, Smeland Eivind, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove, Donnem Tom
Profiling of VEGFs and VEGFRs as prognostic factors in soft tissue sarcoma: VEGFR-3 is an independent predictor of poor prognosis.
PLoS One 2010;5(12):e15368. Epub 2010 des 14
PMID: 21179485

Andersen Sigve, Eilertsen Marte, Donnem Tom, Al-Shibli Khalid, Al-Saad Samer, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Diverging prognostic impacts of hypoxic markers according to NSCLC histology.
Lung Cancer 2010 Nov. Epub 2010 nov 12
PMID: 21075472

Bremnes Roy M, Al-Shibli Khalid, Donnem Tom, Sirera Rafael, Al-Saad Samer, Andersen Sigve, Stenvold Helge, Camps Carlos, Busund Lill-Tove
The Role of Tumor-Infiltrating Immune Cells and Chronic Inflammation at the Tumor Site on Cancer Development, Progression, and Prognosis: Emphasis on Non-small Cell Lung Cancer.
J Thorac Oncol 2010 Dec. Epub 2010 des 17
PMID: 21173711

Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Donnem Tom, Andersen Sigve, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove

Clinical significance of epidermal growth factor receptors in non-small cell lung cancer and a prognostic role for HER2 gene copy number in female patients.

J Thorac Oncol 2010 Oct;5(10):1536-43.

PMID: 20802349

Al-Shibli Khalid, Al-Saad Samer, Andersen Sigve, Donnem Tom, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove

The prognostic value of intraepithelial and stromal CD3-, CD117- and CD138-positive cells in non-small cell lung carcinoma.

APMIS 2010 May;118(5):371-82.

PMID: 20477813

Miljøgifter og svangerskapsutfall i Nord-Norge. Etablering og oppfølging av en kohorte.

Prosjektansvarlig: **Jon Øyvind Odland** (jon.oyvind.odland@ism.uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Miljøgifter og svangerskapsutfall i Nord-Norge.

Miljøgifter er kjemiske forbindelser som er giftige for miljøet, lite nedbrytbart, hoper seg opp i levende organismer og kan ha alvorlige langtidsvirkninger for mennesker. De mest sårbare grupper er foster, spedbarn, barn og kvinner i fertil alder. Giftstoffene påvirker arvematerialet, passerer lett over morkakebarrieren og utskilles også i morsmelk og etter hvert blir maten den viktigste kilden. Nivåene i mors blod og i brystmelk gir indikasjoner på den risiko vi utsetter barn for.

Prosjektet med fokus på kvinner og barns helse, omfatter mor/ barn- par fra Nord-Norge med oppfølging gjennom svangerskap, fødsel og ammeperiode. Hensikten er å kartlegge omfanget av miljøgifter, undersøke helserisiko og spesielt se hva som tilføres via kosthold og morsmelk. Prosjektet skal lage grunnlag for retningslinjer i forebyggende helsearbeid, spesielt kostholdsråd for gravide og fertile kvinner og skal gi grunnlag for oppfølgingsstudier av barnas utvikling.

Gravide kvinner er rekruttert fra 2007 til 2009 med tre innsamlingsperioder: Oppstart i svangerskapet, rundt fødsel og 6 uker etter fødselen. Totalt er 515 kvinner inkludert ved oppstart i svangerskapet, om lag 90 % har deltatt ved fødsel og 76 % ved kontroll 6 uker etter fødselen. Vi har bygget opp en unik mor og barn kohort med biologisk materiale (blod-/urinprøve mor, hårprøve mor, navlestrengsblod, mekonium, blodprøve barnet, morsmelk) som basis for analyser i nær framtid og for senere år. Alt materiale lagres i BIOBANK ved UiT.

Prosjektet er godt i gang med kjemiske analyser av miljøgifter og tilsvarende bearbeidelse for publisering. Første artikkel er publisert der konsentrasjoner av fettløselige, organiske miljøgifter som PCB og pesticider er målt gjennom svangerskapet, fødsel og barselperioden i et utvalg på 50 kvinner. Hensikten var å se om der var forskjell på nivåer av lipider og miljøgifter mellom disse tidsperiodene. Konsentrasjonen av både lipider og miljøgifter økte mot fødselen og var lavest 6 uker etter fødselen. Etter lipid-justering av miljøgiftene, var forskjell mellom de tre ulike tidsperiodene mindre synlig eller ikke tilstede. Resultatet synliggjør at fettløselige miljøgifter (våt vekt) endres i takt med de fysiologiske endringer i lipidprofilen gjennom svangerskapet. Miljøgifter blir i mange studier assosiert med diabetes type 2 og metabolsk syndrom med dertil uklare årsaksforhold. Våre funn viser at organiske miljøgifter kan fremstå som biomarkører av lipidemia i stede for en årsaksforklaring til diabetes. Undersøkelsen demonstrerer som i andre studier, at alder og paritet er en viktig prediktor for nivåer av miljøgifter. Studien gir også en pekepinne på skiftninger i

risikoforløpet gjennom svangerskapet og barselperioden og tilsier at tidspunkt rundt fødsel og tidlig barselperiode vil være optimal for prøvetaking.

Publisering 2010:

Solrunn Hansen, Evert Nieboer, Jon Øyvind Odland, Tom Wilsgaard, Anna Sofia Veyhe and Torkjel M. Sandanger: Levels of organochlorines and lipids across pregnancy, delivery and postpartum periods in women from Northern Norway. J Environ Monit. 2010 Nov; 12(11):2128-37.

For ytterligere informasjon, vises det til prosjektets rapportering for 2009 samt vår nettside: <http://uit.no/med-nord/misa>

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Hansen Solrunn, Nieboer Evert, Odland Jon Øyvind, Wilsgaard Tom, Veyhe Anna Sofia, Sandanger Torkjel M

Levels of organochlorines and lipids across pregnancy, delivery and postpartum periods in women from Northern Norway.

J Environ Monit 2010 Nov;12(11):2128-37. Epub 2010 sep 28

PMID: 20877852

Cardiac function and upper body blood flow in normal and growth restricted fetuses and neonates: An observational study

Prosjektansvarlig: **Ganesh Acharya** (ganesh.acharya@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Hjertefunksjon hos normale og veksthemmede fostre

Vi vil i denne oppfølgingsstudien av gravide bruke nye ultralydmetoder for å undersøke fosterhjerter langsgående gjennom graviditeten. Ved hjelp av studien vil vi lage referanseverdier for flere hjertefunksjonsparametere for fostre og vi vil kunne vurdere om disse parametere blir påvirket hos fostre med veksthemming.

Ultralydundersøkelse av fosterhertet er en både risiko- og smertefri metode for å vurdere fosterhertes funksjon. I tidligere studier er det vist at morkakesvikt kan påvirke fosterhertes pumpefunksjon. Ny teknologi innen ultralyd har gjort det mulig å måle nye hjertefunksjonsparametere, og vi ønsker derfor å se hvordan disse endrer gjennom svangerskapet hos friske fostre og hos fostre som er veksthemmet.

Vevsdoppler er en relativt ny metode innen ultralyd som anvendes ved hjerteundersøkelser av både voksne og barn, og som vi nå ønsker å vurdere hos fostre. Ved hjelp av ultralyd måles bevegelse i hjertemuskelen over flere hjerteslag. Ut fra disse målingene kan hastigheten av bevegelsen i hjertemuskelen analyseres og mål for hjertes pumpefunksjon kalkuleres. Andre målinger av hjertes pumpefunksjon, så som distribusjon av minuttvolum til morkaken og foster vil også bli målt for å kunne sammenligne verdien av de forskjellige parametrene. Fosterhertet vil bli undersøkt cirka hver fjerde uke fra svangerskapsuke 20-24 til termin. Data fra studien vil danne grunnlag for referanseverdier, og vi vil kunne vurdere hvordan disse hjertefunksjonsparametere blir påvirket hos fostre med veksthemming.

Dr Norbert Szunyogh fra Slovakia er ansatt i 100 % stilling som post-docstipendiat (hans doktorgrad fra Slovakia er nå godkjent fra NOKUT) i prosjektet fra 1. januar 2010. Han har brukt de første par månedene på å lære metodologi og bli kjent med utstyret. Fram til nå er omkring 50 gravide kvinner inkludert og undersøkte i studien. Den siste tiden har han begynt å gjøre målinger på lagrede ultralydundersøkelser og legge data inn i database. Progresjonen i prosjektet har vært tilfredsstillende og vi forventer at samling av data fra normale svangerskap vil bli ferdig i løpet av 2011. Da vil man kunne gå videre med analyse og publisering.

Betydningen av komplementsystemet ved gram-negativ sepsis i en human fullblodsmodell

Prosjektansvarlig: **Ole-Lars Brekke** (Ole.Lars.Brekke@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Betydningen av komplementsystemet for Gram-negativ sepsis i humant fullblod

Sepsis (blodforgiftning) med Gram-negative bakterier er fortsatt en alvorlig tilstand med betydelig dødelighet. Komplementsystemet deltar i forsvaret mot bakterieinfeksjoner, men overaktivering av komplementsystemet ved sepsis er assosiert med dødelig utgang. Betydningen av komplementsystemet ved Gram-negativ sepsis i humant fullblod undersøkes

Vi har utviklet en egen human in vitro modell for sepsis der vi tilsetter bakterier til humant fullblod antikoagulert med trombin-hemmeren Lepirudin – som i motsetning til antikoagulantene EDTA, citrat og heparin, ikke påvirker komplementsystemet. Se evt. den originale fullblodsmodellen for blodforgiftning som ble publisert i tidsskriftet "Blood" i 2002. Ved å bruke en rekke ulike spesifikke hemmere av komplementsystemet (C3 convertase hemmeren compstatin, C5a receptor antagonist, C3a receptor antagonist, C5a antistoff, monoklonale antistoff for å hemme klassisk, MBL og alternativ vei) undersøkes betydningen av C5a, opsonisering av bakterien med komplement og hemming av ulike aktiveringsveier (klassisk, alternativ og lektin) på E. coli-indusert inflammasjon i humant blod.

Progresjonen i prosjektet følges. En artikkel er trykket i 2010 pluss én annen artikkel, tre er submittert og to arbeid til er i manuskript. Flere abstracts er publisert på nasjonale og internasjonale kongresser. Spesifikk hemming av TNF-alpha har ingen effekt på E. coli-indusert cytokinsyntese i fullblod (publisert 2010). Ett arbeid undersøker bindingen av E. coli og Neisseria meningitidis til komplement-reseptor 1 på røde blodlegemer, og betydningen for fagocytose i granulocytter og monocytter i humant fullblod (submittert til J. Leukocyte Biology). Vi har også funnet at E. coli-indusert aktivering av koagulasjonen målt som uttrykk av "Tissue factor" på monocytter i humant fullblod hemmes over 90% vha. av kombinert komplement- og anti-CD14 hemming (arbeid submittert). "Toll-like receptor-4" ko-reseptoren MD2 er viktig for LPS-indusert cytokin-syntese, men er ikke involvert i E. coli-indusert cytokin-syntese i motsetning til CD14 (arbeid submittert). Dette er et viktig funn for hvordan vi kan hemme den E. coli-induserte betennelsesreaksjonen i humant fullblod. CD14 hemming opphever LPS- og E. coli-indusert ned-regulering av mRNA for de to C5a reseptorene i humant blod (i manuskript). Som konklusjon har komplement-systemet stor betydning for den initiale betennelsesreaksjonen og forsvaret mot bakterier i humant fullblod. Funnene har allerede gitt grunnlag for nye sepsis-studier i dyremodeller og kan forhåpentligvis gi grunnlag for nye metoder for å hemme betennelsesreaksjonen ved blodforgiftning (sepsis) hos mennesker.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Barratt-Due Andreas, Thorgersen Ebbe Billmann, Lindstad Julie K, Pharo Anne, Brekke Ole-Lars, Christiansen Dorte, Lambris John D, Mollnes Tom Eirik

Selective inhibition of TNF-alpha or IL-1 beta does not affect E. coli-induced inflammation in human whole blood.

Mol Immunol 2010 May;47(9):1774-82. Epub 2010 mar 23

PMID: 20334922

Connexin 43 og det iskemiske hjerte

Prosjektansvarlig: **Kirsti Ytrehus** (kirsti.ytrehus@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Connexin 43 og det iskemiske hjerte

I prosjektet studeres ischemi og infarkt med spesiell vekt på hvilken rolle koblingsproteinet connexin43, dannelse av hemikanalern i cellemembranen og endogen H₂S spiller.

Hjertemuskel er et funksjonelt syncytium med spesialiserte celle til celle kontaktområder (gap junction) som består av connexiner i koblede halvkanaler. Hydrogen sulfid er et produkt av metabolisme av svovelholdige aminosyrer. Vi har tidligere vist at hydrogen sulfid har cardioprotektive egenskaper gjennom å beskytte mitokondrier (Johansen et al. 2006, Basic Res Cardiol). Vi har også påvist connexin43 i mitokondriene og våre studier tyder på at connexin43 i mitokondriene spiller en nøkkelrolle ved beskyttelse mot ischemi. Disse resultatene ble publisert i 2010 (Johansen et al. 2010 Acta Physiol).

Connexin 43 kan danne halvkanaler og helkanaler (gap junction). Vi har vist at disse to typene av kanaler reagerer ulikt på ischemi. Gap junction lukker seg raskt etter ischemi (minutter), mens halvkanalene åpner seg langsomt (etter 1-3 timer). Studien vår viser en klar sammenheng mellom celledød og åpning av halvkanaler. Videre har vi studert hvordan mengde og funksjon av connexin43 endrer seg ved langvarig iskemi. Disse resultatene ble skrevet sammen høsten 2010 og ble sendt inn til tidsskriftet Cellular Physiology and Biochemistry januar 2011.

I tillegg har vi påvist et beslektet protein i mitokondriene. Dette er pannexin. Vi arbeider nå med å avdekke hvilken eventuell rolle pannexin spiller ved ischemi. Vi har i 2010 prøvd ut nye metoder for å kartlegge og måle nivåer av dette proteinet både i normalt vev og i iskemisk vev. Resultatene er lovende og vi regner med å få disse resultatene publisert i 2011.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Johansen D, Sanden E, Hagve M, Chu X, Sundset R, Ytrehus K
Heptanol triggers cardioprotection via mitochondrial mechanisms and mitochondrial potassium channel opening in rat hearts.

Acta Physiol (Oxf) 2010 Nov. Epub 2010 nov 12

PMID: 21070611

Identification of host and microbe determinants for Staphylococcus aureus colonisation of healthy individuals - targets for intervention

Prosjektansvarlig: **Johanna Ericson Sollid** (johanna.e.sollid@fagmed.uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Identification of host and microbe determinants for Staphylococcus aureus coloni

Antimicrobial resistance enforces development of alternative prevention and treatment strategies of serious S. aureus infections. S. aureus nasal carriage is a major risk factor for infection in connection to hospitalisation and surgery. The search for determinants that promote S. aureus colonisation can provide us with novel means for targeted intervention and treatment. The project aims to provide knowledge about host-bacteria-environment interactions.

A population based approach was considered suitable to find the most successful clones of S. aureus in a healthy population. Almost 2,500 S. aureus were isolated. The genetic relationship between isolates was determined by single gene comparisons (spa-typing) of all isolates and the population structure was confirmed by multi locus sequence typing (MLST = seven gene comparisons) on selected isolates. More than 60 % of the isolates belonged to one of the three clonal complexes comprised of related spa-types. Each complex is dominated by a single spa-type; i.e. t084, t012 and t065. In this study, spa-type t084 was more frequent among male than female nasal carriers, whereas spa-type t012 was more frequent among female than male nasal carriers. spa-type t012 was more frequent among nasal carriers aged 30-52 years than among older carriers, whereas spa-type t084 was more common among the older nasal carriers.

In order to reveal putative advantageous features for nasal colonisation twenty isolates were selected for comparative genomics, i.e. 11 defined as successful and 9 defined as rare types. By assessing the presence or absence of identified S. aureus genes in the genomes of each isolate it would be possible to find traits that promote colonisation of healthy individuals. The isolates were analysed by a specifically designed S. aureus microarray based upon 4,587 probes from 7 genomes and 1 plasmid. The experimental work has been finalised and computer analyses are in progress. All candidate genes will be further investigated by expression and/or functional studies.

This project is performed in collaboration with Helse Nord financed PhD-student Karina Olsen ("Lifestyle, metabolic and hormonal host susceptibility factors to Staphylococcus aureus colonization" project id SFP920-10) and PhD-student Kjersti Danielsen ("Atopic dermatitis and Psoriasis in relation to Metabolic Profile and Carriage of Staphylococcus Aureus- the Tromsø Staph and Skin Study" project id SFP870-09).

Kronisk postoperativ smerte

Prosjektansvarlig: **Audun Stubhaug** (aslak.johansen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Kronisk smerte etter operasjon: Forekomst og risikofaktorer

Langvarige smerter forekommer hos 10-20% etter vanlige operasjoner. Årsakene er ufullstendig forstått. Formålet med denne studien er å beskrive forekomst av- og risikofaktorer for langvarige smerter og sanseforstyrrelser etter operasjoner.

Alle deltakere i befolkningsstudien Tromsø 6 (2007-2008) besvarte spørsmål om operasjoner og kroniske smerter, og smertefølsomhet ble testet med standardiserte tester (kulde-test, varmetest og trykk-test). 12 984 personer, 30-87 år, 53,4% kvinner besvarte spørreskjemaet.

2316 personer (17,8%) hadde gjennomgått operasjon 3-36 mndr tidligere. De fylte ut et mer detaljert skjema om smerter og sanseforstyrrelser rundt operasjonssåret.

40,4% av de opererte rapporterte smerte rundt operasjonsstedet. De operasjoner som hadde størst risiko for langvarige smerter var: Skulder/overarm (74,5%, 108/145), rygg (73,9%, 65/88), lunger (66,7%, 8/12), kne/legg (63,7%, 179/281), Hånd (58,8%, 90/153), hofte/lår (58,3%, 74/127) og ankel/fot (58,7%, 84/143). De som rapporterte nedsatt følsomhet rundt såret (18,3%) hadde 3 ganger økt risiko for langvarige smerter, mens de som rapporterte overfølsomhet (12,8%) hadde mer enn 6 ganger økt risiko for smerte.

I 2010 har 120 av deltakerne vært til undersøkelse ved Universitetssykehuset Nord-Norge for kartlegging av mulige risikofaktorer, smerter, generell smertefølsomhet og detaljert undersøkelse av sanseforandringer rundt operasjonssåret. Alle hadde gjennomgått operasjoner de siste 3 år. Halvparten av disse deltakerne hadde smerter etter operasjonen mens den andre halvparten var smertefri. Dette arbeidet har blitt gjort ved forskningsposten, Universitetet i Nord-Norge. Så langt viser ser funnene ut til å bekrefte hypotesen om at nerveskader forekommer etter mange operasjoner, men at dette i seg selv ikke trenger å føre til langvarige smerter. Det arbeides nå med videre analyser av de innsamlede opplysningene og med publikasjon av resultatene. Arbeidet vil bli slutført i 2011/2012.

Strålebehandling av analcancer; Behandlingsresultater og sen-effekter i en nasjonal multisenterstudie

Prosjektansvarlig: **Lise Balteskard** (lise.balteskard@skde.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Strålebehandling av analcancer; Behandlingsresultater og sen-effekter i en nasjo

Analcancer behandles med kombinasjon av strålebehandling og cellegift. Men det er mange ubesvarte spørsmål ved behandlingen og det finnes ingen internasjonal gullstandard. Det er vanskelig å lage gode studier fordi det er en sjelden kreftform. I dette prosjektet har vi samlet resultat av alle pasienter behandlet for analkreft i Norge fra 2000-07.

Pasienter med analkreft der målet er helbredelse, behandles ved landets fem universitetsklinikker. Det er foretatt en komplett nasjonal registrering for perioden 2000 til 2007 av disse pasientene. Dette er et relativt unikt materiale med 328 inkluderte pasienter. Resultatene er analyserte og skal snart sendes inn for publisering og det er derfor vanskelig å presentere data i forkant av publisering. Generelt kan det sies at de norske resultatene avviker lite fra de store internasjonale studiene.

For å kartlegge sen-effekter hos de som har fått langvarig strålebehandling mot bekkenregionen, har vi innhentet opplysninger fra 132 pasienter som samtykket til å delta. Det var 205 pasienter som var aktuell for deltagelse. Det gav oss en svarprosent på 65 %. Opplysningene er hentet inn ved hjelp av internasjonale standardiserte spørreskjemaer og telefonintervju. Vi har gjort tilsvarende kartlegging av en potensiell normalbefolkning trukket fra Folkeregisteret, for å kunne sammenligne livskvalitet og funksjonsnedsettelse forårsaket av et livsløp uten strålebehandling. Vi erfarte at det var vanskelig å rekruttere friske kontrollpersoner til en såpass omfattende kartlegging av funksjoner knyttet til bekkenet. Spesielt var det vanskelig å få tilstrekkelig antall personer over 80 år til å delta. Vi har imidlertid nådd målet med å inkludere dobbelt så mange friske kontrollpersoner som pasienter. Arbeidet med å analysere disse dataene er ennå ikke påbegynt. Generelt kan det sies at telefonintervjuene med pasientene gav mye verdifull informasjon. Det umiddelbare inntrykket var at de fleste er takknemlig for at de har overlevd en alvorlig kreftsykdom, men at de har mange plager som påvirker livet deres i stor grad.

Kroppens evne til å omsette cellegift er genetisk styrt. Individets genetiske kode kan derfor være bestemmende for effekt av behandling, men også grad av uønskede sen-effekter. Vi har samlet spyttprøver inneholdende DNA fra de 132 pasientene som nå analyseres på Haukeland ved professor Olav Dahl. Kunnskap om den genetiske koden for hvordan cellegift omsettes i kroppen skal sammenstilles med resultater av behandling og sen-effekter. Den langsiktige målsetningen er kunne tilpasse behandlingen til hver pasient.

Tidsplanen følges slik den er skissert i prosjektbeskrivelsen. Resultater fra den nasjonale behandlingsregistreringen skal presenteres muntlig for den Nordiske Analcancergruppen 8. mars i København. De nødvendige kurs for doktorgradsarbeidet er stort sett tatt og det er investert mye i å opparbeide statistisk kompetanse. For å optimalisere kunnskap på feltet livskvalitet og sen-effekter av behandling, skal vi delta på kongressen PREVENT 2011 (Prediction, Recognition, Evaluation and Eradication of Normal Tissue effects) som arrangeres av den europeiske organisasjonen for strålebehandling i Brussel medio mars. Til neste år har vi som målsetting å kunne delta med egne resultater.

Human Liver Regeneration

Prosjektansvarlig: **Arthur Revhaug** (arthur.revhaug@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Genekspresjonsprofiler i regenererende lever

Studien går ut på å undersøke hvilke genetiske styringsmekanismer som kontrollerer regenerasjon av leveren hos mennesker.

En ønsker i denne studien å undersøke hvilke mekanismer i arvestoffet som styrer regenerasjonen av lever etter at deler av organet fjernes kirurgisk. Videre ønsker vi å se hvordan forbehandling av pasientene med cellgift påvirker denne prosessen. Vi ønsker å se på disse mekanismene over tid ved å ta vevsprøver umiddelbart etter operasjonen, og etter en, fire og åtte uker og samtidig undersøke hvordan leveren vokser ut vha CT undersøkelser og andre funksjonsundersøkelser.

Følgende pasienter inkluderes: alle som skal inn til minst 50% reseksjon og som ikke har ascites, cirrhose, generell blødningstendens, leverhemangiom, eller alvorlig hjertesvikt. Pasientene innlegges dagen før til CT lever og blodprøver (INR, Hb, Trc, forlik, Na, K, ASAT, ALAT, GT, Bilirubin). Under leverreseksjonene, taes to små biopsier fra den friske siden, og det måles trykk og blodføring i portvenen. Pasientene drar hjem på vanlig måte etter opr. De blir innkalt pånytt til en CT lever, blodprøver og perkutan leverbiopsi etter 1, 4 og 8 uker.

Biopsiene går til analyse på universitetet i Tromsø. Som formålet tilsier, får vi en oversikt over hva som foregår i omsetningen og uttrykket av arvestoffet i levercellen i gjenværende levervev etter en reseksjon. Vi får samtidig en oversikt over hvordan dette gjenspeiler seg i blodprøvene og hvordan leveren vokser ut bedømt med CT. Denne type studie er ikke hittil gjennomført på mennesker.

Prosjektet gjennomføres i samarbeid med sykehus utenfor Helse Nord (Oslo, Stckholm).

New strategies in the biological therapy of inflammatory bowel disease based on individual immunophenotypes

Prosjektansvarlig: **Jon Florholmen** (jon.florholmen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Biologisk behandling av inflammatorisk tarmsykdom

Studien ser på immunologiske mekanismer ved inflammatorisk tarmsykdom relatert til biologisk behandling. Dette koster 500 mill kr årlig i Norge, det er lite kunnskap særlig om langtidsbehandling. Vi beskriver mekanismene bak IBD, og ser på biomarkører som predikerer behandlingseffekt

Immunofenotyper ved inflammatorisk tarmsykdom

I 2009-10 samlet vi inn et ubehandlet IBD materiale for hhv Crohns og ulcerøs kolitt på 32 og 90 pasienter. Et unikt materiale som muliggjør kartlegging av cytokinprofilen i tarmslimhinne upåvirket av medikamenter. Vi har sett på ulike T-celle-mediatorer, funnet at TH17 pathway er aktivert ved begge former for IBD og at TH17 og TH1 korrelerer. Cytokinene IL17 og IL23 er også sterkt korrelert til betennelsesgrad. Ferdig manuskript er innsendt Cytokine 2010.

Prediktorer på behandlingseffekt

Vi har også et materiale på 32 Crohns og 61 UC før og etter biologisk behandling. Vi vil identifisere mukosale immunomarkører som kan predikere effekt av biologisk behandling ved IBD. Vi har så langt funnet at IL17 faller signifikant etter biologisk behandling. Høyt IL17 nivå før behandling i tarmslimhinne hos UC pasienter predikerer remisjon. Funnet er originalt og er presentert som abstract på den internasjonale kongressen New Advances in IBD, Miami, desember 2010 og skal presenteres på European Crohns and Colitis Organization (ECCO) i Dublin i februar 2011. Tilsvarende analyse planlegges gjort på Crohnmaterialet og manuskripter ferdigstilt i la 2011.

Prediktorer for langtidsbehandling

I dag vet man ikke hvem som trenger langtidsbehandling og hvem som kan seponere. Dette er viktig å få avklart både av faglige og økonomiske grunner. I Tromsømodellen, som er unik internasjonalt sett- har man et design som kan avklare dette. Ved oppnådd remisjon seponeres biologisk behandling og pasientene observeres videre. Enkelte kan da gå år før ny behandling er nødvendig, andre får raskt tilbakefall og trenger lengre vedlikeholdsbehandling. Spørsmålet er: kan vi forutsi hvem som trenger langtidsbehandling?

Vi har nå 57 UC pasienter og 25 Crohnpasienter med oppnådd remisjon på biologisk behandling. Disse observeres til evt residiv. Dette gir oss muligheten til å se på immunprofil i tarmslimhinne i antatt remisjon som kan predikere tidlig residiv. Vi har funnet at vedvarende

forhøyet TNF-alfa nivå i tarmslimhinne hos pasienter med Crohn som er i antatt remisjon ser ut til å predikere tidlig residiv av sykdom; pasienter med forhøyet TNF-alfa etter behandling hadde en median tid til residiv på 12 uker mot 36 uker for de med lave verdier. For UC viser tilsvarende analyse at normalisering av TNF-alfa predikerer langtidsremisjon. Tilsvarende analyser skal gjøres på øvrige T-cellemediatorer hos både Crohns og ulcerøs kolitt. Ved å kartlegge cytokinprofilen antar vi på sikt å kunne individualisere biologisk behandling av IBD pasienter.

Prosjektet har hatt god progresjon, selv om kandidaten hadde foreldrepermisjon i tidsrommet 24.02.10-30.10.10. Samlet vil dette utgjøre grunnlaget for doktorgradsarbeidet til Renathe Rismo for tidsrommet 2009-2012, med følgende publikasjoner:

- 1) TH1 and TH17 interactions in untreated inflamed mucosa of inflammatory bowel diseases, and their potential to mediate the inflammation (innsendt Cytokine 2010)
- 2) Pretreatment mucosal immunophenotypes indicating clinical outcome after anti-TNF treatment in Crohn's disease (2011)
- 3) Intestinal immunophenotypes in patients with Crohn's disease treated to remission by anti-TNF and the prediction of long-term clinical outcome (2012)
- 4) Colorectal immunophenotypes in patients with ulcerative colitis treated with anti-TNF therapy to remission, and the prediction of long-term clinical outcome (2012)

Når redselen tar overhånd - En studie om fødselsangst, livshendelser og fødselsforløp

Prosjektansvarlig: **Pål Øian** (Pal.Oian@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Når redselen tar overhånd - En studie om fødselsangst, livshendelser og føds...

Sammendrag av oppnådde resultater

Vi har samlet inn 2429 spørreskjemaer fra 5 steder i Norge. Målet var 2500. Vi har publisert første artikkel på materialet som ser på overgrep i barndom og fødselsangst en av delmålene av studien. Hovedmålet var å se på sammenhengen mellom fødselsangst og keisersnitt. Materialet i Norge er for lite for det, men den Norske studien har blitt del av en Europeisk studie og sammen med data fra de andre 5 land kan hovedmålet undersøkes nå. De andre land har vært litt tregere i å samle data så deres data er klar til analyse sammen med det norske fra slutten av mars. Stipendiaten Mirjam Lukasse disputerer 18.mars og har fått postdoc midler som gjør at hun forsetter med analyser og publisering på data-settet samlet.

Konsekvenser for helsetjenesten

Studiene utført på innsamlet data vil øke innsikten i risikofaktorer for fødselsangst og om vold mot kvinner (opplevd som barn eller voksen eller begge deler) har effekt på fødsel.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Lukasse Mirjam, Vangen Siri, Øian Pål, Kumle Merethe, Ryding Elsa Lena, Schei Berit,
PubMed.ItemsChoiceType2[]
Childhood abuse and fear of childbirth--a population-based study.
Birth 2010 Dec;37(4):267-74.
PMID: 21083717

Postoperativ insulinresistens - relasjoner til inflammasjon og immunmodulering

Prosjektansvarlig: **Øivind Irtun** (oivind.irtun@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Postoperativ insulinresistens - relasjon til inflammasjon og immunmodulering.

Større kirurgiske inngrep fører til akutt postoperativ insulinresistens og hyperglykemi. Hos kirurgiske intensivpasienter korrelerer dette med økt morbiditet og mortalitet. I prosjektet studerer vi sammenhengen mellom kirurgiutløst lokal inflammasjon i insulinsensitive vev og utvikling av postoperativ insulinresistens.

Vi har utviklet en stordyrmodell på anesteserte griser med stor buk kirurgi, hyperinsulinemisk euglykemisk stepclamping og ¹³C-tracerglukose, kombinert med biopsiering av muskel, lever og fett for analyse av inflammasjonsmarkører og en evt link til inhibering i insulin-signalveien (rtPCT/Western blot/Multiplex bead array). I den første artikkelen er denne modellen, som tidligere ikke er publisert på griser, publisert. Vi holder nå på med disse kompliserte og tidskrevende analysene for videre tilnærming til vår hypotese.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Gjessing Petter Fosse, Fuskevåg Ole-Martin, Hagve Martin, Revhaug Arthur, Irtun Øivind
Hyperinsulinemic euglycemic step clamping with tracer glucose infusion and labeled glucose infusate for assessment of acute insulin resistance in pigs.

Am J Physiol Endocrinol Metab 2010 Jun;298(6):E1305-12. Epub 2010 apr 6

PMID: 20371732

Fruktose malabsorpsjon og irritabel tarm syndrom i Nord Norege (FINN)

Prosjektansvarlig: **Jon Florholmen** (jon.florholmen@unn.no), Helgelandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Fruktose malabsorpsjon og irritabel tarm syndrom i Nord Norge (FINN)

FINN er en randomisert klin. studie, multisenterdesign som for tiden involverer sykehusene UNN (Tromsø), NLSH (Bodø) og RANA. Prosjektet er fremdeles i pasientrekrutteringsfase som forventes avsluttet senest ultimo juni 2011.

Studien startet opp registreringsfase i Rana 2.halvår i 2008. I 2009 er UNN og NLSH kommet med. Planlagt pasienttall var 400 ved oppstart studie men er i 2010 redusert til minimum 200. Dette skyldes langsommere pasientrekruttering enn forventet. Den statistiske styrken i studien er fortsatt høy etter nye beregninger av "power" basert på foreløpige resultat. Endepunkter er effekt av fruktoseredusert kost på irritabel tarm plager, prevalens av fruktose malabsorpsjon (FM) samt vurdere ulike diagnostiske kriterier for diagnose FM. En har som delmål å estimere spesifisitet, sensitivitet samt negativ og positiv prediktiv verdi ved bruk av 50 g fruktose ved pustetest, validere SGA (velværeopplevelse spes. m.h.t ITS plager) som hovedmål for subj. reduksjon av ITS plager, undersøke polymorfisme i Glut5 transporter genet hos ITS pas samt dennes relasjon til klin.symptom og diagnosekriterier. Dessuten å undersøke cytokinfrigjøring lokalt i tykktarm hos ITS pas. kontra "non-ITS" populasjon samt estimere prevalens av pos. fruktose pustetest i en populasjon av "non-ITS" pasienter. Protokoll er i 2009 utvidet på fagfelt immunologi. Registreringsarbeidet i studien er omfattende men kommet godt i gang. Ved utgang desember 2010 er 160 pas. randomisert. I arbeidet med å "vaske" pasienter for klargjøring til randomisering er ca. 140 ekskludert. En har 13 drop-outs men de fleste er tidlig drop-out som er erstattet med annen pas. Registreringsfasen i studien er således forsinket ut fra opprinnelige planer men dette skyldes i hovedsak at en har underestimert arbeidsmengden per randomisering samt utvidet protokoll. Dessuten går pasientrekruttering langsommere en planlagt og som nevnt tidligere er planlagt antall pasienter redusert til minimum 200. Planen er fortsatt at registreringsfasen vil være avsluttet juni 2011. Første publikasjon vil kunne foreligge sent 2011 eller tidlig 2012. (The contribution of fructose malabsorption in irritable bowel syndrome and the effect of fructose-reduced diet)

Oppsummert er prosjektet på skinner og i god bevegelse selv om tempo er lavere enn tidligere estimert. Interimsanalyser tyder mot klart gunstig effekt av fruktoseredusert kosthold i denne pasientgruppen, noe som er svært oppmuntrende. De foreløpige resultat tyder også på at bruk av gasskromatografi i diagnostikk, slik praksis er nå, bør revurderes da antall falske positive og negative tester er alt for høyt. Dette synes også å gjelde for diagnostikk av laktoseintoleranse

Endringer i forekomst og overlevelse av første gangs hjerteinfarkt i Tromsø 1974-2004

Prosjektansvarlig: **Kaare Harald Bønaa** (kaare.harald.bonaa@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Tidstrender i insidens og letalitet av hjerteinfarkt.

Offisiell dødelighetsstatistikk viser at dødelighet av hjerteinfarkt er redusert i betydelig grad de siste 30 år. Hensikten med dette prosjektet er å undersøke om denne reduksjonen skyldes at færre personer får hjerteinfarkt eller om prognosen for de som rammes er blitt bedre.

Hjerteinfarkt har lenge vært hyppigste dødsårsak i Norge og i andre industrialiserte land. Dødelighet av hjerteinfarkt økte kraftig etter 2. verdenskrig, nådde en topp på 1970-tallet, og har siden falt betydelig igjen. I Norge har vi ikke nasjonal registrering av forekomst av hjerteinfarkt. Vi vet derfor ikke om reduksjonen i dødelighet av hjerteinfarkt skyldes redusert forekomst av sykdommen, bedre prognose blant de som rammes, eller kombinasjoner av disse forhold.

Tromsø-studien gir gode muligheter til å undersøke forekomst av hjerteinfarkt blant 38.0000 menn og kvinner som siden 1974 har møtt frem til en av undersøkelsene. Det er utført en omfattende og standardisert registrering av alle pasienter som har hatt hjerteinfarkt fra 1974 og til 2004, i alt 1800 pasienter. Opplysninger er innhentet ved gjennomgang av pasientjournaler og ved kobling mot dødsårsaksregisteret. Slik har man oppnådd en tilnærmet komplett registrering av alle hjerteinfarkt.

Til prosjektet er tilknyttet en dr.gradsstipendiat som har utført en vesentlig del av datainnsamlingen samt statistiske analyser av tidstrender. Den første artikkelen er innsendt til publisering, og analyser til andre artikkel er utført. Artikkel nr 2 og 3 vil bli innsendt til publisering i løpet av 2011.

Foreløpige funn viser at det i Tromsø har vært en betydelig reduksjon i hyppighet av hjerteinfarkt blant yngre og middelaldrende menn i perioden 1974-2004. For kvinner, derimot, har det vært en oppsiktsvekkende økning i forekomst av hjerteinfarkt fra 1980 og frem til 2004. Blant menn og kvinner

eldre enn 80 år har det ikke funnet sted vesentlige endringer i forekomst av hjerteinfarkt. Overlevelse etter hjerteinfarkt er betydelig forbedret over tid.

Årsakene til disse endringene er ikke kjent, men skyldes sannsynligvis endringer i nivåene av risikofaktorer for hjerteinfarkt samt forbedret behandling av de som rammes. Økningen i hyppighet av hjerteinfarkt blant kvinner kan henge sammen med at røykevaner de siste 30 år har endret seg langt mindre gunstig blant kvinner enn blant menn. Disse forholdene vil bli undersøkt nærmere i gjenstående deler av prosjektet.

Kronisk nyresykdom og renal hyperfiltrasjon

Prosjektansvarlig: **Bjørn Odvar Eriksen** (bjorn.odvar.eriksen@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Kronisk nyresykdom og hyperfiltrasjon i nyrene

Forstadiet til sukkersyke, forhøyet fastende blodsukker, er forbundet med funksjonsforstyrrelser i nyrene.

Som en oppfølging av befolkningsundersøkelsen Tromsø 6, studerer vi faktorer som kan knyttes til tidlig fase av kronisk nyresykdom (KN). Selv om alvorlig KN forekommer hos under 1 % av befolkningen, er lettere grader av KN vanlig og rammer ca 10 % av den norske befolkningen. Symptomene på lettgradig KN er få, men tilstanden medfører økt risiko for død av hjerte-karsykdom uavhengig av alder og andre risikofaktorer.

Lite er kjent om årsakene til lettgradig KN, men man vet at sukkersyke, høyt blodtrykk og overvekt spiller en viktig rolle. Ved tidlig fase av sukkersyke ser man ofte en unormalt høy renseevne (glomerulær filtrasjon) i nyrene, såkalt hyperfiltrasjon. Man antar at hyperfiltrasjon er et viktig ledd i den årsakskjeden som etter hvert resulterer i eggehvite utskillelse i urinen, og på sikt nyresvikt. Hvilke faktorer som trigger hyperfiltrasjon hos individer uten sukkersyke er derimot ikke klarlagt. Gode befolkningsstudier av fenomenet hyperfiltrasjon mangler fordi den vanlige og enkle måten å måle nyrefunksjonen på, ved å måle kreatinin, gir upresise estimater rundt øvre normalområde for nyrefunksjon.

I denne studien undersøkte vi et representativt utvalg av Tromsøs befolkning på 1627 personer i alderen 50-62 år uten kjent sukkersyke eller hjerte/kar sykdom. Nyrefunksjonen ble målt ved hjelp av iohexol-clearance, som er en svært nøyaktig metode. Til sammen 64 personer med tegn på sukkersyke eller nyresvikt ut fra blodprøvene ble holdt utenfor analysene.

Vi fant at forhøyet fastende blodsukker, men ikke økt fastende insulin, kan knyttes til fenomenet hyperfiltrasjon, uavhengig av kroppsvekt og blodtrykk. Hvorvidt hyperfiltrasjon på grunn av forhøyet blodsukker på sikt gir nyreskade bør undersøkes i oppfølgingsstudier.

Prosjektet gjennomføres av Helse Nord-stipendiat Toralf Melsom under veiledning av overlege dr. med Bjørn Odvar Eriksen ved Nyreseksjonen ved UNN.

Professorene Ingrid Toft og Trond G. Jenssen deltar som biveiledere.

Termografi og brystkreft. Moderne infrarød termografi (IRT) for tidlig diagnostikk av brystkreft

Prosjektansvarlig: **Åshild Odden Miland** (ashild.odden.miland@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Moderne IR termografi for tidlig diagnostikk av brystkreft

Metoden som i dag brukes for å utrede brystkreft hos kvinner med funn ved mammografiscreening, er en kombinasjon av klinisk undersøkelse, mammografi og vevsprøve. I denne studien ønsker vi å undersøke om IR termografi (IRT) kan være et diagnostisk hjelpemiddel i brystkreftutredningen, som supplement til de andre undersøkelsene ved behov.

Brystkreft er den hyppigste forekomne kreftformen blant norske kvinner, med 2761 nye tilfeller i 2007. Forebygging av brystkreft er foreløpig ikke en realitet, og innsatsen settes inn på å oppdage brystkreft på tidligst mulig stadium. Mammografiprogrammet ble landsdekkende i 2004, og kvinner i alderen 50-69 år får tilbud om mammografiundersøkelse hvert annet år. Hovedbegrunnelsen for screening er at tidlig diagnose øker muligheten til å forbedre sykdommens prognose ved at den oppdages på et tidlig stadium, før den er klinisk detekterbar. Hovedmålet for denne studien er å undersøke diagnostisk nøyaktighet (sensitivitet/spesifisitet) for infrarød termografi (IRT) i utredning av brystkreft. Mens man ved mammografi visualiserer eventuelle forandringer i brystvevet, så baserer IRT seg på å avdekke økt temperatur i huden på brystet. Denne temperaturøkningen skyldes nye blodkar og metabolske endringer assosiert med utvikling og vekst av en svulst. Mammografi avbilder altså anatomiske strukturer og forandringer i brystvevet, mens IRT avdekker fysiologiske endringer i forbindelse med svulstdannelse i brystvevet som kan endre temperaturen på hudoverflaten på brystet. Forskning har vist at de fysiologiske endringer som skjer i forbindelse med svulstdannelse kan påvises ved hjelp av termografi mens svulsten er svært liten. Åpenbare fordeler med IRT, er at den ikke innebærer bruk av kjemiske injeksjoner, ikke involverer fysisk kontakt med pasienten eller utsetter pasient eller operatør for ioniserende stråling. Det vil totalt inkluderes 310 kvinner i alderen 50-69 år, som er innkalt til etterundersøkelse på grunn av funn ved mammografiscreening. Disse blir undersøkt med IRT før de utredes på tradisjonelt vis med en kombinasjon av mammografi, UL og histologi (trippediagnostikk). IRT kan være spesielt nyttig hjelpemiddel i tilfeller hvor det er vanskelig å fortolke mammografifunn, som f. eks. hos kvinner som har tett brystkjertelvev, eller har gjennomgått brystforstørrelse. Datainnsamlingen startet opp i april 2009 og vil fortsette i 2011. Når svar fra trippelundersøkelsen foreligger, blir data fra IRT undersøkelsen analysert mot histologisvaret, som regnes som gullstandard. Analysering av data er i gang, men foreløpig foreligger for liten datamengde til å kunne trekke noen konklusjoner av undersøkelsen.

Proteases and protease-activated receptors in skin reactions to seafood

Prosjektansvarlig: **Berit Bang** (berit.bang@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Protease-aktiverede reseptorer ved hudreaksjoner mot sjømat

Enzymer fra sjømat kan påvirke signalveier for betennelsesreaksjoner ved at de aktiverer såkalte proteaseaktiverede reseptorer. I dette prosjektet skal vi finne ut mer om hvordan enzymer som er vist å være til stede i arbeidsmiljøet i fiskeindustrien påvirker signalveier for betennelsesreaksjoner i hudceller.

Prosjektet undersøker hvorvidt sjømatenzymene, via aktivering av proteaseaktiverede reseptorer, kan bidra til allergiske og/eller ikke-allergiske signalkaskader og sekresjon av representative cytokiner.

Formålet med dette prosjektet er å oppnå ny kunnskap om hvordan proteinnedbrytende enzymer kan utløse eller virke inn på allergiske- og ikke-allergiske reaksjoner ved hudkontakt med sjømat. Spesielt vil vi ha fokus på såkalte protease-aktiverede reseptorer og studere hvordan aktivering av disse kan gi betennelseslignende reaksjoner i hudceller. Vi ønsker med dette prosjektet å øke kunnskapsgrunnlag for forebygging og design av behandling av kontaktdermatitt utløst av kontakt med sjømat. Resultatene har overføringsverdi for andre eksponeringer som inneholder proteinnedbrytende enzymer.

I prosjektet brukes en hud cellelinje av keratincytter. Cellekulturen eksponeres med enzymer fra sjømat og respons måles både i form av endrede genuttrykk, aktivering av signalveier inne i cellene og sekresjon av betennelsesfremmende stoffer ut i cellenes omgivelser. Ved å slå av og på genet for den proteaseaktiverede reseptoren kan man finne ut hvorvidt denne reseptoren har betydning for cellenes respons. Vi har tidligere funnet at enzymer fra forskjellige arter sjømat kan være forskjellig med hensyn til hvordan de påvirker signalveier for betennelsesreaksjoner. Dette vil vi finne ut mer om, og ha fokus på om slike forskjeller også kan påvises i hudceller.

Prosjektet har vært aktivt fra desember 2009 til oktober 2010. I denne perioden det vært jobbet med å optimalisere modellen for studier av PAR i denne celletypen. Videre har stipendiaten karakterisert sekresjon av cytokiner etter stimulering med trypsin fra laks, sardin og kongekrabbe og sammenlignet med effekten av stimulering med en spesifikk proteaseaktivert reseptor- ligand.

Proteases and protease-activated receptors in skin reactions to seafood

Prosjektansvarlig: **Berit Bang** (berit.bang@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Protease-aktiverede reseptorer ved hudreaksjoner mot sjømat

Enzymer fra sjømat kan påvirke signalveier for betennelsesreaksjoner ved at de aktiverer såkalte proteaseaktiverede reseptorer. I dette prosjektet skal vi finne ut mer om hvordan enzymer som er vist å være til stede i arbeidsmiljøet i fiskeindustrien påvirker signalveier for betennelsesreaksjoner i hudceller.

Prosjektet undersøker hvorvidt sjømatenzymene, via aktivering av proteaseaktiverede reseptorer, kan bidra til allergiske og/eller ikke-allergiske signalkaskader og sekresjon av representative cytokiner.

Formålet med dette prosjektet er å oppnå ny kunnskap om hvordan proteinnedbrytende enzymer kan utløse eller virke inn på allergiske- og ikke-allergiske reaksjoner ved hudkontakt med sjømat. Spesielt vil vi ha fokus på såkalte protease-aktiverede reseptorer og studere hvordan aktivering av disse kan gi betennelseslignende reaksjoner i hudceller. Vi ønsker med dette prosjektet å øke kunnskapsgrunnlag for forebygging og design av behandling av kontaktdermatitt utløst av kontakt med sjømat. Resultatene har overføringsverdi for andre eksponeringer som inneholder proteinnedbrytende enzymer.

I prosjektet brukes en hud cellelinje av keratincytter. Cellekulturen eksponeres med enzymer fra sjømat og respons måles både i form av endrede genuttrykk, aktivering av signalveier inne i cellene og sekresjon av betennelsesfremmende stoffer ut i cellenes omgivelser. Ved å slå av og på genet for den proteaseaktiverede reseptoren kan man finne ut hvorvidt denne reseptoren har betydning for cellenes respons. Vi har tidligere funnet at enzymer fra forskjellige arter sjømat kan være forskjellig med hensyn til hvordan de påvirker signalveier for betennelsesreaksjoner. Dette vil vi finne ut mer om, og ha fokus på om slike forskjeller også kan påvises i hudceller.

Prosjektet har vært aktivt fra desember 2009 til oktober 2010. I denne perioden det vært jobbet med å optimalisere modellen for studier av PAR i denne celletypen. Videre har stipendiaten karakterisert sekresjon av cytokiner etter stimulering med trypsin fra laks, sardin og kongekrabbe og sammenlignet med effekten av stimulering med en spesifikk proteaseaktivert reseptor- ligand.

Hiv og tuberkulose i Norge: Epidemiologi og studier av nye diagnostiske metoder og immunitet hos hiv-positive personer med latent og aktiv tuberkulose.

Prosjektansvarlig: **Johan N. Bruun** (Johan.Nikolai.Bruun@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

HIV og tuberkulose. Epidemiologi og diagnostikk

Forekomst av tuberkulose hos pasienter med HIV er undersøkt med nye diagnostiske metoder. Pasientene følges opp med henblikk på resultat av behandling og profylakse mot utvikling av tuberkulose ved latent infeksjon.

Forekomst av hiv/tuberkulose koinfeksjoner i Norge er ukjent. Tuberkulose (TB) er en diagnostisk utfordring hos pasienter med hiv infeksjon. Det er utviklet nye blodbaserte immunologiske tester for deteksjon av TB infeksjon (T-SPOT.TB® og QuantiFERON®TB Gold (QFT)) men få studier har sett på bruk av disse tester hos hiv positive i lav endemiske land.

Hiv/TB koinfeksjoner er globalt et økende problem. Innvandring til Norge fra land med høy forekomst både av hiv og TB er økende. Økningen er spesielt stor i Nord Norge og over 70 % av hiv-positive som følges opp på Universitetssykehuset i Nord Norge (UNN) kommer fra disse landene. Alvorlig sykdomsforløp og mer komplisert behandling gjør at hiv-positive bør screenes for latent TB og tilbys profylaktisk behandling for å hindre utvikling av aktiv TB.

Denne studie har to deler: I delprosjekt 1 etableres en standardisert klinisk og laboriemessig oppfølging av alle hiv-pasienter ved UNN med henblikk på kvalitetssikring av diagnostikk og behandling. Resultatene skal sammenliknes med internasjonale data og resultater fra tilsvarende opplegg initiert av prosjektleder ved Ullevål universitetssykehus og ved et sykehus i Tanzania. I delprosjekt 2 er det etablert en nasjonal multisenterundersøkelse. Undersøkelsen vil kartlegge forekomsten av koinfeksjon med hiv og TB og undersøke verdien av nye diagnostiske metoder for påvisning av TB og oppfølging av TB behandling hos hiv pasienter.

Studien ble startet opp i 2009 med etablering av en kvalitetssikringsdatabase på UNN som skal brukes i både poliklinisk og forsknings øyemed. I multisenterdelen av studien har vi inkludert 300 hiv pasienter.

På alle inkluderte kartlegges hiv-stadium og risikofaktorer for TB og det utføres ekspektoratprøver til mikroskopi og dyrkning for TB, røntgen thorax, mantoux og QFT. Pasienter inkludert ved UNN får også utført T-SPOT.TB (ca 140). Pasienter med aktiv eller latent TB følges opp med nye IGRA-tester med bestemte intervaller i 2 år etter aktiv eller profylaktisk behandling. De med latent TB som ikke får profylaktisk behandling vil også følges opp med nye IGRA-tester over 2 år.

Data fra alle inkluderte pasienter er samlet inn i løpet av høsten 2010. Kvalitetssikring av dataene og analyse av tverrsnittsdata er under avslutning og resultatene planlegges bearbeidet våren 2011. Oppfølgingsdata for pasientene ved UNN vil samles inn i løpet av 2011-12.

Prosjektet får driftsmidler fra Helse Nord og stipendiatmidler fra Helse og Rehabilitering.

Atopic dermatitis and Psoriasis in relation to Metabolic Profile and Carriage of Staphylococcus Aureus- the Tromsø Staph and Skin Study.

Prosjektansvarlig: **Anne-Sofie Furberg** (anne-sofie.furberg@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Eksem og psoriasis i relasjon til gule staf og overvekt

Hver tredje person i befolkningen har hudplager til enhver tid, og eksem og psoriasis er de hyppigste hudsykdommene. Det er holdepunkter for at hudbakterier og kroppsvekt har betydning for begge disse kroniske betennelsestilstandene.

Dette doktorgradsprosjektet har som hovedmål å studere forekomst av atopisk eksem og psoriasis i en generell nordnorsk befolkning og teste om hudsykdommene er relatert til bærerskap av gule stafylokokker i nesene, overvekt og overvektsrelaterte sykdommer som type-2-diabetes, høyt blodtrykk og ugunstig kolesterolprofil. Økt forståelse av disse risikofaktorene kan gjøre oss bedre i stand til å forebygge og behandle atopisk eksem og psoriasis.

Denne forskningen representerer en av hovedaksene i Tromsø Staph and Skin Study (TSSS), et tverrfaglig prosjekt som har sitt utspring i det mikrobiologiske fagmiljøet ved UNN og UiT med interesse for vert-mikrobe-miljø samspillet. Forskningen er basert på materiale i den sjette Tromsøundersøkelsen 2007-08 der ca 13 000 menn og kvinner i alderen 30-87 år deltok. I samarbeid med Fit Futures – en del av Tromsøundersøkelsen 2010-11 vil materialet utvides med ca 1000 ungdommer.

TSSS har vist at hver femte kvinne og hver tredje mann i studien hadde gule staf i nesene. Vi har også identifisert noen suksessfulle staf-typer som dominerer i Tromsø. Vi vil teste om atopisk eksem og psoriasis er forbundet med risiko for å ha gule staf og om bestemte gule staf trives hos personer med disse hudsykdommene.

Dette doktorgradsarbeidet vil også benytte data fra Tromsøundersøkelsen I-VI for å teste sammenhenger mellom psoriasis og overvekt og overvektsrelaterte risikofaktorer. Totaltallene viser en parallell økning i forekomst av selvrapportert psoriasis og kroppsmasse i løpet av de siste tiårene.

Doktorgradsarbeidet med analyser av data og presentasjon av resultater vil pågå i 2011-13.

Metallo-Beta-Lactamases an Emerging Threat to Beta-Lactam Antibiotics - Inhibitors for Diagnostic and Therapeutic Applications

Prosjektansvarlig: **Ørjan Samuelsen** (orjan.samuelsen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

β-laktamaser en økende trussel mot β-laktam antibiotika

Antibiotikaresistens er et internasjonalt og nasjonalt økende problem spesielt innenfor gram-negative stavbakterier som *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter baumannii*.

Med bakgrunn i den økende forekomsten av antibiotika resistens har Folkehelseinstituttet kommet med retningslinjer for forebygging og kontroll av spredning av multiresistente gram-negative stavbakterier i helseinstitusjoner.

Den største årsaken til den økende resistensen er at bakteriene tilegner seg enzymer kalt β-laktamaser som bryter ned β-laktam antibiotika. β-laktam antibiotika er vår største og viktigste gruppe av antibiotika. I Norge representerer denne gruppen ca. 50% av det totale antibiotikaforbruket. Genene som koder for β-laktamaser finnes på mobile genetiske elementer gjerne sammen med andre antibiotika resistens gener. Når bakteriene tar opp disse genetiske elementene blir de resistente mot flere klasser antibiotika og behandlingsmulighetene blir begrenset.

Forskningsprosjektet er en del av forskningsporteføljen til Kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) ved Avdeling for mikrobiologi og smittevern. Prosjektet er et samarbeidsprosjekt med andre nasjonale forskningsentre som NorStruct og MabCent ved Universitetet i Tromsø (UiT) og internasjonale forskningsgrupper (Wales, England og Sverige). En PhD student ansatt ved forskningsgruppe for vert-mikrobe interaksjoner, UiT og MSc studenter er inkludert i prosjektet.

Prosjektet fokuserer på å øke kunnskapen rundt β-laktamaser av gruppen ESBL-CARBA. ESBL-CARBA er en gruppe β-laktamaser som bryter ned karbapenemer (f.eks meropenem), vår nyeste gruppe av β-laktam antibiotika, samt alle andre β-laktamer. I denne gruppen er metallo-β-laktamaser (MBL) og *klebsiella pneumoniae* karbapenemase (KPC) de viktigste enzymene. I 2010 fikk en av disse β-laktamasene (New-Delhi-Metallo-β-Lactamase; NDM-1) stor oppmerksomhet både i nasjonal og internasjonal presse. I Norge er det identifisert 2 isolater med denne typen resistensmekanisme (se andre forskningspublikasjoner), noe som viser at vi tar del i internasjonal spredning av multiresistente bakterier.

Hovedfokus til prosjektet er å studere proteinstrukturen og egenskapene til MBL enzymer og bruke kunnskapen for å identifisere mulige inhibitorer til bruk i behandling eller i diagnostiske tester. Identifisering av inhibitorer tar utgangspunkt i screening av marine

ekstrakter fra MabCent og gjennom virtuell screening basert på strukturen til disse enzymene. Parallelt pågår det en molekylær epidemiologisk forskning på ESBL-CARBA isolater.

Prosjektet har i 2010 løst proteinkrystallstrukturen til to MBL-enzymmer (VIM-7 og AIM-1). VIM-7 strukturen ble presentert på den 50. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy i Boston, USA. I tillegg har andre MBL-enzymmer (NDM-1, TMB-1 og VIM-2) blitt rensert og under analyse. Som en del av et MSc prosjekt pågår det nå screening av marine ekstrakter og kjemiske forbindelser for identifisering av inhibitorer. Den epidemiologiske forskningen har vist at i Norge er multiresistente bakterier i hovedsak assosiert med import hvor pasientene har vært innlagt på sykehus i utlandet. Men det viser seg nå at når disse bakteriene har kommet inn i Norske sykehus så skjer det en videre smitteoverføring. Da dette er multiresistente bakterier med begrensede behandlingsmuligheter er det derfor viktig disse identifiseres og at smittevernmessige tiltak igangsettes.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Samuelsen Orjan, Toleman Mark A, Sundsfjord Arnfinn, Rydberg Johan, Leegaard Truls M, Walder Mats, Lia Astrid, Ranheim Trond E, Rajendra Yashas, Hermansen Nils O, Walsh Timothy R, Giske Christian G

Molecular epidemiology of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Norway and Sweden shows import of international clones and local clonal expansion.

Antimicrob Agents Chemother 2010 Jan;54(1):346-52. Epub 2009 nov 2

PMID: 19884381

Prognostic impact of micro-rna in non-small cell lung cancer

Prosjektansvarlig: **Lill-Tove R. Busund** (lill.tove.busund@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

MikroRNA – små men betydningsfulle regulatorer av genuttrykk

Lungekreft fortsetter som den vanligste kreftformen i den vestlige verden, med en overlevelse på under 15 %. Vi ser på sammenhengen mellom overlevelse og uttrykk av mikroRNA for å finne gode prognostiske markører som kan overføres til diagnostikken og forhåpentligvis benyttes i behandlingen av lungekreftpasienter.

Det siste året har vår forskningsgruppe satset hardt på å studere uttrykket av mikroRNA ved hjelp av ulike teknikker, og har blitt belønnet med resultater som har ført til publikasjoner i anerkjente internasjonale tidsskrift i januar 2011.

Forskningsgruppen består primært av medlemmer fra Universitetssykehuset og Universitetet i Tromsø, og sammen besitter medlemmene betydelig kompetanse innen basal, translasjonell og klinisk kreftforskning.

MikroRNA er små, enkeltrådede, ikke-kodende RNA-fragmenter som regulerer genuttrykk posttranskripsjonelt ved å binde seg til mRNA og hindrer translasjon.

MikroRNA er koblet til mange ulike sykdommer, først og fremst krefttyper som lunge, tykktarm, bryst, lever, prostata og leukemier. Derfor er det viktig å studere sammenhengen mellom uttrykk av miRNA og sykdomsbildet i de ulike maligne tilstandene.

Materialet vi studerer består av formalinfikserte, parafininnstøpte primærtumorer fra 335 pasienter operert for ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) ved Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø og Nordlandssykehuset i Bodø i perioden 1990-2004.

Vi bruker flere ulike metoder for å studere uttrykket av mikroRNA i lungetumorer. Det vi ønsker er å finne forskjeller i uttrykk mellom pasienter med kort overlevelse og pasienter med lang overlevelse. Primært bruker vi in situ hybridisering på TMA-snitt som er meget godt egnet til å studere store pasientgrupper samtidig, kostnadseffektivt og raskt.

Vi lager TMA-blokker med paralleller av små vevsprøver fra flere titalls pasienter i én og samme blokk. Vi tar tynne snitt fra blokkene som farges manuelt, vevsprøvene fotograferes og fargeintensiteten vurderes. Høy fargeintensitet betyr høyt uttrykk og omvendt.

Metoden med in situ hybridisering har vist seg å være veldig effektiv, og vi har blant annet funnet en sterk sammenheng mellom et mikroRNA og sykdomsspesifikk overlevelse hos hele gruppen av lungekreftpasienter som er representert i vårt forskningsmateriale. Et annet mikroRNA vi har studert har vist seg å ha stor betydning for en undergruppe av lungekreftpasientene. Begge disse funnene har resultert i publikasjoner.

Vi har også gjort en større array-studie, hvor vi har studert uttrykket av de aller fleste kjente mikroRNA blant vevsprøver fra et utvalg av vårt pasientmateriale, en gruppe med kort overlevelse, en gruppe med lang overlevelse samt normalprøver.

Resultatene fra denne studien viser til dels store forskjeller mellom de ulike gruppene, og dette er noe vi jobber videre med i håp om å finne flere mikroRNA med prognostisk og diagnostisk verdi i vårt totalmateriale.

Aktivitetsskolen i Finnmark

Prosjektansvarlig: **Trond Flægstad** (trond.flægstad@unn.no), Helse Finnmark HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Aktivitetsskolen – flerfaglighet og samhandling i praksis

2010 har for ”Aktivitetsskolen” vært et hektisk og innholdsrikt år. Kommunene Hammerfest og Tromsø ble innlemmet i utgangen av 2009. Prosjektet har nå sju deltakerkommuner. Samhandling har stått sentralt og det har vært nødvendig for å imøtekomme kommunenes ulike ståsted. Vårt flerfaglige team har jobbet tett og sammen håndtert aktivitetene i framdriftsplanen. Det har vært et godt år for oss i prosjektet.

Prosjektet har hatt god fremdrift og nådd målet om 100 deltakere etter protokoll. Arbeidet under året har bestått av oppfølging, rekruttering og oppstart av nye deltagere. Disse aktivitetene har vært fordelt ulikt utover året som en følge av ulike oppstartstidspunkter. Det betyr også at kommunene er kommet ulikt i sin behandling av familiene. De første familiene startet april 09 og de siste november 2010. Ved utgangen av året er 97 familier og 8 søsken med i prosjektet, rekrutteringen er nå avsluttet. PhD student følger progresjon ved forskerskolen EPINOR (ISM) og resultat av delstudie er lagt fram på internasjonal kongress. Fokuset fremover blir oppfølging av familiene lokalt i kommunene. Det vil kreve tett samarbeid mellom sykehusteamet og de kommunale team.

Flerfaglighet – multiutfordring gir multiløsning

Teamarbeid handler om å bruke den varierte kompetansen som medlemmene av teamet innehar til å formidle et og samme budskap. Vi tror at den samlede kunnskapen vil være til god hjelp for familiene. Fra Aktivitetsskolens forprosjekt erfarte vi at behandlingstilbudet for familiene måtte tuftes på flerfaglig samarbeid. Familiene hadde utfordringer på mange områder, og teamet ble sentral for å håndtere de sammensatte problemstillingene. Dagens team består av ernæringsfysiolog, fysioterapeut, klinisk pedagog, barnelege, aktivitetsleder (anestesi sykepleier), barnesykepleier, psykiatrisk sykepleier og helsesøster. Stort sett som i forprosjektet. Det flerfaglige teamet legger opp faglig program knyttet til innholdet i gruppebehandlingen. Programmet gir veiledning til familiene med vekt på fysisk aktivitet som gir mestring og sunn kost. Fokuset er løsningsorientert og vi legger stor vekt på det familiene får til. Teamet i kommune og sykehus arbeider sammen for barnet og familien. I fellesskap søker vi å fremme verktøy som styrker bånd og samhold innad i familien. Arbeidsmetoden medfører iderikdom og løsninger jobbes frem på tvers av faggruppene. Enkelte faggrupper har fått familier med komplekse problemstillinger kastet i fanget og har kanskje følt den faglige ensomheten tyngende. Men med flere faggrupper involvert og tett samarbeid, har vi kunnet gripe inn på flere områder samtidig. Den måten å jobbe på gir engasjement og entusiasme, og ikke minst en god følelse når lasset dras sammen.

Veiledning

Det flerfaglige teamet har ansvaret for å gi jevnlig veiledning og motivasjon til det kommunale teamet, når de har behov for det. Det lokale teamet skal inneha en veileder og trener funksjon for familiene, teamet består av helsesøster/ sykepleier og fysioterapeut/aktivitetsleder. Det er hjemme i kommunene livet leves og grunnlaget for langsiktige endringer legges. For mange familier er det nettopp tilstrekkelig fysisk aktivitet i hverdagen som er hoved utfordringen og de kommunale samarbeidspartnerne er uhyre viktige i dette endringsarbeidet. Om det er forskjell mellom de ulike metodene med hensyn til å oppnå livstilsendring gjenstår å se; ved utgangen av 2011 har vi innhentet 3 mnd og 1 års oppfølgingsdata for alle deltakerne.

Astma blant skolebarn i Nordland 2008-2009

Prosjektansvarlig: **Jan Holt** (Jan.Holt@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Astma blant skolebarn i Nordland 2008-2009

En spørreskjemaundersøkelse og en kasus/kontroll undersøkelse blant skolebarn i Nordland er utført. Bearbeiding av data pågår. Preliminære resultater tyder på at forekomst av astma "ever" har øket fra 7.2% i 1985 til 17.6% i 2008

Vi ønsket å undersøke om forekomst av astma blant skolebarn i Nordland øker og eventuelt hvilke underliggende faktorer som kan være av betydning for en økning.

Vinteren 2008 ble det sendt ut spørreskjema til 6500 elever i 65 tilfeldig utvalgte skolekretser i Nordland. Foreløpige beregninger viser en kumulativ incidens for astma på 17.6% mot 7.2% i 1985. I alt 10.2% av elevene angav i 2008 at de hadde hatt astmaplager siste år.

Fra vinteren 2009 er elever er elever vi tror har eller har hatt astma undersøkt sammen med en kontroll elev. Elever i Bodøområdet, Fauske, Rana og Vesterålen er undersøkt.

Datainnsamlingen avsluttet juni 2010. Det er registrert en rekke data for kasus/kontroll elev og det er utført klinisk undersøkelse, høyde/vekt, allergitest, spirometri, belastning på tredemølle, måling av eksalert NO og blodprøve.

Begge stipendiater arbeidet heltid i studien første halvår 2010. I høstsemesteret har de arbeidet hver i 7-ukers perioder i prosjektet, dog slik at Tonje E Hansen har vært ute av studien fra slutten av november pga arbeid med kvalitetssystemer i sykehuset.

I 2010 har begge gjennomført kurs i forbindelse med at de er PhD studenter ved UIT.

Data fra i alt 801 kasus/kontroll elever i Fase 2 er i løpet høsten 2010 registrert i dataprogram og overført til Excel regneark.

I desember 2010 var prosjektleder og Tonje E Hansen invitert til Voksentoppseminaret, Rikshospitalet, for å orientere om studien. Prosjektleder fortalte om problemer/muligheter man står overfor ved spørreskjemaundersøkelser i grissgrendte strøk, og Tonje E Hansen ga de første preliminaire data fra studien under tittelen: "Astma blant skolebarn i Nord før og nå".

Så langt er det ingen publikasjoner fra studien.

I 2010 har det i tillegg til lønnsutgifter vært utgifter til reise/opphold for stipendiatene for undersøkelse av elever på Fauske, Mo i Rana og Sortland i tiden januar-juni. Begge stipendiater arbeidet da i studien. Det påløp ekstra utgifter for leie av lokaler på Sortland. På Fauske og Mo i Rana fikk vi bruke lokaler i Friskhuset gratis.

Alt nødvendig utstyr inklusive en stor tredemølle har vært transportert rundt.

Studien har for 2010 vært støttet med kr 100 000,- fra SpareBank 1 Nord-Norges gavefond i tillegg til kr 800 000,- fra Helse-Nord. Studien har kostnadssted 3919 i Nordlandssykehuset. Ved årsskiftet står kostnadsstedet med et underskudd på 64 000,- som vil måtte belastes neste års budsjett.

For inneværende år er planen at stipendiatene skal arbeide i 7-ukers bolker i studien. Arbeide med analyser av datamaterialet og publisering starter i vårsemesteret 2010. Tonje E Hansen er frikjøpt for kvalitetsarbeide i sykehuset første del av året frem til 21. mars. Da går hun inn i studien igjen. Bjørg Evjenth starter sin første periode 31.01.2011 – 20.03.2011 og neste periode 09.05.2011-26.06.2011. I ferietiden er stipendiatene ute av studien. Fra 22. august vil de så starte opp igjen med 7-ukers perioder. Til høsten håper vi at Tonje kan arbeide i studien hele tiden, og hun er lovet ekstra betalt tid for dette etter at hun har gjort en betydelig innsats med kvalitetsarbeide i sykehuset.

Målsettingen for inneværende år vil være å få frem utkast til to artikler.

Det er tatt blodprøver fra kasus/kontroll elever. Disse er dypfryst og planlegges undersøkt i løpet av inneværende år. Analysene vil bli utført i Nordlandssykehuset.

Oral cancer - kliniske og patobiologiske aspekter

Prosjektansvarlig: **Lars Uhlin-Hansen** (Lars.Uhlin.Hansen@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Munnhulekreft – kliniske og patobiologiske aspekter

Det overordnede mål med prosjektet er å fremskaffe kunnskap som kan benyttes til å forbedre behandlingen av munnhulekreft. Dette er en kreftform som er forbundet med dårlig prognose. Prognosen har ikke bedret seg vesentlig de siste 30 årene og det er derfor viktig å finne frem til mer effektiv behandling. En forutsetning for dette er å øke kunnskapen om de forhold som gir opphav til metastatisk sykdom.

Munnhulekreft er nesten alltid av typen plateepitelkarsinom. Dette er en krefttype som kan oppstå flere forskjellige steder i kroppen, inkludert munnhule, hud, livmorhals og lunge. Aggressiviteten til kreften beror i stor grad på hvor i kroppen kreften oppstår. Mens pasienter med plateepitelkarsinom i munnhulen har dårlig prognose, er det nesten ingen pasienter med denne krefttypen i huden som dør av sykdommen. For å undersøke hva denne forskjellen skyldes, anvender vi en musemodell hvor kreftceller fra pasienter blir injisert enten i tunga eller i huden på musene.

Vi har funnet at kreftceller isolert både fra pasienter med munnhulekreft og hudkreft vokser raskere i tunga enn i huden på mus. I tillegg har svulstene i tunga et mer infiltrerende vekstmønster og viser større tendens til metastasering. Kreftsvulstene i tunga viser større aktivitet av en spesiell type vevsnedbrytende enzymer enn hudsvulstene. Dette kan være med på å forklare den økte evnen til infiltrerende vekst som kjennetegner tungesvulstene. Vi har også vist at tungesvulstene induserer dannelse av langt flere lymfeårer enn hudsvulstene. Etersom metastasering i hovedsak skjer via lymfeårene, kan den økte evnen til lymfekardannelse være en forklaring på at tungesvulster hyppig metastaserer. Tungesvulstene hadde imidlertid færre blodårer enn hudsvulstene. Et lavt antall blodkar kan medføre surstoffmangel (hypoksi), noe som er kjent å indusere økt aggressivitet i noen svulsttyper.

Etersom forskjellene mellom svulstene i tunga og huden på musene var uavhengig av opphavet til kreftcellene, konkluderer vi med at forskjellene i større grad kan forklares fra ulikheter i mikromiljøet enn av egenskapene til kreftcellene. Vi er nå i gang med å kartlegge hvilke faktorer i mikromiljøet som er av betydning for å stimulere kreftcellene til invasiv vekst og metastasering. Målet er at den kunnskap vi oppnår kan brukes til å finne nye angrepspunkt for legemidler som kan brukes mot munnhulekreft.

2 doktorgrader er avlagt i 2010

Chandra Ravuri

Expression and activity of NADPH oxidases and the ROS-mediated effects on gamma-Glutamyltransferase expression in cancer cells

Disputert: Desember 2010

Hovedveileder: Gunbjørg Svineng

Elin Hadler-Olsen

Oral and Skin Squamous Cell Carcinomas. Role of the Microenvironment in Tumor Progression

Disputert: Februar 2010

Hovedveileder: Lars Uhlin-Hansen

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Hadler-Olsen Elin, Wetting Hilde Ljones, Rikardsen Oddveig, Steigen Sonja E, Kanapathipillai Premasany, Grénman Reidar, Winberg Jan-Olof, Svineng Gunbjørg, Uhlin-Hansen Lars

Stromal impact on tumor growth and lymphangiogenesis in human carcinoma xenografts.

Virchows Arch 2010 Dec;457(6):677-92. Epub 2010 okt 3

PMID: 20890764

Hadler-Olsen Elin, Kanapathipillai Premasany, Berg Eli, Svineng Gunbjørg, Winberg Jan-Olof, Uhlin-Hansen Lars

Gelatin in situ zymography on fixed, paraffin-embedded tissue: zinc and ethanol fixation preserve enzyme activity.

J Histochem Cytochem 2010 Jan;58(1):29-39. Epub 2009 sep 15

PMID: 19755718

Fetal vekstretardasjon: Hemodynamiske og metabolske konsekvenser hos fosteret.

Prosjektansvarlig: **Ganesh Acharya** (ganesh.acharya@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Hvordan påvirkes hjertet når fosteret vokser dårlig?

Fostre som er veksthemmede har økt risiko for sykdom og død under svangerskap og i nyfødtp perioden. I tillegg har de veksthemmede barna økt forekomst av forskjellige sykdommer i voksen alder. Derfor ønsker vi ved hjelp av en dyremodell å studere hvilke konsekvenser veksthemming hos fosteret har på hjerte, blodomløp og stoffskifte.

Fostre som har lavere fødselsvekt enn forventet ut fra svangerskapslengde kalles veksthemmede. Veksthemming hos fosteret er ofte et uttrykk for morkakesvikt og representerer ikke bare en utfordring for fødselslegen og barnelegen, men gir også økt risiko for hjerte-/karsykdommer, diabetes og overvekt i voksen alder. Mer kunnskap om hvordan hjertet og blodsirkulasjonen blir påvirket hos fosteret og den nyfødte er derfor nødvendig både for å gi bedre omsorg under svangerskapet og for å hindre følgetilstander hos barnet både på kort og lang sikt.

I dette doktorgradsprosjektet ønsker vi ved hjelp av en dyremodell å studere hvilke konsekvenser veksthemming hos fosteret har på hjerte, blodomløp og stoffskifte hos fosteret og hos det nyfødte barnet. Ved å binde av blodtilførselen til deler av livmoren hos gravide marsvin vil noen fostre få en kunstig morkakesvikt mens andre fostre i det samme dyret vil vokse normalt og kan brukes til sammenligning (kontroller). Hjerterfunksjon og blodstrømmen i de store blodårene og i navlestrengen undersøkes langsgående i svangerskapet med ultralyd. Etter forløsning undersøkes hjertes funksjon ved hjelp av flere metoder der de veksthemmede dyrene sammenlignes med de som har vokst normalt. De nyfødte marsvinene bedøves og undersøkes i live ved hjelp av ultralyd og invasivt ved hjelp av et meget tynt kateter som via halspulsåren føres inn i hjertes venstre hovedkammer slik at trykk og volum i hjertet kan måles. Etter avlivning tas noen hjerter ut til undersøkelse av hjerterfunksjon og stoffskifte under standardiserte og kontrollerte forhold i en perfusjonsrigg slik at man kan måle hvilke stoffer hjertet forbrenner. Vi vil også se på hvordan genuttrykket i hjertemuskel blir påvirket av veksthemmingen.

Utvikling av modellen og læring av forskjellige metoder (blant annet anestesi, kirurgi, håndtering av drektige dyr, ultralyd både under svangerskap og på nyfødte, metoder for bruk av konduktanskateter i levende dyr) har vært en utfordrende prosess, og har tatt tid. Stipendiaten har lært seg flere av metodene ved å bruke rotter, som er lettere å håndtere, billigere og har kortere svangerskap. Han har derfor også brukt mye tid på prosjektet SFP867-09: "Effect of pressure and volume load on cardiac structure and function in pregnant rats". Den første artikkelen er akseptert for publisering i Acta Physiologica, og to nye manus er under utarbeidelse.

Arbeidet med drektige marsvin har, selv etter modifisering av modellen, hatt uakseptabel høy mortalitet for både mor og fostre. Vi vil i den neste perioden ta i bruk en tilsvarende modell brukt på rotte.

Å leve med barneleddgikt- åtte års oppfølging med fokus på uveitt, sykdomsforløp og selvopplevd helse

Prosjektansvarlig: **Marite Rygg** (marite.rygg@ntnu.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Vedvarende aktiv sykdom ved barneleddgikt i Nordisk oppfølgingsstudie

Langtidsoppfølging av barn med leddgikt er essensielt for å få kunnskap om sykdommens naturlige forløp og prognose, og dermed gi grunnlag for rasjonell behandling. Unikt nordisk samarbeid innen barnereumatologi har gitt grunnlag for en befolkningsbasert kohortstudie der Barne- og ungdomsklinikken UNN deltar.

Den prospektive multisenterstudien "Juvenil idiopatisk artritt (JIA) i de nordiske land" omfatter 500 barn under 16 år. I dette materialet ligger det en unik mulighet til å undersøke sykdomsforløp hos en veldefinert gruppe barn med JIA fulgt gjennom mange år i definerte geografiske områder i Norden. Omfattende kliniske data og blodverdier fra debut av leddbetennelse og oppfølgende kontroller er registrert i en database. Studien er allerede utgangspunkt for et doktorgradsarbeid: "Berntsen L. The incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries". Åtte års oppfølging av en 3-års kohort med nyoppdaget barneleddgikt 1997-2000 er fullført i perioden 2005 til 2009.

En alvorlig komplikasjon ved barneleddgikt er regnbuehinnebetennelse som kan føre til nedsatt syn og i verste fall blindhet. Vi har hos de norske deltakerne i studien undersøkt betydningen av risikofaktorer for å utvikle regnbuehinnebetennelse i form av kliniske kjennetegn som kjønn og alder, og markører i blod som ANA og antihistonantistoffer. Ung alder ved debut av leddsykdom er viktigste markør for å forutsi hvem som har høy risiko for å utvikle regnbuehinnebetennelse. Disse barna bør undersøkes hyppig av øyelege, da regnbuehinnebetennelsen vanligvis ikke gir symptomer før eventuell irreversibel skade og varig nedsatt syn oppstår. Resultatene fra denne delen av studien er publisert i *Journal of Rheumatology* i 2009; "Biomarkers of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis: predictive value of antihistone antibodies and antinuclear antibodies."

Vi vil i den nordiske kohorten også validere en nylig publisert aktivitetsindeks for barneleddgikt JADAS (Juvenile arthritis Disease Activity Score) i samarbeid med en italiensk forskningsgruppe i barnereumatologi (Prof Ravelli, Genova).

Vi evaluerer grad av sykdomsaktivitet, funksjonsnedsettelse og egenrapportert helse åtte år etter sykdomsdebut, og har oppfølgingsdata på så mange som 440 av 500 (88%). Over 10 % endrer undergruppe av JIA gjennom sykdomsforløpet, og prognosen er derfor vanskelig å forutsi. Foreløpige resultater viser at selv om sykdomsaktiviteten hos mange er lav til moderat, har et flertall av deltakerne aktiv leddsykdom og/eller behov for faste medikamenter ved siste kontroll.

Bekkenbunnsstrukturer, endringer i svangerskapet og ved inkontinens – en ultralydstudie

Prosjektansvarlig: **Torvid Kiserud** (torvid.kiserud@kk.uib.no), Helse Finnmark HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Analfunksjon i og utenom svangerskapet: en ultralydstudie

Analinkontinens hos kvinner er tabubelagt. Dette er i endring og diagnostiske metoder er i utvikling. Prosjektet utprøver gynekologisk ultralyd som undersøkelsesmetode av endetarmens anatomi og funksjon.

Anal inkontinens er sjenerende, sosialt hemmende og noen ganger invalidiserende. Svangerskap og fødsel vil påvirke kontinensforholdene for mange. Det har vært viktig for forskningen å finne metoder å påvise skader og svikt som kan lede til en mer målrettet behandling.

Det mangler ennå mye på at vi har en god forståelse av endetarmsfunksjonen og hvilken rolle de enkelte anatomiske komponentene spiller. Per i dag er det vanlig å gjøre ultralyd i endetarmen for å se etter defekter i ytre og indre lukkemuskel. Men selve undersøkelsen kan være et problem. Slimhinnen og muskulaturen vil bli presset ut rundt instrumentet og miste sin naturlige form. Dette er en hemsko når man skal studere endetarmskontrollen, dvs. samspillet mellom strukturene og hva som skjer når man kniper for å avverge ufrivillig luftavgang.

Gynekologisk ultralyd fremstiller bekkenets strukturer gjennom vagina, og har vist seg like reproduserbar som ultralyd via endetarmen. I prosjektet har vi vist at gynekologisk ultralyd er fordelaktig fordi muskulatur og slimhinne kan observeres uten de forstyrrende endringene som ellers følger av at instrumentet er plassert inni endetarmen. Prosjektet har blant annet avdekket at når kvinnen kniper i bekkenbunnen blir øverst del av analkanalen klempt og bøyd – altså en mekanisk lukning ved hjelp av en foldning i tillegg til lukkemuskefunksjonen ved endetarmsåpningen. Funnene indikerer at det er viktig å vurdere samspillet mellom alle strukturene i analkanalen, også under funksjon, framfor bare å vurdere de to lukkemusklene i still-bilde.

Prosjektet har også kartlagt endetarmens endringer gjennom svangerskapet og etter fødselen, ved å bruke gynekologisk ultralyd. Her ser man målbare forskjeller både på dimensjoner og retning av analkanalen. Resultatene er like ved å bli publisert.

Data fra kvinner med analinkontinens er også analysert med mange spennende funn. Ettersom disse kvinnene er litt eldre må funnene sammenlignes med en gruppe i samme alder uten inkontinens, før publisering. Datainnsamlingen pågår.

Så langt har prosjektet vist at gynekologisk ultralyd er godt akseptert av kvinner, er tilgjengelig og gir viktig informasjon om endetarmsanatomien med mulighet for funksjonstesting. Fordelene er at metoden ikke påvirker selve endetarmen og dermed gir oss

muligheten til å observere og måle strukturene når de er i funksjon uten forstyrrelser fra selve instrumentet. Det kommende året vil analysene gi en sikrere bakgrunn for diagnostikk av anal inkontinens hos kvinner.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Olsen Ingrid Petrikke, Wilsgaard Tom, Kiserud Torvid

Vaginal 3D ultrasound: a method of studying anal anatomy and function.

Ultrasound Obstet Gynecol 2010 Nov. Epub 2010 nov 5

PMID: 21053378

Gynekologisk kreft

Prosjektansvarlig: **Anne Ørbo** (anne.orbo@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Gynekologisk kreft - Steroidhormoner og terapirespons

Kreft i livmorslimhinnen er i dag den vanligste gynekologiske krefttypen hos kvinner i den vestlige verden og incidensen er økende også i Norge. Den stigende forekomsten av kreft i livmoren settes i sammenheng med økende overvekt og fedme i befolkningen.

Livmorkreft utvikles gjennom forstadier som kalles endometriehyperplasi.

Dette prosjektet inngår som en del av et større forskningsprosjekt som har pågått i en årrekke og som inkluderer både kliniske studier og biomedisinsk forskning både histopatologi, molekylærbiologi og farmakologi. Disse prosjektene omfatter et samarbeid mellom universitets- og sykehusavdelinger og samarbeid med en lang rekke gynekologiske avdelinger i Norge og internasjonalt.

Stipendiatprosjektet består av to deler: en in vitro studie som har bakgrunn i en klinisk problemstilling og en klinisk del som omfatter undersøkelser av et pasientmateriale. Det opplyses slik Helse-Nord allerede er kjent med at stipendiaten har søkt om permisjon for å avtjene turnustjeneste.

Kreft i livmorslimhinnen er i dag den vanligste gynekologiske krefttypen hos kvinner i den vestlige verden og incidensen er økende også i Norge. I 2008 var det 716 tilfeller av livmorkreft i Norge. Til sammenligning var det 270 tilfeller av livmorhalskreft. Den stigende forekomsten av kreft i livmoren settes i sammenheng med økende overvekt og fedme i befolkningen.

Livmorkreft utvikles gjennom forstadier som kalles endometriehyperplasi (EH).

Dette er en samlebetegnelse for et spekter av forandringer i livmorslimhinnen. I Norge registrerer man ca 3000 nye tilfeller av EH årlig. Diagnosen EH er vanligst hos peri- og postmenopausale kvinner og problemstillingen er aktuell hos alle kvinner med blødningsforstyrrelser. Studier har vist at opp til 30 % av subgrupper blant disse pasientene utvikler EC dersom tilstanden forblir ubehandlet. Korrekt, differensiert diagnostikk og optimal og målrettet behandling er derfor av stor betydning for å forebygge utvikling av livmorkreft. Progesteron har dokumentert veksthemmende effekt i livmorslimhinnen.. Progestiner (progesteronlignende stoffer) er den vanligste behandlingsmetoden for pasienter med EH som ikke behandles kirurgisk. Systemisk behandling med tabletter har vært rutine til tross for at type, dose og varighet aldri har vært standardisert.

Intensjonen med er å utvikle optimal diagnostikk og utvikle ny individualisert og målrettet behandling for forstadier og å etablere nasjonale retningslinjer for behandling.

Prosjektet representerer translasjonsforskning som vil ha betydning for klinikk, paraklinikk (patologi og klinisk farmakologi) og medisinsk biologi. Fremskritt innen store sykdomsgrupper her representert ved gynekologisk kreft (som samlet utgjør den nest hyppigste kreftform hos kvinner) er av stor betydning for kvinners helse inklusive forebygging og behandling av forstadier til livmorkreft. Prosjektet representerer dessuten del av nettverksbygging med samarbeid både med andre institutter og med internasjonale faggrupper. Prosjektet vil dermed bidra til nasjonal og internasjonal kompetanseutvikling innen forskning knyttet til sykdomsmekanismer og terapeutiske /- molekylærbiologiske prinsipper. Styrking av fagmiljøet rundt gynekologisk kreft er også av stor betydning for å opprettholde og stabilisere kompetansen innenfor dette fagfeltet i Nord-Norge. Prosjektet gir særdeles gode muligheter for å kombinere kliniske og basale problemstillinger.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Orbo Anne, Arnes Marit, Pettersen Inger, Larsen Kurt, Hanssen Karin, Moe Bjorn
Down-regulated progesterone receptor A and B coinciding with successful treatment of endometrial hyperplasia by the levonorgestrel impregnated intrauterine system.
Acta Obstet Gynecol Scand 2010 Nov;89(11):1438-46.
PMID: 20955098

Ørbo A, Moe B T, Arnes M, Pettersen I, Larsen K, Eggen T, Myrmel K, Hanssen K
Prognostic markers for detection of coexistent carcinoma in high-risk endometrial hyperplasia.
Anticancer Res 2010 Nov;30(11):4649-55.
PMID: 21115919

Fjellidal Renathe, Moe Bjørn T, Orbo Anne, Sager Georg
MCF-7 Cell Apoptosis and Cell Cycle Arrest: Non-genomic Effects of Progesterone and Mifepristone (RU-486).
Anticancer Res 2010 Dec;30(12):4835-40.
PMID: 21187460

Flått i Nord - Innsamling av flått fra hunder i Nord-Norge

Prosjektansvarlig: **Dag Hvidsten** (dag.hvidsten@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

"Flått i Nord" - Innsamling av flått i Nord-Norge

Prosjektet har som mål å beskrive hvor det er flått i Nord-Norge; analysere flått med henblikk på sykdomsframkallende bakterier som Borrelia og Anaplasma, og foreslå flåttforebyggende tiltak der det ev. påvises stor forekomst

I 2009 startet prosjektet med å kartlegge hvor det er flått i Nord-Norge og hvor stor andel av flåtten som har sykdomsfremkallende bakterier som Borrelia og Anaplasma. Vi fikk 20-25 veterinærklinikker i Nord-Norge til å se etter flått på hunder som kom til konsultasjon (av en eller annen grunn). Fem veterinærer i Telemark gjorde den samme tellingen slik at vi kunne sammenlikne flått/bakteriefunn i Nord-Norge med et sørnorsk fylke der dette var "kjent". Vi fikk inn nesten like mange flått fra hundene i Nordland (men fra dobbelt så mange veterinærer) som i Telemark. Fra Troms og Finnmark fikk vi < 10 flått som var innenfor inklusjonskriteriene (dvs. at hunden måtte ha oppholdt seg i hjemfylket i løpet av de siste 10 dager før flåtten ble funnet).

Etter innsamlingen inviterte vi til et oppsummeringsmøte med veterinærene. Det ble holdt i Tromsø og hadde et faglig program som omhandlet ulike områder der veterinærmedisin og mikrobiologi hadde felles tilknytningspunkter i tillegg til "flått og Borrelia" ("Dyr og menneske – felles helse"). Borrelia-analyser i 2009 viste at det var omtrent like stor forekomst av Borrelia-bakterien i Nordland (og høyest sør i fylket) som i Telemark. Men det er for få hunder med til at vi kan trekke sikre konklusjoner bare på grunnlag av denne innsamlingen.

Sommeren 2010 leverte publikum inn flått fra kjæledyr til veterinærer i seks byer - fra Brønnøysund i sør til Harstad i nord. Det kom inn til sammen 600 flått, og 30 ganger flere flått i sør enn i nord. For å informere publikum om prosjektet averterte vi etter flått i avisene i de seks byene. I tillegg opprettet vi et nettsted (blog), www.flaattinord.no, hvor vi siden juli 2010 har hatt stoff om flått og prosjektet, men også spørrespalte, intervjuer, opplysning om "kontakttelefon" o.a.

I 2010 forsøkte vi å samle inn flått fra terrenget fra enkelte steder i Salten og Rana der vi hadde mange opplysninger om funn av flått på dyr. Innsamlingen her var mislykket. Vi samlet derimot inn flått i terrenget fra ulike områder i Brønnøy kommune. Dette foregikk ved såkalt "flagging" (der man trekker et håndkle over marka og ser på antallet og hva slags type flått som fester seg.) Det var stor tetthet av flått på de stedene vi "flagget" (og sammenlignbart med Telemark.) Analysering av sykdomsframkallende bakterier i flåttene er ikke avsluttet.

Mål for prosjektet

- Samle inn flått fra dyr og vegetasjon i Nord-Norge for å bestemme hvor langt nord flåtten er utbredt.
- Utvikle genteknologiske tester (PCR) til bruk for påvisning av Borrelia- og Anaplasma-bakterier i nordnorske flått.
- Foreslå og gjennomføre tiltak for å forebygge Borrelia-sykdom hos mennesker som bor på steder med stor flått.

Norwegian Coronary Stent Trial - NorStent

Prosjektansvarlig: **Kaare Harald Bønaa** (kaare.harald.bonaa@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Den norske stentstudien (NorStent)

NorStent er en industriuavhengig, randomisert, norsk multisenterstudie som inkluderer 9000 pasienter med hjertesykdom. Hensikten er å sammenlikne kliniske langtidsresultat etter utblokking av hjertets kranspulsårer med to forskjellige metoder.

NorStent ble startet av forskere ved UNN/Universitetet i Tromsø i 2008 for å undersøke langtidsresultatene etter utblokking av hjertets kranspulsårer. Slik behandling utføres årlig på ca 10.000 pasienter i Norge. Internasjonalt behandles 3-5 millioner pasienter årlig. Ved behandlingen settes det inn en forsterkning(stent)i hjertets kranspulsåre for å holde den åpen etter at åren først er åpnet med en ballong. Slik behandling utføres på pasienter som har angina pectoris (hjertekrampe) eller hjerteinfarkt. Behandlingen utføres uten operasjon gjennom en blodåre på armen eller i lysken.

Det finnes to typer stenter: medikamentfrigjørende stent og stent som ikke frigjør medikament. Begge typer gir gode effekter på kort sikt, men vi vet ikke om det er forskjeller mellom stentene på lengre sikt. De medikamentfrigjørende stentene er dyrere enn de andre, og dersom det viser seg at langtidseffektene er like gode, vil helsevesenet kunne spare store beløp.

Rekruttering av pasienter startet ved UNN i september 2008. Alle norske universitetsklinikker deltar. Per 31.12.2010 var 8700 pasienter inkludert. Inklusjonsfasen vil avsluttes primo februar 2011 når 9000 pasienter er rekruttert. Studien vil gi et klart svar på om det er klinisk betydningsfulle forskjeller mellom de to stenttypene.

Pasientene som deltar i studien blir fulgt opp i fem år etter behandlingen.

Prosjektet viser at det er mulig å gjennomføre store intervensjonsstudier i Norge dersom det etableres samarbeid på tvers av helseregionene. Prosjektet har en kostnadsramme på ca 25 millioner kr.

CD14 and complement in inflammation

Prosjektansvarlig: **Corinna Lau** (corinna_lau@gmx.de), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

CD14 and complement in inflammation

Hovedmålet med prosjektet er å studere effekten av bakteriell infeksjon på genekspresjonsnivå i en human sepsis-modell. Vi analyserer hvilke cellulære prosesser er mest involverte, i hvor stor grad disse er påvirkbare av hemming av komplement og CD14, og rollen til komplementfaktor 5. Samtidig lager vi en ny hemmer for CD14 som er mere kompatibel med biologiske systemer og oppgraderbar.

Bakgrunn.

Komplement aktivering og Toll-like reseptor (TLR)-mediert signal overføring er sentrale plattformer i det medfødte immunforsvaret mot kroppens egne og fremmede molekulære faresignaler og utløser inflammasjon. Ukontrollert aktivering av disse systemene kan føre til lokal skade av vev, eller ved en systemisk inflammasjon til septisk sjokk og død. Noen typer bakterier bærer et veldig potent færemolekyl på utsida av celleveggen (LPS) som spesifikt aktiverer TLR isoform 4, som igjen setter i gang en omfattende syntese av pro-inflammatoriske signalstoffer (cytokiner og chemokiner) som frigjøres og aktiverer og tilkaller flere immunceller. Reseptoren kjenner igjen LPS med hjelp av faktor CD14. Hemming av respektive komplement og CD14 har blitt vist å være delvis effektiv i å kontrollere den pro-inflammatoriske responsen til LPS og bakterier, for eksempel i humant fullblod (sepsis-modell). En samtidig hemming av både komplement og CD14 er funnet å være enda mere effektiv på enkelte responser, og er blitt postulert som en mulig vei til å kontrollere inflammasjon generelt.

Resultater.

RNA fra humant fullblod, tilsatt bakterier eller ikke, ble rensset og analysert for genekspresjon med hjelp av en såkalt DNA microarray. Det foreligger nå informasjon om uttrykkningsnivå på 19695 gener i 72 forskjellige prøver, inkludert repetisjoner og kontroller. Microarray analysen etterfulgte omfattende statistiske analyser for å validere styrken i funnene og bioinformatiske analyser for å sette informasjonen i biologisk sammenheng. Vi har funnet at mer enn 2000 gener (dvs. en tiendedel av alle testete) er regulert i vår sepsis-modell. Det viser seg at CD14 hemming slår tilbake en betydelig del av responsen, mens hemming av komplement i noen tilfeller kan potensierte responsen. Allikevel er kombinasjonen av begge hemmerne den mest effektive måten å kontrollere den generelle inflammasjonen på. Det gjelder både antall tilbake-regulerte gener (70% av alle bakterie-sensitive) og graden av hemming. En viktig observasjon så langt er at i minst 12% av tilfellene kan effekten til den kombinerte hemmingen ikke forklares med summen av enkelthemming. Her må det altså være en forbindelse mellom komplement- og CD14-regulerte mekanismer. Å forstå denne

synergistiske effekten er sentral for å oppnå mest virksom hemming og vil være i fokus i det videre arbeid framover.

CD14 hemmeren som vi bruker dag er ikke egnet til bruk i dyremodeller og kliniske studier. Derfor har vi i samarbeid med Prof. Inger Sandlie ved det Immunologiske institutt ved Universitetet i Oslo (Rikshospitalet) etablert en strategi for å lage et kunstig (rekombinant) anti-CD14 antistoff. Basert på et naturlig antistoff og dets genstruktur har vi designet et nytt antistoff som er bedre tilpasset formålet. I året som kommer skal det rekombinante anti-CD14 antistoff lages og evalueres i biokjemiske (struktur), immunologiske (spesifisitet) og funksjonelle (sepsis-modell) tester.

Radiation sensitivity and hypoxia in isolated primary lung cancer cells

Prosjektansvarlig: **Roy M. Bremnes** (roy_bremnes@yahoo.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Strålesensitivitet og hypoksi i primære lunge tumor celler.

Kombinerte terapeutiske strategier viser økt tumorkontroll og overlevelse for de fleste krefttyper. Dette prosjektet tar sikte på å utvikle ny kunnskap innen molekylær strålebiologisk forskning. Det endelige målet med arbeidet er å redusere antall overlevende kreftceller etter endt behandling, og slik oppnå økt overlevelse for lungekreftpasienter.

Bakgrunn:

Prosjektet har som målesetting å studere den iboende strålesensitiviteten i primære korttids cellekulturer fra epiteliale tumor celler og tumor-assosierte fibroblaster (TAF), isolert fra pasienter behandlet for lungekreft ved UNN. Vi studerer også effekten mediert av bestrålte TAFs i forhold til tumor epitel celler, samt deres generelle innflytelse på lokal tumor kontroll og tilbakefall av tumorvekst. Det endelige målet med disse studiene består i å øke behandlingseffekten av stråling gjennom farmakologisk manipulering av relevante signalveier ansvarlige for stråleresistens.

Progresjon & Milepæler for 2010:

- a) Etablering av laboratorie protokoller & primære cellekulturer fra pasienter med lungekreft: Antall prosesserte biopsier i 2010: (31); Primære (korttids) cellekulturer: (11); Tumor assosierte fibroblaster (TAFs): (15). Etablering av tumor epiteliale cellelinjer fra humane biopsier er under kontinuerlig bearbeiding og utvikling. Tumor cellelinjer fra to stk. pasienter er etablert per i dag.
- b) Strålesensitivitet av tumor celler og TAFs: Komparative analyser av cellulær proliferasjon, migrasjon og invasjon har blitt utført v.h.a. det nyetablerte xCELLigence systemet. Resultater fra disse funksjonelle studiene foreligger for både tumor celler og TAFs.
- c) Kvantifisering av celledød: Celledød i kulturer etter eskalering av stråledose har blitt monitorert med MTT-assays, lys mikroskopi og β -galactosidase assay. Det jobbes for tiden med etablering av et såkalt "Clonogenic assay".
- d) Feno- og genotypisk analysering av tumor celler og TAFs: i) Inkubasjonsmedium fra cellekulturer har blitt analysert med tanke på protein sekresjon ved Multiplex Protein Analyser og Masse Spektometri (Proteomics). ii) Kartlegging av genuttrykk fra bestrålte fibroblaster og lungetumor celler har blitt utført v.h.a. microarrays. Resultatene fra denne studien er nå under validering ved WB og ELISA.

e) Hypoxi og angiogenese i cellekulturer og vev: i) Endringer av uttrykk av vekstfaktorer viktige for angiogenese i celler med og uten hypoxi er undersøkt v.h.a. ELISA, og er under videre validering ved bruk av kvantitative real-time PCR. ii) Uttrykk av transkripsjonsfaktorer relatert til angiogenese aktivering undersøkes ved hjelp av WB.

f) Opparbeidet kompetanse innen ny metodikk samt tumorbiologi generelt og strålebiologi spesielt, gjennom deltagelse på kurs (3)* og internasjonal konferanse (1).

*1) "Molecular Oncology for the Radiation Oncologist"(København); 2) Electron Microscopy (UiTø); 3) Microarray(UiTø); 4) ESTRO29(Barcelona).

g) artikler under skriving: i) "The impact of Ionizing Radiation on the motility and matrix remodelling properties of Carcinoma Associated Fibroblasts" ii) "Are irradiated tumor stromal fibroblast pro tumorigenic or antitumorigenic?: Clues after mapping alterations of the cell transcriptome"

Type I interferon as determinant of autoantibody production in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus

Prosjektansvarlig: **Johannes Nossent** (hans.nossent@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Type I interferon ved systemiske bindevevssykdommer

Aktivering av plasmacytoide dendritiske celler kjennetegner systemiske bindevevssykdommer. Dette leder til en høy produksjon av type I interferon ved pDC, som utløser en proinflammatorisk cytokine response gjennom bl.a IL-6, TNF-alpha aktivering . Kartlegging av genetiske faktorer som bidrar til IFN-1 aktivering er hovedmål i dette prosjekt.

Prosjektet har som mål å kartlegge deler av den genetiske bidrag av type I interferon signatur som preger de fleste autoimmune systemsykdommer. I dette tilfelle vil vi spesielt studere sykdommer pSS og SLE, som tross for annenledes klinisk phenotype har mange immunologiske fellestrekk. SLE pasient kohort i Tromsø har blitt bygget opp over flere år og i dette prosjektet drar man videre nytte av de innsamlede data. Det samme gjelder pSS kohorten som følges av våre samarbeidspartnere i Adelaide.

Kartlegging av IFN type I pathway hos pasienter med disse sykdommer er særdeles viktig siden det utvikles stadig flere monoclonale antistoffer som har som øyemål å gripe inn i bestemt deler av interferon-pathway. Dette skjer fordi teknologien er kommet langt og industrien ønsker å benytte dette i størst mulig grad av slike kostbare behandlinger. Det er forståelig og selvom nye behandlingsmetoder er etterlengt, så bør man ha en hvis oversikt over prosessen før man begynner å intervensere.

Pga uventet forsinkelse ved PhD grad gjennomføring ble postdok stillingen ble først besatt av Andrea Becker Merok den 1.9.2011.

Så langt har det blitt kjørt duplex RT-PCR eksperimenter på over 400 prøver for å evt finnes variasjon i kopi antall (CNV) av FcGr3b gen, som vil influere pSS og SLE risiko og alvorlighet. I tillegg er det blitt kjørt kvalitetskontroller på alle resultater fordi in tube duplex RT-PCR analyser for CNV er en relativt ny teknikk, som krever utstrakt sikring resultater gjennom reanalyse ved Cy0 metode samt sammenligning av resultatet funnet ved paralog ratio estimering gjennom gelbasert kvantifisering av PCR produkt. De første resultater hittil er lovende og viser en klar effekt av lav CNV ved Fcgr3b på sykdomsutvikling. Det er utarbeidet et abstract som skal sendes inn til presentasjon på årsmøte til den Asiapacific (APLAR) samt Europeiske League against Rheumatism (EULAR) i 2011. Første vitenskapelig artikkel forventes deretter ferdig skrevet i løpet av første halvåret 2011.

Prosjektet er ellers som sagt såvidt begynt og skal følge planlagt skjema fremover. Dvs. at vi skal videre analysere innflyttelse av IFR5 SNP's og indels, TLR7 og TYK-2 polymorfismer på IFN signatur ved disse sykdommer.

1 doktorgrad er avlagt i 2010

Andrea Becker Merok

Organ damage in SLE: prevalence, risk and immunological biomarkers

Disputert: August 2010

Hovedveileder: J Nossent

Koagulase negative stafylokokker - studier av virulensfaktorer og vertsrespons

Prosjektansvarlig: **Trond Flægstad** (trond.flægstad@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Den medfødte immunresponsen mot koagulase-negative stafylokokker.

Koagulase-negative stafylokokker (KNS) er en del av normalfloraen hos friske mennesker, men er også den vanligste årsaken til sepsis hos nyfødte og andre pasienter med et redusert immunforsvar. Vi studerer hvordan KNS infeksjoner aktiverer immunforsvaret for å få nærmere forståelse av utviklingen av disse infeksjonene.

Koagulase-negative stafylokokker (KNS) er en gruppe bakterier som tilhører normalfloraen hos mennesker. KNS er den vanligste årsaken til såkalte sykehusinfeksjoner. Pasientgrupper med et svekket immunforsvar, som nyfødte og pasienter behandlet med cellegift, er spesielt utsatt for disse infeksjonene.

Biofilm produksjon er KNS viktigste sykdoms fremkallende egenskap. Biofilmen bidrar til at bakteriene kan feste seg til syntetiske overflater som kateter, og forårsake infeksjoner festet til disse. Den beskytter bakteriene mot pasientens eget immunforsvar og gjør i tillegg bakteriene ufølsomme for vanlige antibiotika. Dette gjør disse infeksjonene svært vanskelige å behandle.

KNS har generelt få sykdomsfremkallende egenskaper sammenlignet med mer patogene bakterier, som for eksempel *Staphylococcus aureus*. Arginine Catabolic Mobile Element (ACME) er en gruppe gener, som i *S. aureus* har vist seg å øke bakterienes evne til å forårsake sykdom. Det er nært slektskap mellom KNS og *S. aureus* og vi ønsket derfor å studere om ACME hadde samme funksjonen i KNS. I vår studie viste vi at ACME i KNS er en markør for bakterier som lever på huden til pasienten og som ikke er assosiert med sykdomsfremkallende KNS stammer.

I samarbeid med en forskningsgruppe fra Nordlandssykehuset i Bodø, har vi etablert en fullblods infeksjonsmodell for KNS hvor vi studerer hvordan ulike deler av det medfødte immunforsvaret responderer på infeksjoner med KNS: Vi ser på responsen til leukocytter, hvite blodlegemer, som er de viktigste cellene i bekjempelsen av fremmede organismer i kroppen. Leukocytter produserer cytokiner, signalmolekyler som bla bidrar til å aktivere andre deler av immunforsvaret og å rekruttere leukocytene til området i kroppen med infeksjon. Komplement, et kaskadesystem som er hjelper immuncellene å "gjenkjenne" og drepe bakterien. Det er gjort få studier på KNS og komplement respons, vi har derfor valgt å fokusere vårt arbeid på dette området.

Tidligere studier fra vår gruppe viser hvordan enkelte deler av det medfødte forsvaret blir opp- og nedregulert av KNS infeksjoner, men kunnskapen om hvordan denne immunresponsen blir aktivert er begrenset. For å forstå hvordan disse infeksjonene utvikler

seg, er det viktig å vite hvordan den fra starten av blir oppdaget og tatt hånd om av immun systemet i kroppen. Immunforsvaret selv kan "skyte over mål" under en infeksjon og forårsaker selv mange av komplikasjonene man ser ved f.eks blodforgiftning. En dypere forståelse av hvordan bakterier initierer immunresponsen kan danne grunnlaget for fremtidig behandling av alvorlige infeksjoner, slik at immunsystemet jobber optimalt under infeksjonsforsvaret, men ikke selv forårsaker komplikasjoner. I vår studie ser vi på hvilke initiale aktiveringsveier som er viktige ved en KNS infeksjon og hvordan en hemming av disse vil endre immun responsen.

KNS er den vanligste årsaken til sepsis hos nyfødte fra de er 2 dager gamle. Enkelte nyfødte, særlig fortidlig fødte, har behov for intensivbehandling, som katetre for å få væske og medisiner den første perioden etter fødselen. Dette i tillegg til at man vet at immunforsvaret til nyfødte generelt fungerer noe annerledes enn hos voksne, gjør disse pasientene mer utsatt for KNS biofilm infeksjoner. Vi jobber for øyeblikket med en studie som skal kartlegge hvordan komplementsystemet fungerer i blod fra nyfødte når det påvirkes av KNS biofilm. Målet er å studere om samspillet mellom KNS og denne delen av immunapparatet kan forklare hvorfor disse infeksjonene er så vanlig i denne pasientgruppen.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Granslo Hildegunn N, Klingenberg Claus, Fredheim Elizabeth G A, Rønnestad Arild, Mollnes Tom E, Flaegstad Trond

Arginine catabolic mobile element is associated with low antibiotic resistance and low pathogenicity in *Staphylococcus epidermidis* from neonates.

Pediatr Res 2010 Sep;68(3):237-41.

PMID: 20703143

Plasmid stabilization systems: a potential target for therapeutic intervention

Prosjektansvarlig: **Arnfinn Sundsfjord** (arnfinn.sundsfjord@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Toksin-antitoksin systemer i kliniske enterokokker

Toksin-antitoksin (TA) systemer er interessante mekanismer for målretting av nye typer antibakterielle medikamenter. Prosjektet viser at TA-kodende gener er utbredt i kliniske enterokokker og er funnet koblet til antibiotikaresistens-kodende plasmider av ulik type og størrelse.

Molekylære mekanismer for kontroll og vedlikehold av plasmider (replikering, regulering og stabilisering) ansees som interessante mål i bakterier for utvikling av nye typer antibakterielle medikamenter. Plasmider er ekstrakromosomale genetiske elementer som ofte koder for antibiotikaresistens og har stor betydning for spredning av resistensgener mellom bakterier. Toxin-antitoxin (TA) systemer bidrar effektivt til å stabilisere plasmider i en bakteriepopulasjon. Dersom TA-bærende plasmider ikke nedarves til dattercellene etter celledeling, vil det ustabile antitoksinet degraderes og toksinet frigjøres, gå til intracellulært angrep og forårsake celledød eller vekstinhivering. For å kunne utnytte denne typen mekanismer ved utvikling av nye terapeutika, trenges økt kunnskap både om utbredelse, genetisk lokalisering og biologisk aktivitet.

TA-kodende resistensplasmider antas å spille en viktig rolle i spredning og persistens av antimikrobielle resistensdeterminanter i enterokokker, til og med i reservoar uten antimikrobiell seleksjon. Tre ulike TA loci har hittil blitt identifisert på resistensplasmider i enterokokker: omega-epsilon-zeta, axe-txe og mazEF.

I dette studiet er målet å kartlegge forekomsten av TA systemer og deres genetiske omgivelser i enterokokker. Videre ønsker vi å karakterisere klinisk relevante TA-kodende plasmider. Prosjektet er basert på to stammematerialer. Det ene er sammensatt av *Enterococcus faecium* isolater (n=93) fra ulike geografiske opprinnelser (13 land), årstall, kilder (dyr, mennesker) og klinisk opphav (urin, blod, fæces). Det andre materialet består av *E. faecium* (n=100) og *E. faecalis* (n=45) isolert fra blodkulturer i Norge i 2008.

Vi påviste en høy forekomst av TA-kodende gener i enterokokker. 61% av *E. faecium* isolatene i det blandede stammematerialet var positive for en eller flere av TA systemene mens 75% positive ble funnet i det kliniske materialet. Plasmidtype, størrelse og antall ble bestemt for hver stamme og korrelert med TA loci og andre genetiske markører. Resultatene indikerer en høyere forekomst av plasmider og TA gener i sykehusadapterte stammer. Videre ble det funnet genetiske koblinger mellom spesifikke TA systemer og plasmidtyper, men TA loci kunne også kobles til ukjente plasmidtyper. Både vankomycinresistens- og høygradig gentamicinresistens-determinanter ble funnet på ukjente TA-kodende "mega-plasmider".

Disse plasmidene kunne overføres mellom forskjellige enterokokker ved konjugasjon. For å analysere disse ukjente resistens-plasmidene i mer detalj, er arbeid i gang med å etablere en metode for å separere plasmid-DNA fra resten av bakteriegenomet for fullstendig DNA sekvensering.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Rosvoll Torill C S, Pedersen Torunn, Sletvold Hege, Johnsen Pål J, Sollid Johanna E, Simonsen Gunnar S, Jensen Lars B, Nielsen Kaare M, Sundsfjord Arnfinn

PCR-based plasmid typing in *Enterococcus faecium* strains reveals widely distributed pRE25-, pRUM-, pIP501- and pHTbeta-related replicons associated with glycopeptide resistance and stabilizing toxin-antitoxin systems.

FEMS Immunol Med Microbiol 2010 Mar;58(2):254-68. Epub 2009 nov 17

PMID: 20015231

Lifestyle, metabolic and hormonal host susceptibility factors to Staphylococcus aureus colonisation

Prosjektansvarlig: **Anne-Sofie Furberg** (anne-sofie.furberg@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Risikofaktorer for stafylokokkbærerskap

Gule staf er årsak til et bredt spekter av infeksjoner, særlig hos nyopererte pasienter. Fordi bakterien raskt utvikler resistens mot antibiotika, trengs nye strategier for forebygging og behandling. Vi vet at gule staf infeksjoner oftest forårsakes av pasientens egen nesebakterie, men hvordan kan vi redusere eller bli kvitt denne smitekilden?

Om lag hver tredje person i befolkningen er bærer av gule staf i nesen. Så langt har studier vist at røyking reduserer bærerfrekvens. I dette doktorgradsprosjektet studerer vi hvilke andre faktorer hos verten som er bestemmende for nesebærerskap og som kan være mål for nye forebyggende tiltak. Prosjektet er del av Tromsø Staph and Skin Study som inkluderer 4000 deltakere, 30-87 år, i den sjette Tromsøundersøkelsen 2007-08 med data fra spørreskjema og intervju, kliniske undersøkelser, blodprøver og repeterte bakterieprøver fra nese og hals.

Hver femte kvinne og hver tredje mann i studien hadde gule staf i nesen. Blant kvinner var forekomsten den samme i alle aldersgrupper. Blant menn var forekomsten høyest hos de unge og jevnt avtakende med økende alder. Vi vet at kvinnelige kjønnshormoner stimulerer immunforsvaret og kan beskytte kvinner mot infeksjoner; dette er noe vi vil forske videre på i vårt materiale.

En annen sentral faktor i immunforsvaret er vitamin D status. Vitamin D stimulerer produksjon av såkalte antimikrobielle peptider som angriper gule staf. Vi har funnet en sterk sammenheng mellom høye nivå av vitamin D i serum og lav forekomst av gule staf i nesen. Betydningen av vitamin D status ser ut til å være størst hos menn, og dette kan ha sammenheng med fraværet av beskyttende kvinnelige kjønnshormoner i den mannlige befolkningen. Funnene våre støtter hypotesen om at vitamin D kan forebygge bærerskap og infeksjon med gule staf, og vi planlegger en klinisk randomisert studie for å teste dette.

Innledningsvis har vi også studert hvilke miljøfaktorer som kan innvirke på vert-mikrobe samspillet. Helsearbeidere med gule staf i nesen er et reservoar for smitte til pasienter. Vi har funnet at helsearbeidere har økt risiko for å være bærere av gule staf i nesen sammenlignet med personer som ikke arbeider i helsevesenet. Hos kvinner med barn under 18 år var arbeid i helsevesenet forbundet med særlig høy risiko for å være staf-bærer. Vi ser nå nærmere på hvilke typer gule staf som trives hos helsearbeidere sammenlignet med andre – er det større og raskere utskiftning av staf typer hos helsearbeidere?

Prosjektet er basert på et unikt materiale og er del av et tverrfaglig forskernettverk som inkluderer mikrobiologer, cellebiologer, infeksjonsmedisinere, epidemiologer, farmakologer

og hudleger med fokus på vert-mikrobe samspillet.

Korttidsstipend, for fullføring av dr. grad SFP921-10 Sluttrapport Inflammatory and Immune System

Immune responses in HPA-1a related NAIT; HPA-1a specific T cells and genetic factors associated with alloimmunization

Prosjektansvarlig: **Bjørn Skogen** (bjorn.skogen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Immune responses in HPA-1a related NAIT; HPA-1a specific T cells and genetic...

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektets hovedmål har vært å identifisere, isolere og karakterisere T-celler spesifikke for HPA 1a antigenet på blodplater. En rekke faktorer har tidligere tydet på at antistoffresponsen hos er mor er avhengig av T-celler, men innsikten i de underliggende cellulære immunresponsene ved neonatal alloimmun trombocytopeni har vært begrenset. I dette prosjektet har man klart å isolere og karakterisere slike celler for første gang, og man har klart å dyrke slike klonale celler i kultur. Man har vist at cellene er gjenkjenner både syntetisk HPA 1a peptid, og antigen friske blodplater prosessert av antigen-presenterende celler. Funnene tyder på at T-cellene er direkte involvert i å styre den uønskede reaksjonen man ser i mors immunsystem. Disse cellene har videre vært brukt som verktøy for å studere mer nøyaktig hvordan disse T-cellene stimuleres. Dette er viktig for eventuelt å kunne intervensere i denne reaksjonen mellom celler, og kunne blokkere reaksjonen og eventuelt forhindre at responsen etableres. Det har tidligere vært vist at personer med en spesiell vevstype er tilbøyelige til å danne en slik immunrespons, og man har nå også karakterisert vevstypemønsteret hos de immuniserte i detalj.

Prosjektet består av tre arbeider hvorav ett allerede er publisert (Blood, 2009), og de to andre klare til publisering. Avhandlingen er levert til Universitet i Tromsø for vurdering for PhD grad.

Konsekvenser for helsetjenesten

Doktorgradsarbeidet har så langt ikke ført til patenter eller innovativ aktivitet, men det forberedes nå en DOFI for vurdering av om det skal gjøres. Det ligger resultater i prosjektet som bør beskyttes, ettersom det er nærliggende å teste ut en eventuell profylaktisk prosedyre som resultat av dette.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Killie Mette Kjær, Salma Wahida, Bertelsen Eirin, Skogen Bjørn, Husebekk Anne
Quantitative MAIPA: Comparison of different MAIPA protocols.
Transfus Apher Sci 2010 Oct;43(2):149-54. Epub 2010 aug 2
PMID: 20675194

Skogen Bjørn, Killie Mette Kjær, Kjeldsen-Kragh Jens, Ahlen Maria Therese, Tiller Heidi, Stuge Tor B, Husebekk Anne

Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention.

Expert Rev Hematol 2010 Oct;3(5):559-66.

PMID: 21083473

From basal molecular immunopathology to new strategies in the biological treatment of inflammatory bowel disease

Prosjektansvarlig: **Jon Florholmen** (jon.florholmen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Molecular immunopathology and biological treatment of IBD

Prosjektet ser på immunologiske mekanismer ved inflammatorisk tarmsykdommer (IBD) og relatert til biologisk behandling. Denne behandling koster 500 mill kr årlig i Norge, og det er lite kunnskap om optimal behandling og særlig langtidsbehandling. Prosjektet beskriver mekanismene bak denne inflammasjonen og definere biomarkører som predikerer behandlingseffekt, alvorlig forløp og langtidseffekt

Dette er et strategisk prosjekt for kombinert klinisk og molekylærbiologisk forskning knyttet prosjektet hovedprosjektet From basal molecular immunopathology to new strategies in the biological treatment of inflammatory bowel disease ved forskningsgruppen Gastroenterologi og Ernæring, IKM/UNN hvor det er tilknyttet 1 seniorforsker, 1 post dc, 2 PhDer, 2 PhD kandidater samt 1 forskerlinjestudent vd siden av forskningsgruppeleder. Bevillingen har dekket utgifter som delfinansiering av forskningssykepleier og laboratorieutgifter. Det blir også innlevert rapport om PhD prosjektet SFP888-09.

Hovedprosjektet tar for seg immunologisk mekanismer bak inflammatoriske prosess ved inflammatorisk tarmsykdommer (IBD)(ulcerøs kolitt (UC) og Crohns sykdom (CD). Man vil spesielt se på ulike mekanismer ved biologisk behandling. Dette koster årlig 500 mill kroner i behandlingen av IBD i Norge og det foreligger lite kunnskap om hvem som burde få denne behandlingen og hvorledes den skal gies.

Hovedprosjektet har følgende delprosjekter:

1. Forskjeller i immunopatogenesisen mellom Crohn sykdom og ulcerøs kolitt- et oppfølgingsprosjekt fra PhD Trine Olsen 2009.
2. Immunoparametre som biomarkører til A prediktorer av behandlingseffekt til biologisk behandling, B, prediktorer til alvorlig forløp (resistens mot biologisk behandling), prediktorer for langtidsbehandling av sykdommen-PhD prosjektet til Renathe Rismo-SFP888-09.
3. Betydningen av det uspesifikke immunsystemet i patogenesen av IBD studeres i en enkeltcellmodell. Dette er post doc prosjektet til førsteamanuensis Rasmus Goll. Dette var nystartet i 2010.
4. Biologiske og kliniske effekter av D-vitamin ved ulcerøs kolitt. Det er et PhD prosjekt til Julia Beilfuss og hovedveileder dr med Elena Kamycheva, som var nystartet i 2010, se egen rapport

5. Biologisk behandling av ulcerøs kolitt- et 7 års materiale. Dette er forskerlinjeprojektet til stud med Gina Øverland.

Rapport om enkeltprosjekter

Ad 1. I løpet av 2009-10 samlet vi inn et ubehandlet IBD materiale for hhv CD og UC på 32 og 90 pasienter. Dette er et unikt materiale som muliggjør en kartlegging av cytokinprofilen i tarmslimhinne upåvirket av medikamentell behandling samt relatere dette til kliniske faktorer (eks. sykdomsaktivitet). Vi har sett på TH1 og TH17 mediatorer i dette materialet og funnet at TH17 pathway er aktivert ved begge former for IBD, og korrelerer med TH1. IL17 og IL23 er sterkt korrelert til betennelsesgrad. Dette er publisert som abstract ved Advances in IBD, Miami 2010. Ferdig manuskript er innsendt Cytokine 2010, se publikasjonslisten.

Ad. 2. Se rapport SFP888-09. I korthet skal nevnes at vi har funnet at vedvarende forhøyet TNF alfa nivå i tarmslimhinne hos pasienter med CD som er i antatt remisjon ser ut til å predikere tidlig residiv av sykdom, Abstraktet er akseptert som oral poster presentasjon ved ECCO 2011 (European Crohn and Colitis Organization), og planlegges ferdigstilt som manuskript ila 2011. En tilsvarende studie er gjort ved UC hvor lav TNF alfa nivået i tarmmukosa i antatt remisjon predikerer langvarig remisjon. Dette er publisert Miami 2010- se ovenfor- og et større materiale i ECCHO 2011 med tilsvarende ferdig manus i 2011..

Ad 3. Her har man klart å etablert en enkeltcelle modell fra tarmmukosa for videre studier. Publikasjoner vil først komme seint 2011/2012

Ad 4. Her har man klarert oppstart av behandling av pasienter med kombinert biologisk behandling og D vitamin. Se egen beskrivelse..

Ad V. Her har man vist at infliximab (antiTNF) hindrer at UC pasienter med fulminant betennelse må fjerne operativ sin tykkarm. Dette ble publisert som abstarct i Miami 2010 samt ECCHO 2011. Videre har man fått godkjent et full paper (Ulcers 2011, in press).

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Kristiansen M G, Løchen M-L, Gutteberg T J, Mortensen L, Eriksen B O, Florholmen J
Total and cause-specific mortality rates in a prospective study of community-acquired hepatitis C virus infection in northern Norway.

J Viral Hepat 2010 Mar. Epub 2010 mar 8

PMID: 20337923

Lichtenstein Gary R, Thomsen Ole Ø, Schreiber Stefan, Lawrance Ian C, Hanauer Stephen B, Bloomfield Ralph, Sandborn William J, PubMed.ItemsChoiceType2[]

Continuous therapy with certolizumab pegol maintains remission of patients with Crohn's disease for up to 18 months.

Clin Gastroenterol Hepatol 2010 Jul;8(7):600-9. Epub 2010 feb 1

PMID: 20117244

Olsen Trine, Florholmen Jon

Cytokine mRNA expression in steroid-naïve patients with ulcerative colitis.

Inflamm Bowel Dis 2010 May;16(5):734.

PMID: 19653287

Sfinkterskader ved fødsel. En analyse av kliniske data og praksis før og etter en intervensjon

Prosjektansvarlig: **Pål Øian** (Pal.Oian@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Sfinkterskader ved fødsel- før og etter en intervensjon.

Sfinkterskader er en alvorlig fødselsskade. Data fra Medisinsk fødselsregister har vist en økning av disse skadene de siste 20 årene, med flest rupturer i 2004. På grunn av den høye frekvensen ble det igangsatt en nasjonal handlingsplan i 2005/06 for å redusere sfinkterskader. Prosjektet ser på endringer i risikofaktorer og betydningen av episiotomi.

Handlingsplanen som ble igangsatt besto blant annet av en intervensjon ved fem fødeinstitusjoner. Fødselshjelpere ble opplært i en klassisk metode (finsk teknikk) der viktige elementer er støtte av perineum (området mellom skjeden og endetarmen) og hodet i det barnet fødes, samarbeid med kvinnen når det gjelder trykking og endring av episiotomiteknikk (klipp i perineum), klassifisering og primærbehandling av sfinkterskader.

I 2008 var forekomsten av sfinkterskader redusert til 2,6 % på landsbasis. Resultater fra de fem intervensjonsklinikene er publisert og viser en signifikant reduksjon i andel sfinkterskader fra 4,0 til 1,2 %.

Prosjektet består av tre delprosjekter:

Prosjekt 1 tar utgangspunkt i obstetriske data samlet 3 år før og 3 år etter intervensjonen analyseres risikoprofilen for sfinkterrupturer før vs etter intervensjonen. Risikofaktorene er blant annet paritet, barnets fødselsvekt, induksjon av fødsel, epiduralanalgesi, stimulering, fødestilling, presentasjon og inngrep i fødselen. Det er 1352 rupturer som er inkludert i analysen. Skadene er gradert i alvorlighetsgrad (3a-4) og de obstetriske dataene vil i tillegg bli analysert i forhold til grad av skade. Resultatene forventes å være ferdig i midten av mars 2011

I prosjekt 2 ser vi på den mye omdiskuterte prosedyren episiotomi. I litteraturen diskuteres det om episiotomi er en risikofaktor eller en forebyggende prosedyre for sfinkterrupturer.

Diskusjonen dreier om betydningen av hvor episiotomien er lagt, dens vinkel og avstand fra analkanalen. Vi har inkludert totalt 74 førstegangsfødende kvinner i denne studien. Deltageren er delt inn i to grupper; gruppe A som fikk sfinkterruptur under forløsning og gruppe B som ikke har sfinkterruptur. Felles for alle kvinnene at barnet ble forløst med episiotomi.

Gruppene er matchet for operativ forløsning. Arret etter episiotomi er identifisert og avbildet. Diverse aktuelle mål av episiotomi vil bli avlest på bildene i løpet av vår 2011, og målene for gruppe A og B blir sammenlignet. Resultatene er forventet å foreligge i slutten av juli 2011.

I det siste prosjektet (3) ønsker vi å undersøke om det er har skjedd en endring i praksis ved plassering av episiotomi etter intervensjonen. Vi vil inkludere 74 førstegangsfødende kvinner

som har alle har fått episiotomi ved forløsning. Det trekkes to grupper: gruppa A består av 37 kvinner fra perioden 2003-2005 (før intervensjonen) og gruppe B består av 37 kvinner fra perioden 2006-2009 (etter intervensjonen). Episiotomi-arr dokumenteres ved photobilde, og som i prosjekt 2 blir aktuelle mål avlest på bilde, og mål for gruppa A blir sammenlignet med gruppe B. Det er forventet å starte med prosjekt 3 mai 2011.

Immunterapeutiske effekter av LTX-315 - alene og i kombinasjon med kreftvaksinen GV1001

Prosjektansvarlig: **Tor B. Stuge** (tor.stuge@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Immunterapeutiske effekter av LTX-315

I samarbeid med Lytix Biopharma AS (Lytix) er det ved Universitetet i Tromsø (UiT) utviklet et kreftmedikament som nå testes i kliniske studier. Produktet LTX-315 er et lite kjemisk modifisert peptid, avledet fra lactoferrin, med immunmodulerende egenskaper. I denne studien testes LTX-315 for aktivering av immunresponser mot kreft i kreftpasienter.

LTX-315 er et såkalt membranaktivt peptid. Det kan drepe celler og spesielt kreftceller ved å lysere cellemembranen, noe som vi vet fører til frigjøring av såkalte faresignaler. Disse faresignalene fører til aktivering av immunsystemet som igjen kan iverksette en spesifikk immunrespons mot kreftceller. Det finnes derfor flere mulige indikasjonsområder for membranaktive peptider innen kreftbehandling; peptidet kan drepe kreftceller direkte, men det kan også stimulere immunsystemet til å drepe kreftceller. I denne studien testes sistnevnte strategi. LTX-315 har allerede vist seg å kunne stimulere effektive kreftspesifikke immunresponser i dyremodeller. I denne studien undersøkes om slike responser også kan induseres i kreftpasienter.

Etter en del forberedelser har forsøkene kommet godt i gang. De først pasientene er nå under behandling. Blodprøver er tatt og vil bli analysert fortløpende for immunresponser mot en kreftvaksine som gis sammen med LTX-315. Ved rapporteringstidspunktet er det for tidlig å si om noen av pasientene har utviklet en immunrespons mot kreftvaksinen.

Postdoktoren som finansieres med midlene fra Helse Nord gikk ut i svangerskapspermisjon i juni 2010 og har derfor så langt kun deltatt i forberedelsene til studien. Pasientprøvene (blodceller) blir imidlertid fryst ned levende for senere analyse av immunrespons. Postdoktoren vil analysere cellulære responser i detalj etter at en primærbekreftelse på at en immunrespons er induert.

I prosjektet er det utført lovende studier med bruk av LTX-315 som adjuvans i kombinasjon med kreftcelle lysat der en slik vaksinerings førte til signifikant veksthemmende effekter i en eksperimentell melanom modell

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Berge Gerd, Eliassen Liv Tone, Camilio Ketil Andre, Bartnes Kristian, Sveinbjørnsson Baldur, Rekdal Oystein

Therapeutic vaccination against a murine lymphoma by intratumoral injection of a cationic anticancer peptide.

Cancer Immunol Immunother 2010 Aug;59(8):1285-94. Epub 2010 apr 27

PMID: 20422410

Proangiogenic and antiangiogenic markers in non-small cell lung cancer: evaluation of clinical and prognostic impacts

Prosjektansvarlig: **Roy M. Bremnes** (roy_bremnes@yahoo.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Lungekreft og faktorer som påvirker nydannelse av blodkar

I dette prosjektet forsøker vi å kartlegge noen av faktorene som hemmer og stimulerer utviklingen av lungesvulster, med spesiell vekt på hva som styrer nydannelsen av blodkar i kreftsvulstene. Dette for i neste omgang å kunne si noe om risikoprofilen til de enkelte svulstene, og kanskje også finne mulige angrepspunkter for framtidig behandling.

Forskningsprosjektet er organisert under Forskningsgruppe for Translasjonell Kreftforskning ved Institutt for klinisk medisin ved Universitetet i Tromsø. I prosjektet benyttes vevsprøver fra 335 pasienter som er operert for ikke-småcellet lungekreft. Dette materialet utgjøres av de fleste pasientene som ble operert i Nord-Norge mellom 1990 og 2004. Vi har samlet kliniske og patologiske data for disse pasientene. Vevsprøvene er organisert i såkalte vevsmatriser som gjør at flere utsnitt fra hver enkelt kreftsvulst (tumor) og nærliggende vev til kreftsvulsten (stroma) fra mange pasienter kan analyseres i en enkelt operasjon. Dette er svært ressursbesparende og muliggjør undersøkelse av et såpass stort materiale som vi har på overkommelig tid. Vi har til nå brukt immunhistokjemi som metode for å detektere de ulike markørene.

Prosjektet startet i mars 2010. I første omgang ble det gjort undersøkelser på uttrykket av tre ulike Matrix Metalloproteinaser (MMPer), som er peptider som er kjent for å ha komplekse innvirkninger på utvikling av ulike kreftformer, og flere av disse MMPene anses som viktige i forbindelse med karnydannelse i kreftsvulster. I vårt materiale fant vi at høyt uttrykk av MMP-7 i tumorceller og høyt uttrykk av MMP-9 i stroma er assosiert med forbedret overlevelse i forhold til de med lavt uttrykk. MMP-2 ble også undersøkt, uten at vi for denne markøren kunne påvise noen sammenheng med overlevelse. Det er skrevet en artikkel på bakgrunn av disse resultatene som i skrivende stund er til review i tidsskriftet PLoS.

MMPene regulerer flere hemmere av blodkarnydannelse, og vi er nå i gang med å se på uttrykk av disse hemmerene i svulstene. Vi håper i framtidige publikasjoner å kunne si noe om sammenhenger mellom disse hemmerene og våre kliniske og patologiske data, og også knytte dette opp mot det vi allerede har funnet i MMP-materialet.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Bremnes Roy M, Al-Shibli Khalid, Donnem Tom, Sirera Rafael, Al-Saad Samer, Andersen Sigve, Stenvold Helge, Camps Carlos, Busund Lill-Tove
The Role of Tumor-Infiltrating Immune Cells and Chronic Inflammation at the Tumor Site on Cancer Development, Progression, and Prognosis: Emphasis on Non-small Cell Lung Cancer.

J Thorac Oncol 2010 Dec. Epub 2010 des 17
PMID: 21173711

The role of complement in the inflammatory reaction

Prosjektansvarlig: **Tom Eirik Mollnes** (Tom.Eirik.Mollnes@Nordlandssykehuset.no),
Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Komplementsystemets betydning i den generelle inflammasjonsreaksjonen

Komplementsystemet er en del av kroppens forsvarssystem. Det aktiveres ved en rekke sykdommer og bidrar til inflammatorisk vevsskade ("betennelse"). Prosjektet tar sikte på å kartlegge betydningen av komplement for denne reaksjonen med tanke på terapeutisk intervensjon for å redusere vevsskaden.

Dyreksperimentelle studier har vist at komplementaktivering i stor grad er ansvarlig for vevsskaden både ved lokal og generell iskemi/reperfusjon (hjerteinfarkt, traumer, hjertelungemaskin), ved transplantatforkastelse og ved autoimmune sykdommer som leddgikt, systemisk lupus erythematosus, betennelser i nervesystemet og ulike glomerulonefritter. Komplementsystemet fungerer i et nettverk sammen med kroppens øvrige kaskadesystemer. Ved sepsis (blodforgiftning) aktiveres disse systemene som et resultat av infeksjon og aktiveringen blir i noen tilfelle så kraftig at homeostasen bryter sammen og det utvikles irreversibelt sjokk som resultat av kaskadeaktivering. Vi har utviklet ulike in vitro modeller for å studere komplementaktiveringens betydning for inflammasjonsreaksjonen. I ferskt humant fullblod ser vi på hvordan bakterier aktiverer komplement og hvordan denne aktiveringen bidrar til den øvrige inflammatoriske reaksjonen (sepsis-modell). Tilsvarende studerer vi effekten av ulike kunstige overflater som brukes i medisinsk terapi (hjertelungemaskin modell). Nylig har vi også etablert en modell hvor vi studerer effekten av komplementaktivering på endotelceller (modell for kar-skade). Ved hjelp av unike monoklonale antistoffer og peptider som meget spesifikt blokkerer de enkelte komplement faktorer og deres reseptorer, studerer vi i disse modellene effekten av komplementhemming på inflammasjonsreaksjonen for å avdekke mekanismene bak aktiveringen og for å finne egnede hemmere av komplement med tanke på behandling ved sykdommer hvor komplement bidrar til sykdomsutviklingen. I 2010 har vi publisert 7 originalartikler som kaster nytt lys over mekanismene for inflammasjon induert av kunstige overflater i hjertelungemaskiner, i filtre som brukes i hemodialyse, og ved LDL aferese. Videre har vi studert effekten av komplementhemming ved Gram-negativ sepsis både i in vitro og in vivo modeller og kartlagt hvilke hemmere som gir mest effektiv reduksjon av betennelsesreaksjonen.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Hovland Anders, Hardersen Randolph, Nielsen Erik Waage, Mollnes Tom Eirik, Lappegård Knut Tore

Hematologic and hemostatic changes induced by different columns during LDL apheresis.
J Clin Apher 2010;25(5):294-300.

PMID: 20806414

Hovland Anders, Hardersen Randolph, Mollnes Tom Eirik, Lappegård Knut Tore
Selective whole blood lipoprotein apheresis to prevent pancreatitis in drug refractory
hypertriglyceridemia.
JOP 2010;11(5):467-9. Epub 2010 sep 6
PMID: 20818118

Granslo Hildegunn N, Klingenberg Claus, Fredheim Elizabeth G A, Rønnestad Arild,
Mollnes Tom E, Flaegstad Trond
Arginine catabolic mobile element is associated with low antibiotic resistance and low
pathogenicity in Staphylococcus epidermidis from neonates.
Pediatr Res 2010 Sep;68(3):237-41.
PMID: 20703143

Silasi-Mansat Robert, Zhu Hua, Popescu Narcis I, Peer Glenn, Sfyroera Georgia, Magotti
Paola, Ivanciu Lacramioara, Lupu Cristina, Mollnes Tom E, Taylor Fletcher B, Kinasewitz
Gary, Lambris John D, Lupu Florea
Complement inhibition decreases the procoagulant response and confers organ protection in a
baboon model of Escherichia coli sepsis.
Blood 2010 Aug;116(6):1002-10. Epub 2010 mai 13
PMID: 20466856

Kourtzelis Ioannis, Markiewski Maciej M, Doumas Michael, Rafail Stavros, Kambas
Konstantinos, Mitroulis Ioannis, Panagoutsos Stelios, Passadakis Ploumis, Vargemezis
Vasilios, Magotti Paola, Qu Hongchang, Mollnes Tom Eirik, Ritis Konstantinos, Lambris
John D
Complement anaphylatoxin C5a contributes to hemodialysis-associated thrombosis.
Blood 2010 Jul;116(4):631-9. Epub 2010 apr 27
PMID: 20424189

Thiara A S, Andersen V Y, Videm V, Mollnes T E, Svennevig K, Hoel T N, Fiane A E
Comparable biocompatibility of Phisio- and Bioline-coated cardiopulmonary bypass circuits
indicated by the inflammatory response.
Perfusion 2010 Jan;25(1):9-16. Epub 2010 feb 19
PMID: 20172900

Thorgersen Ebbe Billmann, Hellerud Bernt Christian, Nielsen Erik Waage, Barratt-Due
Andreas, Fure Hilde, Lindstad Julie Katrine, Pharo Anne, Fosse Erik, Tønnessen Tor Inge,
Johansen Harald Thidemann, Castellheim Albert, Mollnes Tom Eirik
CD14 inhibition efficiently attenuates early inflammatory and hemostatic responses in
Escherichia coli sepsis in pigs.
FASEB J 2010 Mar;24(3):712-22. Epub 2009 okt 19
PMID: 19841036

Adenosin kardioplegi; klinisk utprøving.

Prosjektansvarlig: **Dag Sørli** (dag.glen.sorlie@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Adenosine kardioplegi - bedre hjertebeskyttelse?

Randomisert klinisk studie hvor vi sammenligner adenosine kardioplegi med hyperkalemisk kardioplegi.

Under åpen hjertekirurgi hvor man bruker hjerte-lunge maskin blir hjertet stanset midlertidig for å få utført nøyaktig kirurgi og for å minske hjertets oksygenforbruk. Når man stanser hjertet bruker man en løsning som kalles kardioplegi som settes rett inn i hjertets kransårer. Kardioplegien som brukes i dag er basert på en kald løsning med høy kalium. Tidligere studier fra vår gruppe samt studier andre steder viser at dagens kardioplegi med høy kalium ikke gir optimal beskyttelse av hjertet, og studier med alternative kardioplegiløsninger er etterspurte og har vært et fokusområde ved avd. for hjerte- lunge og karkirurgi i mange år. Vi har tidligere vist i eksperimentelle studier at hvis man erstatter høy kalium med adenosin bedres hjertebeskyttelsen. Adenosin er en kroppsegen substans med veldokumenterte hjertebeskyttende egenskaper. Adenosin har også tidligere blitt gitt sammen med kardioplegi med høy kalium, og med lovende resultater. Ingen har imidlertid undersøkt effekten av å erstatte høy kalium med adenosin slik vi gjør. Denne studien er en randomisert klinisk studie hvor 60 pasienter som skal til elektiv by-pass operasjon inkluderes. Vi sammenligner standard kaliumbasert kardioplegi med kardioplegi hvor kalium er erstattet med adenosin, hvor løsningen som blir gitt er blindet for kirurgene og anestesilegene. Pasientene blir fulgt med måling av hjertefunksjon før og etter kirurgi, og man følger blodprøver som indikerer skade på hjertemuskelceller og endothel under og etter kirurgien. Vi har per dd inkludert 50 pasienter i studien. Vi vil sannsynligvis være ferdig med inkludering av pasienter første kvartal 2011, hvorpå data vil bli analysert og publisert.

1 doktorgrad er avlagt i 2010

Øyvind Jakobsen

MD

Disputert: September 2010

Hovedveileder: Dag Sørli

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Jakobsen Oyvind, Steensrud Tor, Ytrehus Kirsti, Sørli Dag G

Adenosine protects against hypoxic injury at hypothermia in guinea pig papillary muscles.

Scand Cardiovasc J 2010 Jun;44(3):183-90.

PMID: 20233134

Kontroll og behandling av aortadisleksjoner

Prosjektansvarlig: **Truls Myrmel** (truls.myrmel@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Kontroll og behandling av aortadisleksjoner

Aortadisleksjoner er en alvorlig og livstruende tilstand der blodet "sprenger" seg vei i veggen av hovedpulsåren (aorta). Vi leter etter de beste måtene for å overvåke, kontrollere og behandle disse tilstandene.

Dette prosjektet har flere målsetninger. Det overordnede målet er å bedre leveutsiktene for pasienter som gjennomgår aortadisleksjon ved presis karakterisering og behandling av livstruende aortakomplikasjoner. Kontrollen av disse pasientene er basert på regelmessige billedfremstillinger av aorta, i dag hovedsakelig basert på CT-undersøkelser. I dette prosjektet vil vi utvikle nye billedkontroller basert på magnet-tomografiske undersøkelser. Dette gir mulighet for å beregne karveggenes biologiske beskaffenhet, blant annet måle aktiviteten av vevsdestruktive enzymer i karveggen. I tillegg kan væske-strukturinteraksjonen beregnes via nøyaktig måling av blodstrøm og veggstruktur. Basert på disse data kan tensjonen (veggstress) beregnes ved hjelp av kvantitative mål regnet fra varianter av Navier-Stokes ligningen. Dette er matematiske modeller (computational fluid dynamics) som nyttes i væske og gasstrømninger, blant annet i luftfarts vitenskap. Magnettomografi gir en unik mulighet for å utvikle diagnostikk som kan kombinere vurdering av biologiske egenskaper i vevet og biodynamiske konsekvenser av vevsdestruksjon og endrete strømforhold i hovedpulsåren etter at blodet har laget en falsk kanalen i veggen. Gjennom disse undersøkelsene vil vi søke å karakterisere hvilke faktorer som representerer risikoforhold som krever intervensjonsradiologisk (stenter) eller kirurgisk behandling. Nyten av prosjektet vil på denne måten både ligge i utvikling av ny diagnostisk teknologi og terapi med bedre leveutsikter for pasientene.

I 2010 har vi oppgradert Phillips MR-maskinen ved UNN, installert datavare for å gjøre biodynamiske beregninger og etablert samarbeid med institusjoner nasjonalt og internasjonalt (NTNU og Linkjøping). Vi er nå kommet i gang med å teste piloter i MR-systemet. I løpet av 2011 er planene at vi skal gjennomføre en rekke pasientundersøkelser som skal gi oss materiale for å utvikle beregninger av veggensjon og rupturfare av hovedpulsåren.

Prosjektet er et sideprosjekt til det internasjonale aortaregisteret IRAD (International Registry of Aortic Dissections). Vi har i 2010 vært medforfattere på to publikasjoner fra dette registeret. Disse arbeidene er klinisk-epidemiologiske og har vist at kirurgisk behandling bedrer overlevelse ved type A disseksjon uansett alder. I tillegg har vi vist at smerter og refraktær hypertensjon er prediktorer for død ved type B disseksjon og at disse faktorene trolig tilsier tidlig intervensjon i form av kirurgi eller stentgraft.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Trimarchi Santi, Eagle Kim A, Nienaber Christoph A, Pyeritz Reed E, Jonker Frederik H W, Suzuki Toru, O'Gara Patrick T, Hutchinson Stuart J, Rampoldi Vincenzo, Grassi Viviana, Bossone Eduardo, Muhs Bart E, Evangelista Arturo, Tsai Thomas T, Froehlich Jim B, Cooper Jeanna V, Montgomery Dan, Meinhardt Gabriel, Myrmel Truls, Upchurch Gilbert R, Sundt Thoralf M, Isselbacher Eric M, PubMed.ItemsChoiceType2[]

Importance of refractory pain and hypertension in acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD).

Circulation 2010 Sep;122(13):1283-9. Epub 2010 sep 13

PMID: 20837896

Trimarchi Santi, Eagle Kim A, Nienaber Christoph A, Rampoldi Vincenzo, Jonker Frederik H W, De Vincentiis Carlo, Frigiola Alessandro, Menicanti Lorenzo, Tsai Thomas, Froehlich Jim, Evangelista Arturo, Montgomery Daniel, Bossone Eduardo, Cooper Jeanna V, Li Jin, Deeb Michael G, Meinhardt Gabriel, Sundt Thoralf M, Isselbacher Eric M, PubMed.ItemsChoiceType2[]

Role of age in acute type A aortic dissection outcome: report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD).

J Thorac Cardiovasc Surg 2010 Oct;140(4):784-9. Epub 2010 feb 21

PMID: 20176372

Retinale mikrovaskulære forandringer. Prevalens, risikofaktorer og relasjon til makrovaskulære forandringer og kardiovaskulær sykdom

Prosjektansvarlig: **Ellisiv Bøgeberg Mathiesen** (ellisiv.mathiesen@uit.no),
Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Retinale mikrovaskulære forandringer.

Kvinner med diabetes har større retinal arteriediameter og mindre venediameter enn kvinner uten diabetes.

Prosjektet startet opp 1. mars 2010 og er et doktorgradsprosjekt for Therese von Hanno, overlege ved Øyeavdelingen, Nordlandssykehuset Bodø. Datagrunnlaget i prosjektet bygger på fotografier av øyenbunnen til 6550 personer som deltok i den sjette Tromsøundersøkelsen i 2007-8. Diameter på blodårene i øyenbunnen – retinale arterie- og venediametre – måles ved hjelp av semiautomatisert programvare. Hensikten er å få økt kunnskap om forekomst av og risikofaktorer for retinale mikrovaskulære forandringer i en norsk normalbefolkning.

Mikrosirkulasjonen utgjør en vesentlig del av det sirkulatoriske systemet, men dens rolle for kardiovaskulær sykdomsutvikling er mindre utforsket enn makrosirkulasjonens. Retinale mikrovaskulære forandringer forekommer hyppig i den generelle befolkning og er assosiert med forandringer i blodkar ellers i kroppen og med kliniske hjertekarsykdommer.

I 2010 har mesteparten av tiden for stipendiaten gått med til klargjøring av data, dvs. gradering av kardiametre på øyenbunnsfotografiene. Stipendiaten er blitt sertifisert i graderingsmetoden etter et 3 ukers opplæringsprogram i april 2010 ved The Retinal Vascular Imaging Centre (RetVIC) ved universitetet i Melbourne, Australia. Gradringeren er tidkrevende, og ved utgangen av året har hun gradert bilder på totalt 1809 personer, mens vi har betalt RetVIC for gradering av ytterligere 3000 bilder.

Vi har prioritert å først gjøre lesing av data på deltakere som rapporterte at de hadde diabetes, samt et utvalg av alders- og kjønnsmatchete kontroller. I denne delstudien inngår 317 diabetikere og 638 kontrollpersoner. Vi fant at kvinner med diabetes hadde større retinal arteriediameter og lavere venediameter enn kvinner uten diabetes. Hos menn var forskjellene mindre uttalt. Funnene var uavhengig av andre risikofaktorer som alder, blodtrykk, kroppsmasseindeks og røyking. Resultatene er innsendt som abstracts til to internasjonale konferanser om øyesykdommer.

En randomisert, kontrollert, klinisk studie av biofeedback og anale injeksjoner som første alternativ ved anal inkontinens

Prosjektansvarlig: **Barthold Vonen** (barthold.vonen@nlsh.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

EN RANDOMISERT, KONTROLLERT, KLINISK STUDIE AV BIOFEEDBACK OG ANALE INJEKSJONER

Vi har sammenlignet to typer behandling hos pasienter med ufrivillig lekkasje av avføring og luft, treningsbehandling og injeksjon av ett romoppfyllende stoff i analkanalen. Foreløpige analyser tyder på at begge metodene har effekt.

Anal inkontinens er en belastende lidelse som i hovedsak rammer kvinner med fødselskader. Mange med anal inkontinens lever i konstant frykt for at lukt skal kjennes i omgivelsene. Andre har bare noen minutter på å finne et toalett hvis de skal unngå lekkasje (urge). Hverdagen er for mange sentrert om å ha et toalett tilgjengelig til enhver tid. Felles for mange med anal inkontinens er at de i varierende grad trekker seg tilbake fra sitt sosiale liv, seksuallivet kan hemmes betydelig, de kan av og til ikke delta fullt i arbeidslivet, og lar inkontinenstilstanden påvirke hverdagen i stor grad.

Flere studier rapporterer en prevalens omkring 2 % for den voksne befolkningen generelt. Et anslag tilsier at dette gjelder ca 1 000 nye kvinner årlig i Norge som får inkontinens som følge av skade ved vaginal forløsning. Hos noen debuterer ikke symptomene før etter menopause, selv om skaden har skjedd mye tidligere.

Behandlingen av denne lidelsen er ikke ensartet mellom institusjoner. Ofte blir pasientene operert med kirurgisk rekonstruksjon, eller andre invasive, ressurskrevende behandlingsmetoder.

Vi gjennomfører en randomisert, kontrollert klinisk studie hvor vi sammenligner effekt og varighet av effekt ved bruk av to mindre invasive og mindre ressurskrevende behandlingsmetoder som et første alternativ ved anal inkontinens, nemlig: biofeedback og anale injeksjoner. Hensikten er å evaluere effekten av to forskjellige behandlingsmetoder. Hovedendepunkt er endring i anal inkontinens målt ved St. Marks score. Sekundære endepunkter inkluderer endring i livskvalitet, generelt funksjonsnivå og fysiologiske variabler. Undersøkelsen kan bidra til en mer hensiktsmessig behandlingsalgoritme for disse pasientene.

Tre sentre deltar i studien, her i Tromsø, og Anorektallaboratoriet i Sarpsborg og Gastrokirurgisk poliklinikk ved Innlandssykehuset Hamar. Samtlige pasienter var inkludert i mai 2009, og med to år observasjonstid er datainnsamlingen fullført i løpet av våren 2011.

Vi har presentert resultater etter 6 mnd i studien på flere konferanser i løpet av 2010. Disse kort-tids resultatene tyder på at begge typer behandling virker, men effekten er ikke så stor og

vi har ikke funnet noen forskjell mellom de to typene behandling så langt i analysene. Høsten 2010 sendte vi også inn den første artikkelen i studien, om oversettelse og validering av et livskvalitet-spørreskjema for anal inkontinens på norsk, Fecal Incontinence Quality of Life Scale. Svar fra dette tidsskriftet foreligger ikke.

Immunologi og klinikk ved neonatal alloimmun trombocytopeni

Prosjektansvarlig: **Mette Kjær Killie** (mette.kjaer.killie@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Immunologi og klinikk ved neonatal alloimmun trombocytopeni

Neonatal alloimmun trombocytopeni (NAIT) hos foster eller nyfødt er en sjelden, men alvorlig tilstand (1:1500). Vi har i en musemodell vist at profylaktisk behandling kan forhindre immunisering og alvorlige komplikasjoner relatert til NAIT.

Alloantistoffer til stede i mors sirkulasjon, som er rettet mot fosterets blodplater, vil kunne passere placenta og binde seg til antigen uttrykt på fosterets blodplater og dermed føre til at blodplatene destrueres.

Immunisering mot føtalt humant plate antigen (HPA) 1a kan skje allerede i første svangerskap, og alvorlig blodplatemangel kan oppstå så tidlig som i 16. svangerskapsuke, men hos ca 75 % synes immuniseringen å skje ifbm fødselen.(1) Vårt funn at størstedel av immuniseringen skyldes føto-maternell blødning under fødselen, åpner muligheten av å forhindre immunisering ved hjelp av profylaktisk behandling, noe som i dag er standard behandling hos gravide Rh(D) negative mødre.

Vi har testet profylaktisk behandling for å forhindre NAIT i en egnet musemodell,(2) og finner at passiv administrering av antistoffer induserer antistoff mediert immun suppresjon (AMIS). Ingen av musene som mottok profylaktisk behandling fødte unger med NAIT relaterte komplikasjoner. Dette i sammenligning med en høy abortprosent og flere museunger med alvorlige hjerneblødninger hos mus som ikke mottok profylakse. Arbeidet med utprøving av profylakse har vært i samarbeid med et doktorgradsprosjekt som også er finansiert av Helse Nord (SFP931-10/3986). Manuskript er under utarbeidelse.

Selv om blodplatemangelen ved NAIT anses som hovedårsaken til alvorlige blødninger, kan det også tenkes at føtale kar kan skades av interaksjonen mellom anti-HPA 1a antistoffer og HPA 1a på føtale endotelceller.(3) I likhet med blodplater og endotelceller uttrykker også andre celler i placenta HPA 1a og kan påvirkes av anti-HPA 1a antistoffer. Vårt funn, at det er signifikant lavere fødselsvekt hos nyfødte der mor hadde høyt nivå av anti-HPA 1a antistoff, sammenlignet med normale, støtter denne teorien.(4)

For å studere hvordan anti-HPA 1a antistoffer påvirker utviklingen av placenta studerer vi celler isolert/etablert fra tidlig placenta. Disse cellene, som er av føtal opprinnelse, vil normalt invadere mors spiralarterier og opprette god blodtilførsel. Vi vil også studere hvordan anti-HPA 1a antistoffer påvirker placentale celler senere i svangerskapet (studier av endotelceller fra navlesnorvene og/eller celler isolert fra terminal placenta). Vi arbeider videre med å utvide vår biobank bestående av placentavev fra affiserte svangerskap. I innsamlet materiale vil vi nøye studere spiralarteriene og b.l.a studere β 3-integrinet, der HPA 1a uttrykkes.

1. Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Haematologica* 2008;93:870-877.
2. Ni H, Chen P, Spring CM et al. A novel murine model of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: response to intravenous IgG therapy. *Blood* 2006;107:2976-2983.
3. van Gils JM, Stutterheim J, van Duijn TJ et al. HPA-1a alloantibodies reduce endothelial cell spreading and monolayer integrity. *Mol.Immunol.* 2009;46:406-415.
4. Tiller H, Killie MK, Husebekk A et al. Association between Maternal Anti-HPA1a Antibodies and Birth Weight of the Newborn. Submitted 2010

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Killie Mette Kjær, Salma Wahida, Bertelsen Eirin, Skogen Bjørn, Husebekk Anne
Quantitative MAIPA: Comparison of different MAIPA protocols.
Transfus Apher Sci 2010 Oct;43(2):149-54. Epub 2010 aug 2
PMID: 20675194

Skogen Bjørn, Killie Mette Kjær, Kjeldsen-Kragh Jens, Ahlen Maria Therese, Tiller Heidi, Stuge Tor B, Husebekk Anne
Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention.
Expert Rev Hematol 2010 Oct;3(5):559-66.
PMID: 21083473

New and improved methods for risk assessment of unruptured intracranial aneurysms

Prosjektansvarlig: **Tor Ingebrigtsen** (tor.ingebrigtsen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Computersimulering av utposninger i hjernens blodkar

Subaraknoidalblødning er en alvorlig form for hjerneslag med høy dødelighet tross optimal behandling. Blødningen skyldes oftest ruptur av utposninger i hjernens pulsårer. Utposningene kan behandles forebyggende, men behandlingen risikofull. Vi tar i bruk computersimulering for bedre å kartlegge hvilke utposninger som har høy blødningsrisiko.

Risikovurdering for fremtidig blødning baserer seg nå på generelle risikofaktorer fra epidemiologiske studier. De viktigste faktorene er høyt blodtrykk og røyking og stor utposning. Pasient spesifikk geometri i utposningen og tilhørende blodkar har man mindre kunnskap om. Ut fra en biomekanisk tilnærming er veggspenning og skjærspenning i utposningen av vesentlig betydning, og disse er i stor grad avhengig av geometri. Hovedhypotesen er at pasientspesifikk geometri er en individuell risikofaktor for fremtidig blødning. Vi har derfor utviklet computersimulerings metoder for analyse av skjærspenning og veggtenisjon basert på pasientspesifikke bilder. Utviklingen skjer i et translasjonsmiljø med en internasjonalt sammensatt gruppe av klinikere, matematikere, fysikere og programmerere. Forskningsgruppen ledes fra nevrokirurgisk avdeling, UNN som fremskaffer kliniske data, bilde-materiale og kliniske problemstillinger. Samarbeidsmiljøer er Simula research laboratory i Oslo, institutt for anvendt matematikk, SINTEF, Trondheim, Neurosurgery research group, Dept. of Neurosurgery, Helsinki, Finland og Department of Structural Engineering, University of California, San Diego (UCSD), USA. Prosjektets hovedmål er å utvikle et computer simuleringsverktøy for analyse av skjærspenning og veggtenisjon i utposninger på hjernens pulsårer, og å anvende denne metoden for å teste hypotesen om at pasient-spesifikk geometri i utposningen og tilhørende blodkar kan predikere fremtidig ruptur-fare.

Vi har sammenlignet simuleringsresultater, rupturstatus og histologiske funn av 4 utposninger (to som har blødd og to som ikke har blødd.) I de utposningene som hadde blødd fant vi større degenerasjon histologisk og større og mer variabel skjærspennig og veggspenning ved simulering. Resultatene er presentert på skandinavisk nevrokirurgisk årlig møte, og artikkel er i ferd med sendes inn til internasjonalt nevrokirurgisk fagfelle-vurdert tidsskrift. Vi har gjennomført flere forbedringer i simuleringsmetoden, og utviklet nyvinnende teknologi innen fluid-structure interaction (FSI) analyse. Arbeidet er presentert på flere internasjonale konferanser og som tre teknologisk orienterte artikler i internasjonale fagfelle-vurderte tidsskrifter. Det er gjennomført teknologi-overføring til Simula i Oslo. Vi har gjennomført simulering av 16 utposninger (8 som har blødd og 8 som ikke har blødd). Vi er nå i analyse-

fasen. Prosjektet har støttet 2 Ph.D studenter ved universitetet i Tromsø, og 2 Ph.D studenter ved Simula.

Resultatene tyder på at uregelmessige utposninger medfører større risiko for blødning enn de med homogen overflate. Videre forskning vil avklare dette, og vil ha betydning for pasientrådgivning hos pasienter med utposninger som ikke har blødd. Forskningsmidlene knyttet til prosjektet har også bidratt til driften av vårt kvalitetsregister for behandling av utposninger på hjernens blodårer, som også delvis er tatt i bruk ved øvrige nevrokirurgiske avdelinger i Norge. Vi har tilknyttet oss internasjonalt ledende kompetansemiljøer og besitter spydspiss-teknologi på feltet. Dette har medført fordeler når det gjelder tildeling av ressurser til vårt forskningsmiljø i Tromsø, og har avstedkommet initiering av forskningssamarbeid med andre miljøer og avdelinger.

Vi initierer oppfølgende studier for avklaring mtp metodens prediktive evne for fremtidig blødning. Vi tar kontakt med lokalt teknologi-overførings kontor vedrørende kommersialisering av metoden.

C1-Inhibitor in Human Disease

Prosjektansvarlig: **Erik Waage Nielsen** (erik.waage.nielsen@gmail.com),
Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Kapillær lekkasje er uhensiktsmessig ved kritisk sykdom

Plasmalekkasje er et stort problem i all intensivbehandling etter infeksjoner, traumer og stor kirurgi. C1-inhibitorproteinet kontrollerer blant annet dannelsen av bradykinin. Bradykinin er et uhyre potent peptid som gir lekkasje av plasma og blodtrykksfall. Vi studerer bradykinets rolle samtidig som vi leter etter andre mediatorer.

1. Vi har etablert avanserte metoder for studier av komplement-, koagulasjon- og kallikrein-kininsystemets rolle for kapillær lekkasje både in vitro og in vivo. In vitro bruker vi oftest en unik fullblodsmodell som tillater komplementsystemet å løpe uhindret. In vivo-modellen vi bruker er gris i narkose. Inflammasjon og sepsis etterlignes med to ulike metoder. Enten infunderes bakterier, drepte eller levende i et mønster som etterligner sykdommen. For eksempel dobler vi infusjonshastigheten på de drepte meningokokkene hver halvtime som ved fulminant meningokokksepsis. Eller en fast mengde fæces fra tykktarm spres i bukhulen, og som dermed etterligner en hyppig forekommende kirurgisk tilstand. Kapillær lekkasje måles ved væskebehov, plasmafortynning og postmortal måling av væskeinnhold i ulike vev. Vi har også nylig avsluttet et forsøk hvor den svært store kapillære lekkasjen vi ser etter meningokokkinfusjonen ble forsøkt redusert med en blokker av bradykinin. Manus er til vurdering i et anerkjent tidsskrift. I samme dyreforsøk har vi gjort avanserte målinger av bradykinin, nedbrytningsprodukter fra bradykinin, også etter infusjon av bradykinin og til sist en blokker av bradykinin

2. Vi bygger nå opp endotelcellesystemer for in vitro-studier av kapillær lekkasje gjennom humant endotel. De første pilotforsøk antas utført våren 2011. En forskerlinjestudent fra medisin / UiT tilknyttet dette prosjektet fra våren 2011. (3.) En av målemetodene våre er for opp til 27 ulike cytokiner (multiplex). Vi vil da se hvordan de ulike cytokinene påvirker kapillær lekkasje

4. Vi har studert effekten av kombinert komplementblokkade og anti-CD14 på kaskade-aktivert- og cytokinmediert lekkasje gjennom endotel in vitro, og in vivo (gris) Publisert artikkel (Se litteraturliste) har i første omgang sett på effekten av anti-CD14-blokkade alene.

5. Vi har innledet samarbeid med Christian Drouet, Grenoble, for avansert påvisning av kininasemangel som årsak til angioødem. I den sammenheng vil vi også benytte den nyetablerte målemetoden av bradykinin ved Farmasøytisk Institutt, UiO. Det er startet forberedelser for å samle og måle bradykinin fra pasienter. Pasientene vil bli rekruttert fra Hudavdelingen, Rikshospitalet, som selv søker REK.

6. Samarbeid med professor Bjarne Østerud om hemming av septisk industert koagulasjon målt ved tissuefactoruttrykk.

7. Vi samarbeider med Nordnorsk avdeling for medisinsk genetikk, ved Øivind Nilssen, i form av et mulig kommende bioingeniørprosjekt for å identifisere mutasjonen i en stor familie med hereditært angioødem. Samarbeidet har allerede resultert i en god oppgave fra medisinerstudent ved Uit, se vedlagt publikasjon. I tillegg har vi opprettet samarbeid med Christian Drouet, Grenoble, for molekylær diagnostikk av utvalgte angioødemtilfeller.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Thorgersen Ebbe Billmann, Ludviksen Judith K, Lambris John D, Sfyroera Georgia, Nielsen Erik Waage, Mollnes Tom Eirik

Anti-inflammatory effects of C1-Inhibitor in porcine and human whole blood are independent of its protease inhibition activity.

Innate Immun 2010 Aug;16(4):254-64. Epub 2009 aug 26

PMID: 19710096

Thorgersen Ebbe Billmann, Hellerud Bernt Christian, Nielsen Erik Waage, Barratt-Due Andreas, Fure Hilde, Lindstad Julie Katrine, Pharo Anne, Fosse Erik, Tønnessen Tor Inge, Johansen Harald Thidemann, Castellheim Albert, Mollnes Tom Eirik

CD14 inhibition efficiently attenuates early inflammatory and hemostatic responses in Escherichia coli sepsis in pigs.

FASEB J 2010 Mar;24(3):712-22. Epub 2009 okt 19

PMID: 19841036

Hellerud Bernt C, Nielsen Erik W, Thorgersen Ebbe B, Lindstad Julie K, Pharo Anne, Tønnessen Tor I, Castellheim Albert, Mollnes Tom E, Brandtzaeg Petter

Dissecting the effects of lipopolysaccharides from nonlipopolysaccharide molecules in experimental porcine meningococcal sepsis.

Crit Care Med 2010 Jun;38(6):1467-74.

PMID: 20400898

Bowen Tom, Cicardi Marco, Farkas Henriette, Bork Konrad, Longhurst Hilary J, Zuraw Bruce, Aygoeren-Pürsün Emel, Craig Timothy, Binkley Karen, Hebert Jacques, Ritchie Bruce, Bouillet Laurence, Betschel Stephen, Cogar Della, Dean John, Devaraj Ramachand, Hamed Azza, Kamra Palinder, Keith Paul K, Lacuesta Gina, Leith Eric, Lyons Harriet, Mace Sean, Mako Barbara, Neurath Doris, Poon Man-Chiu, Rivard Georges-Etienne, Schellenberg Robert, Rowan Dereth, Rowe Anne, Stark Donald, Sur Smeeksha, Tsai Ellie, Warrington Richard, Wasserman Susan, Ameratunga Rohan, Bernstein Jonathan, Björkander Janne, Brosz Kristylea, Brosz John, Bygum Anette, Caballero Teresa, Frank Mike, Fust George, Harmat George, Kanani Amin, Kreuz Wolfhart, Levi Marcel, Li Henry, Martinez-Saguer Inmaculada, Moldovan Dumitru, Nagy Istvan, Nielsen Erik W, Nordenfelt Patrik, Reshef Avner, Rusicke Eva, Smith-Foltz Sarah, Späth Peter, Varga Lilian, Xiang Zhi Yu

2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema.

Allergy Asthma Clin Immunol 2010;6(1):24. Epub 2010 jul 28

PMID: 20667127

Føto-maternell hemodynamikk og maternell endotelfunksjon i normale og kompliserte svangerskap

Prosjektansvarlig: **Ganesh Acharya** (ganesh.acharya@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Hemodynamiske endringer i normale og kompliserte svangerskap

Hensikten med studien er å undersøke hemodynamiske endringer i normale svangerskape og å identifisere risiko for svangerskapsforgiftning før kliniske symptomer oppstår i kompliserte graviditeter.

Preeklampsi (svangerskapsforgiftning) er en tilstand med høyt blodtrykk og eggehvite i urin, og rammer ca. 5% av alle gravide.

I vår del av verden er det den viktigste årsak til sykdom og død hos gravide og fostre. Hos de fleste inntreer tilstanden mot slutten av graviditeten.

Årsaken er ukjent, og den eneste kausale behandlingen er å avslutte svangerskapet, det vil si forløsning.

Det finnes ikke metoder som kan identifisere tilstanden tidlig i svangerskapet før de kliniske symptomer oppstår. Tidlig identifisering av risikogravide vil gi mulighet for mer målrettet overvåking.

Endotel (cellelaget som kler innsiden av blodårene) funksjon har sammenheng med utvikling av hjerte-karsykdom, og noen studier har vist sammenheng mellom endret endotelfunksjon hos kvinner som senere utvikler preeklampsi. Disse endringene oppstår allerede rundt svangerskapsuke 22.

Endotelfunksjonen vil bli undersøkt med ulike metoder, og disse vil bli sammenlignet. Vi vil undersøke vasoreaktivitet (blodårenes evne til å utvide seg og trekke seg sammen) og ta blodprøver for å undersøke mulige markører for endret endotelfunksjon, blant annet NO (nitrogenoksyd) og ADMA (en hemmer av et enzym som produserer NO).

Videre har andre studier vist at kvinner som har hatt alvorlig preeklampsi har større risiko for å utvikle hjerte-karsykdom senere i livet. Det er således mulig at kvinner som senere får preeklampsi allerede tidlig i graviditeten kan ha tegn på økt risiko for hjerte-karsykdom. Hemodynamiske målinger av hjertet og perifer sirkulasjon vil bli undersøkt med impedanskardiografi, som er en ikke-invasiv metode.

Ved hjelp av ultralyd kan blodstrømmen til livmoren, samt blodvolumgjennomstrømningen mellom morkake og foster undersøkes. Dette vil kunne gi mer kunnskap om forskjellene på normale og kompliserte graviditeter.

Alle undersøkelsene vil bli utført i svangerskapsuke 17-24, og 1500 kvinner skal undersøkes.

Studien er en observasjonsstudie uten intervensjon.

Studien vil gi økt kunnskap om hemodynamiske endringer i normale svangerskap og om tidlige forandringer ved preeklampsi. Dermed kan det være mulig å finne markører for tidlig identifisering av kvinner med risiko for å utvikle tilstanden. Dette er viktig med tanke på målrettet oppfølging av kvinner med risiko, og også ved eventuelle muligheter for behandling.

Hittil har studien resulter i en doktorgrad for cand.med Kari Flo 10/9-2010, og fem vitenskapelige publikasjoner.

1 doktorgrad er avlagt i 2010

Kari Flo

Maternal systemic haemodynamics and placental circulation in the second half of pregnancy.

A longitudinal study

Disputert: September 2010

Hovedveileder: Ganesh Acharya

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Flo K, Wilsgaard T, Vårtun A, Acharya G

A longitudinal study of the relationship between maternal cardiac output measured by impedance cardiography and uterine artery blood flow in the second half of pregnancy.

BJOG 2010 Jun;117(7):837-44. Epub 2010 mar 29

PMID: 20353457

Flo K, Wilsgaard T, Acharya G

Longitudinal reference ranges for umbilical vein blood flow at a free loop of the umbilical cord.

Ultrasound Obstet Gynecol 2010 Nov;36(5):567-72.

PMID: 20586043

Flo Kari, Wilsgaard Tom, Acharya Ganesh

Relation between utero-placental and feto-placental circulations: a longitudinal study.

Acta Obstet Gynecol Scand 2010 Oct;89(10):1270-5.

PMID: 20726828

Flo Kari, Wilsgaard Tom, Acharya Ganesh

A new non-invasive method for measuring uterine vascular resistance and its relationship to uterine artery Doppler indices: a longitudinal study.

Ultrasound Obstet Gynecol 2010 Dec. Epub 2010 des 10

PMID: 21154788

Orofarynealt karsinom, kliniske og patobiologiske aspekter

Prosjektansvarlig: **Lars Uhlin-Hansen** (Lars.Uhlin.Hansen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Munnhulekreft – kliniske og patobiologiske aspekter

Det overordnede mål med prosjektet er å fremskaffe kunnskap som kan benyttes til å forbedre behandlingen av munnhulekreft, en kreftform som er forbundet med dårlig prognose. Prognosen har ikke bedret seg vesentlig de siste 30 årene og det er derfor viktig å finne frem til mer effektiv behandling. En forutsetning for dette er å øke kunnskapen om de forhold som gir opphav til metastatisk sykdom.

Forskningsgruppen har i flere år studert utvikling av munnhulekreft i en xenograft musemodell hvor kreftceller fra pasienter har blitt brukt til å etablere kreft i munnhulen hos mus. Dette har gjort oss i stand til å studere faktorer som har betydning for kreftutviklingen hos mus. Vi har gjort en rekke interessante funn som hittil har gitt opphav til 2 doktorgrader og flere publikasjoner i internasjonale fagtidsskrift. I det aktuelle doktorgradsprosjekt undersøker vi om de funn vi har gjort hos mus også gjelder for munnhulekreft hos mennesker.

Vi fokuserer spesielt på produksjon og aktivering av en type vevsnedbrytende enzymer, såkalte matriks metalloproteinaser (MMPer). Disse enzymene er antatt å være viktig for at kreftcellene skal kunne bryte ned vevet som omgir svulsten slik at cellene kan spre seg og metastasere. Vi studerer også molekyler som er antatt å påvirke produksjonen av MMPer i kreftcellene, blant annet proteiner tilhørende S100-familien, en gruppe kalsiumbindende proteiner. Det benyttes vev fra pasienter som har blitt operert for munnhulekreft og så langt består vår biobank av vev fra mer enn 100 pasienter. Molekylene studeres ved hjelp av en rekke forskjellige metoder og vi samarbeider med forskningsgrupper ved flere andre universiteter.

Målet er at den kunnskap vi oppnår kan brukes til å finne nye angrepspunkt for legemidler som kan brukes mot munnhulekreft. Vi håper også å kunne påvise nye prognostiske faktorer som kan benyttes til å gi pasientene en mer individualisert og målrettet behandling.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Hadler-Olsen Elin, Wetting Hilde Ljones, Rikardsen Oddveig, Steigen Sonja E, Kanapathipillai Premasany, Grénman Reidar, Winberg Jan-Olof, Svineng Gunbjørg, Uhlin-Hansen Lars

Stromal impact on tumor growth and lymphangiogenesis in human carcinoma xenografts. Virchows Arch 2010 Dec;457(6):677-92. Epub 2010 okt 3
PMID: 20890764

Kliniske og patobiologiske aspekter av proteolytiske enzymer i kreft

Prosjektansvarlig: **Lars Uhlin-Hansen** (Lars.Uhlin.Hansen@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Kliniske og patologiske aspekter av proteolytiske enzymer i kreft

Proteolytiske enzymer er nødvendige for at kreften skal spre seg. En hovedgruppe av slike enzymer er matrix metalloproteinaser (MMPer). Kreftbehandling som inaktiverer MMPer har vært mislykket, sannsynligvis fordi man mangler grunnleggende kunnskaper om disse enzymene.

Kreft kjennetegnes av at cellene har evne til å infiltrere inn i det omkringliggende vev og spre seg til andre organer via lymfe- eller blodkar. For at dette skal skje, skiller cellene ut MMPer som bryter ned det omkringliggende vevet. Reguleringen av aktiviteten til MMPer er svært kompleks og fortsatt dårlig kartlagt. Økt kunnskap om hvordan enzymaktiviteten reguleres kan danne grunnlag for nye legemidler mot kreft.

Forskningsgruppen har i flere år studert MMP produksjon og aktivitet, og det aktuelle prosjekt er basert på funn fra våre tidligere studier. Vi har nylig vist at noen MMPer er lokalisert inne i kreftcellene, spesielt i de kreftcellene som er i ferd med å bryte ut fra svulsten. Slik intracellulær aktivitet av MMPer har hittil vært lite studert. Målet med prosjektet er å kartlegge hvilke MMPer som er lokalisert intracellulært i kreftceller, hvor i cellene disse MMPer er lokalisert, samt hvordan de aktiveres. Vi vil også undersøke om intracellulær lokalisering av en spesifikk MMP kan benyttes som en prognostisk markør.

Vi bruker munnhulekreft som et modellsystem. Kreftceller isolert fra pasienter dyrkes i laboratoriet. Produksjon og aktivitet av MMPer studeres med ulike avanserte teknikker, inkludert såkalt in situ zymografi og elektronmikroskopi. Vi bruker også en xenograft musemodell hvor humane kreftceller danner svulster i munnhulen på mus, samt såkalte "knock out" mus (mus som mangler evnen til å produsere MMPer). For å undersøke om de funn vi gjør har relevans for kreft hos menneske, studeres MMP-uttrykk og aktivitet i vevsprøver fra pasienter med munnhulekreft. I tillegg til å undersøke forskjellige kreftceller, studerer vi også intracellulær MMP-aktivitet i normalt vev. Dette vil gi oss svar på om de intracellulære enzymene kun ses ved patologiske tilstander eller om de også har fysiologiske funksjoner.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Hadler-Olsen Elin, Wetting Hilde Ljones, Rikardsen Oddveig, Steigen Sonja E, Kanapathippillai Premasany, Grénman Reidar, Winberg Jan-Olof, Svineng Gunbjørg, Uhlin-Hansen Lars

Stromal impact on tumor growth and lymphangiogenesis in human carcinoma xenografts.

Virchows Arch 2010 Dec;457(6):677-92. Epub 2010 okt 3

PMID: 20890764

Effekten på chondrocytter av anti-inflammatorisk lipidmediator

Prosjektansvarlig: **Yngve Figenschau** (yngve.figenschau@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Effekten på chondrocytter av anti-inflammatorisk lipidmediator

Humane bruskceller er brukt til å studere receptoruttrykk for å kartlegge hvilke lipidmediatorer som kan brukes til å blokker inflammasjon og stimulere resolusjon.

Humane bruskceller ble brukt til å studere receptoruttrykk. Vi påviste en receptor på disse cellene som ikke har vært tidligere påvist, dette var ChemR23. Denne receptor har vært påvist på leukocytter, men altså ikke på brusk. Det viste seg at humane chondrocytter også produserte den tilhørende naturlige ligand, chemerin. Denne er et kjemokinin som tiltrekker leukocytter, den produseres som pro-chemerin og aktiveres ved avspaltning av pro-sekvensen, flere enzym kan spalte av og ulike isomere former av chemerin kan dannes, noen med inflammatoriske egenskaper, andre med anti-inflammatoriske egenskaper. Vi valgte å teste ut en inflammatorisk isomer, chemerin₂₁₋₁₅₇ som dannes ved at neutrofile leukocytter, dvs. celler som finnes ved inflammasjon i tidlig fase, skiller ut et proteolytisk enzym som spalter av pro-sekvensen. Når cellene fikk denne chemerin isomeren, aktiviserte dette intracellulær signaltransduksjon via MAPkinase, og cellene produserte flere pro-inflammatoriske cytokiner, bla TNF og interleukiner, samt metalloproteaser. Disse forsterker inflammasjonen og deltar i destruksjon av brusk matriks. Altså har vi beskrevet en tidligere ukjent prosess hva gjelder inflammasjon i ledd, og denne prosess kan blokkeres vha lipidmediatorer, en slik er ReV1. Den binder også ChemR23, og ut fra studier gjort på leukocytter resulterer dette i demping av inflammasjonssignaler og stimulering av resolusjon. Dette fenomen tilsier at terapi kan rettes mot bruskcellene i leddet mht å redusere betennelser uavhengig om leukocytter er tilstede. Vi anser dette funn til å være av høy vitenskapelig betydning da det er genuint nye forhold vi har beskrevet, og til å være av interesse for klinisk anvendelse. Det gjenstår å påvise at lipidmediatoren virkelig har den samme effekt på brusk som på leukocytter.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Berg Vivian, Sveinbjörnsson Baldur, Bendiksen Signy, Brox Jan, Meknas Khaled, Figenschau Yngve

Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signalling upon binding the ligand chemerin₂₁₋₁₅₇.

Arthritis Res Ther 2010 Dec;12(6):R228. Epub 2010 des 30

PMID: 21192818

High-throughput analysis of phospho-proteins in chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma at the single cell level

Prosjektansvarlig: **Anne Husebekk** (anne.husebekk@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

High-throughput analysis of phospho-proteins in SLL/CLL and MZL at the single ce

Vi har utført flowcytometrisk analyse av signaloverføringen inne i kreftceller fra pasienter med lymfekreft (SLL/KLL og MZL). En undergruppe av kreftceller har svekket signaloverføring etter stimulering av reseptorer som er viktige for cellenes utvikling. Andelen av kreftceller med en spesifikt svekket signalvei korrelerer med pasienters prognose.

Kreftsykdommene småcellet lymfocytært lymfom/kronisk lymfatisk leukemi (SLL/KLL) og marginalsone lymfom (MZL) oppstår ved malign transformasjon av normale B-celler. Både normale B-celler og lymfekreftceller er avhengige av signaler fra ulike overflatereseptorer for å utvikle seg og overleve. Endringer av signalveier inne i cellen kan både bidra til at en kreftcelle oppstår samt stimulere til vekst av en klon med kreftceller. Egil Støre Blix og Anne Husebekk ved Universitetet i Tromsø har i samarbeid med June Myklebust og Arne Kolstad ved Oslo Universitetssykehus samt forskere ved Stanford University studert signaloverføring i kreftceller fra pasienter med ulike typer lymfomer. Prøvene er fra pasienter behandlet ved Radiumhospitalet. Pasientprøvene er ved hjelp av et flow-cytometer undersøkt for ulike overflatemarkører og fosforylerte signalproteiner. Vi finner karakteristiske endringer i signaloverføringen hos kreftceller fra pasienter med småcellet lymfocytært lymfom/kronisk lymfatisk leukemi og marginalsone lymfom. Både lymfekreftceller og normale T-celler fra immunforsvaret har ulike endringer i signaloverføringen. Vi kan påvise en undergruppe av lymfekreftceller med en spesifikt svekket signalvei. Videre finner vi at andelen av kreftceller med en slik en spesifikt svekket signalvei korrelerer til dårlig prognose for pasientene. Utvikling av ny målrettet kreftbehandling som retter seg mot denne undergruppen av kreftceller vil derfor være et naturlig mål. Vi arbeider nå med å publisere funnene i internasjonale medisinske tidsskrift.

Vitamin D og depresjon, blodtrykk, lipider og infeksjon

Prosjektansvarlig: **Rolf Jorde** (rolf.jorde@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Vitamin D og depresjon, blodtrykk, lipider og infeksjon

Det er holdepunkter for at lavt nivå av vitamin D i serum er assosiert med hjerte-kar sykdom, høyt blodtrykk, overvekt, ugunstig lipidprofil, infeksjonstendens og depresjon. Imidlertid er de fleste av studiene som har sett på slike sammenhenger svært små, og resultatene spriker.

Vitamin D er helt nødvendig for at kroppen skal ha en normal kalkbalanse. Vitamin D får vi tilført enten via kosten fra fet fisk, tran eller vitamin tilskudd, eller ved at vitamin D dannes i huden ved solesponering. For at vitamin D skal bli biologisk aktivt, må det hydroksyleres i lever til 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) og deretter i nyrene til 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D). Hydroksyleringen i nyrene er nøye regulert, først og fremst av parathyroidea hormon (PTH) som stiger når kroppen er i kalkmangel

25(OH)D er lagringsformen av vitamin D og det som måles for å vurdere kroppens vitamin D status, mens 1,25(OH)2D er den biologisk aktive substans. Vitamin D påvirker absorpsjonen av kalk fra tarmen og har trolig også en direkte oppbyggende effekt på skjelettet (1).

Mangel på vitamin D gir hos barn rakitt ("engelsk syke"). Hos voksne vil alvorlig vitamin D mangel gi avkalkning av skjelettet, men D-vitamin mangel har også vært assosiert med hjerte-kar sykdom, kreft og immunologiske sykdommer.

Den sjette Tromsø undersøkelsen ble avsluttet desember 2008 og inkluderte ca 12.000 personer. Det ble målt vitamin D i serum hos alle.

Dette ga oss en unik mulighet til å se på sammenheng mellom serumnivå av vitamin D og sykdom og risikofaktorer for sykdom.

Vi har etterinnkallt 243 personer med lavt nivå av vitamin D og sammenlignet med en kontrollgruppe på 114 personer med henblikk på blodtrykk, lipider, infeksjon og depresjon.

De 243 personene med lavt nivå av vitamin D fortsatte i en seks måneders dobbelt-blind placebokontrollert intervensjonsstudie med høy dose vitamin D (40.000 IU per uke) med blodtrykk, lipider, infeksjonstendens og depresjonsskår som effektmål. 230 av disse fullførte studien og siste person ble undersøkt 17 november 2010.

Resultatene er nå under bearbeidelse og vil trolig være klare ved utgangen av 2011.

Kvinnehelse: Fysisk aktivitet mot hetetokter i kvinners overgangsalder

Prosjektansvarlig: **Sameline Grimsgaard** (sameline.grimsgaard@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Individtilpasset trening mot hetetokter i overgangsalder.

Hetetokter, søvnforstyrrelser og depressive symptomer er assosiert med menopausen. Kan økt fysisk aktivitet gi færre hetetokter hos kvinner i overgangsalder? WHAT-studien, som inkluderer første deltaker medio februar 2011 er en randomisert kontrollert pilotstudie som søker å gi mer kunnskap om ikke-medikamentell behandling ved menopauseplager.

I Norge og andre vestlige land har kvinner har sin siste menstruasjon omkring 50 års alder. Denne perioden kalles overgangsalderen (menopausen). Kunnskapsoppsummeringer viser at ca 75 % av alle kvinner opplever perioder med plagsomme hetetokter i overgangsalderen og at nesten 1/3 er plaget 5 år etter siste menstruasjon.

Bruk av østrogenholdige preparater er svært effektiv behandling mot hetetokter, men langtidsbruk øker risikoen for hjerte-kar sykdom og brystkreft. Mange kvinner leter derfor etter alternative behandlingsformer. Et råd mange kvinner får hvis de søker hjelp mot plagene, er å øke sitt fysiske aktivitetsnivå. Den vitenskapelige dokumentasjonen på at fysisk aktivitet hjelper mot hetetokter er svak. Men, fysisk aktivitet har betydning for postmenopausale kvinners helse generelt. I dag er ca. 35 % av norske kvinner 50 år eller eldre. Dette betyr at det til enhver tid er omkring 850 000 postmenopausale kvinner her i landet.

For å kunne svare på forskningsspørsmålet; Kan økt fysisk aktivitet redusere frekvens og intensitet av hetetokter i overgangsalder trenger vi en stor randomisert studie med ca 400 deltakere. Et problem ved denne type studier er at deltakere faller fra i studieperioden og at studien derfor ikke kan gi svar på forskningsspørsmålet. Vi gjennomfører derfor en pilotstudie med 50 deltakere, formålet er å:

- Få erfaring med rekrutteringsgrunnlaget til hovedstudien
- Teste intervensjonen ”individtilpasset fysisk aktivitet” mht logistikk og gjennomføring
- Undersøke motivasjon, erfaringer og evt. skadeomfang blant studiedeltakere
- Innhente datagrunnlag (endepunkter) for dimensjonering av hovedstudien
- Estimere frafall i studien

Kvinnene som blir med i studien blir trukket tilfeldig til en av to grupper; Intervensjonsgruppen henvises til undersøkelse og samtale med fysioterapeut, og der utarbeides et treningsprogram med trening 2-3 ganger ukentlig. Treningsprogrammet er basert

på den enkeltes fysiske form ved inklusjon i studien og preferanser for type trening. Kontrollgruppen skal ha uendret aktivitetsnivå i studieperioden på 16 uker.

Studien rekrutterer nå. Første inklusjon skjer medio februar 2011.

Korttidsstipend, for fullføring av dr. grad SFP941-10 Sluttrapport Inflammatory and Immune System

New therapeutic possibilities and clinical implications of neonatal alloimmune thrombocytopenia

Prosjektansvarlig: **Bjørn Skogen** (bjorn.skogen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

New therapeutic possibilities and clinical implications of neonatal alloimmu...

Sammendrag av oppnådde resultater

Dette prosjektet består av tre delprosjekter. Man har først beskrevet deteksjonsraten for neonatal alloimmun trombocytopeni i Norge, og sammenlignet med det totale antall tilfeller pr år. Alle mistenkte tilfeller av NAIT analyseres i vårt laboratorium, ettersom vi har Landsfunksjon for slike utredninger. Når man sammenligner tallene med det som fremkom i en prospektiv screeningundersøkelse her i landet, viser det seg at man detekterer bare ca 14% av tilfellene. Dette betyr selvsagt at det fødes mange barn med en farlig tilstand uten at en mistenker det på forhånd. Dette kunne det vært gjort noe med gjennom en generell screening for tilstanden hos alle gravide. I det andre delprosjektet ble det vist at det er en klar sammenheng mellom antistoffnivået mot HPA 1a hos den gravide og barnets vekt ved fødselen. Dette er et genuint nytt funn som åpner et helt nytt perspektiv på NAIT. Det er ikke bare en antistoffrelatert platemangel-tilstand, men det synes å være et forhold mellom antistoffer og placentafunksjon. Dette blir det viktig å følge opp med nye studier.

I det tredje arbeidet har man i en dyremodell testet muligheten for å hemme utviklingen av NAIT med et profylaktisk regime på samme måte som for hemolytisk sykdom hos nyfødte. Det viser seg at det er mulig. Utviklingen av antistoffer, trombocytopeni og skade på foster kan virkelig blokkeres med slik prosedyre. Funnet har allerede vakt internasjonal oppmerksomhet.

Konsekvenser for helsetjenesten

Resultatene av dette prosjektet har gitt støtte til tidligere resultater av vår forskning som har ført til et patent på behandlingsprosedyre, og en selskapsdannelse.

Det første delprosjektet er publisert i 2008, og de to andre delarbeidene klare til å sendes til publisering.

Avhandling for doktorgrad blir innsendt i løpet av kort tid.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Killie Mette Kjær, Salma Wahida, Bertelsen Eirin, Skogen Bjørn, Husebekk Anne
Quantitative MAIPA: Comparison of different MAIPA protocols.
Transfus Apher Sci 2010 Oct;43(2):149-54. Epub 2010 aug 2

PMID: 20675194

Skogen Bjørn, Killie Mette Kjær, Kjeldsen-Kragh Jens, Ahlen Maria Therese, Tiller Heidi, Stuge Tor B, Husebekk Anne

Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention.

Expert Rev Hematol 2010 Oct;3(5):559-66.

PMID: 21083473

Immunomodulerende og klinisk effekt av vitamin D på remisjon induksjon hos pasienter med moderat og alvorlig ulcerøs kolitt under behandling med Infliximab.

Prosjektansvarlig: **Elena Kamycheva** (elena.kamycheva@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Ulcerøs kolitt og vitamin D

Vi skal se om behandling med høy dose av vitamin D forbedrer resultatet av behandling med Infliximab

Vi har gjort i 2010 følgende: Cand. med Julia Beilfuss er blitt tatt opp som doktorgradstipendiat ved UiTø i Januar 2010. Hun har fullført 1 statistikk kurs. Vi har søkt Klinisk forskningspost om å bidra til vårt prosjektgjennomføring og vi har fått godkjent dette. I tett samarbeid med forskningspost har vi begynt å lage 3 databaser for denne randomiserte studien.

I denne perioden måtte Julia skifte jobb (fra ass. lege ved medisinsk klinikk til ass.lege ved klinisk farmakologi). Dette pga at hun er gravid og kan ikke gå vakter som medisinske jobb forutsetter. Julia har fått sin lønn fra avd for klinisk farmakologi i denne perioden slik at vi omdisponerte lønnsmidler til driftsmidler som avtalt med Helse Nord.

Videre har det kommet en det studier i sommer om forsvarlighet å bruke høydose vitamin D. Vi har omgjort protokollen til noe lavere vit D dose (20 000 IE per uke vs tidligere 40 000 IE per uke)og har fått godkjent endringer både ved SLV og REK. Studieansvarlig sykepleier Anne Uhre ved klinisk forskningspost har kopier av alle dokumenter.

Vi har begynt å utdele studieinformasjon til pasienter med ulcerøs kolitt ved dagenhet, men ingen er rekrutert ennå. Julia Beilfuss er nå gravid med termin 24 februar 2011 og studien må vente til hun kommer fra permisjon i november 2011. Undertegnede vil prøve å fortsette rekrutteringsjobb alene.

Julia Beilfuss har begynt å se på data fra Rolf Jorde sin studie med overvekt og vit D hvor vi har analysert plasma for cytokiner og tnf alpha på pasienter som har fått vit D tilskudd og de som ikke har fått. Julia kan begynne å skrive en artikkel om disse funnene. det er også meget relevant til hennes doktorgradarbeid og skal bli slevsagt inkludert i hennes avhandling ("vitamin d status og inflammasjon")

Cardiometabolic effects of exercise training

Prosjektansvarlig: **Ellen Aasum** (ellen.aasum@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Kardiometabolske effekter av fysisk trening

Selv om økt fysisk aktivitet og trening er viktig som forebygging/behandling/rehabilitering ved overvekt/diabetes, er det lite kjent hvordan treningen virker inn på hjertets effektivitet og energi omsetning. Prosjektet vil derfor undersøke kardiometabolske effekter av trening, med en spesiell fokus på betydningen av treningens intensitet.

Hjerte-karsykdom er den fremste dødsårsaken blant pasienter med overvekt, metabolsk syndrom og type 2 diabetes. Selv om økt fysisk aktivitet og trening er viktig i forbindelse med forebygging/behandling/rehabilitering i denne pasient gruppen er det mindre kjent hvordan treningen virker inn på hjertets funksjon, effektivitet og energi omsetning. Det er heller ikke klart om treningens intensitet (høy- og moderat intensitetstrening) gir ulike effekter. Prosjektet vil derfor undersøke de kardiometabolske effektene av trening, med en spesiell fokus på betydningen av treningens intensitet.

Utvikling av hjertesykdom ved overvekt/diabetes skyldes økt risiko for utvikling av koronarsykdom og/eller diabetisk kardiomyopati (tap av mekanisk funksjon uten en underliggende koronarsykdom). Endringer i hjertets stoffskifte og redusert kardiell effektivitet (forholdet mellom oksygen forbruk og hjertes funksjon) ser ut til å spille en sentral rolle i utviklingen av diabetisk kardiomyopati, samt i å bidrar til den økte dødelighet ved iskemisk hjertesykdom i denne pasientgruppen. Vi har bant annet tidligere vist at medikamentell anti-diabetisk behandling som bedrer hjertets stoffskifte i eksperimentelle dyremodeller med overvektige/diabetes, motvirker utviklingen av hjertets ineffektivitet og tap av pumpefunksjon.

I dette prosjektet, har vi vist at i normale mus fører trening føre til endringer i hjertets substratomsetning (reduisert fettsyre og økt og glukose omsetning), økt pumpe funksjon og økt effektivitet. Denne effekten ble bare funnet i hjerter fra mus som ble trent med høy intensitet men ikke med moderat intensitet. Vi har derfor for første gang vist at treningsintensiteten er avgjørende for de metabolske endringen som skjer i hjertet. Vi foreslår videre at disse endringene kan bidra til den mer fordelaktige effekten som høyintensitets trening har mhp økning i aerobe kapasiteten (målt som VO₂max).

I påfølgende studier har vi undersøkt de kardiometabolske effektene av trening i diet-indusert overvekts (DIO) muse, en modell for overvekt med redusert aerob kapasitet, redusert glukose toleranse, høye fett og sukker nivåer i blodet, og der hjertene viser økt fettsyre forbrenning, redusert effektivitet og redusert iskemisk toleranse. I denne modellen fant vi at både moderat og høy intensitetstrening økte aerob kapasitet, samt reduserte plasma nivået av fettstoffer hos DIO mus. Vi fant videre at begge treningsformer reduserte oksygen forbruket og bedret

effektiviteten og pumpefunksjonen i hjerter fra DIO mus. I påfølgende studier undersøker vi nå underliggende endringer som kan forklare de fordelaktige effektene av treningen, med en spesiell fokus på mekanismer/endringer som kan forklare de fordelaktige effekten av treningen mhp hjertets effektivitet og bedret diastolisk funksjon.

Vi håper dette prosjektet dermed vil kunne gi oss en bedre forståelse av mekanismene bak de fordelaktige effektene som fysisk trening har på hjertet som behandling av overvekt/diabetes.

Free plasma hemoglobin and thrombosis: Novel aspects of pathogenesis and treatment.

Prosjektansvarlig: **John-Bjarne Hansen** (john.bjarne.hansen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Fritt hemoglobin og blodpropp: Patogenese og behandling

Hemoglobin (Hb) er hovedansvarlig for transport av oksygen i blodet. Hb er vanligvis lokalisert i røde blodlegemer (RBL), men sykelige tilstander kan gi frigjøring av Hb til blod med uønskede effekter som blodproptendens. Hovedmålet med prosjektet er å undersøke mekanismer for hvordan fritt Hb gir blodpropp og behandlingsmodaliteter.

Hemoglobin er et protein som har transport av oksygen som sin hovedoppgave i blodet. Hemoglobin er vanligvis pakket i røde blodlegemer, noe som hindrer uønskede toksiske effekter av hemoglobin på kroppen. Hemolyse er en klinisk tilstand som er assosiert med forhøyede nivå av fritt hemoglobin i plasma. Flere sykdommer kan føre til hemolyse, som for eksempel hemoglobinopati, intraerythrocytiske infeksjoner, og autoimmune tilstander. Fritt hemoglobin i blod plasma har også veldig høy bindingskapasitet for nitrogenoksyd. Nitrogenoksid er en potent vasodilatator, men også en potent hemmer av betennelses- og trombotiske reaksjoner regulert av blodcellene. Disse prosessene reguleres av nitrogenoksid gjennom aktivering av det intracellulære enzymet soluble guanylatcyklase som i sin tur hemmer aktivering av betennelse signalisering som mitogen aktivert proteinkinaser og transkripsjonsfaktorer NF- κ B og AP-1. Mitogen aktivert proteinkinaser Erk,1/2, p38, og JNK, samt transkripsjonsfaktorer NF- κ B og AP-1 er de viktigste aktivatorer av human F3 (TF). TF er potent aktivator av blodlevring og derigjennom medfører blodpropp. Sammenhengen mellom fritt hemoglobin i blod og aktivering av TF er fremdeles ikke kjent. Hypotesen i prosjektet er at fritt hemoglobin i blod kan aktivere betennelse og trombotiske reaksjoner gjennom aktivering av TF.

I løpet av den første fase av prosjektet har man etablert metoder for solubilisering av hemoglobin pulver, og isolering av fritt hemoglobin fra hemolyserte humane erythrocytter. Videre har man etablert flere molekylære biologiske metoder for måling av intracellulært nivå av TF i monocytter, samt TF uttrykket på monocyttenes celleoverflate. Dette skal gjøres med western blotting, flow cytometri, in-cell western assay, ELISA, og qPCR. For å gjennomføre studier om regulering av TF uttrykk av fritt hemoglobin i humane monocytter, har man også etablert metoder for å måle aktiveringsstatus av mitogen aktivert proteinkinaser Erk,1/2, p38, og JNK, og transkripsjonsfaktorer som NF- κ B og AP-1, som de viktigste faktorene i regulering av human F3 (TF) gen uttrykk.

I etableringsfasen av prosjektet har vi utviklet nye metoder og kunnskap som skal føre til spennende forsøk og publikasjoner i framtiden.

Aldersrelatert makuladegenerasjon -En delstudie innenfor Tromsøundersøkelsen1

Prosjektansvarlig: **Inger Njølstad** (inger.njolstad@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Aldersrelater makuladegenereasjon - En delstudie innenfor Tromsøundersøkelsen.

I Norge er aldersrelater makuladegenerasjon (AMD) den viktigste øyesykdommen i den eldre delen av befolkningen. På grunn av økende antall eldre og en svært ressurskrevende behandling er AMD en betydelig utfordring for samfunnet. Prosjektet tar sikte på å klargjøre prevalensen av AMD i en norsk befolkning, samt kartlegge risikofaktorer og sykdomsmekanismer.

Aldersrelater makuladegenerasjon (AMD) er en øyesykdom som rammer den eldre delen av befolkningen. På folkemunne kalles den ofte "forkalkning i netthinnen" eller aldersforandringer i den gule flekken/skarpsynflekken. Symptomer på sykdommen er nedsatt sentralsyn og fordreininger av synsinntrykk, mens sidesiden holder seg intakt.

Prosjektet er basert på Tromsøundersøkelsen som startet i 1974. Det er gjennomført 6 tverrsnittsundersøkelser der den siste ble avsluttet i 2008. I den 6. Tromsøundersøkelsen ble det tatt øyebunnsfotografier i tillegg til tverrsnittsbilde av netthinnen med Optical Coherence Tomography (OCT). Deltagerne i studien har også svart på spørreskjema, gjennomgått en rekke andre undersøkelser, og mange har deltatt flere ganger tidligere.

Studiens hovedmål er å anslå prevalensen av AMD i Tromsøs befolkning, samt studere risikofaktorer og årsakssammenhenger for utvikling av sykdommen. Fra andre studier vet man at på verdensbasis er AMD en av hovedårsakene til svaksynthet og blinhet hos eldre mennesker. Man vet at det er høyere prevalens hos de som røyker, de med høyest alder og at det sannsynligvis er en arvelig komponent involvert. Ut over det er det mange ubesvarte spørsmål.

I denne studien vil vi se på ca 6000 øyebunnsfotografier og OCT bilder for å finne prevalensen av de ulike typene av AMD i Tromsøs befolkning over 65 år.

Neste steg i forskningsprosjektet vil være å sammenligne personer med AMD mot personer uten AMD for å finne eventuelle forskjeller som kan være årsak til sykdommen. Vi vil blant annet se nærmere på om det er sammenheng mellom røyking, kolesterolnivå, betennelsesprodukter i blodet, D-vitaminsnivå, kosthold og forekomst av AMD.

Relationships between osteoporosis, atherosclerosis and cardiovascular disease

Prosjektansvarlig: **Lone Jørgensen** (lone.jorgensen@ism.uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Relationships between osteoporosis, atherosclerosis and CVD

I dette forskningsprosjekt studerer vi en del mulige sammenhænge mellom osteoporose og risiko for hjertekarsykdomme

Hjerteinfarkt og hjerneslag (kardiovaskulære sykdomme) og knogleskørhet (osteoporose) er tilstande som er hyppige blant eldre, og som fører til sykdom, død og betydelige utgifter for det norske samfund. Årsagsforholdene til de to tilstande kan være uafhængige, men de kan også være relaterte. Med data om kardiovaskulære risikofaktorer, sygelighet og bentæthed fra mere end 6000 mænd og kvinner som deltog i en stor befolkningsbasert studie i Tromsø studerer vi en del mulige sammenhænge mellom osteoporose og risiko for hjertekarsykdomme.

I 2010 har vi fået publisert 3 og antaget 2 artikler relatert til prosjektet:

1. Jørgensen L, Skjelbakken T, Løchen ML, Ahmed L, Bjørnerem Å, Joakimsen R, Jacobsen BK. Anemia and the risk of non-vertebral fractures. The Tromsø study. *Osteoporos Int.* 2010;21:1761-8.
- 2 Jørgensen L, Joakimsen RM, Ahmed LA, Størmer J, Jacobsen BK. Smoking is a strong risk factor for non-vertebral fractures in women with diabetes. *The Tromsø Study. Osteoporos Int.* 2010 Jul 6. [Epub ahead of print]
3. Wilsgaard T, Jacobsen BK, Ahmed L, Joakimsen RM, Størmer J, Jørgensen L. Weight loss increases fracture incidence, but only in non-smokers. *The Tromsø Study. Osteoporos Int.* 2010 Jun 12 [Epub ahead of print]
4. Jørgensen L, Vik A, Emaus N, Brox J, Hansen JB, Mathiesen EB, Vestergaard P. Bone loss in relation to serum levels of osteoprotegerin and nuclear factor-kB ligand. *The Tromsø Study. Osteoporos.Int.* 2010;21:931-8.
5. Vik A, Mathiesen EB, Brox J, Wilsgaard T, Njølstad I, Jørgensen L, Hansen JB. Relation between serum osteoprotegerin and carotid intima media thickness in a general population – The Tromsø Study. *J Thromb Haemost.* 2010; 10:2133-9.

Artikkel nr 1 viser at menn med anemi har øget risiko for ikke-vertebrale brudd.

Artikkel nr 2 viser at røyking er en sterk risikofaktor for ikke-vertebrale brudd hos kvinner med diabetes, og i artikkel nr 3 viser vi at vekttab er forbundet med en øget risiko for brudd hos ikke-røykere.

Data fra flere forskergrupper tyder på at et biologisk system, som omfatter bl.a. osteoprotegerin (OPG) kan forklare en del af sammenhængen mellem osteoporose og atherosklerose.

I vort studie har vi fundet at der hos postmenopausale kvinder som ikke bruger HRT er en tydelig sammenhæng mellem høj baseline OPG, lav baseline bentæthed og bentab de efterfølgende 6 år, artikel nr 4 .

Vi har også vist at OPG er associeret med udvikling af atherosklerose (målt som carotid intima media tykkelse), artikel nr 5.

5 videnskabelige artikler er publiceret i 2010

Jørgensen L, Joakimsen R, Ahmed L, Størmer J, Jacobsen B K
Smoking is a strong risk factor for non-vertebral fractures in women with diabetes: the Tromsø Study.
Osteoporos Int 2010 Jul. Epub 2010 jul 6
PMID: 20607217

Vik A, Mathiesen E B, Brox J, Wilsgaard T, Njølstad I, Jørgensen L, Hansen J-B
Relation between serum osteoprotegerin and carotid intima media thickness in a general population - the Tromsø Study.
J Thromb Haemost 2010 Oct;8(10):2133-9.
PMID: 20738762

Jørgensen L, Vik A, Emaus N, Brox J, Hansen J-B, Mathiesen E, Vestergaard P
Bone loss in relation to serum levels of osteoprotegerin and nuclear factor-kappaB ligand: the Tromsø Study.
Osteoporos Int 2010 Jun;21(6):931-8. Epub 2009 aug 22
PMID: 19701599

Wilsgaard T, Jacobsen B K, Ahmed L A, Joakimsen R M, Størmer J, Jørgensen L
BMI change is associated with fracture incidence, but only in non-smokers. The Tromsø Study.
Osteoporos Int 2010 Jun. Epub 2010 jun 12
PMID: 20549486

Jørgensen L, Skjelbakken T, Løchen M-L, Ahmed L, Bjørnerem A, Joakimsen R, Jacobsen B K
Anemia and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø Study.
Osteoporos Int 2010 Oct;21(10):1761-8. Epub 2009 des 3
PMID: 19957163

Osteoporotiske ryggbrudd - forekomst og konsekvenser

Prosjektansvarlig: **Nina Emaus** (nina.emaus@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Osteoporotiske ryggbrudd; forekomst og konsekvenser

Basert på data fra med data den populasjonsbaserte Tromsøundersøkelsen, studerer vi alvorlighetsgrad og forekomst av osteoporotiske ryggbrudd hos kvinner og menn. Vi undersøker også om det er store forskjeller i fysisk og psykisk helsetilstand hos personer med ryggbrudd sammenlignet med personer uten ryggbrudd i samme aldersgruppe.

Norge har en av verdens høyeste rapporterte forekomst av underarms- og hoftebrudd. Forekomsten av osteoporotiske ryggbrudd er imidlertid ukjent, og vi vet lite om den generelle helsetilstanden hos personer med ryggbrudd sammenlignet med personer uten ryggbrudd i samme aldersgruppe. Det pågående doktorgradsarbeidet er basert på data fra den 6. Tromsøundersøkelsen (2007-08). Hos personer som møtte til fase 2, og undersøkelse av beintetthet i hofter (DEXA, GE Lunar Prodigy), ble det tatt laterale ryggbilder hos 1681 kvinner og 1206 menn i alderen 39-87 år. Alle bildene er nå analysert, datasett er utlevert fra Tromsøundersøkelsen og kandidaten arbeider for tiden på 4 publikasjoner, hvorav 3 skal inngå i graden. Publikasjonene har følgende foreløpige titler:

1. Sex and age related prevalence of vertebral fractures in a Norwegian population.
2. The relation between main non-vertebral fracture risk factors and vertebral fractures in a Norwegian population.
3. Comparison of activities of daily living and lung function in elderly persons with and without vertebral fracture. Are there any differences between women and men?
4. Comparison of self perceived health, general health status, comorbidities and pain status in persons with and without vertebral fracture. Are there any differences between women and men, and how are possible differences influenced by age?

Prosjektet er noe forsinket i forhold til opprinnelig plan. Dette skyldes i hovedsak at ferdigstilling av data har tatt lengre tid enn antatt. Kandidaten har imidlertid gjort unna opplæringsdelen og er godt i gang med skriveprosessen, hvor det faktisk arbeides med 4 artikler på samme tid. Postdoktor Luai Awad Ahmed har også gått inn i veiledningsteamet rundt kandidaten. Det er derfor realistisk at alle artiklene skal være ferdigstilt i løpet av 2011, med levering av avhandling våren 2012.

Aldersrelatert makuladegenerasjon - En delstudie innenfor Tromsøundersøkelsen2

Prosjektansvarlig: **Inger Njølstad** (inger.njolstad@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Øyesykdom hos eldre i Tromsø

Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) er en øyesykdom som rammer eldre mennesker. På folkemunne kalles det ofte "forkalkning i netthinnen" eller aldersforandringer i den gule flekken.

Symptomer på sykdommen er økende problemer med skarpsynet. Dette merker man ved at det er vanskeligere å lese, gjøre håndarbeid og å kjenne igjen andre mennesker på gaten. Sidesynet er ikke berørt. Det er to endestadier av AMD, en våt type og en tørr. Våt AMD gir raskt og stort synstap mens den tørre utvikler seg mer gradvis med stadig større blinde soner i sentralsynet.

Dette prosjektet er basert på helseundersøkelsene som er utført jevnlig i Tromsø siden 1974. I den sjette Tromsøundersøkelsen ble det tatt øyebunnsfotografier og OCT bilder av rundt 6500 Tromsøværingene over 50 år. OCT kan sammenlignes med ultralyd, men bruker lys i stedet for lyd. OCT bildet viser et snitt gjennom netthinnen og kan vise tredimensjonale bilder. Deltakerne har også gjennomgått en rekke andre undersøkelser, mange har også vært med flere ganger tidligere.

Studiens hovedmål er å anslå utbredelsen av AMD i Tromsøs befolkning samt å lete etter faktorer som vi tror kan forårsake sykdommen. Vi vet fra andre studier at AMD er hovedårsak til svaksynthet og blindhet hos eldre mennesker på verdensbasis. Vi vet lite om hvilke faktorer som utgjør risiko for utvikling av sykdom, bortsett fra økende alder, arv og røyking.

Vi har vurdert øyebunnsbilder fra 6050 øyne etter opplæring ved profesjonelt graderingssenter for øyesykdommer ved Moorfields Eye Hospital i London. Videre har vi vurdert OCT bilder litt over 200 øyne. I studiebefolkningen, som besto av 3025 personer, hadde 4,5 % av deltakerne i alderen 65-87 år endestadium AMD. I denne studien hadde 3,5 % den våte typen mens 1 % hadde den tørre.

Neste steg i forskningsprosjektet vil være å sammenligne personene med AMD mot personer uten AMD for å finne eventuelle forskjeller som kan være årsak til sykdommen. Vi vil se nærmere på om det er sammenheng mellom røyking, kolesterolnivå, betennelsesprodukter i blodet, D-vitaminnivå og forekomst av øyesykdommen.

The Tromsø dementia study

Prosjektansvarlig: **Henrik Schirmer** (Henrik.Schirmer@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

The Tromsø Dementia Study

Hvis Tromsø Demensstudie påviser at risikofaktorer for hjerte-karsykdom også er risikofaktorer for Alzheimers sykdom, kan en forebygge Alzheimers sykdom gjennom livsstilsendringer og bruk av eksisterende medisiner. Data fra 250 deltagere i Tromsøundersøkelsen vil kunne besvare dette.

Eldrebølgen aktualiserer behovet for demensforskning. Alzheimers sykdom er den vanligste årsaken, og finnes hos ca.70%. Vaskulær demens pga. corticale og subcorticale hjerneslag er den nest hyppigste årsaken.

En sentral hypotese i Alzheimerforskningen nå, er at småkarsykdom i hjernen bidrar til å forårsake Alzheimers sykdom. For eksempel ved at endotelial dysfunksjon fører til utfelling av beta-amyloid og dannelse av nevrofibrillære floker.

Epidemiologiske studier som har vist at flere av risikofaktorene for Alzheimers sykdom er de samme som for hjerte- og karsykdom, understøtter hypotesen.

Sammenhengen som er vist mellom arteriosklerose, Alzheimers sykdom og vaskulær demens, knyttes til risikofaktorer som interagerer sterkt med ApoE (en genetisk risikofaktor for kognitiv svikt).

Vi ønsker å påvise om risikofaktorer for hjerte-karsykdom også er risikofaktorer for Alzheimers sykdom i en vanlig befolkning. Tromsø Demensstudie gjør dette ved:

1. Å kunne gi et estimat på insidens av kognitiv svikt og Alzheimers sykdom i en generell befolkning stratifisert for ApoE.
2. Avklare om den økede risiko for utvikling av kognitiv svikt ved diabetes type II, hypertensjon, røyking og hyperkolesterolemi skjer uavhengig av subklinisk eller klinisk kardiovaskulær sykdom.
3. Avklare evt. forskjeller i forekomst av vaskulære forandringer påvist ved MR av hjernen hos personer med og uten kognitiv svikt.

Tromsøundersøkelsen har siden 1974 (Tromsø 1) samlet opp informasjon om risikofaktorer for hjerte- og karsykdom hos befolkningen i Tromsø kommune. Bl.a. BMI, røyke- og alkoholanamnese, informasjon om fysisk aktivitet, BT, blodsukkernivåer og kolesterolnivåer.

I de siste Tromsøundersøkelsene er det utført ekkokardiografi og ultralydundersøkelse av halskar hos mange deltagere, og i Tromsø 5 (2001) ble det innført 3 neuropsykologiske tester. Disse neuropsykologiske testene ble gjentatt i Tromsø 6 (2007) sammen med en ny – MMS.

Tromsø Demensstudie – en av mange delstudier tilknyttet Tromsø 6 - er en nøstet kasus-kontroll studie, og drar nytte av de oppsamlede dataene som allerede foreligger hos våre case og kontroller. Screeningen til Tromsø 6 startet høsten 2007, og ble avsluttet i desember 2008. Til fase 1 av Tromsø 6 møtte 12 984 innbyggere fra Tromsø kommune. I fase 2 ble 7307 av disse (alle >60 år) kognitivt testet (MMS, koding-test, tappetest og 12-ords test) av 2 teknikere. Teknikerne i Tromsø 6 ble lønnet med en bevilgning fra NFR.

De som skåret <2,5 persentilen på de kognitive testene - eller skåret <24 på MMS - og som svarte at de hadde hukommelsesproblemer, ble forespurte om å delta i Tromsø Demensstudie.

Disse, og kjønns- og aldersmatchede friske kontroller er blitt undersøkt med henblikk på tilkommet kognitiv svikt. Vi har fått positiv respons fra ca. 40% av de forespurte, og har inkludert 175 case og 75 kontroller.

Det er tatt MR-cerebrum av både case og kontroller. Bildene er analysert av radiolog for behandlbar patologi. Via støtte fra Odd Berg Forskningsfond har vi med dataprogrammet NeuroQuant gjort volumberegninger i bl.a. hjernens grå substans; særlig atrofi i frontal cortex og hippokampus som er sensitive markører for begynnende Alzheimer, samt kvantitering av hyperintensitet i hvit substans som ofte sees ved vaskulær demens. Denne nye teknikken valideres nå mot etablerte tidligere metoder. Analysearbeidet er i full gang og manuskripter under utarbeiding.

Underernæring hos eldre

Prosjektansvarlig: **Bjarne K. Jacobsen** (bjarne.koster.jacobsen@uit.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Underernæring hos eldre

Andelen eldre i befolkningen er økende. Dette prosjektet vil ved hjelp av data fra Tromsø-undersøkelsen se på ulike aspekter ved ernæringsstatus hos hjemmeboende eldre med særlig fokus på undervektspørøblemet. Vi vil se på assosierte sykdomstilstander, livsstils- og sosioøkonomiske faktorer og dødelighet basert på opptil ti års oppfølgingsdata.

Fra 2009:

Underernæring er et viktig og ofte underkjent problem hos eldre også i den vestlige verden og kan være relatert til ulike kroniske sykdommer, funksjonstap og økt dødelighet. Andelen av eldre øker i befolkningen og det er av stor verdi å få mer kunnskap om underernæringsproblemet i denne aldersgruppen. Tidligere befolkningsbaserte studier innen dette feltet har i hovedsak sett på overvekt og fedme hos eldre. Hensikten med dette prosjektet er å undersøke ulike aspekter knyttet til ernæringsstatus hos hjemmeboende eldre med særlig fokus på underernæring. Vi vil undersøke hva som karakteriserer personer med undervekt sammenlignet med andre vektkategorier og hvilke forhold som disponerer spesielt for utvikling av undervekt. Data vil vi hente fra tre store befolkningsundersøkelser gjort i Tromsø. Vi har også etablert et samarbeide med helseundersøkelsen i Nord Trøndelag (HUNT).

Vi vil også se på betydningen av forskjellige vektkategorier i forhold til død av ulike årsaker. Tidligere studier omkring dødelighet hos eldre og ernæringsstatus har for en stor del sett på total dødelighet. Vi vil ha tilgang til informasjon også om årsaksspesifikk dødelighet. For eldre menn og kvinner som første gang var med i Tromsø undersøkelse IV i 1994, vil vi ha over ti års oppfølgingsdata. Vi vil også ha opplysninger om andre faktorer som røykevaner, fysisk aktivitet og andre sykdommer og mulighet for å justere for dette i analysene.

Basert på data fra Tromsø-VI -undersøkelsen som nylig er avsluttet, vil vi også kunne få vite hvor vanlig mangel på mineraler som sink er hos eldre og hvordan mangeltilstander er relatert til ernæringsstatus.

Med bedre kunnskap om hva som karakteriserer eldre i ernæringsmessig risiko, vil vi ha bedre grunnlag for forebygging og behandling.

Vi har som første problemstilling sett spesielt på hvilke faktorer som er assosiert til ulike kategorier av kroppsmasseindeks (body mass index, BMI). Resultatene viser at en lang rekke sykdommer og andre tilstander er assosiert til enten lavere eller høyere kategorier av BMI.

Det ser ut til at en hos eldre bør bruke en noe høyere BMI grense for å identifisere risikopasienter for underernæring. I januar 2009 er første artikkel innsendt til vurdering.

Oppdatering for 2010:

I 2010 ble artikkelen "Body mass index and disease burden in elderly men and women" publisert i European Journal of Epidemiology.

Vi har arbeidet videre med sammenhengen mellom dødelighet og ernæringsstatus hos eldre. Publikasjonen "Body mass index and mortality in elderly men and women: the Tromsø and HUNT studies" ble innsendt til vurdering på slutten av året og er akseptert for publisering. Hos eldre er en BMI på under 25 kg/m² knyttet til økt dødelighet. Den laveste dødeligheten finner vi hos overvektige (BMI 25-29.9). Hos menn er 40% av den økte dødeligheten i de lavere BMI kategoriene forklart av død pga lungesykdommer.

Videre har vi sett på forholdet mellom Helserelatert Livskvalitet og ernæringsstatus og publikasjonen som omhandler denne problemstillingen er også innsendt i 2010 og akseptert for publisering. Vi finner at livskvaliteten er klart redusert hos eldre med risiko for underernæring.

Vi har også analysert assosiasjonen mellom depressive symptomer og ernæringsstatus med bakgrunn i data fra Tromsø 6 og manuskript er under innsending. Den siste problemstillingen vi så på i 2010 er sinkmangel hos eldre basert på blodprøver fra Tromsø 6 populasjonen.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Kvamme Jan-Magnus, Wilsgaard Tom, Florholmen Jon, Jacobsen Bjarne K
Body mass index and disease burden in elderly men and women: the Tromsø Study.
Eur J Epidemiol 2010 Mar;25(3):183-93. Epub 2010 jan 20
PMID: 20087630

Intensiv trening av arm og håndfunksjon

Prosjektansvarlig: **Audny Anke** (audny.anke@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Intensiv trening av arm og håndfunksjon

Dette prosjektet består av to delprosjekter, en oppfølgingsstudie av slagpasienter, og en randomisert klinisk kontrollert evaluering av constraint induced movement therapy i tidlig fase etter hjerneslag.

Datainnsamlingen for delprosjekt 1 ble avsluttet i 2008, og i august 2010 ble første artikkel fra dette prosjektet sendt inn til vurdering i Journal of rehabilitation medicine. Artikkelen med tittel "Arm use in patients with subacute stroke monitored by accelerometry: The association of motor impairment and the influence on self-dependence" er ved utgangen av 2010 akseptert for publikasjon og vil komme på trykk i 2011.

Delprosjekt 2 kalles forkortes til NORCIMT (NORwegian CI therapy Multicentre Trial), og er en multisentert studie som rekrutterer pasienter fra Universitetssykehuset Nord Norge, St. Olavs hospital, Sykehuset Levanger, Oslo Universitetssykehus, Sykehuset Vestfold og Sykehuset Telemark. Constraint induced movement therapy (CI-terapi) er en metode for å trene opp arm og håndfunksjon etter et hjerneslag. Metoden kjennetegnes ved 1) intensiv trening av den mest affiserte overekstremiteten opp til 6 timer pr. dag; 2) et adferdsterapeutisk opplegg for å fremme bruken av den mest affiserte armen i daglige aktiviteter; og 3) bruk av en vott på den friske hånden for å øke bruken av den dårligste siden. Behandlingen gjøres over 10 arbeidsdager. I NORCIMT skal vi evaluere CI-terapi i tidlig fase (<28 dager) etter hjerneslag. I løpet av 2010 har dessverre Nordlandssykehuset trukket seg fra studien, men vi har vært så heldige å få med Sykehuset Vestfold, Klinikk for fysikalsk medisin og rehabilitering - Stavern, som behandlingssykehus. Ved utgangen av 2011 var det rekruttert 31 pasienter i denne studien. NORCIMT studien vil stoppe rekrutteringen av pasienter i 2011. Datainnsamling ferdigstilles ved slutten av 2012. Mer informasjon om studien finnes på ClinicalTrials.gov nr. NCT00906477 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00906477>).

ATLET studien - kan personer med motorisk inkomplett ryggmargsskade lære å gå?

Prosjektansvarlig: **Synnøve Fønnebø Knutsen** (synnove.knutsen@kurbadet.no), Rehabiliteringssenteret Nord-Norges Kurbad

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

ATLET studien

Hvert år får 100 nordmenn ryggmargsskade. En stor del skyldes ulykker og forekommer blant unge eller voksne i yrkesaktiv alder. Studier fra utlandet viser at det er mulig å rehabilitere mange personer med ryggmargsskade slik at de gjenvinner stå- og til dels gangfunksjon, ved intens vektavlastet trening på tredemølle.

De fleste personer med ryggmargsskade blir effektivt rehabilitert til et liv i rullestol. ATLET studien (Avlastet Trening for Lamme Etter Traume) tester den primære hypotesen at pasienter med motorisk inkomplett ryggmargsskade, ved hjelp av vektavlastet intens stå- og gangtrening på tredemølle, kan gjenvinne disse funksjoner helt eller delvis, bedre sin ADL funksjon og dermed sin livskvalitet og føre til besparelse med hensyn til bruk av norske helsekroner. ATLET studien er en singel blindet randomisert klinisk intervensjonsstudie. To metoder for intensiv gangtrening blir testet: 1) manuell ledning av føtter og bekken under trening (4-5 terapeuter (Tromsø)) eller 2) poliklinisk robot-assistert gangtrening (Østerås). Hver del-studie består av 30 personer fordelt på intervensjons- og kontrollgruppe. Intervensjonen i begge gruppene består av 60 treningsdager med intensiv vektavlastet gangtrening. Kontrollgruppen får tradisjonell behandling/trening (usual care). Objektiv, blindet evaluering av pasientene før og etter intervensjon skjer ved Sunnaas sykehus. Studien er et samarbeidsprosjekt mellom Rehabiliteringssenteret Nord-Norges Kurbad, Sunnaas sykehus, Universitetene i Oslo og Tromsø, Østerås fysioterapi og treningssenter og Norges Idrettshøgskole og samler således samler ulike rehabiliteringsmiljø i Norge.

Studien rekrutterer fortsatt deltagere og man har derfor ikke resultater å presentere ennå. Studien vil gi betydelig erfaring med behandling av ryggmargsskade og vil også kunne dokumentere hvorvidt slik intensiv rehabilitering er kostnadseffektiv.

Det forventes at ATLET studien vil gi tallmateriale og danne grunnlag for fremtidige retningslinjer for rehabilitering av ryggmargsskade. Studien begrenses å være ferdig i 2011/2012.

Det er hittil fremlagt 2 poster presentasjoner fra studien ved internasjonale konferanser.

Midlene fra Helse Nord er benyttet til reise- og oppholdsutgifter for stipendiat i forbindelse med kvalitetssikring av studien og for å ivareta progresjon både i Oslo området og i Tromsø. I tillegg, er det foretatt reiser til fagmiljøene i Bergen og Trondheim i forbindelse med rekruttering av nye forsøkspersoner til ATLET studien og for å gjøre studien kjent i disse miljøene.

Pårørende ved alvorlig traumatisk hjerneskade. En nasjonal multisenterstudie.

Prosjektansvarlig: **Audny Anke** (audny.anke@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Pårørende ved hodeskade

Studien undersøker situasjonen til de nærmeste når en i familien får en alvorlig traumatisk hjerneskade. Studien vil øke kunnskapen om hvilke behov pårørende har og hvordan disse er ivaretatt, og vil kunne bidra til å bedre dagens behandlings- og rehabiliteringstilbud. Studien er nasjonal. UNN HF er hovedansvarlig for studien.

Alle helseregioner i Norge deltar i studien. Den som er registrert som nærmeste pårørende til pasienter med alvorlig traumatisk hjerneskade ved Universitetssykehusene i Tromsø, Trondheim, Bergen og Oslo blir forespurt om deltakelse. Studien startet i 2010 som postdoktorprosjekt med hovedfinansiering fra stiftelsen Helse og Rehabilitering samt 20 % stilling til prosjektmedarbeider finansiert fra Helse Nord, og fortsetter i 2011 med fullfinansiering fra Helse Nord.

Nærmeste pårørende til den som er skadet blir bedt om opplysninger om behov etter skaden og hvordan disse er ivaretatt, i tillegg til en evaluering av erfaringer med ulike sider av helsetjenesten. Studien kartlegger også pårørendes livskvalitet, psykiske helse og opplevde støtte fra omgivelsene. Spørreskjema fylles ut 3 måneder etter skade (skadeår 2010), 12 og 24 måneder etter skade (skadeår 2009 og 2010). Personen som har fått en hodeskade er inkludert i en parallell studie som registrerer forløp over tid og behandlingstilbud.

Framdriften er som planlagt i prosjektbeskrivelsen. Prosjektet og purrerutiner er godkjent av REK. Spørreskjemaene Family Needs Questionnaire-R (FNQ-R) og Caregiver Burden Scale (CBS) er oversatt fra henholdsvis engelsk og svensk etter godkjent metode og deretter ferdigstilt. Det er gjort fokusgruppeintervju med en gruppe på tre erfarne pårørende i samarbeid med ergoterapeut PhD Cathrine Arntzen, og skjemaet "Erfaring med sykehusopphold" er bearbeidet og tilpasset målgruppen. Spørreskjema har fått pen lay-out. Prosjektkoordinator på hvert av studiestedene er på plass. Lokalt innhentes samtykke fra pasient til å kontakte pårørende, og kontaktinfo for nærmeste pårørende gis til studieledelsen i Tromsø. Fortløpende kontakt med lokale koordinatore ved andre studiesentra, informasjon og innsamling av data er sentralisert og utføres av prosjektleder og prosjektmedarbeider ved UNN HF, Tromsø.

I begynnelsen av desember 2010 hadde 121 pasienter samtykket til at pårørende kunne kontaktes, noe som er et noe lavere antall enn estimert, men tilfredsstillende. Svarprosenten fra pårørende er foreløpig ca. 70. Med to års oppfølgingstid av pårørende vil datainnsamling være avsluttet ultimo 2012. Arbeidet med de første publikasjoner starter fra 2011.

Effekter av nettbasert legemiddelkort

Prosjektansvarlig: **Gunnar Ellingsen** (gunnar.ellingsen@hn-ikt.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Elektronisk samhandling i helsevesenet – en vanskelig øvelse

De norske myndighetene har gjennom de siste 15 årene forsøkt å påvirke utviklingen av tjenester for elektronisk samhandling i det norske helsevesenet. Disse utviklingsprosessene har en doktorgradskandidat ved Nasjonalt Senter for Samhandling og Telemedisin valgt å studere for å finne svar på: Hvorfor det er så tidskrevende og vanskelig å etablere elektroniske tjenester på tvers av helseinstitusjoner?

Behovet for å samhandle elektronisk på tvers av helseorganisasjoner er sentralt i mange land, så også i Norge. Allerede i 1997 kom den første handlingsplanen for informasjonsteknologi i Helsevesenet hvor myndighetenes rolle var å etablere og forvalte rammebetingelser. Det ble forventet at sektoren skulle utvikle nye tjenester som følge av en slik tilrettelegging. Utviklingen har ikke levd opp til de forventningene, som de forskjellige handlingsplanene fra 1997 og frem til nå, har hatt. Dette har ført til at myndighetene har tatt større ansvar for styring og kontroll av utviklingen. I 2009 ble den såkalte Samhandlingsreformen vedtatt i Stortinget. Her går det tydelig frem endringen av myndighetenes rolle – fra tilrettelegger til en aktiv lederaktør: ”Det er behov for en klarere nasjonal strategisk styring og ledelse av utviklingsarbeidet både når det gjelder myndighetsfunksjoner og implementering av nasjonale løsninger.”

Studien bidrar med empiriske innsikt i komplekse store prosjekter med toppstyrt organisering. Datainnsamlingen består av dokumentstudie, intervju med sentrale aktører og deltagelse i forskjellige fora. Det har også vært foretatt omfattende observasjoner på helseinstitusjoner. I og med at elektronisk samhandling ofte er kanalisert gjennom den elektroniske pasientjournalen, er det av interesse å studere hvordan de offentlige prosjektene involverer leverandører av journalsystemene og hvordan brukerne(helsearbeidere i de forskjellige sektorene) involveres i utviklingen av tjenestene.

Doktorgradskandidaten har studert hvordan utviklingsarbeidet av tre nasjonale prosjekter har vært gjennomført. Prosjektene, Elin-K, Kjernejournal og eResept startet i 2005 og hadde som mål å introdusere nye måter å samhandle elektronisk på tvers av helseinstitusjoner. Alle tre prosjektene har møtt på store utfordringer i gjennomføringsprosessen. Kjernejournalprosjektet måtte avslutte i 2009 uten å ha oppnådd målene med å pilotere tjenesten i Trondheim og Tromsø kommune. Elin-K ble flere år forsinket og måtte redusere vesentlig i forhold til de opprinnelige planene. eResept har blitt forsinket og vesentlig dyrere enn planlagt.

I prosjektplanene er det beskrevet store fordeler for alle de berørte partene i de nye samhandlingstjenestene. Dette er vanskelig å få til i praksis. Ved piloteringen av elektroniske

resepter viste det seg at legesekretærene fikk noe mindre arbeid mens legene fikk mer arbeid enn det de hadde med papirresepter. Elektronisk signering av reseptene førte til at de måtte bruke 15-30 minutter mer hver dag. Apoteket brukte ca like lang tid på å ekspedere en elektronisk resept som det å ekspedere en papirresept.

Resultatene som er fremkommet så langt i studien, avdekker hvordan prosjektene har en tendens til å eskalere, og i økende grad bli blandet opp med hverandre. Dette gir avhengigheter til hverandre og kompliserer handlingsrommet for prosjektene.

Journalleverandørene har begrenset kapasitet og komplekse prosjekter er vanskelig å estimere ressursmessig. Det er først når prosjektene har lagt ned betydelig arbeid, at det fremkommer hvilket omfang de har. Dette gjør det vanskelig for journalleverandører å inngå utviklingskontrakter uten at det er gjort omfattende kartleggings- og planleggingsarbeid for å beskrive hva som skal utvikles. Planlegging/designing av tjenester på forhånd er vanskelig fordi innføringen av en ny tjeneste vil føre til endringer av arbeidsrutinene. Hvordan den nye tjenesten blir å influere, blir dermed vanskelig/umulig å forutse. Selv om helsevesenet har gjort et betydelig arbeid for å planlegge, vil leverandørene derfor oppleve at til dels store endringer er nødvendig for å etablere en fungerende tjeneste. Når i tillegg myndighetene er svært restriktiv med å finansiere utviklingsarbeid blant leverandørene, blir det hele svært vanskelig å drive fremover.

Nye telemed.tj ved en kirurgisk avdeling

Prosjektansvarlig: **Rolv-Ole Lindsetmo** (Rolv.Ole.Lindsetmo@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Samhandling og flyt i kirurgiske pasientforløp

Prosjektet er 2 delt, og fokuserer på kirurgiske pasientforløp. Vi ønsker å undersøke om nye måter å bruke teknologi kan forbedre pasientforløp, samt fokuserer på samhandling og kommunikasjon mellom fastlege og spesialist

I ett stopp prosjektet har vi utviklet en klinisk beslutningsstøtte (CDS) for bruk ifm henvisning til dagkirurgi.

Sytemet er utplassert hos 135 fastleger i Troms fylke. Vi ønsker å gjennomføre en RCT ila 2011, der vi vil undersøke spart ventetid ifm dagkirurgisk behandling. Idag er det opptil 20 uker ventetid på enkle kirurgiske lidelser, som kan behandles dagkirurgisk. Denne ventetiden ønsker vi å forkorte ved å inføre klinisk beslutningsstøtte og ett stopp prinsipp ifm henvisning til dagkirurgi.

Klinisk beslutningsstøtte er et fagfelt som utvikler seg raskt, sammen med utviklingen av den elektroniske pasientjournal.

I etterkontroll ca coli studien utfører vi en RCT der vi i intervensjonsgruppen tilbyr pasientene etterfkontroll hos sin fastlege. Vi har i denne studien innkludert 100 pasienter og har data fra ca 700 konsultasjoner. Målsettingen er 170 pasienter innkludert. Primært endepunkt er livskvalitet, sekundært endepunkt er kost nytte. Pasientene blir innkludert ca 2-4 uker etter operasjon og følges hver 3de mnd i 2 år.

Hva som er det beste kontrollregime for pasienter operert for kolon cancer er debattert på verdensbasis. Det pågår idag flere store RCT studier som ønsker å avklare hva som er det beste kontrollregimet. Det gjelder frekvens på kontroller,hva slags tester og ikke minst hva slags nivå i helsevesenet slike kontroller skal foregå på. dette ønsker vi å avklare med denne studien. Hvert år brukes det nå store summer ifm reiseutgifter for å frakte pasienter inn til sykehus. Vi ønskert å avklare om disese kontrollene kan foregå hos fastlegen.

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Augestad Knut Magne, Delaney Conor P

Postoperative ileus: impact of pharmacological treatment, laparoscopic surgery and enhanced recovery pathways.

World J Gastroenterol 2010 May;16(17):2067-74.

PMID: 20440846

Leblanc F, Champagne B J, Augestad K M, Stein S L, Marderstein E, Reynolds H L, Delaney C P

Single incision laparoscopic colectomy: technical aspects, feasibility, and expected benefits.

Diagn Ther Endosc 2010;2010():913216. Epub 2010 mai 30

PMID: 20585367

Leblanc Fabien, Champagne Bradley J, Augestad Knut M, Neary Paul C, Senagore Anthony J, Ellis Clyde N, Delaney Conor P, PubMed.ItemsChoiceType2[]

A comparison of human cadaver and augmented reality simulator models for straight laparoscopic colorectal skills acquisition training.

J Am Coll Surg 2010 Aug;211(2):250-5.

PMID: 20670864

Augestad Knut M, Lindsetmo Rolv-Ole, Stulberg Jonah, Reynolds Harry, Senagore Anthony, Champagne Brad, Heriot Alexander G, Leblanc Fabien, Delaney Conor P,

PubMed.ItemsChoiceType2[]

International preoperative rectal cancer management: staging, neoadjuvant treatment, and impact of multidisciplinary teams.

World J Surg 2010 Nov;34(11):2689-700.

PMID: 20703471

Leblanc F, Delaney C P, Neary P C, Rose J, Augestad K M, Senagore A J, Ellis C N, Champagne B J, PubMed.ItemsChoiceType2[]

Assessment of comparative skills between hand-assisted and straight laparoscopic colorectal training on an augmented reality simulator.

Dis Colon Rectum 2010 Sep;53(9):1323-7.

PMID: 20706077

Leblanc Fabien, Senagore Anthony J, Ellis Clyde N, Champagne Bradley J, Augestad Knut M, Neary Paul C, Delaney Conor P, PubMed.ItemsChoiceType2[]

Hand-assisted laparoscopic sigmoid colectomy skills acquisition: augmented reality simulator versus human cadaver training models.

J Surg Educ 2010 Jul-Aug;67(4):200-4.

PMID: 20816353

Economic evaluation of using telemedicine in a direct patient care

Prosjektansvarlig: **Knut Reidar Wangen** (k.r.wangen@medisin.uio.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Økonomiske analyser av telemedisin

Investering i telemedisinske tjenester har blitt gjort med en forventning om at pasientene får samme helsetilbud som ved en vanlig konsultasjon eller sykehusbesøk og at de sparte reisekostnadene mer enn oppveier for kostnadene. Det er gjort lite forskning på feltet og de få økonomiske studiene som er gjort viser til blandede resultater.

Dette prosjektet skal bidra med informasjon og kunnskap om hvordan økonomiske analyser av telemedisin i praksis kan og bør utføres. En utfordring med økonomiske studier er å finne en god balanse mellom intern validitet og generaliserbarhet. Resultater fra dette litteraturstudiet viser at det finnes få økonomiske analyser som både måler kostnader og helseeffekter av å benytte telemedisin og av disse igjen var kun et fåtall av god kvalitet. (artikkel 4)

I tillegg er det i avhandlingen inkludert to case-studier (RCTer) hvor effektene av å tilby elektroniske konsultasjoner er kartlagt. Det første studiet undersøkte om elektronisk kommunikasjon mellom fastlege og pasient erstattet vanlige konsultasjoner og telefoner. (artikkel 1). Det andre studiet analyserte effektene av å tilby elektronisk veiledning til foreldre til barn med atopisk eksem (artikkel 2).

En tredje artikkel har kartlagt hvordan pasientene verdsatte det å ha tilgang til legen elektronisk ved hjelp av en metode kalt 'betinget verdsetting'. Vi fant her litt overraskende, at de pasientene som ikke hadde tilgang til systemet dvs. de i kontrollgruppen verdsatte mulighet for å sende en elektronisk henvendelse til fastlegen høyere enn de som faktisk hadde slik tilgang (artikkel 3).

Artikkel 1. Bergmo TS, Kummervold PE, Gammon D, Dahl LB. Effect of a secure patient-provider messaging system on resource use in primary care: a randomised controlled trial. *International Journal of Medical Informatics* 2005; 74(9): 705-10.

Artikkel 2. Bergmo TS, Wangberg SC, Schopf TR, Solvoll T. Web-based consultations for parents of children with atopic dermatitis: results of a randomized controlled trial. *Acta Paediatrica* 2009; 98(2): 316-20.

Artikkel 3. Bergmo TS, Wangberg SC. Patients' willingness to pay for electronic communication with their general practitioner. *The European Journal of Health Economics* 2007; 8(2): 105-10.

Artikkel 4. Bergmo TS. Can economic evaluations in telemedicine be trusted? A systematic review of the literature. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2009; 7:18

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Bergmo Trine S

Economic evaluation in telemedicine - still room for improvement.

J Telemed Telecare 2010 Jul;16(5):229-31. Epub 2010 mai 25

PMID: 20501629

Kompetanseutvikling i distribuerte kliniske behandlingsteam

Prosjektansvarlig: **Aksel Hagen Tjora** (aksel.tjora@svt.ntnu.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Kompetanseutvikling i telemedisinske team

Forskning viser at deltakere i videokonferanser benytter kommunikasjons erfaringer fra situasjoner hvor deltakerne er fysisk nær. Imidlertid blir videokonferanser tatt i bruk på nye kliniske felter. Erfaringer fra tradisjonell bruk av videokonferanser er ikke bare utilstrekkelig, men kan også bidra til å skape kommunikasjonsproblemer.

Bedre og bredere videokonferansenett har gjort at kvaliteten på lyd- og bilde i videokonferanser blitt bedre. I tillegg har utstyret blitt mer mobilt. Videokonferanseteknologi benyttes derfor i stadig flere kliniske sammenhenger. Eksempler på dette er multidisiplinære beslutningskonferanser hvor deltakerne befinner seg på ulike sykehus, bruk av flere videokilder koblet sammen med avansert monitoring i akuttmedisin (VAKe), HD-kvalitet på bilder gjøre det mulig å foreta detaljerte undersøkelser av for eksempel mindre kroppsdeler som pupiller (teleslag).

Forskning viser at deltakere i videokonferanser er tilbøyelig til å benytte kommunikasjons erfaringer fra medisinske konsultasjoner og møter hvor deltakerne er fysisk samlokaliserte. Dette er hensiktsmessig ved 'tradisjonell' bruk av videokonferanser. I de 'nye' dynamiske og komplekse situasjonene er ikke dette bare utilstrekkelig, men kan også bidra til å skape kommunikasjons- og samarbeidsproblemer.

Forskningsprosjektet "Kompetanseutvikling i telemedisinske team" skal bidra til kunnskap om hvordan telemedisin/ videokonferanser påvirker klinisk praksis ved å undersøke konkrete telemedisinske tjenester. Hensikten er å belyse hvordan kommunikasjons- og samarbeidsutfordringer mellom helsepersonell, og mellom helsepersonell og pasienter håndteres. Kunnskap om dette er viktig for å utvikle kompetente telemedisinske behandlingsteam i en tid hvor videokonferanseteknologien er i endring.

Datamaterialet består av videopptak av tjue pasientkonsultasjoner. Konsultasjonene er organisert slik at sykehuslegen befinner seg på sykehuset, og pasienten og en sykepleier befinner seg ved et lokalt helsesenter. Dataene er analysert i et fortolkende perspektiv med fokus på hva pasienter og helsepersonell gjør når de kommuniserer og samarbeider.

Foreløpige resultater viser sykehuslegen er avhengig av et nært samarbeid med pasient og sykepleier. De videobaserte konsultasjonene kan derfor forstås som desentralisert og distribuert informasjonsprosessering. Informasjonen danner et viktig grunnlag for sykehuslegens endelige beslutninger om diagnose og behandling. Informasjonen må derfor være relevant og pålitelig, og dette ser ut til å være relatert til hvordan deltakerne i en konsultasjon løser kommunikasjons- og samarbeidsutfordringer.

Prosjektet er godkjent Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, og er finansiert av Helse Nord.

Collocated Personal Diabetes Data (CPDD)

Prosjektansvarlig: **Eirik Årsand** (eirik.arsand@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Collocated Personal Diabetes Data (CPDD)

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektets hovedmål var å undersøke hvordan pasienter med diabetes kan utnytte et mobiltelefonbasert system til å forbedre sine helseparametre. Prosjektet hadde fokus på å sammenstille ulike parametre for å gi økt nytte av enkeltparametrene blodsukker, matvaner og fysisk aktivitet. Et system for Type 1 diabetes ble utviklet i løpet av prosjektet, som en påbygging til den tidligere utviklede ?Diabetesdagboka? for pasienter med Type 2 diabetes. Nye registrerbare parametre ble implementert: insulinmengde, tidsangivelse, ulike typer fysisk aktivitet, samt kommentarer og symptomer i tilknytning til blodsukkerregistreringer utenfor anbefalt måleområde. Diabetes Type 1 systemet ble testet ut på to Type 1 pasienter. Disse testene viste lovende resultater. Videre uttesting for denne pasientgruppen blir nå forsøkt utført i to tilgrensede prosjekter innen Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin og Universitetet i Tromsø. Tolv pasienter med Type 2 diabetes ble inkludert for å gi prosjektteamet ideer og tilbakemelding på hvordan man kan kombinere informasjon om blodsukkerverdier, matvaner og fysisk aktivitet i systemet. Deler av disse resultatene blir testet ut i 2011 i en RCT på 300 Type 2 pasienter i EU-prosjektet RENEWING HEALTH. Prosjektet har blitt presentert og diskutert på både internasjonale og nasjonale arenaer, og har ført til økt kunnskap om hvordan et slikt pasientorientert selvhjelpssystem kan integreres som del av framtidens helsevesen.

Konsekvenser for helsetjenesten

Antallet Type 2 diabetes pasienter eskalerer dramatisk. Kombinert med en begrenset tilgang på helsepersonell forsterkes behovet for selvhjelp. Økt selvhjelp for både Type 1 og Type 2 diabetes pasienter kan bety bedre helse for den enkelte og reduserte kostnader for samfunnet. De nye nasjonale retningslinjer for forebygging, diagnostikk og behandling av diabetes (Helsedirektoratet, 2009) stiller store krav til helsevesenet. Vurdering og utvikling av spesielt pasientorienterte metoder og hjelpemidler er derfor betimelig. De utviklede variantene av ?Diabetesdagboka? har vakt positiv oppmerksomhet hos pasienter, helsevesenet og industriaktører, men systemet er enda ikke tilgjengelig som en tjeneste for målgruppen. I løpet av de siste par årene har vi sett en stor utbredelse av mobiltelefoner med store, trykkfølsomme skjermer, innebygd Bluetooth (for sensor kommunikasjon), og støtte for tilleggsapplikasjoner. Denne endringen vil i stigende grad føre til at pasienter laster ned og tar i bruk helse relaterte verktøyer på egen telefon. Markedet for slike verktøy (i form av såkalte app'er) er økende, men hovedutfordringen er at det enda er for mange ulike typer telefoner (ulike OS og grensesnitt). Vi har demonstrert at det er mulig å sette sammen en brukervennlig applikasjon

for denne målgruppen. Helsevesenet bør forberede seg på en hverdag der pasienter i større grad bruker elektroniske selvhjelpsverktøy, og finne gode løsninger for å integrere disse i sitt tilbud til pasientene.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Arsand Eirik, Tatara Naoe, Østengen Geir, Hartvigsen Gunnar

Mobile phone-based self-management tools for type 2 diabetes: the few touch application.

J Diabetes Sci Technol 2010 Mar;4(2):328-36. Epub 2010 mar 1

PMID: 20307393

Supporting lay bystanders during out-of-hospital cardiac arrest - comparison of video calls and audio calls for instructions and supervision

Prosjektansvarlig: **Mads Gilbert** (mads.gilbert@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Videosamtaler mellom legfolk og 113 i akuttmedisinske situasjoner

Kommunikasjon mellom legfolk og 113-sentralene skjer i situasjoner hvor sekundene teller! I dette prosjektet har vi sett på om videokommunikasjon via mobiltelefoner er nyttig i akuttmedisinske situasjoner.

Ved ulykker og livstruende sykdom må gode beslutninger fattes raskt og effektivt. Medisinsk nødtelefon (113) har avanserte kommunikasjonsverktøy for å håndtere og bistå i akutte situasjoner. Informasjonsutveksling skjer i dag ved hjelp av telefon, radiosamband og elektroniske verktøy. Det stilles store krav til helsepersonell som skal formidle, oppfatte og tolke informasjonsrikdommen i tidspresede situasjoner.

Nye høyhastighets mobilnett gir mulighet for videokonferanser mellom 3G-mobiltelefoner. I et doktorgradsprosjekt ved Universitetssykehuset Nord-Norge vurderes nytten av videokonferanse mellom legfolk og medisinsk nødtelefon i akuttmedisinske hendelser.

180 personer deltok som legfolk i simulerte hjertestansøvelser. Under øvelsene kommuniserte legfolk med sykepleiere på medisinsk nødtelefon (113). Kommunikasjonen skjedde ved hjelp av mobiltelefoner, enten bare med tale eller med toveis videotelefoni. Tidsbruk og kvalitet av gjennomført førstehjelp ble målt under forsøkene. Deltakerne ble intervjuet og svarte på spørreskjema etter forsøkene.

Tre forskningsartikler er så langt publisert fra denne studien. Legfolk som brukte videokonferanse følte større grad av trygghet enn de som kommuniserte ved hjelp av tradisjonell telefoni. Sykepleierne i forsøkene mente at videokonferanse gir økt kvalitet på kommunikasjon med legfolk, og at det er lettere å veilede når man ser pasienten og det som skjer omkring pasienten. Kvaliteten på videokonferanse var i disse forsøkene for dårlig til å gi tydelige forskjeller i gjennomopplivingskvalitet, men videokommunikasjon sparte tid. Nye telefoner og bedre teknologi vil kunne gi bedre kvalitet på gjenopplivning i framtiden, men det er behov for nye studier fra reelle akuttmedisinske situasjoner.

Prosjektet er et samarbeid mellom Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin og Akuttmedisinsk klinikk ved Universitetssykehuset Nord-Norge og er finansiert av program for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin i Helse Nord.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Bolle Stein R, Johnsen Elin, Gilbert Mads

Video calls for dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation can improve the confidence of lay rescuers - surveys after simulated cardiac arrest.

J Telemed Telecare 2010 Dec. Epub 2010 des 7

PMID: 21139017

SMS as an adjunct to an Internet-based smoking cessation intervention in health care setting

Prosjektansvarlig: **Inger Torhild Gram** (Inger.torhild.Gram@telemed.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

SMS som tillegg til et internett basert røykesluttprogram

Slutta.no er et nettbasert program for hjelp ved røykeslutt. Siden 2006 har over 12 000 brukere registrert seg på siden, og resultater fra en tidligere studie viser at mange av disse har klart å stumpe røyken. Prosjektet vil undersøke om SMS i tillegg til nettsiden, kan få enda flere røykere til å slutte, og færre til å falle fra programmet.

Prosjektet omfatter to randomiserte kontrollerte studier. Hovedstudien retter seg mot den generelle befolkningen, og alle som registrer seg på slutta.no får tilbud om å delta. Her vil vi undersøke om effekten av å bruke SMS i kombinasjon med nettstedet, vil øke effekten av programmet. Den andre studien er en pilotstudie rettet mot ansatte, pasienter, pårørende og andre med tilhørighet til Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Her blir effekten av to forskjellige SMS-funksjoner undersøkt.

En vesentlig del av prosjektet har vært å forbedre nettstedet slutta.no, samt å tilrettelegge dette for SMS-tjenester. Etter over 1 års intens jobbing ble nye slutta.no lansert i april 2010, med nytt design, forbedret funksjonalitet og med helt ny teknologi i bakgrunnen. I mai begynte rekruttering til studien som rettet seg mot den generelle befolkningen, og ved utgangen av 2010 var over 1000 brukere inkludert i studien.

I juni begynte rekrutteringen for delen av studien rettet mot personer med UNN-tilhørighet. Utover sommeren og høsten ble flere forskjellige rekrutteringstiltak startet. Teksten "Røyker du? Vil du slutte? www.slutta.no/unn" ble lagt til lønnslippene til alle ansatte ved UNN. Både på UNNs intranett og internettsider ble det lagt ut et banner med samme tekst, og direktelenke til slutta.no. Det ble også annonsert ved flere anledninger i UNNs internavis "Pingvinen". Visittkort ble sendt ut til samtlige avdelinger ved UNN, fastleger, helsestasjoner, fysioterapeuter og andre naturlige steder innenfor helsevesenet i Troms. I tillegg ble det over to dager i desember annonsert i Nord-Norges største aviser.

Vi vil fortsette å rekruttere brukere til studiene til minimum mai/juni 2011. Resultater fra studien vil være tilgjengelige i siste halvdel av 2012.

Approaches to strengthening telemedicine assessments and the ethics of health surveillance technologies

Prosjektansvarlig: **Deede Gammon** (deede.gammon@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Approaches to implementation, assessment and ethics in telemedicine

Western countries are struggling to reengineer their healthcare systems in order to cope with drastic increases in chronic and lifestyle related diseases in an ageing population. Strategies typically include implementing telemedicine and ehealth as a means to improve access to services and collaboration and continuity between levels of health care

Nevertheless, challenges in implementing and documenting the outcomes of telemedicine and ehealth are considerable. Compared with traditional medical technologies (drugs, monitoring devices), telemedicine and ehealth are largely about “reengineering” human resources. Factors interplaying to mediate outcomes range from; professional hierarchies, incentive structures, integration with related systems and work practices, and stakeholders’ motivations for change.

Neglect of such factors is often blamed when systems with positive outcomes fail to convert into routine practice once the controlled conditions of a trial is over. The same is true when positive outcomes in one organisational context fail to translate to other settings. Thus, the hen-and-egg paradox of telemedicine persists: Decision makers await evidence that is relevant to their local context before investing in the large-scale implementations that are required for collecting such evidence.

Two EU projects are initiatives to break this deadlock. The first, MethoTelemed, develops common methodological guidelines for telemedicine assessments. The second project, RenewingHealth (2010-2012), kick-starts large-scale controlled trials of personal health systems for chronic diseases (COPD, diabetes, cardiovascular rehab) in 7 regions. Norway is represented through HelseNord and a mobile diabetes self-management tool.

These projects will strengthen the evidence-base of telemedicine. However, as with more conventional medical technologies, expectations that evidence will automatically translate into widespread and sustained practice are unfounded.

Broadly, the current two-year postdoctoral work pursues the question; How might this issue be proactively addressed by researchers and other stakeholders in ways that improve the likelihood of success? Telemedicine and ehealth projects in Norway (diabetes, cancer and community mental health) serve as cases for exploring theory development and verification about what works where and why across multiple contexts. The cases are at different stages in

the design-piloting-implementation-assessment-diffusion cycle for telemedicine and ehealth services thus providing a breadth in material.

Stakeholders will contribute through interviews individually and in groups. Public and project documents and literature also serve as data. The work will result in proposals for revisions of theory and hypotheses that are reported together with case material. In a sub-project, similar issues are addressed regarding the ethics of ehealth technologies in families. Project start-up was delayed until January 2010 and is extended through 2011

Straight to test and treatment, the STRATOS study

Prosjektansvarlig: **Rolv-Ole Lindsetmo** (Rolv.Ole.Lindsetmo@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Stratos - straight to test and treatment

Tidlig diagnose og kirurgisk behandling er kritisk for prognosene av tykktarmskreft. Et klinisk beslutningsstøtteverktøy, som er integrert i primærlegens pasientjournal, kan redusere ventetiden og kostnadene for diagnose og behandling av pasienter med tykktarmskreft.

Materiale og metode: i den randomiserte kliniske testen (planlagt i neste fase etter teknologiutviklingen) vil pasienter med symptomer på tykktarmskreft enten randomiseres til "straight to test and treatment" ved Universitetssykehuset Nord-Norge UNN, eller til det vanlige pasientforløpet hvor pasienter med høy mistanke om tykktarmskreft blir henvist til undersøkelse ved lokalsykehuset før henvisning til UNN. Et beslutningsstøtteverktøy for tykktarmskreft vil bli utviklet og implementert i allmennlegenes pasientjournal i UNN HF's lokalsykehusområde. For "straight to test and treatment" henvisning til UNN, må det påvises høy mistanke om tykktarmskreft gitt visse variabler. Tid og kostnader er avgjørende endepunkt.

Diskusjon: dårlig kommunikasjon mellom lege og sykehus resulterer ofte i ineffektivitet og forsinkelser av kreftdiagnoser. For pasienter med symptomer på mulig tykktarmskreft, er det avgjørende med tidlig diagnose. I denne studien vil vi undersøke ventetid og kostnadseffektiviteten til "straight to test and treatment" strategien sammenlignet med det tradisjonelle pasientforløpet til pasienter med tykktarmskreft.

Hovedmål

Hovedmålet med prosjektet er å undersøke om klinisk beslutningsstøtte, elektroniske henvisninger og bestilling av korrekt klinisk undersøkelse til enten UNN eller lokalsykehus, vil medføre redusert tid fra symptomdebut til behandling, og økt kostnadseffektivitet for korrekt diagnose og behandling av tykktarmskreft. Viktige endepunkt er tid fra symptomdebut til diagnose og operasjon. Et delmål er å etablere et samhandlingslaboratorium til å simulere elektronisk kommunikasjon mellom primær- og spesialisthelsetjenesten.

Helsetjenesten tar i større grad bruk kliniske beslutningsstøttesystem, som gir leger bistand i klinisk beslutninger. Studie av pasientforløp og utviklingen av klinisk beslutningsstøtte verktøy kan forbedre helsetjenesten til pasienter med tykktarmskreft og redusere tiden fra symptomdebut til diagnose og behandling. Verktøyet skal utvikles i et samhandlingslaboratorium, som også kan tjene andre prosjekter som omhandler elektronisk kommunikasjon mellom primær- og spesialisthelsetjenesten.

Framdrift

Prosjektet foregår over flere år og krever en lang utviklingsfase før oppstart av randomisering. Prosjektet er finansiert med tanke på utvikling av innhold og teknologi i beslutningsstøtteverktøyet i en toårsperiode. Deretter kan eventuelt en ny søknad fremmes for å teste systemet i en RCT.

Det er lagt opp til to løp:

- 1) Etablere IKT samhandlingslaboratorium sammen med Helse Nord IKT.
- 2) Gjennomgå pasientforløp og spesifisere innhold til beslutningsverktøyet.

Framdriften i prosjektet er forsinket pga mangel på klinisk personell og arbeidet med verktøyet er derfor utsatt i ett år. Gjennomgang av pasientforløp er sentralt i teknologiutviklingen. Pasienter som er operert for tykktarmskreft ved UNN de siste 5 år vil bli identifisert. Pasientforløpene vil deretter bli undersøkt. Målet med studien er å identifisere tegn, symptomer og tilhørende faktorer som gir den høyeste risiko for tykktarmskreft. Disse risikofaktorene vil bli brukt i utviklingen av det kliniske beslutningsstøtteverktøyet som skal integreres i legenes pasientjournalssystem. Det er gjort forsøk på å rekruttere en klinisk prosjektleder som har ansvaret for å gjennomgå pasientforløp og utvikle innholdet i beslutningsverktøyet. Foreløpig er det ikke avklart, men det vil bli lyst ut en stilling i løpet av februar 2011, dersom interne rekrutteringsforsøk ved UNN ikke lykkes.

I prosjektet er det nedsatt en arbeidsgruppe med representanter fra Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin og Helse Nord IKT med mål om etablere et IKT-samhandlingslaboratorium. Det er gjennomført flere møter i arbeidsgruppa 2010 og skisser til lab er presentert. Det er utarbeidet en arkitektur og spesifikasjoner for laboratoriet som kan være operasjonell innen februar 2011.

Fra Toyota til UNN: en studie av implementering og effekter av LEAN-baserte pasientforløp ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektansvarlig: **Kjell Arne Røvik** (kjell.arne.rovik@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Fra Toyota til UNN: effekter av Leanbaserte pasientforløp

Prosjektet ved UNN HF studerer utvikling, implementering og effekter av mer strømlinjeformede pasientforløp

Sommeren 2010 gjennomgås og forbedres mer enn 20 ulike pasientforløp ved UNN. Høsten 2010 startet UNN i samarbeid med Universitetet i Tromsø et følgeforskningsprosjekt som har til hensikt å avdekke og forklare variasjon i grad av vellykkethet mellom disse. Videre skal spørsmålet om hvordan slike forbedringsprosesser påvirker andre, "urørte" pasientforløp ved UNN, besvares. Det legges også opp til å studere forløpenes forløp; dvs hva skjer etter at de nye forbedrede forløpene er implementert og satt ut i drift; blir de lagt bort eller fester de seg i form av nye rutiner og ny arbeidspraksis?

I løpet av høsten er det etablert en forskergruppe med deltakere fra UNN og UiT. Det er også framskaffet en oversikt over forskningsfeltet internasjonalt. En fersk review (Mazzocato 2010) konkluderer med at lean Thinking og innsats for effektivisering av pasientforløp har hatt suksess i helsesektoren, men at forskningen er mangelfull da den oftest omhandler begrenset implementering innen små enheter. "To better realise the potential benefits, healthcare organizations need to directly involve senior management, work across functional divides, pursue value creation for patients and other customers, and nurture a long term view of continual improvement (Ibid). Forsningen ved UNN kan bidra med å dekke dette "hullet" i internasjonal forskning, da prosjektet har et kompatativt og longitudinalt design.

Direktørens ledergruppe ved UNN samt Organisasjonsforskningsmiljøet ved UiT har fått orientering om status i prosjektet.

Seksualitet og klamydia blant elever i videregående skole i Finnmark

Prosjektansvarlig: **Gunnar Skov Simonsen** (Gunnar.Skov.Simonsen@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Seksualitet og klamydia blant elever i vg. skole i Finnmark

Klamydia er den vanligste seksuelt overførte bakterieinfeksjonen i Norge og Europa, særlig blant unge under 25 år. Finnmark har rapportert nær dobbelt så høy forekomst (årlig insidensrate) av genital klamydia som landsgjennomsnittet. Dette er den første systematiske befolkningsstudien blant ungdom i Finnmark hvor man undersøker seksualatferd og forekomst av klamydia.

Forekomst av klamydiainfeksjoner i Norge har som i de øvrige nordiske land, vært økende siste ti år. Tross få symptomer kan ubehandlet klamydiainfeksjon hos kvinner gi seinskader som kroniske bekkensmerter, infertilitet og svangerskap utenfor livmoren. Tidligere er det ikke gjort systematiske befolkningsstudier i forhold til klamydiainfeksjon blant ungdom i Finnmark. Den antatt høye forekomsten av klamydia i fylket er basert på overvåkingsdata fra Folkehelseinstituttet med rapportering av enkelttilfeller fra laboratoriene. Økt forekomst kan ha flere årsaker, og man har blant annet vurdert om avvikende testatferd blant ungdom i nord kan bidra til høye klamydiatall.

Formålet med studien var å finne klamydiaprevalens blant ungdom i Finnmark ved å teste alle elever i videregående skole i Sør-Varanger, Hammerfest, Alta, Karasjok og Kautokeino og å studere sammenhengen mellom klamydiainfeksjon, ungdoms seksualvaner og testaktivitet. Hvilke sosiodemografiske, psykologiske og sosiale faktorer er prediktorer for å være smittet med klamydia? Studien vil gi grunnlag for kunnskapsbaserte strategier i det forebyggende arbeidet mot klamydia i Finnmark.

Datainsamlingen ble gjennomført klassevis i de fem skolene høsten 2009 og bestod av spørreskjema og innsamling av urinprøver til klamydiaanalyse. Deltakerandelen var 77.4 %. De positive urineprøvene ble genotypet ved Uppsala universitetssykehus ved hjelp av avansert molekylærgenetisk diagnostikk for å kartlegge fordeling av ulike genotyper i ungdomspopulasjonen. Dette har tidligere ikke vært gjort i Norge. Genotyper fra studien i Finnmark vil også sammenliknes med genotyper fra ungdom i Troms og Midt-Norge.

De første resultatene planlegges presentert på en europeisk konferanse i mikrobiologi og infeksjonssykdommer i Milano i mai 2011 (ESCMID 2011). Den første vitenskapelige artikkelen er planlagt publisert i 2011 og vil være et samarbeid mellom PhD-student Kirsten Gravningen, veiledere ved Universitetssykehuset Nord-Norge/ Universitetet i Tromsø og Universitetssykehuset i Uppsala, Sverige.

Desentralisering av ortopediske konsultasjoner ved bruk av telemedisinske løsninger

Prosjektansvarlig: **Tom Wilsgaard** (tom.wilsgaard@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Desentralisering av ortopediske konsultasjoner m/telemedisin

En ønsker i dette studiet å finne ut om desentralisering av ortopediske konsultasjoner ved hjelp av videokonferanse og digitalt overførte røntgen bilder gir et likeverdig eller bedre helsetilbud til pasienter fra 4 Nord-Troms kommuner sammenlignet med tradisjonell poliklinisk konsultasjon ved UNN. Dette med tanke på faglig kvalitet, pasienttilfredshet og kostnader.

Pasienter fra de fire kommunene Skjervøy, Nordreisa, Kåfjord og Kvæningen, som blir henvist til konsultasjon/kontroll ved ortopedisk poliklinikk UNN, Tromsø blir forespurt om deltagelse og randomiseres til telemedisinsk konsultasjon ved Sonjatun, Storslett eller tradisjonell konsultasjon ved ortopedisk poliklinikk UNN. Ved hjelp av spørreskjema og journalgjennomgang vil en sammenligne/undersøke medisinsk faglig resultat av behandlingen, pasienttilfredshet og kostnader i de to gruppene. Kontakt mellom pasient og prosjektet er ved inklusjon, ved konsultasjon, 3 mnd etter avsluttet polikliniske kontroll og eventuelt etter 1 år.

Primært endepunkt er den faglige kvaliteten på pasientbehandlingen. Sekundære endepunkt er pasienttilfredshet og estimering av kostnader ved de to ulike konsultasjonsmetodene.

Status pr. januar 2011:

Prosjektet er godkjent av REK samt Datatilsynet lokalt. De telemedisinske forhold er etablert og fungerer. Sykepleierne ved Sonjatun har fått nødvendig opplæring med undervisning og trening både direkte og via telemedisinsk løsning. Spørreskjemaer er trykket og den Web baserte registreringsdatabasen etablert og fungerer. Oppstart og inklusjon av pasienter ble imidlertid utsatt. Det viste seg at de gjeldene refusjons ordning for offentlig poliklinikk ble tolket slik at man ikke fikk bruke vanlige polikliniske takster, tilleggstakster samt egenandel for de telemedisinske konsultasjonene. Pga. uklar tolkning av reglene ble dette først klart i mars2007 etter brev fra Sosial- helse direktoratet. Pilotprosjektet kunne derfor startes først i mai 2007, og i løpet av juli var 11 pasienter inkludert og hadde hatt sine første konsultasjon. Spørreskjemaene ble gjennomgått og revidert. Erfaringene fra pilotdelen er svært positive slik at en har startet med inklusjon av pasienter for hoveddelen av prosjektet i november 2007 og inntil nå er totalt 301 pasienter inkludert. Ut fra styrkeberegning av prosjektet skal totalt 400 pasienter inkluderes. 245 3-mnd og 245 12-mnd svars skjemaer er sendt ut og henholdsvis 70 % og 78 % har returnert disse. Noe langsommere inklusjon av pasienter gjør at prosjektet må strekke seg utover de først planlagte 3 år til sannsynligvis 2011 før tilstrekkelig antall er

inkludert. Det er søkt om tillatelse om forlengelse for lagring av data til 2016, med planlagt informasjonsskriv til de allerede inkluderte.

I løpet av 2008 ble en direkte telemedisinsk konsultasjon likestilt av Helsedirektoratet og den fikk således refusjonsrett og rett til å kreve konsultasjonstakst på lik linje med en vanlig konsultasjon.

I 2010 har prosjektet vært presentert for masterstudenter innen telemedisin samt i forbindelse med konferanse ved NST "Ut med pasienten" 1.-2. nov.-10.

Videokonferanse ved Stomi- og sårpoliklinikk. En randomisert, kontrollert studie

Prosjektansvarlig: **Rolv-Ole Lindsetmo** (Rolv.Ole.Lindsetmo@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Videooverført stomipoliklinikk, en del av samhandlingsreformen?

Er det mulig å gi pasienter med stomi et likeverdig tilbud om stomipoliklinikk via telemedisin som fysisk besøk ved poliklinikken ved Universitetssykehuset Nord Norge?

Randomisert klinisk undersøkelse med totalt 170 pasienter med 85 pasienter i hver gruppe.

Gastrokirurgisk avdeling ved Universitetssykehuset Nord Norge (UNN), avd. Tromsø har startet et 2-årig prosjekt med videooverført stomipoliklinikk.

Prosjektgruppa består av prosjektleder Rolv-Ole Lindsetmo, avdelingsoverlege ved gastrokirurgisk sengepost, prosjektansvarlig lege, dr. Marit Hansen, prosjektonsulent dr. Knut Magne Augestad, prosjektansvarlig stomisykepleier Katrine Vinje Kleiven og prosjektmedarbeider sykepleier Åshild Erikstad.

Prosjektet styres fra et planlagt videokonferanserom ved stomipoliklinikken ved UNN, Tromsø med direkte nettforbindelse til alle distriktsmedisinske sentra i Nord-Norge. Ved disse sentre er det etablert kontakt med spesielt opplærte sykepleiere som assisterer pasientene under videokonferansen med lege/stomisykepleier på stomipoliklinikken. På Finnsnes er Kristin Eidissen (spl.) og Torhild Isaksen (spl.), på Storslett er Torunn Hansen (spl.) og Wenche Lise Johansen (spl.) mens i Alta er Linda Ludvigsen (spl.) og Hanne Rishaug (hj.pl.).

Vi skal i løpet av en 2-årsperiode undersøke om pasienter fra nærområdene i og rundt Finnsnes, Storslett og Alta, kan ha likt utbytte av poliklinisk konsultasjon ved videooverføring til UNN, sammenlignet med de som fysisk kommer til UNN.

Det er en randomisert kontrollert studie, hvor vi skal ha 170 deltakende pasienter, hvorav 85 skal til kontroll ved UNN og 85 til kontroll med videooverføring fra de nevnte stedene.

Alle pasientene får tilbud om kontroller 1, 3, 6 og 12 måneder etter utskrivelse fra UNN. De får alle også spørreskjema til samme nevnte tidspunkt. Det vil være en pasienttilfredshetsundersøkelse, hvor spørsmålene vil omhandle livskvalitet og opplevelsen av poliklinikk sentralt versus perifert. Studien er designet for å påvise en liten til moderat endring i livskvalitet da vi forutsetter at innføring av videokonferanse som erstatning for dagens polikliniske kontrollsystem utført ved sykehuset, ikke skal medføre redusert livskvalitet og pasienttilfredshet, men medføre reduserte kostnader i forbindelse med reise og

opphold. Hvis de to oppfølgings –og kontrollrutinene oppleves som likeverdige av pasientene og av utførende helsepersonell, så skal det mest kostnadseffektive alternative benyttes.

Etablering av videokonferanse som et tilbud til denne pasientgruppen, vil forhåpentligvis være et likeverdig tilbud med dagens når det gjelder forebygging, diagnostisering og behandling, men til en helt annen kostnad og til mindre belastning for pasienten. Oppbygging av lokal kompetanse innen stomi ved distriktsmedisinske sentra vil komme hele pasientgruppen til gode ved at de kan tilbus lokal oppfølging av stomirelaterte problemer som påvirker pasientens psykiske helse, familie/seksualliv, sosial aktivitet, livsutfoldelse samt arbeidsliv og arbeidsevne

Den daglige driften av prosjektet er nå straks i gang, og vi har opprettet kontakt med de tre forskjellige stedene. Vi har hatt kurs i Alta, Storslett og Finnsnes, hvor vi på hvert sted hadde 30 kursdeltakere. Disse kom fra hjemmetjeneste, sykehjem, legevakt og sykestuer. Evalueringen av dette kurset viste at temaet ”Stomihåndtering” er svært etterspurt. Stomiopererte mennesker befinner seg i alle omsorgsleddene etter utskrivelse fra sykehuset, alt fra sykehjem, sykestue, apotek, hjemmetjeneste samt de som bor hjemme.

Så vidt vi vet er dette det første prosjektet som startes med videooverført stomipoliklinikk av sitt slag, så vi går en svært spennende og lærerik tid i møte.

Vi gleder oss til å ta fatt på selve konsultasjonene, så når alle små og store hindringer og vanskeligheter er oppklart går vi i gang.

Status per januar 2011:

Fag –og forskningsposten har mottatt spørreskjema for klargjøring til optisk lesbart system. Alle sentra har viedokonferanseutstyr på plass fra tidligere, mens vi på UNN har det på plass på stomipoliklinikken ved gastrokirurgisk avdeling. Mangler kun nettilkobling til Norsk Helsenett. Utstysleverandørene holder på med siste forsending av stomiutstyr til sentrene, slik at de har samme utstyr der som vi har på stomipoliklinikken ved UNN. Jan Hugo Olsen ved Telemedisinsk senter har gitt oss opplæring i bruk av videokonferanseutstyret.

Katrine Vinje Kleiven

Prosjektansvarlig sykepleier

Statistical analysis and modeling of blood glucose and lifestyle data for type 1 diabetes patients

Prosjektansvarlig: **Stein Olav Skrøvseth** (stein.olav.skrovseth@telemed.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Statistisk modellering av blodsuktermålinger

Vi samler inn informasjon om blodsuktermålinger, insulin, fysisk aktivitet og måltider fra personer med type 1 diabetes med tanke på å utvikle en statistisk modell for hvordan blodsukkeret oppfører seg og å kunne forutsi blodsukkerutviklingen basert på brukerinnsamlede data.

Personer med type 1 diabetes stilles ovenfor en daglig utfordring i å håndtere sin egen sykdom og vurdere f.eks. hvor mye insulin som skal settes på et tidspunkt for å regulere blodsukkeret riktig. Diabetesdagboken er en mobiltelefonapplikasjon som er utviklet ved NST som et selvhjelpsverktøy for personer med diabetes. I denne kan brukeren registrere alle relevante data, som kan brukes som inndata til en statistisk modell.

Vi har sett på hvordan flerskalaverktøy kan være viktige i behandlingen av slike data ved å bruke data fra pasienter med type 2 diabetes. Flerskalaverktøy er nyttige for å detektere mønster som opptrer på flere tidsskalaer, f.eks. om blodsukkernivået er økende over en lang tidsskala, så vil det være viktig informasjon for brukeren sammen med HbA1c-nivået. Disse resultatene er akseptert for publikasjon.

Vi planlegger nå en pasientstudie der inntil 30 pasienter med type 1 diabetes vil bruke mobilapplikasjonen i tre måneder, og registrere sine data. På den måten vil vi få et solid datagrunnlag for å bygge en statistisk modell. Et eksempel på en slik modell er regresjonstrær hvor blodsukkeret på et tidspunkt ses på i en bakgrunn av lignende situasjoner for samme eller andre pasienter. En viktig del av læringen er å skille på hva som er viktig for å skille modellene for forskjellige personer, og på hvilke måter man kan utnytte kunnskapen fra andre individer. Regresjonstrær i sin enkleste form er en effektiv og intuitiv måte å bygge slike modeller på, hvor de viktigste forklaringsvariablene skilles ut etter tur, og en gitt situasjon ender i en gren av treet som forteller hva forventet blodsukker er i denne situasjonen. For å bygge modellen bedre raffinerer man ved å kombinere mange trær (såkalt "boosting"), noe som gjør modellen mye bedre, men vanskeligere å tolke direkte.

Et viktig poeng i modellbyggingen er at data blir samlet på samme måte som de blir brukt, altså at man bruker input fra Diabetesdagboken både til å bygge modellen, og når modellen skal brukes som prediksjonsverktøy. Vi planlegger også å la et mindre antall brukere benytte en kontinuerlig blodsuktermåler i en kortere periode ved oppstart av studien for å kontrollere dataene og ha en baseline for modelleringen.

Røntgentjenester i forvaltningsområdene for samisk språklov og matchede kommuner i Nord Norge

Prosjektansvarlig: **Jan Norum** (jan.norum@helse-nord.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Røntgentjenester i forvaltningsområdene for samisk språklov og matchede komm...

Sammendrag av oppnådde resultater

Methods. The eight municipalities in northern Norway included in the administration area of the Sami language law (132,490 persons/year in the period 2003-2009, mean/year 19,363 inhabitants) were matched with a control group of 11 municipalities (135,539 persons/year, mean/year 18,927 inhabitants). Data on imaging exams were derived from a regional database including production data from all public and private institutions within the region. All four main modality groups (CR, CT, MR, US) were analysed. Variations for imaging frequency on each modality were compared between the Sami and non-Sami communities.

Results. A total of 278,832 medical imaging exams were performed during study period. The age adjusted exam rate (all modalities) was significantly higher ($p < 0.001$) among non-Sami (females and males) compared to the Sami group. There was no difference with regard to conventional radiography ($p = 0.855$). Whereas MR was more commonly employed in the Sami group ($p < 0.001$), CT ($p < 0.001$) and US ($p = 0.003$) were more frequently used in the control group.

Conclusion. People living in Sami speaking communities experienced less CT and US exams, but had more MR exams than the control group. A relatively high physical activity and less cases of cancer may be an explanation.

Konsekvenser for helsetjenesten

The result will be followed up in further studies. If the lower cancer incidence and higher physical activity in the Sami group can explain the differences, no further actions will be taken. However, further analysis have to be carried out before final conclusions can be drawn.

Snow Disease Surveillance System

Prosjektansvarlig: **Joahn Gustav Bellika** (gustav@cs.uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Snow Disease Surveillance System study

Snow prosjektet ønsker å undersøke om deling av epidemiologiske data mellom primærleger, laboratorier og sykehus endrer klinisk praksis med hensyn til testing for, diagnostisering og behandling av smittsomme sykdommer.

Snow systemet, som prosjektet har utviklet, er oppkalt etter den moderne epidemiologens far, Dr. John Snow. Snow systemet gjør det mulig å utveksle statistisk informasjon om forekomst av smittsomme sykdommer mellom primærleger, laboratorier og andre helseinstitusjoner. Snow muliggjør automatisk innsamling og sammenstilling av data fra primærhelsetjenesten og mikrobiologilaboratorier. Dette gjør det mulig å oppnå tidlig varsling av utbrudd. Våre hypoteser om effekter av å benytte Snow-systemet er: 1) dette muliggjør tidligere varsling av epidemier, 2) tidligere diagnostisering og intervensjon, 3) et lavere antall smittede og 4) reduserte kostnader forbundet med utbrudd av smittsomme sykdommer.

Nåværende prosjekt er en videreføring av et prosjekt som mottok støtte fra Helse Nord i perioden 2007-09. Det nåværende prosjektet har fokus på rekruttering av primærleger til studien og datainnsamling.

Snow systemet er tilgjengelig i helsenettet på adressen <http://snow.nhn.no>. Her publiseres en daglig oppdatert oversikt over forekomst av smittsomme sykdommer i Troms og Finnmark fordelt pr. kommune og fylke. Oversikten er basert på anonymiserte data fra Mikrobiologilaboratoriet på UNN. Respirasjon og gastrointestinale sykdommer dekkes i dag av Snow systemet. På dette nettstedet kan primærleger for eksempel finne ut at det har vært en del tilfeller av para-influenza i Troms samt noen tilfeller av *Mycoplasma pneumoniae* i Sør Varanger. Prosjektet jobber nå mot at data fra mikrobiologilaboratoriet i Bodø, som dekker Nordland fylke, kan publisere sine data via Snow i løpet av 2011.

Matematikk- og statistikk-gruppen involvert i prosjektet har i løpet av året generert flere spendende resultater. Man har laget en ny deteksjonsalgoritme/metode som er under publisering. I tillegg er det gjort fremskritt innenfor utvikling av modeller for geografisk spredning av infeksjonssykdommer. Vi venter nå på data fra primærhelsetjenesten for å kunne fortsette arbeidet med disse modellene. Disse bidragene vil skape et grunnlag for prediksjon av utbrudd av smittsomme sykdommer i regionens kommuner og fylker.

En spennende utviklingsretning for Snow prosjektet er og har vært innsamling av symptomdata direkte fra pasienter via nettet og via mobiltelefonapplikasjoner. Master studenter ved det internasjonale Telemedisin og ehelse master studiet jobber nå med å gjøre Snow systemet søkbart fra mobiltelefoner i regionen.

Prosjektet er et samarbeidsprosjekt som involverer deltagere fra Institutt for Informatikk, Institutt for Matematikk og Statistikk ved Universitetet i Tromsø, Tromsø Telemedicine Laboratory, Nasjonalt Senter for Telemedisin, Helse Nord-IKT og Mikrobiologisk laboratorium ved Universitetssykehuset i Nord Norge. Samarbeidspartnere i prosjektet er Helse Nord IKT, Norsk Helsenett, ProfDoc og Dips ASA.

Prosjektet er finansiert av Telemedisinsk forskingsutvalg i Helse Nord, Tromsø Telemedicine Laboratory (Norges forskningsråds finansiering til SFI senter), Nasjonalt Senter for Telemedisin, Norsk Helsenett, Helse Nord og Universitetet i Tromsø.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Johansen Monika Alise, Johnsen Jan-Are Kolset, Shrestha Neema, Bellika Johan Gustav
Symptoms from patients as the primary information source for real-time surveillance.
Stud Health Technol Inform 2010;160(Pt 1):427-31.
PMID: 20841722

Veiledning av primærleger gjennom et nytt e-læringskonsept

Prosjektansvarlig: **Roald Bolle** (blaatind@gmail.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Veiledning av primærleger gjennom e-læring

Studien skal prøve et nytt undervisningskonsept for allmennpraktikere som tar for seg behandlingen av atopisk eksem. I et randomisert kontrollert forsøk får leger mulighet til fjernundervisning i 6 måneder. Det gis et nettbasert kurs i eksembehandling og individuell veiledning fra kompetent hudlege via epost eller tekstmeldinger på mobiltelefon.

Atopisk eksem er en kronisk hudsykdom med en forekomst hos barn og unge på opptil 25%. Den kan føre til betydelig nedsatt livskvalitet tilsvarende det man ser hos diabetespasienter. Behandlingen er sammensatt og består av forskjellige typer tiltak som anvendes med ulik varighet. Formålet med studien er å heve allmennpraktikers kompetanse i behandlingen av atopisk eksem. Vi skal prøve et undervisningsopplegg der allmennpraktikere sender inn egne pasientkasuistikker og får tilbakemelding på om gitt behandling er adekvat. Det undersøkes om slik veiledning i kombinasjon med et nettbasert kurs påvirker behandlingen som pasienter med atopisk eksem får. I et prospektivt randomisert kontrollert forsøk fordeles allmennpraktikere til en intervensjonsgruppe og en kontrollgruppe. Intervensjonen består i gjennomføring av nettkurset «Hjelp det klør! Atopisk eksem i allmennpraksis» og veiledning gjennom epost og/eller MMS via mobiltelefon. Deltakere kan sende inn egne kasuistikker med sykehistorie, funn og behandling som er iverksatt. Det kan legges ved digitale fotografier av eksemet. Det skal ikke sendes opplysninger som kan identifisere pasienten. De anonyme dataene med sykehistorie, bilder og behandling sendes elektronisk til kursansvarlig hudspesialist. En evaluering sendes tilbake til kursdeltaker innen 2-3 døgn. Nettkurset og veiledningen er tilgjengelig i hele forsøksperioden på 6 måneder. Allmennpraktikere i kontrollgruppen har hverken kurs eller veiledningstjeneste tilgjengelig. Deltagende leger i begge grupper skal på spørreskjema registrere hvilken type behandling de har gitt til sine pasienter med atopisk eksem i forsøksperioden. Alle leger i primærhelsetjenesten i Norge har anledning til å delta i forsøket. Vi rekrutterer deltagere gjennom annonser i ulike tidsskrift som "Tidsskrift for den norske legeforening", "Utposten" og "Allergi i praksis". Det er til nå 70 påmeldte. Så langt har 14 leger hatt muligheten til å prøve undervisningen. Det er for tidlig å si noe om resultater da innsamling av data fortsatt pågår.

Forskning har vist at tradisjonelle kurs og samlinger har liten effekt på legers praksis i hverdagen. Nyere forskning tyder på at utdanningsopplegg der det gis sammenhengende undervisning innen et tematisk område over en lengre tidsperiode kan påvirke legers behandlingspraksis. Dersom studien viser at undervisningskonseptet vårt har gunstige effekter på hvordan leger behandler atopisk eksem i allmennpraksis, vil dette ha prinsipiell betydning for hvordan videreutdanning av leger organiseres i fremtiden.

The significance of electronic media for adolescent mental health and services: Analyses related to the SUSS-service

Prosjektansvarlig: **Jan-Are K. Johnsen** (jan-are.kolset.johnsen@telemed.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Bruk av anonyme tjenester blant ungdom for mental helse

Prosjektet "The significance of electronic media for adolescent mental health and services: Analyses related to the SUSS-service" har undersøkt data fra SUSS-tjenesten. Prosjektet har undersøkt preferansemønstre for mental helse data, samt sett på hvordan tekstdata kan tenkes benyttet ift behandling og diagnose.

Bakgrunn for prosjektet: Anonyme, offentlig tilgjengelige helsetjenester for ungdom virker å dekke sentrale behov tilknyttet ungdoms utviklingsprosesser. Mange ungdommer har udekte behov for informasjon og veiledning, spesielt i forhold til helse og seksualitet. Fokus i denne utviklingsfasen kan være rettet mot både mental utvikling og kroppslig utvikling. Ungdoms opplevelse av unormalitet eller avvik fra normale utviklingsprosesser virker å være relatert til utvikling av helsemessige problemer som depresjon, opplevelse av ensomhet, og spiseforstyrrelser. Kvalitetssikret informasjon og veiledning kan tenkes å bidra positivt i forebygging av disse problemene.

Prosjektet innebærer ulike analyser av data innhentet fra en anonym, offentlig tilgjengelig helsetjeneste for ungdom – SUSS-tjenesten. Analysene er rettet mot å belyse betydningen av tjenesten for mental helse.

Kort beskrivelse av SUSS-tjenesten: SUSS - Senteret for Ungdom, samliv og seksualitet, ble dannet i 1987 i forbindelse med gjennomføring av to store nasjonale kampanjer i regi av Statens Helsetilsyn: SUSS-kofferten (Helsedirektoratets undervisningspakke for ungdom om samliv og seksualitet) og SUSS-telefonen (en gratis og anonym telefonen med formål forebygge uønskede graviditeter og abort hos unge i Norge). SUSS-telefonen ble i 2002 utvidet til å tilby også sikret e-post og SMS kontakt. SUSS-tjenesten er åpen fire timer hver ukedag, inkludert ferier. Telefon og meldingstjenester betjenes av fire viderekomne medisin- og psykologstudenter med veiledning fra medisinsk spesialist. Som et ledd i dokumentasjonsarbeide blir konsultasjonene registrert i en database. Registreringen inkluderer brukerkarakteristika (demografi) og andre aspekter ved kontakt (både kvantitative og kvalitative data).

Oppsummering av arbeid: SUSS-databasen inneholder data fra omtrent 250.000 konsultasjoner. En styrende antagelse har vært at data kan benyttes for å forstå hvorfor man velger en kanal fremfor en annen til å ta opp tema knyttet til psykisk helse, samt at data kan benyttes til kliniske formål (for eksempel, diagnostiske vurderinger).

Analysen gjennomføres med henblikk på hvordan man velger kanal for temaer knyttet til psykisk helse. Foreløpige resultater viser at tematikk rundt psykisk helse skiller seg markant fra andre (kontroll) tema. Det kan være at behov for hjelp ifm psykisk helse problemstillinger i medierte, elektroniske kanaler er motivert av andre hensyn enn det som er tilfelle for øvrige helsemessige problemstillinger. Dette kan ha konsekvenser for hvordan vi tenker rundt videreutvikling og etablering av slike tjenester.

Det er også utarbeidet en egen tekstanalysefunksjon tilknyttet SUSS-tjenesten. Denne funksjonen gjør det mulig å utforske kvalitative aspekter ved innholdet i konsultasjonene fra e-post kontakter, som ikke fremgår av kvantitative registreringer. Analysene tar sikte på å se om tekstdata i databasen vil gi resultater som er sammenliknbare med grenseverdier fra annen relevant forskning på bruk av skriftdata/dagbøker i terapeutisk øyemed. Dersom dette er tilfellet vil de tyde på at innholdet i kontakten mellom SUSS og anonyme brukere kan ha stor diagnostisk relevans, og at tilsvarende teknikker vil kunne brukes i evaluering av e-helsetjenester.

Det jobbes for tiden med slutføring av analyser og utarbeidelse av 2 vitenskapelige publikasjoner angående disse temaene.

Hva skaper ulike forbruksrater av sykehustjenester i Norge?

Prosjektansvarlig: **Gro K. Rosvold Berntsen** (gro.berntsen@telemed.no), SKDE/Helse Nord RHF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Hva skaper ulike forbruksrater av sykehustjenester i Norge?

Bakgrunn

Folkehelsen i Norge er bedre enn noen gang og stadig flere pasienter behandles i helsevesenet. Det er uklart hvorvidt spesialisthelsetjenesteloven, som forutsetter lik tilgjengelighet for helsetjenester for alle uansett bosted, er oppfylt.

Formål

Dette prosjektet studerer om forskjeller i sykehusforbruk på kommunenivå er assosiert med kommunenes legetjeneste og pleie- og omsorgstilbud. Vi skal også klargjøre forskjellene i spesialisthelsetjenesteforbruk mellom norske og spesielt nordnorske kommuner.

Metode

Det er brukt anonyme alders og kjønns spesifikke sykehusforbruksdata og relevante forklaringsvariable på kommunenivå for årene 2002-2006. Det kjøres både i multivariate- og flernivåanalyser.

Resultater fra prosjektet er foreløpig utgitt som

a) Abstractpresentasjon på Helse Nords forskningskonferanse mars 09:

Vi viste at forbruket av sykehustjenester over 84 år øker med kommunestørrelse og er høyest i de største byene med over 50000 innbyggere.

b) Første artikkel - innsendt:

Vi har vist at andel pleie- og omsorgsmottakere over 66 år var større blant kvinner enn menn (31 % vs. 18 %). Menn hadde høyere liggedagsforbruk enn kvinner. Sammenhengen mellom kommunenes pleie og omsorgstilbud og sykehusforbruket er uklar, men sykehusforbruket var lavere i kommuner lengre fra sykehus.

Funnene støtter videre forskning på 1) om "Chronic Care Models" for eldre reduserer sykehusforbruket og 2) hvorfor kommunene langt unna sykehuset har lavere sykehusforbruk.

Resultatene bidrar til debatten om samhandlingsreformen og vil utvide den internasjonale litteraturen om primærhelsetjenestens innvirkning på variasjonene i helsetjenesteforbruk.

Kandidatens finansiering fra Helse Nord er utløpt. Kandidaten er deltidsansatt i Senter for klinisk Dokumentasjon og Evaluering (SKDE) ut juni 2011.

Det er i tillegg innvilget fullføringsstipend fra Nasjonalt Senter for Distriktsmedisin ved Universitet i Tromsø.

Resten av arbeidet er planlagt avsluttet innen sommer 2011.

Sluttrapport leveres ved neste rapportering, og vil da være inkludert referanse til publiserte artikler

Telemedisinsk konsultasjon for hodepine. En randomisert studie blant hodepinepasienter henvist fra fastlege til nevrolog

Prosjektansvarlig: **Svein Ivar Bekkelund** (svein.ivar.bekkelund@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Telemedisinsk konsultasjon for hodepine. En randomisert studie.

Studien har som mål å undersøke om pasienter med hodepine henvist fra fastlege til nevrolog er like fornøyd med en telemedisinsk spesialistkonsultasjon som en vanlig konsultasjon.

Hodepine er et av de vanligste helseproblemene i befolkningen. Dette er også en hyppig årsak til konsultasjon hos fastlege, og en vanlig årsak til henvisning til nevrologisk spesialistundersøkelse. I løpet av 1 år, vil omtrent halvparten av befolkningen oppleve hodepine i en eller annen form. I et tilsvarende tidsrom vil 14 % ha migrenehodepine, mens kronisk daglig hodepine definert som tilstedeværelse av hodepine mer enn 14 dager per måned forekommer hos 4 %. Migrene er rangert som en av de sykdommene med størst betydning for befolkningens helse, både medisinsk og økonomisk. I en tidligere undersøkelse foretatt blant henvisninger til nevrologisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), fant vi at hodepinepasienter utgjorde 159 av totalt 716 henvisninger fra allmenleger til nevrologisk poliklinikk over en 6-måneders periode, dvs. 22 % av alle søknadene.

Det er ikke tidligere gjort studier for å avklare om telemedisinsk konsultasjon er et likeverdig helsetilbud som ordinær spesialistkonsultasjon for pasienter som henvises for første gang til nevrolog pga. hodepine. Dersom dette er tilfelle, vil man kunne organisere et enklere og billigere tilbud til pasientene, spare reiseutgifter og samtidig redusere ventelistene uten at kvaliteten på tjenesten forringes. Vi postulerer at et telemedisinsk tilbud til pasienter som henvises for første gang fra fastlege til nevrolog pga. hodepine er et likeverdig helsetilbud sammenlignet med ordinær spesialistkonsultasjon. Alle pasientene skal møte opp ved nevrologisk poliklinikk i Mosjøen, mens legene utfører konsultasjonen telemedisinsk fra UNN og ved personlig oppmøte i Mosjøen etter en randomiseringsprosedyre. Nevrologisk poliklinikk i Mosjøen utfører ca. 1600-1700 konsultasjoner per år, hvorav ca. 750 er nyhenviste. Det er gjort beregninger på omfanget av pasienttilgangen i forhold til hyppigheten av hodepinehenvisninger. Det er også inngått en intensjonsavtale med Helgelandssykehuset.

Resultater så langt

Studien er en randomisert studie, og det pågår fortsatt innsamling av data. Det har vært noe startvansker pga. omorganisering og ombygging ved nevrologisk poliklinikk, Vefsn sykehus. Det er ansatt en lokal prosjektmedarbeider (Hilde Stordal) som har ansvar for rekruttering av pasienter samt administrering av prosjektet (randomisering og timeoppsett).

Hittil er 8 pasienter inkludert i studien. Vi regner med at ca. 50 pasientene vil bli inkludert i studien i løpet av 2011.

Telementoring in Laparoscopic Surgery

Prosjektansvarlig: **Stig Müller** (stig.muller@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Telementoring in Laparoscopic Surgery

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektet tok sikte på å etablere en teknisk løsning for telemedisinsk veiledning av kirurger som utfører laparoskopisk kirurgi (telementoring). Ettersom søknaden om midler til utstyr ikke ble innvilget, prøvde vi å få dette til uten budsjett. Dette viste seg å være svært vanskelig siden egnet utstyr på sykehuset var bundet opp og samarbeidspartnerne på Nasjonalt senter for telemedisin kun kunne delta aktivt i prosjektet hvis de mottok timebetaling for arbeidet. Dette var jeg i utgangspunktet ikke klar over og uten utstyrsbudsjett ble dette ikke gjennomførbart.

Jeg har tilbrakt hele prosjektperioden i London (med enkelte besøk til UNN) som "fellow" for laparoskopisk kirurgi og simulasjonstrening ved University College Hospital. Vi har i perioden utviklet et nytt treningskonsept for (laparoskopisk) kirurgi som inkluderer telementoring og en multimediasert simulasjonsmodell. Denne presenterte vi som fritt foredrag ved kirurgisk høstmøte i Oslo oktober 2010.

Av vitenskapelige publikasjoner har jeg produsert 2 manuskript som er sendt inn til internasjonale tidsskrift og 3 kapitler til en bok om simulasjonstrening som blir utgitt i 2011. (Springer forlag)

Vårt konseptuelle arbeid vil inngå i et prosjekt som har fått støtte av Helse Nord for 2011, Mobile Medical Mentoring (3M).

Vi har allerede gjennomført en workshop der vi har etablert en arbeidsgruppe som vil etablere telementoring ved UNN, både relatert til forskning og praktisk bruk innen foretaket.

Konsekvenser for helsetjenesten

Telementoring er et område med økende internasjonal interesse for å øke kompetansen i kirurgi i desentraliserte områder, i kirurgisk utdanning og for utveksling av erfaringer blant større sentre. Alle erfaringer fra dette prosjekter vil inngå i en nylig etablert arbeidsgruppe for telementoring som har fått støtte fra Helse Nord for 2011. Styrken til denne gruppen består i tverrfaglig forankring i flere kirurgiske avdelinger på UNN, NST og Institutt for informatikk. I tillegg har vi etablert internasjonale kontakter (University College London, St. Barth's Hospital London og Cleveland Clinic, USA) som vil være til nytte i den videre utviklingen av telementoring.

Å dele pasientinformasjon; Hvilken betydning har web basert sårjournal for integrert forståelse av sykdom og behandling?

Prosjektansvarlig: **Anne Granstrøm Ekeland** (anne.granstrom.ekeland@telemed.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Å dele pasientinformasjon gjennom web-basert sårjournal

Prosjektet undersøker hvor mye og hvordan helsepersonell bruker de nye mulighetene til samhandling som åpnes med bruk av felles sårjournal og hvordan pasientene inkluderes. Det skal analysere hvordan samhandlingen bidrar til best mulig behandling og omsorg.

Bakgrunn

- Samhandlingsreformen tar til orde for at pasientene skal følges opp på beste effektive omsorgsnivå. utfordringer oppstår:
 - o Når pasienter trenger samarbeid mellom spesialist- og kommunehelsetjenester
 - o Når det kreves kommunikasjon og dialog mellom deltakende parter i og utenfor helsevesenet
- Web basert sårjournal er et samhandlingsverktøy som tillater spesialist, primærlege, hjemmetjenesten og pasienten

å lagre, sende og motta sår dokumentasjon

- Målet er samhandling for behandling på rett nivå og med god kvalitet

Prosjektbeskrivelse

Forskningsprosjektet startet opp høsten 2010 og skulle ferdigstilles ved utgangen av 2011. Det er utsatt til medio 2012. Prosjektet har så langt utarbeidet informasjonsmaterieell, ferdigstilt intervjuguide og gjennomført prøveintervju. Det er også utarbeidet skisse til en forskningspublikasjon.

Datainnsamling i form av intervjuer er ikke påbegynt pga at tjenesten ennå ikke er kommet i gang. Den endelige praktiske utformingen av sårjournalen er ikke ferdig fordi det har pågått jus og sikkerhets avklaringer.

Forskningsprosjektet har deltatt i denne prosessen, og det foreligger meget interessant og overførbart datamateriale i et innovasjonsperspektiv. Det er ønskelig å analysere dette materialet også, men hovedfokus vil fortsatt ligge på hvordan tjenesten faktisk tas i bruk, og de resultater som oppnås.

Rekruttering av pasienter starter så snart tjenesten er ferdig utformet og fungerer i praksis. Dansk Telemedisin regner med at det tar to-tre uker til å ferdigstille og isolere fire servere. Dvs. at tjenesten forventes å være klar til bruk i siste halvdel av februar. I tillegg skal det utarbeides informasjonsmaterieell til de ulike deltakerne. Dette arbeidet er påbegynt. I følge hudavdelingen er tjenesten sterkt etterspurt, og deltakerne er meget opptatt av å komme igang så fort som mulig. Realistisk sett kan tjenesten komme igang i mars 2011.

Intervju med primærleger, hjemmetjenesten og pasienter initieres etter hvert som pasientene innlemmes. Til sammen skal 10 pasienter og deres behandlere intervjues ved oppstart og etter en 3 måneders periode. Trafikkdata og innhold skal også logges.

Det er publisert en vitenskapelig artikkel om nettbasert sårveiledning fra et pilotprosjekt som dette prosjektet bygger på (Nyheim et al 2010) Det er også publisert en artikkel,(Lotherington og Nyheim): Å se, og se sammen. Produksjon av klinisk kunnskap gjennom nettbasert sårveiledning. I, Aanestad M. og I. Olaussen (Red.) IKT og samhandling i helsesektoren: Digitale lappetepper eller sømløs integrasjon? Trondheim: Tapir Akademiske Forlag 2010. Likeledes er det publisert en vitenskapelig artikkel om effektive telemedisinske tjenester, som har tilknytning til prosjektet ved at kunnskap derfra ligger til grunn for protokollen. (Ekeland et al 2010)

Prosjektpartnere

Prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin, sårteamet ved hudavdelinga på UNN og Dansk telemedisin som leverer sårjournalen.

Kontaktpersoner for forskningsprosjektet

Prosjektleder, Dr. polit Anne Granstrøm Ekeland, telefon 952 66791, eller Forsker Beate Nyheim, telefon 975 43010.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Ekeland Anne G, Bowes Alison, Flottorp Signe
Effectiveness of telemedicine: a systematic review of reviews.
Int J Med Inform 2010 Nov;79(11):736-71.
PMID: 20884286

eRehab

Prosjektansvarlig: **Silje Camilla Wangberg** (silje.camilla.wangberg@telemed.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

e-Rehabilitation for Cardiovascular Disease

This study suggests an innovative approach in supporting the self-management of Cardiovascular Disease patients after rehabilitation. The main aim is the promotion of physical activity with the use of Internet and mobile phones.

Cardiovascular diseases (CVD) according to the World Health Organization are leading causes of death and represent 30% of all global deaths and 48% of the deaths in Europe. Moreover, the current trends predict increase in deaths caused by CVD over the next years. Secondary preventive efforts, such rehabilitation and increase of physical activity, can decrease mortality risk as well as increase health among CVD patients.

In the first phase of the study, we identified the needs of a small sample of our study population at the Rehabilitation Center that we are collaborating with. We created a focus group to listen to their thoughts regarding physical activity during rehabilitation and discuss with them possible technological solution that can assist them in managing their disease and increase their physical activity. The participants said that, when they go back home, they need help to remain active, to remain in contact with other participants they met at the rehabilitation center, to set realistic goals, to plan according to those goals and to receive feedback on their effort to remain physically active. One participant suggested: “What if we could get an email every day at a specific time? Time for exercise!” and when the discussion was about the usability of an exercise diary another participant said: “...a diary where you can show others what you have done...maybe it could create some sort of competitive drive between some of the users. It could make it feel more like an obligation”. Generally participants were positive to the idea of a system that could support them in extending the positive impact the rehabilitation program had on them. To meet that need, we have to find a way to bring the intervention next to the participants in the same way their peers and the personnel is at the Rehabilitation Center.

In collaboration with the personnel of the Skibotn Rehabilitation Center, we are developing an intervention that is addressing the needs expressed by the users as well as those theories, technologies and methods that our review of bibliography showed to be effective. Our next step is to test our intervention in a Randomized Controlled Trial, to see if our approach is effective in increasing the physical activity of the users.

Studier av bedring ved spiseforstyrrelser i et helsepsykologisk perspektiv

Prosjektansvarlig: **Jan Rosenvinge** (janr@psyk.uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Prosjekt spiseforstyrrelser - et helsepsykologisk perspektiv

Fellestrekk ved spiseforstyrrelser (SF) er kroppsmisnøye og behov for å kontrollere mat, kropp og vekt. Vi vet lite om hva som fremmer bedring. Det er mest kvinner som får SF, men også en del menn, men kunnskap om hvordan menn opplever å ha en ”kvinnelidelse” er sparsom. SF handler også om psykologiske aspekter. I prosjektet ser vi spesielt på hvordan overdreven perfeksjonisme kommer til uttrykk og hvordan det kan forklares.

Bedringsaspekter

I doktoravhandlingen ”Eating disorders - studies of understanding and recovery” (Pettersen, 2007) fant vi frem til nye forslag til hvordan man kan definere bedring. Dette gjorde vi ved å intervju tidligere pasienter om deres erfaringer, men også gjennom å prøve ut ulike forslag til definisjoner i større grupper og derved å sammenligne deres betydning. Et interessant funn var at det slett ikke er så store forskjeller mellom pasienter, terapeuter og vanlige mennesker i befolkningen i hvordan bedring vurderes. I et nytt prosjekt blir dette videreført. Antall personer i de tre gruppene blir utvidet for å se om de små gruppeforskjellene stadig holder seg. Vi ser også på om mulige forskjeller kan forklares ut fra kjønn, alder og grad av erfaring med å ha eller å behandle en spiseforstyrrelse. Materialet av terapeuter er nå utvidet betydelig (N = ca. 800), og data på ca. 120 pasienter er også innsamlet. Tidligere pasienter skal også intervjues for å se på om bedring kan knyttes til om de på ett eller annet nivå bestemmer seg for å komme seg ut av spiseforstyrrelsen. Dette har vi også sett på i en egen studie (Pettersen og medarbeidere, 2010). Slike ”beslutninger” er viktige å kunne kjenne igjen slik at man kan utnytte dette i behandlingen.

Menn og spiseforstyrrelser

15 menn skal delta i en intervjustudie. Her vil vi se nærmere på hvordan menn med spiseforstyrrelser vurderer hva de mener var grunnene til at de fikk en spiseforstyrrelse, og hvordan de ser på utsiktene til å bli friske og hva de mener skal til for å komme dit.

Spiseforstyrrelser og perfeksjonisme

Perfeksjonisme kan forstås som det å streve etter å gjøre noe perfekt eller å være perfekt. En god tro på at man faktisk greier det kan være positivt. Men å streve etter det i frykt for ikke å greie det kan bygge ned selvtilliten. Mange mennesker med spiseforstyrrelser er preget av et slikt strev, og i mange tilfeller dreier ikke dette seg bare i forhold til mat, kropp og vekt. Vi vet allikevel ikke så mye om dette bare gjelder mennesker med spiseforstyrrelser, og vi vet

ikke om i hvilken grad mennesker med spiseforstyrrelser også har den mer positive varianten av perfektjonisme. Det samme gjelder egentlig for andre enn de med spiseforstyrrelser, men som stilles overfor krav til å skulle prestere. I denne studien ser vi på eliteidrettsutøvere og medisinerstudenter, og sammenligner med både pasienter med spiseforstyrrelser og et utvalg fra normalbefolkningen. Vi søker også å forstå mer av hva perfektjonisme egentlig handler om, både ved å intervju deltagerne, og å måle i hvilken grad perfektjonisme henger sammen med for eksempel personlighetstrekk, inngrodde tenkemåter eller måter å takle følelser.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Pettersen Gunn, Rosenvinge Jan H, Wynn Rolf

Eating disorders and psychoeducation - patients' experiences of healing processes.

Scand J Caring Sci 2010 Apr. Epub 2010 apr 13

PMID: 20409067

Prosjekt tidlig intervensjon 2000

Prosjektansvarlig: **John A. Rønning** (john.ronning@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Kan økt foreldrekunnskap bedre premature barns utvikling?

Forebygger sensitivisering av foreldres oppdragerstil forsinket utvikling og følelsesmessige problemer?

Ca. 40 % av for tidlig fødte (premature) barn viser forsinket utvikling og/eller atferdsmessige, emosjonelle- og sosiale problemer i ungdommen. Foreldrestress, som angst og depresjon, forekommer hyppig. Noe kan skyldes at de premature spedbarna er vanskelig å tolke og at utviklingsfremmende samhandling med foreldrene blir forstyrret allerede fra fødselen av. For å teste dette fikk et tilfeldig utvalg på 72 foreldre opplæring i å lese og respondere på sitt premature spedbarns (født < 2000 gram) signaler en time hver dag i 7 dager før utskriving, og ved fire hjemmebesøk de tre første levemåneder. Disse barna og deres familiers utvikling ble sammenlignet med en tilsvarende kontrollgruppe premature (n=74), og en fullbåren kontrollgruppe (n=75). Disse barna og deres foreldre har så blitt fulgt opp med et omfattende testprogram som inkluderer medisinske, kognitive og psykososiale variabler.

Resultater så langt: Før randomisering fant vi at premature var mindre aktive, og at mødre hadde lavere trygghet i morsrollen enn mødre til fullbårne barn. Etter intervensjonen var foreldre i intervensjonsgruppen mer følsomme for de premature barnas reguleringskompetanse ved ett års alder. Barna deres hadde bedre ferdigheter i det å forholde seg til objekter og hendelser, og til å inkludere en samspillspartner. Disse funksjonene ansees som milepæler for senere utvikling mht. språklig og sosial kompetanse. Det er påvist mindre foreldrestress i intervensjonsgruppen både ved 6 mnd, 1-, 2- og 3 år. Foreldre i intervensjonsgruppen rapporterte også mer sensitivt oppdragelsesmønster. Det ble ikke funnet forskjeller i kognitiv- og motorisk utvikling eller atferdsproblemer ved to år, men tendensene gikk i intervensjonsgruppes favør. Ved fem års alder viser imidlertid intervensjonsgruppen klart bedre kognitiv utvikling og atferdsmessige, emosjonelle og sosiale funksjoner enn en kontrollgruppe av premature. Skolealderen gir ekstra utfordringer, og det er derfor ytterst viktig å følge opp disse barna ved å undersøke om barna i intervensjonsgruppen og deres foreldre fortsatt profiterer på intervensjonen de fikk like etter fødsel. Deltagelsen til og med syv år har vært over 90% ved alle undersøkelsestidspunkt.

Til sammenligning har kun en langtidsstudie av premature barn fulgt deres utvikling så langt som til 11år, og kun en med intervensjon har fulgt de så langt som til 9 år. Selv om sistnevnte studie dannet den grunnleggende modellen for vår studie, og kunne vise til oppsiktsvekkende resultater, var det beheftet med til dels store metodiske svakheter som lavt deltager-antall og store forskjeller mellom gruppene etter randomisering. De fleste langtidsstudier med intervensjon går ikke lenger enn til barna er tre år. Dette betyr at vi vet lite om langtidsvirkninger av stimuleringstiltak, og det betyr derfor stor vitenskapelig verdsettelse av

studier som følger barna opp i ungdomsalder. Studien er vurdert å være blant de fem kvalitativt beste i sitt slag. En psykolog og en lege har til nå brukt data til sine dr.grader, og en lege er i ferd med å slutføre sin PhD. Arbeidet med tverrfaglig rekruttering av dr.grads kandidater fortsetter.

Tre av prosjektets intervensjonssykepleiere hadde hovedansvar for den internasjonale konferansen "Strengthening Parenting Competency" i oktober 2010, som huset de mest fremtredende forskere fra tre kontinenter, og omlag 250 tilhørere fra nordiske land. Disse sykepleierne er sertifisert av Brazelton Instituttet ved Harvard Medical School i foreldresensitiviserings-metoden.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Nordhov Solveig Marianne, Kaaresen Per Ivar, Rønning John A, Ulvund Stein Erik, Dahl Lauritz B

A randomized study of the impact of a sensitizing intervention on the child-rearing attitudes of parents of low birth weight preterm infants.

Scand J Psychol 2010 Feb. Epub 2010 feb 9

PMID: 20149145

Nordhov S Marianne, Rønning John A, Dahl Lauritz B, Ulvund Stein Erik, Tunby Jorunn, Kaaresen Per Ivar

Early intervention improves cognitive outcomes for preterm infants: randomized controlled trial.

Pediatrics 2010 Nov;126(5):e1088-94. Epub 2010 okt 11

PMID: 20937650

Brukermedvirkning i akuttpsykiatrisk sengepost i spesialisthelsetjenesten

Prosjektansvarlig: **Anne-Grethe Talseth** (anne.g.talseth@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Brukermedvirkning i akuttpsykiatrisk sengepost.

- Pasienter innlagt i akuttpsykiatriske sengeposter og deres pårørende etterspør: mer informasjon om psykiske lidelser og behandling, mindre bruk av tvang, og mer avklaring av brukermedvirkning i behandling.

- Brukererfaringer er en nødvendig kunnskap for å utvikle det akuttpsykiatriske helsetilbudet.

Brukerperspektiv og brukermedvirkning er et nasjonalt satsingsområde og et kvalitetsmål for de psykiske helsetjenestene. Helse Nord HF har videreført satsingen, og stimulerer gjennom finansiering til forskning basert på brukererfaringer. Brukermedvirkning bygger på respekten for det enkelte menneske, det er en rettighet og et verktøy for å ivareta den enkeltes behov for psykisk helsehjelp.

De fleste voksne personer som blir akutt psykisk syk får behandling i akuttpsykiatriske sengeposter og ambulante akutt team. Akuttpostene ivaretar øyeblikkelig hjelp, og er bærebjelken i det akuttpsykiatriske tilbudet. Det er fortsatt store utfordringer med, og ulike muligheter for å integrere brukermedvirkning i psykiatriske sengeposter.

Pasienter og pårørende har kunnskap og innsikt i hvordan det er å være syk, og hvordan det er å trenge hjelp og få hjelp. Denne studien undersøker brukernes erfaring med å være pasient og å være pårørende i akuttpsykiatrisk sengepost, og undersøker deres erfaring med behandlingstilbudet. Formålet med denne studien er å beskrive hvordan det er for den enkelte innlagte pasient og den enkelte pårørende å være bruker i akuttpsykiatrisk sengepost, i den hensikt å utvikle kunnskap om brukermedvirkning og styrke handlingskompetansen i psykisk helsevern.

12 pasienter ved akuttpsykiatriske sengeposter ved to sykehus i Nord - Norge er intervjuet, ti pårørende intervjues. Pasientene er spurt om hvordan de erfarte å bli syk, hvordan det er å være innlagt og hvordan de erfarer pleie - og behandling relatert til egne plager og situasjon. Pårørende intervjues om erfaringer med å være pårørende, hvordan de blir involvert i behandlingen, og hvordan deres erfaringer, meninger og spørsmål imøtekommes av helsepersonell.

Prosjektet startet april 2008, og avsluttes vår 2012. Datamaterialet analyseres av forsker i samarbeid med veiledere. Datamaterialet gir berikende og viktig kunnskap om: 1) Pasientens erfaring med overgangen fra et hverdagsliv til å bli akutt psykisk syk. 2) Pasientens erfaring med å bli møtt og ivaretatt av helsepersonell i den akutte situasjon. 3) Pårørendes erfaring med

å være pårørende når en i familien blir akutt psykisk syk. Resultatene gir kunnskap og ytterligere forståelse om brukermedvikning som verdi og arbeidsform i det akuttpsykiatriske fagfeltet. Resultatene fra studien publiseres i vitenskapelige artikler og er under produksjon.

Foreldreengskapers betydning for utvikling av atferdsendringer hos ekspremature barn med FV <2000g

Prosjektansvarlig: **Lauritz Bredrup Dahl** (lauritz.dahl@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Foreldreengskapers betydning for utvikling av atferdsendringer hos eksprema...

Sammendrag av oppnådde resultater

Vi har i denne randomiserte kliniske intervensjonsstudien vist at et enkelt foreldreopplæringsprogram (7 sykehus-sesjoner og 4 hjemmebesøk av spesialsykepleier) til foreldre av premature barn med fødselsvekt < 2000g har:

1. En mer sensitiv og tilpasset form for barneoppdragelse ved 2 og 3 år.
2. Barna i familiene som har fått opplæringen har signifikant høyere IQ ved 3 og 5 år sammenliknet med kontrollgruppen.
3. Barna i familiene som har fått opplæringen har signifikant færre atferdsproblemer ved 5 år sammenliknet med kontrollgruppen.
4. Foreldrene som har fått opplæringen har signifikant lavere stressnivå fra 6 mnd - til 5 år. Intervensjonseffekten øker over tid.

Resultatene er publisert (eller til vurdering for publikasjon) i anerkjente internasjonale tidsskrift.

Konsekvenser for helsetjenesten

Denne studien har vist at et enkelt og billig foreldreopplæringsprogram for prematurforeldre har en svært gunstig effekt både på foreldre og barn. Resultatene har vekket oppsikt både nasjonalt og internasjonalt og bør få konsekvenser for oppfølging av foreldre til premature barn.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Nordhov S Marianne, Rønning John A, Dahl Lauritz B, Ulvund Stein Erik, Tunby Jorunn, Kaaresen Per Ivar

Early intervention improves cognitive outcomes for preterm infants: randomized controlled trial.

Pediatrics 2010 Nov;126(5):e1088-94. Epub 2010 okt 11

PMID: 20937650

Nordhov Solveig Marianne, Kaaresen Per Ivar, Rønning John A, Ulvund Stein Erik, Dahl Lauritz B

A randomized study of the impact of a sensitizing intervention on the child-rearing attitudes of parents of low birth weight preterm infants.

Scand J Psychol 2010 Feb. Epub 2010 feb 9

PMID: 20149145

Å leve med stemmer og lydar

Prosjektansvarlig: **Anne-Grethe Talseth** (anne.g.talseth@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Å leva med stemmer og lydar

Kva inneber det å leva med stemmer og lydar ein er åleine om å høyre? Dette veit me for lite om. Denne studien ser nærare på korleis personar som har fått behandling for psykose forstår og forhold seg til det dei er åleine om å høyre.

Stemmer og lydar som einskilde er åleine om å erfare har tradisjonelt blitt omtala som høyrselshallusinasjonar i lærebøker og i diagnosemanualar og sett som symptom på psykoselidingar, særleg schizofreni. Klinikarar og forskarar har mellom anna difor tradisjonelt retta merksemda mot behandling av syndromet schizofreni meir enn plagene med å høre stemmer. Behandlinga har i hovudsak vore retta mot å fjerna eller dempa stemmene medikamentelt. Samtale om erfaringane med stemmer/lydar har såleis i første rekkje skjedd med sikte på å stilla ein diagnose eller med tanke på justering av medikamentell behandling. Helsepersonell har vidare tradisjonelt vektlagt realitetsorientering i høve til utforskande samtalar om stemmeerfaringane, fordi ein har tenkt at det kunne forverre pasienten sin tilstand.

Dette bilete er i endring. Nyare forskning viser at omlag to til fire prosent av folkesetnaden høyrer stemmer/lydar som dei er åleine om å erfare. Berre ein tredjedel av desse har behov for helsehjelp. Klinikarar og forskarar viser stigande interesse for kva som gjer at mesteparten av dei som høyrer stemmer/lydar klarer seg utan hjelp frå helsevesenet, og korleis ein best kan hjelpe dei som treng hjelp. Fleire studiar syner også at personar med ulike andre diagnosar har erfaringar med stemmer/lydar dei åleine høyrer. Brukarorganisasjonar og nyare forskning framhevar at stemmehøyninga kan vera meningsfylt og at den ikkje utan vidare må fjernast medikamentelt. Den einskilde må heller få hjelp til å forstå og forhalde seg til stemmene/lydane om dei ikkje greier det sjølv, meiner dei.

Siktemålet med denne undersøkinga er å få auka innsikt i kva det inneber å leva med stemmer/lydar over tid, frå ståstaden til den som sjølv høyrer stemmer/lydar og deira næraste. Me har gjort intervju med personar som har fleire års erfaring med stemmer/lydar dei åleine høyrer, og som har motteke behandling for psykose. Vidare har me gjort intervju med nærstående.

Undersøkinga vert gjennomført som eit doktorgradsprosjekt og resultatata vil vera klare i laupet av året.

Akuttpsykiatri i Barentsregionen

Prosjektansvarlig: **Grigory Rezvy** (grigory.rezvy@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Akuttpsykiatri i Barentsregionen

Studien er designet som en kombinasjon av en tverrsnittstudie (helsetjenesteforskningsdelen) og en kohortestudie (pasient-outcome-delen) og er direkte fortsettelse av to tidligere prosjekter: MAP-studie og ”The Barents projekt in psychiatry” og er mer detaljert studie av akuttpsykiatriske tjenester.

Etter at datainnsamling i Arkhangelsk ble avsluttet i desember 2009 har man kontrollert data-kvalitet og punchet data i felles datafil med allerede kvalitetssikret MAP-data. Datafilen inkluderer til sammen 983 innleggelser (495 russiske og 488 norske) og har sammenlignbar informasjon om akutt psykiatrisk virksomhet i bestemte territorier i begge land. Den data er unik for den gir detaljert og sikret informasjon om to akuttpsykiatriske modeller: den ene - vesteuropeisk godt kjent norsk modell med 40 års erfaring av gjennomførte reformer og den andre - russisk modell i begynnelse av reformer, fortsatt nesten ukjent i europeisk sammenheng.

Man fortsetter analysering av den samlede data og skrijving av planlagte artikler med hovedmålet å sammenligne den akuttpsykiatriske tilbud for pasienter med alvorlige psykiske lidelser i Nord Norge og Nordvest Russland for å få dypere forståelse av ulike tjenestemodeller (”før og etter” reformer) i flere sammenhenger. Følgende områder vil bli belyst i studien: komparativ analyse av akuttpsykiatrisk pasientpopulasjon i begge land, med hovedfokus på alvorlige sinnslidelse; sammenligning av tjenester: kapasitet, innleggelsesrate, oppholdslengde, antall førstegangsinleggelse/ reinnleggelse, bemanning/personell, samarbeid mellom ulike helsetjenestetilbud, politi, familie, verge, sosialtjenester i forbindelse med innleggelse og utskrijving; ”veien til akuttpost”: sammenligning av forskjellige fakturer på veien til akuttpost i disse to modeller; frivillig versus tvangsinnleggelse: sammenligning av avgjørelsesprosessen, hvilke fakturer som bestemmer; lovmessige regler/ rutiner ved tvangsinnleggelse og bruk av tvang i akuttavdelinger i begge modeller; lange opphold versus flere korte opphold med retur: ulemper og fordeler for pasienter og behandlingsrelevanse; sammenligning av det akuttpsykiatriske tilbudet for innlagte pasienter: behandlingsprofil og tiltak, korrelasjoner med god bedring og andre kliniske faktorer under oppholdet; suicidalitet og vold: hvilke faktorer har klinisk eller prognostiske betydning, hva som øker/ minsker risiko i begge modeller; rus og psykiatri: gir behandling av alvorlige rusrelaterte sykdommer i separate avdelinger (som i Russland) bedre resultat/ prognose? Er den russiske mer kontrollerte behandlingsmodell mer effektiv enn den norske?

Skriveprosessen ble startet i januar 2010 og man har begynt å skrive følgende artikler, den første utkast vil bli ferdig i løpet av 2011:

1. Clinical epidemiology in patients admitted at mental regional hospital in Arkhangelsk, Northwest Russia
2. Length of hospitalisation for people with acute psychiatric disorders: report from comparative study between Northwest Russia and North Norway
3. Characteristics of patients admitted at the psychiatric emergency wards: report from comparative study between Northwest Russia and North Norway
4. Pathways to care for people with acute psychiatric disorders: report from comparative study between Northwest Russia and North Norway
5. Involuntary admissions and compulsory treatment at the psychiatric emergency wards: comparative study of legal routines between Northwest Russia and North Norway
6. Comparative study of acute psychiatric services between Norway and Northwest Russia: organization, staffing and functioning routines

I tillegg vil det bli publisert flere artikler i de russiskspråklige tidsskrifter (i ettertid).

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Sørli Tore, Parniakov Alexander, Rezvy Grigory, Ponomarev Oleg

Psychometric evaluation of the Ward Atmosphere Scale in a Russian psychiatric hospital.

Nord J Psychiatry 2010 Dec;64(6):377-83. Epub 2010 mar 26

PMID: 20337567

Betydning av depresjon og unnvikende mestring hos kvinner og menn med koronar hjertesykdom - kartlegging og intervensjon.

Prosjektansvarlig: **Svein Bergvik** (svein.bergvik@gmail.com), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Depresjon og unnvikende mestring hos tidligere infarktpasienter

Psykologiske forhold har betydning for bedring etter hjerte/karsykdom. Depresjon eller vedvarende negative følelser er påvist å ha negativ effekt på bedringeprosessen.

Kombinasjonen med vanemessig bruk av unngåelse og unnvikelsesstrategier synes å være særlig negativ.

Sykdoms og helserelatert adferd styres av de forestillinger den enkelte har om sykdom og helse. Disse forestillingene påvirkes blant annet av personlige forhold, tidligere erfaringer og holdninger og forestillinger i familie, nærmiljø og samfunn.

Reguleringen av tanker, følelser og handlinger i forhold til sykdom og helse preges av i hvilken grad den er oppsøkende eller unngående motivert. Er man særlig opptatt av å unngå sykdom, eller søker man å komme i form og oppnå god helse? Dette fokus i reguleringen har betydning for hvordan vi forstår og forklarer hendelser, om vi foretrekker stabilitet og trygghet, unngår eller er åpne for endringer, og hvor godt vi husker informasjon, men også for depresjon, pasientstil og pasienttilfredshet.

Følelsesmessige og sosiale forhold har også betydning for bedring etter sykdom. Det er veldokumentert at depresjon og angst bidrar til dårligere prognose ved hjerte/karsykdom. Kombinasjonen av vedvarende negative følelser og en sosialt unnvikende tendens (Type D personlighet) har vist seg å ha sammenheng med økt sykdomsrisiko, redusert livskvalitet, dårligere behandlingseffekt og økt dødsrisiko hos personer med hjerte/karsykdom.

Denne studien undersøker mulige sammenhenger mellom personlighet, reguleringsfokus og kjente fysiologiske indikatorer for hjerte/karsykdom. Studien gjennomføres som en oppfølgingsstudie i Tromsøundersøkelsen. Personer som har gjennomlevd hjerteinfarkt sammenlignes med en kontrollgruppe for mulige forskjeller i Type D, reguleringsfokus og affekt. Gruppene følges opp etter 3 år for å avdekke mulige endringer.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Bergvik Svein, Sørli Tore, Wynn Rolf, Sexton Harold

Psychometric properties of the Type D scale (DS14) in Norwegian cardiac patients.

Scand J Psychol 2010 Aug;51(4):334-40. Epub 2010 jan 25

PMID: 20102545

Bergvik Svein, Sørli Tore, Wynn Rolf

Approach and avoidance coping and regulatory focus in patients having coronary artery bypass graft surgery.

J Health Psychol 2010 Sep;15(6):915-24. Epub 2010 mai 7
PMID: 20453051

CBT og elektronisk pasientkommunikasjon ved langvarig angst og depresjon

Prosjektansvarlig: **Rolf Wynn** (Rolf.wynn@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Angstmestring på datakurs – kognitiv terapi i nye rammer

Etter lengre tids sykefravær kan det være vanskelig å ta steget tilbake til arbeidsliv eller utdanning på grunn av skam og angst for å mislykkes. Hvordan kan man lære å mestre sosial angst og prestasjonsangst i forhold til arbeidslivet?

13 % av Norges befolkning rammes av sosial angst, den hyppigste av alle angstlidelser, med minst spontan bedring (Borge & Hoffart, 2008). Langvarig angst kan være vanskelig å behandle og medfører ofte depresjon og arbeidsuførhet, sier PhD-stipendiat Hildegard Löhr, psykologspesialist v/ UNN Tromsø.

Kognitiv terapi har utviklet effektive metoder for angstmestring der både endring av tankesettet og eksponeringstrening på normale sosiale arenaer er vesentlig. Mange pasienter med langvarig angst klarer imidlertid ikke å eksponere seg aleine tilstrekkelig ofte på naturlige sosiale arenaer og lærer dermed ikke å mestre sin angst.

Derfor ønsket Löhr å utvikle og evaluere en psykososial arbeidstrening med mulighet for intensiv angstmestringstrening på "normale" sosiale arenaer. Hvorfor datakurs? Dataferdigheter trenges på mange arbeidsplasser, men mange voksne har utilstrekkelig datakunnskap. Et grunnleggende datakurs på en vanlig skole kan trigge både prestasjonsangst og sosial angst, det byr dermed på mange treningsmuligheter.

Dataskolen KunnskapiNord i Tromsø tente på ideen, og sammen utviklet man kurset "Angstmestring med dataopplæring". NAV Tromsø godkjente tiltaket som AMO-kurs og dekket kurskostnader for deltakerne. Forskningsdelen finansieres av Helse Nord, som del av Löhr's PhD-prosjekt ved UiT.

Etter to pilotkurs hadde man funnet en form: Et grunnleggende datakurs med 10 plasser som varer i 11 uker, med ukentlig 4 skoledager á 3,5t. Datalærer er spesialpedagog og skreddersyr dataoppgaver etter den enkeltes forkunnskap. Kurset gir ikke formell datakompetanse, avsluttende prøve er frivillig. Psykologen underviser om angstmestring på skolen 25 % av kurstiden (3 t/uke), med datalærer til stede slik at hun kan støtte elevene i å trene angstmestring i skoletiden forøvrig. Undervisning i angstmestring omfatter følelses- og stressregulering, selvaksept og samspill ved å be om hjelp og gi støtte, takle motgang og sette grenser.

I 2009 og 2010 ble det gjennomført fem kurs med 23 kvinner og 17 menn rekruttert fra helsetjenester og NAV i Tromsø. De var 19-60 år og ut av arbeidslivet i 1-11 år pga sykdom. De fleste hadde mislykkede atføringsforsøk bak seg, 16 var uføretrygdet. Flere unge hadde

ikke fullført videregående skole pga psykiske plager. Alle deltakere hadde noen form for sosial angst, noen hadde fått angst og depresjon etter somatisk sykdom.

Deltakelse i forskningsprosjektet var frivillig. Psykisk helsevurdering for forskningsformål ble gjennomført på UNN, med intervju og psykometriske tester før og etter kurset. 70 % gjennomførte kurset, 20 % trakk seg like før eller etter kursstart, 10 % falt fra halvveis. Etter gjennomført kurs opplevde de fleste mindre angst i skolesituasjonen, ifølge selvrapporingstester. Brukererfaringer innhentet ved individuelle intervju tyder på at tiltaket kan redusere angst i samsvar med bedre selvaksept og selvfølelse. Alle sa de hadde nytte av kurset, selv om det var tøft i starten. Kunnskap om angstmestring ble verdsatt selv om omsetting i handling var krevende. Møtet med "andre i samme båt" ble mer mestringorientert da man på bakgrunn av psykologisk undervisning hadde fått en felles forståelse om angst og mestring. Det ble mulig å møtes i "normale omgivelser" uten å føle seg "syk og utenfor". Datakurset ble oppfattet som "nyttig redskap" for angstmestring, men de fleste satte også pris på å forbedre sine datakunnskaper. Noen unge med betydelig datakunnskap ville dog foretrukket et kurs med annet tema som "redskap". Flertallet følte behov for mer mestringstrening med adekvat støtte enn 11 uker. Noen følte seg tilstrekkelig rustet til å fortsette med mestringstrening på egen hånd på andre yrkesretta tiltak.

Mental health problems among paediatric out-patients in a university clinic in Northern Norway

Prosjektansvarlig: **John A. Rønning** (johnr@fagmed.uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Følelsesmessige problemer hos pediatiske pasienter

Ca. 30% av barn som oppsøker barnepoliklinikker har følelsesmessige problemer, og få oppdages. Barneavdelingen UNN har startet et prosjekt for å avdekke forekomst av slike helseproblemer, hvilke faktorer som er forbundet med disse, øke barnemedisinens oppmerksomhet til å oppdage slike vansker, og således danne grunnlag for å forebygge følelsesmessige problemer.

To utenlandske studier har vist at psykososiale helseproblemer, særlig angst og depresjon, er vanlig for opp mot 30% av barn som henvises til barnepoliklinikker. De ville representert poliklinikkens tredje største hoveddiagnose dersom de hadde blitt oppdaget. Det er videre dokumentert at fast- og barneleger oppdager kun 17% - 50% av de barna som har behov for bistand for sin psykososiale helse. Utvikling av systemer og kunnskap for tidlig oppdagelse av psykososiale helseproblemer vil være helt avgjørende for å forebygge utvikling av mer alvorlige problemer, og også for realisering av samhandlingsreformen.

Prosjektet undersøker forekomsten av psykososiale problemer, om de er knyttet til bestemte henvisninger og diagnosegrupper, til samtidige risiko som - stressende livshendelser, høyt forbruk av helsetjenester, forhold ved familiens demografi, og legenes følsomhet for å oppdage slike problemer. Et årskull med nyhenviste barn til poliklinikken i alderen 4-11 år (n ~ 1000), og deres familie forespørres om deltagelse. De som samtykker til deltagelse blir undersøkt med spørreskjema og fulgt opp etter et halvt år med databasert intervju for mer presist å vurdere problemenes alvorlighetsgrad. Førskolelærer/kontaktlærer følges opp med tilsvarende undersøkelser, og konsulterende lege vurderer hvorvidt barnet har psykososiale problemer. Til syvende og sist ønsker vi at prosjektet skal gjøre oss mer oppmerksomme på disse barna, og bidra til utformingen av en mer helhetlig bio-psyko-sosial helsetjeneste. Prosjektet er det første i sitt slag i Norden.

Flere utsettelse og tilpasninger av prosjektet har vært nødvendig:

1. Mangelfull finansiering i utgangspunktet medførte at aldersgruppen en til tre år måtte utelukkes.

2. P.g.a. omstillinger på barneavdelingen måtte pilotdelen utsettes fra januar 2009 til mai 2009. Frem til sommeren ble det drevet videoopplæring av forskningssykepleiere i å gi informasjon om prosjektet.

Fra august til oktober 2009 ble første modell med ca 300 spørsmål testet. Mangelfull deltagelse medførte reduksjon i antall spørsmål.

3. Ny modell med redusert antall spørsmål ble testet frem til januar 2010. Svarprosenten ble nå estimert til mellom 60 % og 65% og formelt prosjekt startet i februar 2010.

4. Per 31.12 2010 hadde 486 blitt forespurt om deltagelse og 247 hadde returnert spørreskjemaene. Til de som har besvart spørreskjemaene har det blitt sendt ut 113 databaserteserte intervju, men det er enda for tidlig å gjøre estimater om hvor stor deltagerprosenten blir.

Prosjektet ble beskåret med rundt 50 % av søkte driftsmidler for 2011, og prosjektet har nå driftsmidler til og med juli d.å.

Prosjektet representerer et viktig bidrag i å inkludere psykososiale perspektiver og forståelse i barnemedisinsk virksomhet. Slik sett bygger det en bro mellom pediatri og barne- og ungdomspsykiatri, og bidrar dermed i realiseringen av Barne- og Ungdomsklinikken ved Universitetssykehuset i Nord-Norge. Data, fra prosjektet vil, dersom innsamlingen utvides til og med november d.å., danne grunnlaget for en Ph.D.

The role of attachment and crisis resolution in the development of early maladaptive schemas in personality disorders

Prosjektansvarlig: **Hans M. Nordahl** (hans.nordahl@svt.ntnu.no), Helgelandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

En studie om grunnleggende leveregler og personlighet

Tidlige negative grunnleggende leveregler er uhesiktsmessige og stabile antagelser man har om seg selv og andre og som utvikles i barne- og ungdomsårene. Studiens formål er å øke kunnskapen om sammenhengene mellom grunnleggende leveregler, psykiske problemer og personlighetstrekk.

Mange mennesker som søker psykologisk behandling opplever at deres problemer er relatert til deres personlighet. De strever ofte med tilbakevendende temaer i sine liv som for eksempel problemer i nære relasjoner eller ensomhet, noe som gjør dem sårbare for tilbakevendende angst og depresjon.

Kognitiv terapi er en psykologisk behandlingsform som fokuserer på måten mennesker tenker om seg selv, andre og verden på. Kognitiv terapi har vist seg å være effektiv for en rekke psykiske lidelser. Imidlertid observerte J. Young at pasienter med personlighetsrelaterte problemer ofte ikke profitterer på tradisjonell kognitiv terapi som er en korttids og problemfokuseret behandlingsform. Derfor modifiserte Young den tradisjonelle kognitive behandlingen ved å integrere elementer fra forskjellige psykoterapier. Studier tyder på at skjematerapi er en effektiv behandling for denne pasientgruppen.

Behandlingen har fokus på såkalte ”tidlige negative grunnleggende leveregler” (early maladaptive schemas) som antas å være kjernen i personlighetsforankrede psykiske problemer. Negative grunnleggende leveregler kan beskrives som stabile, vedvarende og uhesiktsmessige antagelser man har om seg selv, andre og verden. Ifølge teorien som ligger til grunn for skjematerapi, utvikles disse levereglene i barndom og ungdomstiden gjennom et samspill mellom medfødt temperament og gjentatte negative erfaringer med nærpersoner. En viktig årsak til utviklingen av negative leveregler er at viktige psykologiske behov (f. eks. omsorg, trygghet, stabilitet, forutsigbarhet, rimelige grenser) ikke blir tilfredsstilt.

Hensikten med forskningsprosjektet er å øke kunnskapen om tidlige negative maladaptive skjemaer. Til dette formålet har et utvalg av polikliniske pasienter blitt bedt om å fylle ut en rekke spørreskjemaer som tar for seg negative grunnleggende leveregler, personlighetstrekk, minner om foreldrenes oppdragelsesstil og psykiske problemer. I alt 149 pasienter har deltatt i undersøkelsen som ble gjennomført ved de voksenpsykiatriske poliklinikkene ved Helgelandssykehuset Mo i Rana og Levanger sykehus.

Hittil er tre artikler publisert på grunnlag av de dataene som har blitt samlet inn ved de to sykehusene. Den første artikkelen (publisert i tidsskriftet *Clinical Psychology and Psychotherapy*) fokuserer på sammenhengene mellom negative grunnleggende leveregler og

viktige psykologiske funksjonsområder, som f. eks. tillit, initiativ, identitet, evnen til å inngå nære relasjoner og det å gi omsorg og veiledning til andre. Resultatene viser at negative leveregler er forbundet med problemer på disse områdene. Når levereglene endres, forbedres imidlertid individets fungering i forhold til disse områdene.

Den andre artikkelen ble publisert i tidsskriftet *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. Det har lenge vært kjent at det finnes en sammenheng mellom foreldrenes oppdragelsesstil og personlighetsforstyrrelser. I denne artikkelen ble det presentert resultater som tyder på at negative grunnleggende leveregler medierer disse sammenhengene, dvs. at en kald og avvisende oppdragelsesstil fører til negative grunnleggende leveregler som igjen er årsaken til personlighetsforstyrrelser.

Den tredje artikkelen har også blitt publisert i *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* og tar for seg sammenhengene mellom tidlige negative leveregler og personlighetstrekk. Resultatene tyder på at noen personlighetstrekk (spesielt tendensen til å oppleve ubehagelige følelser, dvs. at man har lett for å føle seg engstelig, deprimert, sint, stresset, osv.) kan en person gjøre sårbar for å utvikle negative grunnleggende leveregler.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Thimm Jens C

Relationships between early maladaptive schemas and psychosocial developmental task resolution.

Clin Psychol Psychother 2010 May;17(3):219-30.

PMID: 19750562

Thimm Jens C

Mediation of early maladaptive schemas between perceptions of parental rearing style and personality disorder symptoms.

J Behav Ther Exp Psychiatry 2010 Mar;41(1):52-9. Epub 2009 okt 17

PMID: 19896642

Thimm Jens C

Personality and early maladaptive schemas: a five-factor model perspective.

J Behav Ther Exp Psychiatry 2010 Dec;41(4):373-80. Epub 2010 apr 7

PMID: 20435297

Sleep-Wake rhythms and health risks in a sub-arctic population

Prosjektansvarlig: **Trond Bratlid** (trond.bratlid@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Døgnrytmer og helse i en nord-norsk befolkning

Forstyrrelser i døgnrytmer og søvn over tid kan gi søvnunderskudd og fysiologisk stress og virke inn på psykisk og psykisk helse. I Tromsø er det svært store variasjoner i dagslysmengde gjennom året. Vi vil finne ut om dette kan ha betydning for døgnrytmeregulering og helse i befolkningen.

Søvn-våkenhetsrytmen styres av biologiske klokker/klokkegener i hjernen, synkroniseres av dagslys og bestemmer om vi er morgen(A)- eller kveldsmennesker (B), eller en mellomvariant. Forstyrrelser i døgnrytmer og søvn over tid kan gi søvnunderskudd og fysiologisk stress som igjen kan innvirke på vår fysiske og psykiske helse.

Hovedmålet med prosjektet er å undersøke hvordan befolkningen i Tromsø tilpasser seg mørketid og midnattsol i forhold til søvn-våkenhetsrytmer og om dette har noen påvirkning på helsen.

I Tromsø 6 undersøkelsen har vi med eget spørreskjema kartlagt døgnrytmemønster og søvnlengde i befolkningen. Dette vil nå bli koblet til andre helsedata i hovedundersøkelsen. Spesielt er vi opptatt av om det er noen forskjell på A - og B mennesker med hensyn til søvnmønster og eventuelle helseproblemer gjennom årstidene.

I forbindelse med gjennomføringen av prosjektet har vi innledet et samarbeid med Ludwig Maximilians Universitet i Munchen, der de har et eget senter for Kronobiologi som koordinerer et forskernettverk innen EU som jobber med søvn og døgnrytmeproblematikk.

Doktorgradsstipendiat og psykiater May Trude Johnsen hadde i fjor et samarbeids-/forskningsopphold i Munchen for å styrke og utvikle dette samarbeidet ytterligere.

Meningen er også å sammenligne våre døgnrytmeundersøkelser med tilsvarende data som er innsamlet på mer sørlige breddegrader dvs Tyskland, Østerrike, Frankrike og Italia etc.

Behandlingen av dataene er nå inne i en slutfase og de første artiklene er under planlegging og/eller utarbeiding.

Så langt i prosjektet ser det ut til at søvn-våkenhetsrytmen i Tromsø er mye lik den vi finner i det sørlige Europa, men at vår døgnrytme virker å endre seg mest i overgangen mellom høst/vinter og mellom vinter/vår, dvs når mørketiden begynner og når den slutter. Hvilken betydning for helsen dette kan ha er foreløpig ikke ferdig analysert.

Cognitive and emotional processing of social stimuli in children and youth with autism spectrum disorder

Prosjektansvarlig: **Magne Arve Flaten** (magne.flaten@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Prosessering av sosiale stimuli hos barn og unge med autisme

Et av de klassiske kjennetegn ved autister er deres atypiske reaksjon til sosiale stimuli og da spesielt ansikter. En hypotese går ut på at autister opplever frykt ved øyekontakt eller når de ser ansikter. Denne hypotesen testes i dette prosjektet.

Barn og unge med autisme viser anormale reaksjoner til ansikter og andre sosiale stimuli. Autister viser også mindre interesse for sosiale stimuli og unngår til og med å se på eller interagere med slike stimuli. Det er blitt foreslått at sosiale stimuli utløser reaksjoner som frykt og stress i personer med autisme, noe som kan forklare den manglende interessen og unngåelsesatferden. I dette prosjektet undersøkes denne hypotesen. Til å teste hypotesen brukes støkkerefleksmodifisering (startle reflex modification). Støkkerefleksjonen er en reaksjon som vises på hele kroppen når man utsettes for plutselige stimuli av moderat til høy intensitet. I dette prosjektet måler vi den delen av refleksjonen som påvirker øyebliket. Øyebliket blir kraftigere under påvirkning av frykt og kan dermed anvendes som et mål på frykt, for eksempel i kombinasjon med presentasjon av sosiale stimuli. Støkkerefleksjonen er et presist og stabilt mål på frykt og kan også brukes til å måle tidsaspektet til fryktreaksjonen. En tenker seg at en rask fryktreaksjon – en reaksjon som viser seg mindre enn 200 ms etter presentasjon av det fryktede stimuli – skyldes ubevisste prosesser, mens en tregere reaksjon skyldes bevisste prosesser. Ved å bruke denne metoden kan en dermed undersøke om en gitt reaksjon skyldes bevisste eller ubevisste prosesser. I det første studiet i prosjektet vil en gruppe barn og unge med autismespekteret, og en kontrollgruppe med friske barn, få se bilder av ansikter og andre objekter på en pc-skjerm samtidig som en måler fryktreaksjoner ved hjelp av støkkerefleksjonen. Bildene av ansiktene vil variere med tanke på ansiktsuttrykk og vinkel. En pilotstudie utført på studenter tyder på at metoden med å bruke bilder som stimuli og støkkerefleksjonen som mål på frykt gir gode resultater og arbeidet med å teste kontrollgruppen og gruppen med autister er nå i gang.

Nevrofysiologi og atferd hos voksne med ADHD. Gir QEEG og nevropsykologiske mål bedre diagnostikk?

Prosjektansvarlig: **Anne-Kristin Solbakk** (anne-kristin.solbakk@rikshospitalet.no),
Helgelandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Nevrofysiologi og atferd hos voksne med ADHD.

ADHD er en vanlig forekommende utviklingsforstyrrelse som ofte vedvarer til voksen alder. Tilstanden kjennetegnes ved konsentrasjonsvansker, hyperaktivitet og impulsivitet og gir betydelige menneskelige og samfunnsmessige belastninger. Studien undersøker om elektrofysiologiske og nevropsykologiske mål kan bidra til bedre funksjonsdiagnostikk.

ADHD er en sammensatt tilstand. Det er begrenset empirisk fundert kunnskap om den voksne pasientpopulasjonen hva angår symptomuttrykk og nevrokognitiv funksjon (Balint, 2008). Hvilke demografiske, nevrokognitive og/eller nevrobiologiske faktorer som modererer de manifesterede kliniske symptomer er i stor grad uavklart. Det sammensatte symptombildet tilsier et behov for systematisk og bred funksjonskartlegging.

Formålet med prosjektet er å bidra til økt kunnskap om nevrokognitive og atferdsmessige kjennetegn ved ADHD hos voksne, med særlig fokus på grunnleggende kontrollfunksjoner. Atferdsmessig uoppmerksomhet og impulsivitet antas å være relatert til forstyrrelser i hjernens hemming av irrelevante stimuli. Vanskene blir sjelden studert fra mange metodologiske innfallsvinkler. I prosjektet gjøres det bred funksjonskartlegging og detaljert undersøkelse av oppmerksomhetskontroll; fra elektrofysiologiske responser i hjernen til observerbar atferd. Vi forventer at studien vil bidra til økt kunnskap om det nevrokognitive grunnlaget for voksnes ADHD og til bedret diagnostikk. Et langsiktig mål er mer individualisert behandling og rådgivning til pasient og helsepersonell.

Prosjektet var planlagt som en 3 årig studie der hovedmål var å bidra med nevrofysiologiske data til en internasjonal ADHD database. I 2010 ble det besluttet at prosjektet skulle lede fram til PhD grad for Arntsberg Grane. Prosjektgruppe ble etablert, som i tillegg til prosjektleder og PhD kandidat inkluderer forskningsassistent, veilederteam (Rikshospitalet, UiO) og rådgivere fra internasjonalt fagmiljø (Brain and Trauma Foundation, Switzerland og Helen Wills Neuroscience Institute, UC Berkeley, USA). I 2010 ble prosjektet tildelt midler til som muliggjør doktorgradsstudium for Arntsberg Grane. Hun har fått opptak på PhD programmet ved UiO.

Prosjektet inkluderer 68 voksne fordelt på en pasientgruppe og en kontrollgruppe. Ved utgangen av 2010 har totalt 35 pasienter gjennomgått to dagers utredning med klinisk intervju, atferdsskjema, nevrofysiologisk- og nevropsykologisk undersøkelse. Hovedfokus har vært å etablere rutiner og verktøy for preprosessering og statistiske analyser av data. I desember arrangerte prosjektgruppen en workshop i statistisk analyse ved

Helgelandssykehuset. Fagmøter og workshops har også funnet sted ved NTNU, Rikshospitalet og i Sveits.

I 2010 har Arntsberg Grane vært medforfatter på artikkelen "Discriminating between ADHD adults and controls using independent ERP components and support vector machine: a validation study" basert på data fra den internasjonale databasen. Den er til revisjon i tidsskriftet "ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders". Arntsberg Grane og Øgrim (Sykehuset Østfold) har levert kapittel med tittelen "Clinical neuropsychology in ADHD" til en fagbok, "Neurobiology of ADHD. A new diagnostic approach based on electrophysiological endophenotypes" til Springer Forlag. En hovedoppgave, "Nevropsykologiske vansker hos voksne kvinner med ADHD" er levert og godkjent (profesjonsstudiet, UiT) ut fra avgrenset del av materialet og under veiledning av Arntsberg Grane og Sundby (UiT).

Nødvendige tiltak er iverksatt for å tilpasse prosjektet til et doktorgradsprosjekt. Det har vært fremgang hva angår rekruttering av deltagere, datainnsamling, samt forberedelse til statistisk bearbeiding av data. Milepælplan er etablert og inkluderer plan for publisering av artiklene som skal inngå i doktorgradsavhandlingen.

Oppmerksomhetsstrening for å mestre stress og bedre hjelperevner: en randomisert to-senter studie for psykologi-og medisinstudenter

Prosjektansvarlig: **Jan Rosenvinge** (jan.rosenvinge@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Oppmerksomhetstrening for medisin og psykologistudenter

All hjelpekunst er avhengig av kvaliteten på møtet mellom den som yter hjelp og den som mottar den. Denne studien vil undersøke om et kurs i oppmerksomhetstrening og stressmestring kan sette medisin- og psykologistudenter bedre i stand til å håndtere studielivets og hjelpeyrkets utfordringer.

Relasjonen mellom helsepersonell og pasient er vital for behandlingsutbytte i primær og sekundær helsetjeneste. Kvaliteten på tjenestene er avhengig av helsearbeideres evne til å håndtere hjelpeyrkets belastninger, og kapasitet til å være fullt tilstede for å forstå og kommunisere godt med pasientene.

Helsetjenesten for studenter rapporterer om økende henvendelser om hjelp til å takle stress og psykiske plager, og studier har dokumentert høye nivåer av stress hos psykologi- og medisinstudenter. En langtidsstudie av norske leger fant en økning i selvrapporterte psykiske plager som de ønsket hjelp for, fra 11 % ett år etter avsluttet eksamen, til 17% fire år senere. Når legen/psykologen sliter med stress og psykisk besvær, går det ut over kvaliteten på tjenestene, og det øker sykefraværet hos yrkesgruppene.

Målet med prosjektet er å prøve ut en metode for å motvirke den økning av psykiske plager og stress som er dokumentert hos medisin- og psykologistudenter, og derigjennom sette disse i bedre stand til å håndtere hjelperollen.

Prosjektet prøver ut en anerkjent gruppebasert metode for stresshåndtering og personlig utvikling, oppmerksomhetstrening eller Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR). Studier av MBSR for medisinstudenter har tidligere vist signifikant reduksjon i humørsvingninger, utmattelse, angst og stress samt økt livskvalitet og evne til empati i intervensjonsgruppene. Studier av MBSR for helsearbeidere har vist redusert jobb-relatert stress, psykologiske symptomer og utbrenthet, og økt selv-omsorg. Studien prøver ut intervensjonen i en norsk studentpoulasjon i to kohorter og undersøker hvorvidt endringer holder seg over tid. Slike langtids effekter har ikke vært studert før ut over en periode på ni måneder.

Intervensjonen har i løpet av 2009 og 2010 blitt prøvd ut som et randomisert, kontrollert forsøk for 290 1.-og 2.års studenter på medisin- og psykologiprofesjonsstudiet ved universitetet i Oslo og Tromsø. Intervensjonsgruppen har mottatt et 7- ukers program i oppmerksomhetstrening a 1,5 timer pr. uke samt én heldagssamling i løpet av 1.,2. eller 3.semester, og får tilbud om oppfølgings-sesjoner halvannen time to ganger årlig gjennom

hele studieførløpet. Kontrollgruppen mottar ingen intervensjon. Studentene vil bli fulgt gjennom studiet og i 3 år etter kvalifisering for å se hvilken effekt intervensjonen har på fremtidige evner til å takle arbeidet som lege og psykolog. Undersøkelsens primære effektvariabler er mentalt stress, studierelatert stress, påfølgende jobbrelatert stress, utbrenthet, empati, subjektivt velvære og mindfulness. I tillegg til kvantitative mål er der utført kvalitative intervju både i forkant og etterkant av intervensjonen.

Datamaterialet vil analyseres i løpet av 2011, og første artikkel forventes publisert i løpet av 2011.

En norsk validering av The Diagnostic Interview for Psychosis (DIP)

Prosjektansvarlig: **Ingunn Skre** (ingunn.skre@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Norsk validering av Diagnostic interview for psychosis (DIP)

Det er behov for bedre kvalitet i diagnostikk av alvorlige psykiske lidelser som schizofreni og bipolar lidelse. Bedre diagnostikk vil kunne gi tidligere behandling og virke sekundærforebyggende for en sårbar pasientgruppe. DIP er et brukervennlig intervju som gir mulighet til diagnostikk i henhold til flere anerkjente diagnosesystemer.

En validering av den norske oversettelsen av Diagnostic interview for psychosis (DIP) er under gjennomføring. DIP er utviklet i Australia for å fange opp lavprevalente alvorlige psykiske lidelser som schizofreni og bipolar lidelse. Slike lidelser er erfaringsmessig vanskelige å diagnostisere. Skillene mellom schizofreni, schizoaffektiv og bipolar psykose kan være vanskelige å trekke, og det er behov for gode diagnostiske hjelpemidler.

For pasienter kan tidlig diagnostikk ha stor betydning for livskvalitet og prognose. Tidlig satt korrekt diagnose kan medvirke til at best mulig behandling; medikamentelt, psykoedukativt og psykososialt, blir satt inn tidlig og således bidra til at pasienten får et høyest mulig funksjonsnivå.

DIP er et semistrukturert intervju basert på Operational Criteria for Psychosis (OPCRIT). Intervjuet gir mulighet for innsamling av diagnostisk informasjon fra flere kilder, og er ikke låst til ett diagnosesystem. En bred belysning av pasientens problematikk er således mulig.

Intervjuet er oversatt av to oversettere med særlig kjennskap til norsk fagterminologi. Det er lagt vekt på å fremme brukervennlighet og at innholdet i den engelske originalen formidles best mulig med godt norsk språk som kan forstås av menigmann. Intervjuet er tilbakeoversatt til engelsk og oversettelsen validert av opphavsmannen prof Assen Jablensky, UWA.

For å sjekke om intervjuet faktisk fører frem til mest mulig korrekt diagnose er det prøvd ut på innlagte pasienter. Førstifem pasienter innlagt ved psykiatriske avdelinger i Helse Nord er blitt intervjuet ved utgangen av 2010. Målet er å intervju 50-60 pasienter. Valideringen foregår ved at alle intervjuer foretas av to personer, en intervjuer og en observatør (inter-raterreliabilitet), og at flertallet av pasientene blir reintervjuet av en tredje intervjuer, enten med DIP (test-retest reliabilitet) eller med SCID I (validering). For å sjekke om det fungerer godt uansett hvilken lege eller psykolog som intervjuer, alternerer 9 intervjuere i studien.

Foreløpige resultater indikerer god interrater reliabilitet og test-retest reliabilitet. Endelige resultater vil foreligge i 2011, når datainnsamlingen er avsluttet.

Samarbeidsmøter og work shops er blitt avviklet med de to samarbeidene universitetene i prosjektet: Universitetet i Verona, Italia, og University of Western Australia, Perth, Australia.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Rossi Alberto, Morgan Vera, Amaddeo Francesco, Sandri Marco, Grigoletti Laura, Maggioni Francesca, Ferro Adele, Rigon Elena, Donisi Valeria, Venturi Valeria Vailati, Goria Fabrizio, Skre Ingunn, Tansella Michele, Jablensky Assen

Diagnosing psychotic disorders: validity, reliability and applications of the Diagnostic Interview for Psychosis (DIP). Italian version.

Epidemiol Psichiatr Soc 2010 Jan-Mar;19(1):33-43.

PMID: 20486422

Irritable bowel syndrome and chronic wide-spread pain in adolescents: relationship to negative affect, pain sensitivity and lifestyle

Prosjektansvarlig: **Trond Flægstad** (trond.flægstad@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

IBS, kronisk smerte og smertefølsomhet blant ungdom

Irritabel tarm syndrom er kronisk tilstand med smerter eller ubehag fra magen. Ledsagende fysiske og psykiske plager er vanlig. Økt smertefølsomhet fra tarm er godt dokumentert, men om IBS pasienter har økt smertefølsomhet for andre smerter er usikkert og betydningen av andre faktorer som psykisk helse er uklart.

Bakgrunn:

IBS er en kronisk tilstand med magesmerter eller ubehag i tillegg til andre symptomer fra tarmen. Ledsagende fysiske og psykiske plager er vanlig blant voksne individer, men mindre kartlagt blant ungdom.

Økt smertefølsomhet i tarm(visceral smerte) er godt dokumentert i pasientgruppen. Endret smertefølsomhet for andre smerter og lokalisasjoner enn tarm er mer kontroversielt. I hvilken grad andre faktorer, som psykiske plager, forklarer endret smertefølsomhet i pasientgruppen er i mindre grad kartlagt.

Hypotese:

Individer med IBS har økt smertefølsomhet, også i andre organer enn tarm. Det er en sammenheng mellom økt smertefølsomhet, grad av smerter og utbredelse av smertene, også uavhengig av komorbide psykiske lidelser.

Mål:

1. Kartlegge forekomst IBS og i hvilket omfang tilstanden ledsages av andre kroniske smerter, livsstil faktorer samt psykiske plager blant ungdom.
2. Undersøke om ungdom med IBS er mer følsomme for smerte sammenlignet med individer uten IBS, om det er topografiske forskjeller og i hvilken grad andre kroniske smerter og psykiske plager påvirker smertefølsomheten.

Gjennomføring:

Prosjektet er en del av ungdomsundersøkelsen Fit Futures, Tromsø Smerte Studie og Tromsø undersøkelsene. Studien er et samarbeid mellom UNN, Folkehelse Instituttet og OUS/RH. I tillegg til å kartlegge ungdoms helse inngår eksperimentelle fysiske undersøkelser, som måling av smertefølsomhet.

Studien startet september 2010 og forventes fullført april 2011. 1300 elever fra videregående skole får tilbud om deltakelse. 85 % av forespurte elever har møtt til undersøkelsene som gjennomføres på Forskningsposten UNN(> 400 per januar 2011).

Smertestasjonen har ca ti elever til undersøkelser av smertefølsomhet hver dag. Smerteterskel, - toleranse og direkte gradering(VAS) av smerte gjennomføres på ulike deler av kroppen og med ulike smerter(varme, trykk og kulde). Teknisk har undersøkelsene fungert godt. Det har ikke vært uforutsette hendelser eller skader på deltakere.

Sammendrag og videre plan:

Undersøkelsen går som planlagt og datainnsamlingen forventes fullført april 2011.

Etter at datainnsamlingen er gjennomført planlegges databearbeiding, analyse og publikasjon av resultater.

Dataene vil være hovedgrunnet for Helse Nord stipendiat Niklas Stabell sitt PhD- prosjekt. Stipendiaten har deltatt i Ungdomsundersøkelsen i full tid fra september 2010 som medisinskfaglig ansvarlig og delvis som testtekniker på Smertestasjonen.

Hans PhD- arbeid følger oppsatt plan.

Duration of untreated psychosis (DUP) and pathways to care in patients with first- and multiple episodes of psychosis in Nordland - a study of the components of DUP in a rural mental health system

Prosjektansvarlig: **Knut W. Sørgaard** (kso@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

DUP og behandlingsveier i Nordland

Prosjektet er integrert i den daglige virksomheten ved NLSH. Opplæring av intervjuere er gjennomført. Et 20-talls deltagere er intervjuet. Fokusgruppeintervjuer av ansatte er gjennomført ved 3 DPS'er. Spørreskjemaer er sendt ut til fastlegene i fylket.

I prosjektets første år har fokus vært lagt på trening av intervjuere i bruk av systematiske kartleggingsprosedyrer, arbeid med rekruttering av de første deltagerne, implementering av studien i de deltagende kliniske miljøene og etablering av kontakt med deltagende DPSer i fylket. Informasjon om prosjektet har vært gitt til alle deltagende avdelinger/poster ved NLSH og rutiner for rapportering fra postene vedr aktuelle deltagere er iverksatt. Prosjektet har vært presentert for kliniske ledere og ansatte ved de berørte kliniske avdelingene. Det er også etablert rutiner for regelmessig veiledning av dr.gradskandidat andre prosjektmedarbeidere.

Det gjennomføres omfattende intervjuer med personer med 1.gangspsykoser. Intervjuerne har fått opplæring og trening i bruk av skjemaer og prosedyrer fra ledende forskingssentre i Birmingham (England) og Stavanger. Internasjonale intervjuguider, spørreskjemaer mm er oversatt og tilpasset norske forhold. Intervjuguider for bruk i fokusgruppeintervjuer ved DPSene i fylket er likeledes oversatt og tilrettelagt for norske forhold og tatt i bruk (nedenfor).

I august/september startet rekrutteringen av deltagere til intervjuer om DUP (Duration of untreated psychosis) og behandlingsveier. Til nå er et 20-talls pasienter intervjuet og erfaringene så langt viser at rutinene for rekruttering av deltagere er vel etablerte og at de fungerer bra. I november ble det første fokusgruppe-intervjuet med DPS-ansatte gjennomført, og ytterligere to slike intervjuer er gjennomført. Disse tre intervjuene er transkribert og bearbeidet for data-analyse/analyse med mer. Tilbakemeldinger fra deltagerne ved de distriktpsykiatriske sentrene (DPS) har vært positive. Tilsvarende intervjuer ved de tre gjenstående DPSene i fylket gjennomføres i februar/mars (2011). I desember ble første utsendelse av spørreskjemaer og fastlegenes kontakt og arbeid med ny-syke med psykotiske lidelser gjennomført. Neste utsendelse er planlagt i april/mai.

Humorens betydning for mestring, livskvalitet og helse etter kreftsykdom. En studie blant voksne kreftpasienter og deres pårørende.

Prosjektansvarlig: **Tore Sørli** (tore.sorlie@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Humorens betydning etter kreftsykdom

Å leve med kreft medfører stress og påkjenninger som kan gi psykososiale og helsemessige problemer. Forskning viser at humor kan redusere stress og gjøre oss bedre i stand til å tåle store belastninger. I denne studien skal vi undersøke hva humor betyr for mestring, livskvalitet og helse blant mennesker som lever med kreftsykdom.

Ca 24000 mennesker rammes årlig av kreft i Norge. Forekomsten av psykiske lidelser er to til tre ganger høyere hos voksne med kreft enn i den øvrige befolkning. Hovedmålet med studien er å øke kunnskapen om psykososiale faktorer som kan bidra positivt i både tilfriskningen og rehabiliteringen. Studien er godkjent av Regional komitè for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk og finansiert av Helse Nord.

Resultatene vil kunne avdekke områder for bedring av klinisk praksis og gi alle berørte parter mer kunnskap om hvordan humor kan anvendes som en bevisst, forebyggende ferdighet. Resultatene kan også bidra til metoder hvor humor inngår som en del av et behandlings- og rehabiliteringstilbudet. Kunnskapen kan ha overføringsverdi til andre grupper med alvorlig sykdom.

Prosjektet startet i april 2010 og skal etter planen avsluttes i 2013. Det består av to delstudier. Den første delstudien omfatter kvalitative forskningsintervjuer. Studien retter seg mot voksne og belyser deres egen opplevelse og erfaringer med humor etter kreftsykdommen. Ingen av de forespurte har nyoppdaget sykdom, noen vurderes som sykdomsfri mens andre har symptomer på aktiv sykdom. Rekrutteringen startet i juni og frem til november 2010 er det gjort av åtte intervjuer. Intervjuene er fortløpende transkribert og analysert. Det er for tidlig å kunne si noe om resultatene. Derimot kan vi med sikkerhet si at de som til nå har deltatt i studien gir uttrykk for at de opplever problemstillingen som meningsfull. Vi kan også med sikkerhet si at humor er mye brukt, men lite forsket på i forhold til krefterfaringen. Intervjufasen beregnes avsluttet våren 2011 med et tilstrekkelig antall intervjuer.

Den andre delstudien er kvantitativ og spørreskjemabasert. Den retter seg også mot pårørende, som vi vet ofte påvirkes av kreftsykdommen. I denne studien kartlegger vi forekomst og bruk av ulike former for humor (adaptiv og maldaptiv) og betydningen i relasjon til: a) helselatert livskvalitet, psykisk og fysisk helse og b) andre mestringsstrategier og sykdomsrelatert stress. Studiesykepleier rekrutterer ca 250 voksne fra de fire største kreftgruppene som gir relativt god prognose, dvs bryst-, colorectal-, prostata- og lymfekreft. Disse blir i neste omgang selv bedt om å rekruttere en pårørende. Pårørende kan være en nær venn eller medlem av familien som har stått sentral tiden etter sykdommen.

Alle bes om å besvare spørreskjema på fire ulike tidspunkt. Resultatene fra de to første vil bli anvendt som del av dette PhD arbeidet. Etter planen regnes oppstart for denne delstudien å være i juni 2011.

Førstefase traumebehandling - stabiliseringsgruppe for kvinner utsett for menneskepåførte traumer

Prosjektansvarlig: **Jan Rosenvinge** (jan.rosenvinge@uit.no), Helse Finnmark HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Traumeklientar si oppleving av behandlingstilbod og endring

Doktorgradsprosjektet fokuserer på korleis kvinner med traumerelaterte plager har opplevd eit traumespesifikt behandlingstilbod som vart starta januar 2008. I tillegg utforskar ein korleis kvinnene konseptualiserer sin eigen endringsprosess over tid. Prosjektet er i startfasen, med oppstart av doktorgradsløp frå 01.08.2010. I løpet av 2010 har ein halde fram med å intervjuje kvinner som ynskjer å vere med i prosjektet, og byrja med foreløbige analysar av intervjumaterialet.

Dei siste åra har ein sett rapportar der så mange som kvar fjerde kvinne og kvar åttande mann har opplevd menneskepåførte traume i løpet av livet. Mange av desse slit med traumerelaterte plager i mange år etter hendinga. Ein har også fått ei utvikling der dei distriktspsykiatriske sentra (DPS) har overteke ansvar behandlinga for alle typar psykiske lidingar, og der tidlegare spesialiserte kliniske fagmiljø har blitt nedbygd. Ein treng difor gode behandlingstilbod for traumeklientar i DPS-a.

Det aktuelle prosjektet systematiserer kunnskap knytt til eit behandlingstilbod for personar med traumerelaterte lidingar, som vart starta opp ved DPS Vest-Finnmark i januar 2008. Behandlingstilbodet er tilpassa eit bredt spekter diagnosar og traumeerfaringar, og representerer eit av få slike tilbod i Noreg på noverande tidspunkt. Det er difor viktig å systematisere kunnskap knytt til dette tilbodet. I det aktuelle prosjektet nyttar ein kvalitative intervju løfte fram klientane og behandlarane si oppleving av dette tilbodet.

I 2010 har prosjektet hatt finansiering av 50% stipendiatstilling til Signe H. Stige frå 01.08.10-31.12.10. I denne tida har ein holdt fram med å samle inn intervjudata, og ein har begynt arbeidet med å bearbeide data – både gjennom transkripsjon og foreløbige analysar. Datainnsamlinga er no godt i gang, og ein vil i løpet av våren 2011 byrje innsamlinga av data frå den siste behandlingsgruppa som blir inkludert i prosjektet.

I løpet av hausten 2010 har Stige delteke på doktorgradskurs i Tromsø. Ein har også sendt inn eit abstract til den europeiske psykologikongressen (ECP) som blir holdt i Istanbul juli 2011. Ein håpar å få ha ein plakatpresentasjon med foreløbige funn knytt til hjelpesøkeprosessen kvinnene skildrar i intervjumaterialet. I løpet av hausten 2010 har også Stige sendt inn ein artikkel som skildrar teoretisk og empirisk grunnlag for, og innhold i behandlingstilbodet desse kvinnene har motteke. Artikkelen vart sendt til Journal of Aggression, Maltreatment, and Trauma. Ein har sendt inn endringar etter reviewerane og redaktør sine ynskjer, og ventar no på endelig avgjersle ifht eventuell publisering.

Psykisk helse ved svangerskap og fødsel

Prosjektansvarlig: **Tore Sørli** (tore.sorlie@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Psykisk helse ved svangerskap og fødsel

En forestående fødsel reaktiverer tidligere traumatiske opplevelser som overgrep og psykiske problemer og kan gi fødselsangst. Når kvinner med fødselsangst og ønske om keisersnitt får påbegynt en bearbeidelse av årsakene til angsten ønsker de fleste å føde vaginalt. En tidligere voldtekt ser ut til å være en skjult årsak til ulike utfordringer i fødselen både for kvinnen og fødselshjelperne.

Antall kvinner som forløses med keisersnitt øker og ved planlagt keisersnitt er det indikasjonen mors ønske som øker mest. Syv til ni prosent av alle planlagte keisersnitt blir utført etter mors eget ønske. Studien "Psykisk helse ved svangerskap og fødsel – med fokus på fødselsangst, keisersnitt og tidligere overgrep" omfatter kvinner som var henvist til samtaler ved fødepoliklinikken ved Universitetssykehuset Nord Norge.

Studiene har vist at fødselsangst hos de fleste kvinner er ledsaget av omfattende psykiske problemer. Blant de som ønsket keisersnitt var det flere med alvorlig fødselsangst, tidligere angst og depresjon, tidligere overgrep, traumatiske fødselsopplevelser og mistillit til helsepersonell og færre som tidligere hadde fått behandling for sine psykiske problemer. Kartlegging og bearbeidning av psykiske problemer antas å være av vesentlig betydning for fødselsutfallet.

En nyutviklet kriseorientert intervensjon ble tilbudt kvinner som ønsket å bli forløst med keisersnitt. Tilnærmingen viste at 86 prosent endret sitt opprinnelige ønske om keisersnitt og innstilte seg på å føde vaginalt. Videre er det vist at fødselshjelpernes holdninger til keisersnitt på mors ønske har avgjørende betydning for endringsprosessen. To ulike tilnærminger er belyst og beskrevet som "autonomi" og "mestring". Kvinnene som ble møtt med "mestringstilnærmingen" endret i større grad sitt ønske om keisersnitt, fødte vaginalt og var mer fornøyd med sin endring i ettertid.

En tidligere voldtekt ser ut til å være en skjult årsak til ulike utfordringer i fødselen både for fødekvinnen og fødselshjelperne. En casekontrollstudie over forløpet og utfallet av den første fødselen til kvinner som tidligere hadde vært utsatt for en voldtekt i voksen alder viste at 80 % ble operativt forløst, 40 % med keisersnitt og 40 % med sugekopp/tang. En psykisk reaksjon på den traumatiske voldtekten fører ofte til at fødselen stopper opp på slutten når barnet skal fødes frem. Senvirkninger etter voldtekt og fødselsutfall er tidligere ikke beskrevet.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Halvorsen Lotta, Nerum Hilde, Sørli Tore, Oian Pål

Does counsellor's attitude influence change in a request for a caesarean in women with fear of birth?

Midwifery 2010 Feb;26(1):45-52. Epub 2008 jul 14

PMID: 18621452

Nerum H, Halvorsen L, Oian P, Sørli T, Straume B, Blix E

Birth outcomes in primiparous women who were raped as adults: a matched controlled study.

BJOG 2010 Feb;117(3):288-94. Epub 2009 des 15

PMID: 20015304

Psykisk helse ved svangerskap og fødsel

Prosjektansvarlig: **Tore Sørli** (tore.sorlie@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Psykisk helse ved svangerskap og fødsel

En forestående fødsel reaktiverer tidligere traumatiske opplevelser som overgrep og psykiske problemer og kan gi fødselsangst. Når kvinner med fødselsangst og ønske om keisersnitt får påbegynt en bearbeidelse av årsakene til angsten ønsker de fleste å føde vaginalt. En tidligere voldtekt ser ut til å være en skjult årsak til ulike utfordringer i fødselen både for kvinnen og fødselshjelperne.

Antall kvinner som forløses med keisersnitt øker og ved planlagt keisersnitt er det indikasjonen mors ønske som øker mest. Syv til ni prosent av alle planlagte keisersnitt blir utført etter mors eget ønske. Studien "Psykisk helse ved svangerskap og fødsel – med fokus på fødselsangst, keisersnitt og tidligere overgrep" omfatter kvinner som var henvist til samtaler ved fødepoliklinikken ved Universitetssykehuset Nord Norge.

Studiene har vist at fødselsangst hos de fleste kvinner er ledsaget av omfattende psykiske problemer. Blant de som ønsket keisersnitt var det flere med alvorlig fødselsangst, tidligere angst og depresjon, tidligere overgrep, traumatiske fødselsopplevelser og mistillit til helsepersonell og færre som tidligere hadde fått behandling for sine psykiske problemer. Kartlegging og bearbeidning av psykiske problemer antas å være av vesentlig betydning for fødselsutfallet.

En nyutviklet kriseorientert intervensjon ble tilbudt kvinner som ønsket å bli forløst med keisersnitt. Tilnærmingen viste at 86 prosent endret sitt opprinnelige ønske om keisersnitt og innstilte seg på å føde vaginalt. Videre er det vist at fødselshjelpernes holdninger til keisersnitt på mors ønske har avgjørende betydning for endringsprosessen. To ulike tilnærminger er belyst og beskrevet som "autonomi" og "mestring". Kvinnene som ble møtt med "mestringstilnærmingen" endret i større grad sitt ønske om keisersnitt, fødte vaginalt og var mer fornøyd med sin endring i ettertid.

En tidligere voldtekt ser ut til å være en skjult årsak til ulike utfordringer i fødselen både for fødekvinnen og fødselshjelperne. En casekontrollstudie over forløpet og utfallet av den første fødselen til kvinner som tidligere hadde vært utsatt for en voldtekt i voksen alder viste at 80 % ble operativt forløst, 40 % med keisersnitt og 40 % med sugekopp/tang. En psykisk reaksjon på den traumatiske voldtekten fører ofte til at fødselen stopper opp på slutten når barnet skal fødes frem. Senvirkninger etter voldtekt og fødselsutfall er tidligere ikke beskrevet.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Nerum H, Halvorsen L, Oian P, Sørli T, Straume B, Blix E

Birth outcomes in primiparous women who were raped as adults: a matched controlled study.

BJOG 2010 Feb;117(3):288-94. Epub 2009 des 15
PMID: 20015304

Halvorsen Lotta, Nerum Hilde, Sørli Tore, Oian Pål
Does counsellor's attitude influence change in a request for a caesarean in women with fear of
birth?
Midwifery 2010 Feb;26(1):45-52. Epub 2008 jul 14
PMID: 18621452

Undersøkelse av nivå av vitamin B/D, sink og cytokiner hos eldre ved psykiatrisk avdeling

Prosjektansvarlig: **Rolf Wynn** (Rolf.wynn@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Nivå av vitamin D/B, sink og cytokiner ved psykisk lidelser

I denne undersøkelse ønsker vi å undersøke sammenhenger mellom depresjon og nivå vitamin D, vitamin B, sink og utvalgte cytokiner hos eldre som henvises til Psykiatriske avdelinger ved UNN.

Flere undersøkelser har vist sammenheng mellom mangel på vitamin D, vitamin B, sink og psykiske symptomer.

Det dreier seg i stor grad om befolkningsundersøkelser. Det er gjort lite studier knyttet til eldre personer som har psykisk lidelse av et slikt omfang at det er nødvendig med henvisning til spesialisthelsetjeneste. Tidligere studier har også i stor grad rettet seg mot depresjon. Ved å inkludere pasienter med ulike psykiske lidelser, vil vi undersøke om eventuelle avvikende verdier kun gjelder for eldre personer med depresjon, eller er trekk som går igjen for eldre med ulike psykiske lidelser.

Det er særlig knyttet stor interesse til vitamin D, hvor flere undersøkelser tyder på at eldre har for lave nivå av dette vitaminet. Det ansees spesielt viktig å kartlegge betydningen av dette i Nord Norge.

De senere år har det også vært knyttet stor interesse til hvilken rolle inflammasjon spiller i utvikling av depresjon. Interessen har særlig vært rettet mot en type stoff som stimulerer betennelsesreaksjoner i kroppen, såkalte proinflammatoriske cytokiner.

Det foreligger hypoteser om at kronisk stress kan endre nivå av slike cytokiner og være mulig årsak til depresjon.

En del av studien vil derfor bestå i å måle nivå av ulike cytokiner ved innleggelse og utskrivelse.

Studien har startet opp og det er pr januar 2011 inkludert 59 pasienter.

Målsetningen er å inkludere minst 120 pasienter, noe som sannsynligvis vil være oppfylt høsten 2011. Videre analyse og bearbeidelse av data vil deretter gjøres.

Psychosocial predictors of an interest in cosmetic surgery

Prosjektansvarlig: **Tore Sørli** (tore.sorlie@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

PSYKOSOSIALE ASPEKTER VED KOSMETISK KIRURGI

Ubredelsen av kosmetisk kirurgi har økt kraftig de siste tiårene. Bortsett fra negativt kroppsbilde, har sosiale faktorer som det å ha bekjentskap med personer som har tatt kosmetisk kirurgi og det å ha blitt anbefalt av andre å ta kosmetisk kirurgi, tidligere vist seg å være sterkt assosiert med den enkeltes ønske om å ta kosmetisk kirurgi.

Denne studien er en spørreskjembasert tverrsnittsstudie hvor vi ved hjelp av Statistisk Sentral Byrå i 2006 fikk trukket et tilfeldig utvalg på 3500 kvinner mellom 18 og 35 år i Troms og Finnmark. Foruten spørsmål om forholdet til egen kropp, eventuelle ønsker om eller gjennomført kosmetisk kirurgi, inneholdt spørreskjemaet en rekke spørsmål om den enkeltes bakgrunn, kontakt med venner og familie, tanker om seg selv og egne prestasjoner, psykiske reaksjoner og spisevaner. Svarprosenten var 56.

Hovedformålet med dette prosjektet var å undersøke en rekke potensielle psykososiale årsaker som kunne ligge til grunn for, eller være assosiert med, et ønske om kosmetisk kirurgi hos unge kvinner. I tillegg ønsket vi å undersøke de fire vanligste kosmetiske kirurgiske prosedyrene (brystforstørring, fettsuging, mageplastikk og neseoperasjon) hver for seg for å finne eventuelle forskjeller mellom gruppene. Som et ledd i dette undersøkte vi også prediktorer for et ønske om fettsuging hos kvinner som skåret positivt på spiseproblemer. Dette har så langt ført til to publiserte artikler i løpet av 2009 og 2010, samt én artikkel innsendt til vurdering for publikasjon.

Videre ønsker vi å sammenligne kvinner som har gjennomført kosmetisk kirurgi med kvinner som har gjennomført plastisk kirurgi på medisinsk indikasjon, ved å se på demografiske og psykososiale forhold, tilfredshet med inngrepet, samt prediktorer av tilfredshet med inngrepet. Denne artikkelen forventes å bli innsendt til vurdering for publikasjon i løpet av februar 2011.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Javo Iliná Márj, Sørli Tore

Psychosocial characteristics of young Norwegian women interested in liposuction, breast augmentation, rhinoplasty, and abdominoplasty: a population-based study.

Plast Reconstr Surg 2010 May;125(5):1536-43.

PMID: 20440172

Hvordan ivareta hjertepasienter med angst, depresjon og unnvikende mestring? En randomisert studie av en pasientsentrert intervensjon.

Prosjektansvarlig: **Svein Bergvik** (svein.bergvik@gmail.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Pleier-pasientkommunikasjon ved en hjerteklinikk

Mange hjertepasienter opplever symptomer og behandling som smertefulle og skremmende, og rapporterer angst og depresjon. Kommunikasjonen med behandlere har vist seg har stor betydning for pasientenes tilfredshet og for behandlingsresultat. I dette prosjektet vil vi undersøke pleier-pasientkommunikasjonen ved en hjerteklinikk.

Det er en økende forståelse for at informasjon til pasienter og pårørende er av betydning for behandlingsresultat og tilfredshet. Vektlegging av pasientinformasjon er også nedfelt i helselovgivningen.

Generelt synes behandlingsresultatene å bli gunstigere når pasientene føler at de er aktive deltakere i planleggingen og gjennomføringen av sin egen behandling og omsorg, når de blir tatt med som diskusjonspartnere i spørsmål som angår deres egen situasjon, når de føler seg oppmuntret og frie til å stille spørsmål, får informasjon som er tilpasset deres spørsmål og bekymringer og når de opplever emosjonell støtte.

I praksis er det pleiere og behandlere som formidler informasjon til pasientene, og dette gjennomføres ofte i forbindelse med det aktuelle kliniske arbeidet. På en sykehusavdeling med høyt tempo og med mange pasienter og behandlere involvert kan det være særlig utfordrende for helsepersonell å ivareta og møte den enkelte pasients informasjonsbehov.

Hjerte/karsykdom er hyppigste hoveddiagnose ved sykehusinnleggelser (14%) og viktigste dødsårsak (39%) i Norge (SSB, Pasientstatistikk og dødsårsaker). Mange hjertepasienter opplever symptomer og behandling som smertefulle og skremmende, og rapporterer angst og depresjon.

Angst og depresjon er belastende i seg selv, men øker også risiko for dårlig prognose for hjertesykdommen. Professor Tore Sørli ved vår forskergruppe har utviklet en pasientinformasjonsmetode for sykepleiere basert på pasientsentrerte prinsipper. Metoden vektlegger en trygg og tillitsfull relasjon, støtte pasienten til å uttrykke tanker og bekymringer og spørre, gi informasjon tilpasset pasienten. I en randomisert studie viste metoden seg å bidra til redusert depresjon og økt opplevd helse inntil to år etter.

Vår forskergruppe deltar i et europeisk forskningsnettverk (EACH - European Association of Communication in Health), hvor vi har utviklet forskningsmetoder for systematisk undersøkelse av behandler-pasientkommunikasjonen. Metoden avdekker hvordan pasientens

bekymringer og informasjonsbehov kommer til uttrykk, og hvordan behandler fanger opp og responderer på dette.

Hjerteklinikken ved UNN vil nå innføre pasientinformasjonsmetoden i sine behandlingsrutiner. I dette prosjektet vil vi undersøke kommunikasjonen mellom pleier og pasient og benytte metodene utviklet i forskningsnettverket.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2010

Wynn Rolf, Bergvik Svein

Studying empathy as an interactional three-part sequence.

Patient Educ Couns 2010 Jul;80(1):150. Epub 2009 jun 23

PMID: 19553060

ROP-Nord. En studie avbehandling for mennesker med samtidige rus- og psykiske lidelser.

Prosjektansvarlig: **Mary Nivison** (mary.nivison@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

ROP – Nord

Forskningsprosjektet ROP-Nord er en anerkjennelse av at vi manglet systematiske beskrivelser av pasienter som får rus- og avhengighetsbehandling i Nord-Norge, særlig med hensyn til psykisk helse. I 2010 ble innsamlingen av data i prosjektet avsluttet, og de første funnene fra publisert.

ROP - Nord ble gjennomført i de fem enhetene som tilbyr rus- og avhengighetsbehandling i institusjon i UNN. I løpet av ca. 18 måneder fra høsten 2007 til våren 2009 ble alle som ble lagt inn ved de fem enhetene spurt om å delta i studien. Unntatt var de som ble vurdert som ikke samtykkekompetente, eller som var innlagt for kort til at det var mulig å få spurt om deltagelse. Av i alt 512 forespurte samtykket 296 til deltagelse. Det ga en deltagerprosent på 58 %. De som deltok ble spurt om å svare på et spørreskjema ved innleggelse, et ved utskrivelse, og et seks måneder etter utskrivelse. Deltagerne ble ved innleggelse spurt om hvor mye de ruset seg, på hva, og i hvilken grad de var motivert for å endre sin eventuelle bruk av illegale rusmidler.. De ble videre både ved innleggelse og ved utskrivelse spurt om hvordan de hadde det psykisk, og om opplevelse av velvære. I tillegg svarte pasientens behandler på spørsmål om pasientens bakgrunn, behandling og diagnose.

I den første artikkelen så vi på symptomer på psykiske problemer ('mental distress') ved innleggelse, og hvilke faktorer som predikerte slike symptomer. Deltagerne rapporterte et høyt nivå av symptomer på psykiske problemer ved innleggelse til behandling, målt ved hjelp av HSCL-10. I gjennomsnitt skåret kvinner høyere enn menn. De som tidligere hadde fått behandling i psykisk helsevern skåret høyere enn de som ikke hadde fått det. De som rapporterte en mer alvorlig bruk av rusmidler skåret høyere på HSCL-10 enn de som rapporterte mindre alvorlig bruk av rusmidler. Det var ikke overraskende at så mange slet med symptomer på psykiske problemer da de ble innlagt til rus- og avhengighetsbehandling. Det å ruse seg eller å være i en abstinensfase kan både utløse og forsterke symptomer på psykiske problemer, og det å bli innlagt kan være en stressende situasjon i seg selv som også kan forsterke symptomer på psykiske problemer.

I neste artikkel tok vi for oss reduksjon i symptomer på psykiske problemer i løpet av behandlingen. Nivået av symptomer på psykiske problemer ble signifikant redusert fra innleggelse til utskrivelse. Kvinner rapporterte større grad av positiv endring fra innleggelse til utskrivelse, og de som rapporterte en mer alvorlig bruk av rusmidler ved innleggelse opplevde større reduksjon i symptomer på psykiske problemer i løpet av behandlingen enn de som rapporterte en mindre alvorlig bruk av rusmidler. Det å ha utdanning utover obligatorisk 10-årig grunnskole predikerte en lavere grad av endring i symptomer på psykiske problemer

under innleggelse. Dette var overraskende for oss, og er det motsatte funnet i forhold til befolkningsundersøkelser. Vi har stilt spørsmål ved om behandlingen som tilbys er bedre tilrettelagt for de med lavere utdanning, eller om det å ha høyere utdanning og samtidig ha så alvorlige rus- og avhengighets-problemer at man blir innlagt kan utgjøre et tap i sosial status som virker negativt inn på symptomer på psykiske problemer.

Den tredje artikkelen bygger på en fokusgruppeundersøkelse i to av enhetene som deltok i ROP-Nord. Miljøpersonale i begge enheter fikk utdelt ett kasus og ble spurt om å beskrive hva de tenkte om personen som ble presentert og om behandlingen det ville være naturlig å gi ham. Deltagerne i begge gruppene var opptatt av at en god relasjon til pasientene var viktig. Deltagerne fra den ene enheten beskrev en tettere relasjon med pasienten, og beskrev at deres relasjon til pasienten hadde en større betydning enn det deltagerne fra den andre enheten gjorde. Disse deltagerne beskrev på sin side at andre pasienter og strukturen i behandlingsopplegget var viktigere elementer i behandlingen enn deltagerne fra den første enheten gjorde. Forskjellene i beskrivelser kan henge sammen med at de to enhetene retter seg mot forskjellige målgrupper, at enhetene har forskjellig behandlingsfilosofi og teoretisk grunnlag, og/eller at forskjellige kulturer har utviklet seg i enhetene som har forsterket forskjeller som ikke nødvendigvis er faglig begrunnet.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2010

Hoxmark Ellen, Nivison Mary, Wynn Rolf

Predictors of mental distress among substance abusers receiving inpatient treatment.

Subst Abuse Treat Prev Policy 2010;5():15. Epub 2010 jul 7

PMID: 20609222

Hoxmark Ellen, Benum Vår, Friborg Oddgeir, Wynn Rolf

Reduction in mental distress among substance users receiving inpatient treatment.

Int J Ment Health Syst 2010;4():30. Epub 2010 des 2

PMID: 21122161

Oppmerksomt nærvær. Oppmerksomhetstrening og utvikling av empatievne i behandlingsrelasjoner i en rusavdeling.

Prosjektansvarlig: **Tordis Sørensen Høifødt** (tordis.sorensen.hoifodt@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Oppmerksomt nærvær som metode for å minske utbrenthet og øke evne til empati

De fleste klager på helsepersonell kan tilskrives manglende kommunikasjon. God kommunikasjon handler om evne til tilstedeværelse, en evne som er forskjellig utviklet hos mennesker og som påvirkes blant annet av stress.

Når det snakkes om kvalitet på helsetjenester siktes det vanligvis til ulike systemfaktorer, så som tilgjengelighet av tjenestene, utstyr, og at man bruker behandlingsmetoder man vet virker. Men kvaliteten avhenger også av personlige egenskaper og ferdigheter hos de mennesker som betjener disse systemene. Først og fremst handler det om å bevare evnen til å møte folk som folk, men også å sanse hva situasjoner av ulik kompleksitet krever av en.

Oppmerksomhet og tilstedeværelse er viktige stikkord i denne sammenheng, det er ferdigheter som kan oppøves, men som også påvirkes av stress. Mye tyder på at stress i helsevesenet, som i samfunnet for øvrig, er økende og at de som arbeider her kan risikere å utvikle kronisk stress og utbrenthet. Selv om stress på arbeidsplassen ikke bare er et personlig ansvar, vil personlige egenskaper og ferdigheter fort kunne avgjøre om stresset blir kronisk og fører til utbrenthet for den enkelte.

I denne studien undersøker vi om det å trene en bestemt form for oppmerksomhet, oppmerksomt nærvær (mindfulness) kan redusere opplevd stress og øke kommunikasjonsferdighetene hos helsepersonell.

Undersøkelsen er gjort ved at alt personalet på en sykehuspost fikk tilbud om et 8-ukers gruppebasert kurs i trening av oppmerksomt nærvær, mens personalet på en annen post fikk tilbud om opplæring i affektbevissthet. Undervisningen hadde samme omfang for begge postene, men forskningsgruppen var i tillegg forventet å trene hjemme mellom de ukentlige gruppesamlingene.

Kurset i oppmerksomhetstrening er et vel utprøvd konsept, sammensatt av ulike aktiviteter hvor det øves på å legge merke til inntrykk som kommer i oppmerksomhetsfeltet øyeblikk for øyeblikk enten det er tanker, følelser eller sanseopplevelser, og å bli oppmerksom på sinnets tendens til automatisk å vurdere opplevelsen som enten positiv eller negativ, og vår tendens til å reagere automatisk i forhold til disse vurderingene. Å trene oppmerksomt nærvær er å øve en form for nøytralitet: ta i mot alle inntrykk som måtte melde seg med den samme åpenhet og aksept enten det oppleves som behag eller ubehag, "avlære" tendensen til å reagere automatiske og øve opp evne til å handle overveid i stressende situasjoner.

Kurset i affektbevissthet omfattet undervisning om følelsenes (affektenes) betydning og virkemåte, og trening i å anvende denne forståelsen i arbeidssammenheng.

Personalet på begge postene har fylt ut spørreskjema om helse, stress, arbeidsmiljø, behandlingsmiljø, oppmerksomhet og livskvalitet på til sammen seks ulike tidspunkt før og etter intervensjonen, siste gang 12 måneder etter gjennomført intervensjon. Sykefravær og antall skademeldinger ble registrert i tilslutning til fire av tidspunktene. Spørreskjema om behandlingsmiljø skulle også fylles ut av pasienter på alle tidspunkt. Dette har vi ikke lyktes med og har så langt bare pasientmål fra før intervensjonene. Kvalitative intervju om deltagerens erfaringer med kurset i oppmerksomhetstrening ble gjennomført i samarbeid med student i profesjonsstudiet i psykologi som del av hovedoppgave der. Det er også gjort kvalitative intervju med deltagere i kontrollgruppen.

Intervensjonen i forskningsgruppen ble avsluttet medio november 2009, i kontrollgruppen januar 2010. Siste runde med skjemautfylling gjennomføres medio januar 2011. Dataanalysen er i gang og resultatene ventes klar for publisering i løpet av våren 2011. Arbeidet med første artikkel er kommet godt i gang.

Rus og ADHD: En studie av behandlingsforløp og grad av måloppnåelse i forhold til målsetting for pasienter med og uten ADHD-diagnose, innlagt ved seksjon ReStart

Prosjektansvarlig: **Martin Eisemann** (martin.eisemann@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Rus og ADHD:behandlingsforløp og grad av måloppnåelse.

Hensikten med denne studien er å kartlegge forutsetninger hos pasienter med rusmiddelproblematikk og ADHD-diagnose(gr1)-og rusmiddelproblematikk uten ADHD-diagnose(gr2)når de kommer til rusbehandling ved ReStart.Det vil undersøkes graden av oppnåelse av egne mål satt under rusbehandlingen,ved ett års oppfølging(3,6,12 mnd).

Deltakerne i begge gruppene (gruppe 1 med Rus og ADHD-diagnose og gruppe 2 uten ADHD-diagnose) er blitt studert i lys av følgende variabler:

- Personlighet (målt med TCI),
- Psykisk helse (målt med M.I.N.I. plus 5.0.0 strukturert intervju)
- Opplevd kontroll (målt med LOC),
- Endringsprosess (målt med SOCRATES),
- Mestringstillit (målt med GSE),
- Livskvalitet (målt med WHOQOL-BREF),
- Depresjon (BDI) og
- Angst (målt med STAI),
- Rusmisbruk (målt med AUDIT og DUDIT)
- ADHD symptomer (målt med ASRS)
- For graden av måloppnåelse har det blitt benyttet en strukturert individuell plan (plan om egne mål) hvor pasientene både setter opp egne mål og evaluerer disse gjennom de 3 oppfølgingsmålingene.

Fra perioden 01.02.10-31.01.11 har det kommet 69 innleggeler til et behandlingsforløp på ReStart (vanligvis 6 til 8 ukers rusbehandling). Dette uten å ta med reinleggelse, eller behandlingsbrutt uansett årsak. 64 pasienter har blitt spurt om å delta i forskningsprosjektet. Ett fåtall (5 pasienter) kunne ikke inkluderes grunnet omfattende kognitive eller somatiske utfordringer. Av 64 pasienter, har 42 takket ja til å delta, og 22 har takket nei. Syv pasienter har droppet ut av prosjektet. Dvs vi har 35 pasienter som deltar per dags dato og 5 av dem har bekreftet AD/HD diagnose.

Vi har kartlagt og fulgt opp 19 pasienter i den første oppfølgingsmåling (3 mnd etter avsluttet rusbehandling) og 11 i den andre oppfølgingsmåling (6 mnd avsluttet rusbehandling). Resten av deltakerne vil følges opp fortløpende.

Outpatient clinics treating substance use disorders in Archangelsk and Northern Norway: Characteristics, psychiatric comorbidity and screening for it

Prosjektansvarlig: **Terje Øiesvol** (terje.oiesvold@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

AN-ROP

Poliklinikker som behandler ruslidelser i Arkhangelsk og Nord – Norge: karakteristika, psykiatrisk komorbiditet og kartlegging av dette samt sence of coherence (SOC).

Bakgrunn: Etter hva vi kjenner til, har det aldri vært utført en grundig beskrivelse av poliklinikker som driver rusbehandling hverken i Russland eller Norge. Psykiatrisk komorbiditet ved ruslidelser hos pasienter ved ruspoliklinikker er ikke kjent, og det finnes ikke vel utprøvde og anbefalte kartleggingsinstrumenter for psykiatrisk komorbiditet. Interaksjonen mellom Sence of Coherence (SOC), selvmordsproblematikk og rusmiddelbruk er ikke utforsket. Metoder: Studien er en multisenter, krysskulturell tverrsnittstudie som inkluderer polikliniske pasienter i Arkhangelsk, Tromsø og Bodø. Formålet med studien er å beskrive de deltakende poliklinikkene, kartlegge psykiatrisk komorbiditet til ruslidelser og bestemme prediktiv validitet av et kartleggingsinstrument (SCL-10). SOC vil bli utforsket på interaksjonen ruslidelse og selvmordsproblematikk. Pasienter som oppfyller kravet for deltakelse vil inkluderes etter skriftlig informert samtykke. Deltakerne blir bedt om å fylle ut instrumenter for egenvurdering, og blir i tillegg intervjuet (M.I.N.I.Plus, HoNOS). Anslagsvis 200 pasienter vil bli inkludert over et tidsrom på et år. Resultater: Resultatene vil publiseres i internasjonale, fagfellebaserte tidsskrifter. Diskusjon: Studien er ment å generere ny kunnskap om temaene som er nevnt ovenfor. Et multisenter og krysskulturelt design øker validiteten på funnene. Fokus på psykiatrisk komorbiditet anses å være av høy klinisk relevans, da kunnskap om slik komorbiditet er av stor viktighet for vellykket behandling av ruslidelser.

Fremdrift: En PhD- kandidater er ansatt i full stilling, og datainnsamlingen er igang. Oppstartmøte ble arrangert i Arkhangelsk H-2010. Det har vært flere samlinger for intervjuerne med gjennomgang av kasus for sikring av tilfredsstillende reliabilitet.

Dobbeltkompetanseløp: Er det en sammenheng mellom eksogene peptider og ADHD?

Prosjektansvarlig: **Siv Kvernmo** (siv.kvernmo@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

ADHD og ernæring: Er det noen sammenheng mellom eksogene peptider og ADHD?

Prosjektet er et dobbeltkompetanseprosjekt for leger, dvs. 6 år kombinert forskning og klinikk. Prosjektets formål er å undersøke effekten av kasein- og glutenfri diett på pediatriske pasienter med ADHD og hvordan måle dette på en best mulig reliabel måte.

Kostholdets effekt på psykiske tilstander og symptomer har fått økt oppmerksomhet de siste årene. ADHD pasienter er den største gruppen av pasienter i barne- og ungdomspsykiatrien og den gruppen hvor medikamentell behandling har størst utbredelse og også påvist effekt. Denne studien vil undersøke om gluten og kaseinfri diett kan være en akseptabel behandling for en subgruppe av pasienter med ADHD diagnosen. Dernest ønsker studien å undersøke om undersøkelser av peptider i urinen er en valid undersøkelse for denne gruppen.

Hypotesene 1) er at det ikke vil være noen forskjell i outcome mellom barn behandlet med metylphenidat og barn i intervensjonsgruppen som tester positivt på peptider i urinen.

Hypotese 2 er at de i diettintervensjonsgruppen som tester negativt på peptider i urinen vil ha manglende effekt av diett på sine symptomer.

Outcome vil bli målt med redusjon i ADHD symptomer målt med enten SNAP eller Barkley's skjema for foreldre og lærere. Det vil også bli utført en oppmerksomhetstest på alle deltakere.

Prosjektet var opprinnelig søkt for LiS Silje Røssvoll som var gravid i fjor og etterhvert gikk ut i svangerskapspermisjon. Silje har sluttet ved BUPA, UNN. I samråd med Tonje Klæbo Nilsen og fagsjef Jan Norum i Helse Nord ble stillingen lyst ut på nytt senhøstes 2010. Det var flere søkere, men lege Fredrik Fredriksen er tilbudt stillingen. Tilbud om denne ble først sendt fra HR-senteret, UNN denne uken. Planen er at Fredriksen starter i klinisk spesialisering der han planlegger studien sammen med undertegnede og påbegynner datainnsamlingen før han begynner på sin PhD periode. Datainnsamlingen er planlagt gjennomført ved ADHD klinikken i BUPA, UNN, evt. i samarbeid med andre BUPer.

Dobbeltkompetanseløp Kardiovaskulær sykdom og venøs tromboembolisme

Prosjektansvarlig: **John-Bjarne Hansen** (john.bjarne.hansen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (SFP).

Kardiovaskulær sykdom og venøs tromboembolisme

Arteriell (hjerteinfarkt og hjerneslag) og venøs trombose (lungemboli og dyp venøs trombose) er vanlige sykdommer med mulig alvorlige komplikasjoner. I dette prosjektet vil man undersøke om disse tilstandene har felles risikofaktorer og om tilstedeværelse av arteriell eller venøs trombose påvirker forekomsten av den andre tilstanden.

Arterielle kardiovaskulære sykdommer (hjerteinfarkt og hjerneslag) og Venøs tromboembolisme (VTE) er vanlige, multifaktoriell sykdom som gir hyppige og alvorlige kortids- og langtidskomplikasjoner.

Hensikten med dette prosjektet er å undersøke;

- om man kan identifisere felles risikofaktorer for VTE og kardiovaskulær sykdom
- om førstegangs kardiovaskulære sykdommer er uavhengige risikofaktorer for VTE
- om førstegangs VTE er en uavhengig risikofaktor for kardiovaskulære sykdommer

For å kunne teste hypotesen må man gjøre en populasjonsbasert, prospektiv studie med validerte endepunkt for både VTE og kardiovaskulære sykdommer i en generell populasjon. Det er etablert validerte endepunktregistre for VTE (n=462, hjerteinfarkt (n=938), og hjerneslag (n=783) for personer som har deltatt i Tromsø IV undersøkelsen (1994-95, n=27158) frem til 1. september 2007. Det vil bli benyttet tabellanalyse, overlevelsesanalyser (Kaplan Meier) og multivariabel analyse (Cox proporsjonale hasard modeller, logistisk regresjon, variansanalyse av repeterte målinger) tilpasset de forskjellige problemstillinger.

Resultatene fra prosjektet vil gi verdifull kunnskap om mulige felles patofysiologiske mekanismer for arteriell og venøs tromboembolisme, og bidra til bedre individuell risikostratifisering med mulighet for å modifisere eksponisjon og optimalisere målet ved primær og sekundær profylakse.

I løpet av de første 6 måneder av prosjektperioden er 1 manuskript til major revision i *Haematologica* (High-sensitivity C-reactive protein is not a risk factor for venous thromboembolism - the Tromsø Study by Hald EM et al), som også har vært presentert som muntlig innlegg på internasjonal trombosekongress i Milano juli-2010, og ytterligere 2 manuskript er snart klar for innsending til tidsskrift.

Prosjekttittel:

Aktivitetsskolen i Finnmark	65
Akuttpsykiatri i Barentsregionen	192
Aldersrelatert makuladegenerasjon - En delstudie innenfor Tromsøundersøkelsen2	137
Aldersrelatert makuladegenerasjon -En delstudie innenfor Tromsøundersøkelsen1	133
Angiogenic and hypoxia markers in non-small cell lung cancers evaluation of clinical and prognostic	19
Angiogenic markers in non-small cell lung cancer evaluation of clinical and prognostic impacts	34
Anti-DNA antibody subpopulations and lupus nephritis - development of new diagnostic tests	16
Approaches to strengthening telemedicine assessments and the ethics of health surveillance technologies	158
Astma blant skolebarn i Nordland 2008-2009	67
ATLET studien - kan personer med motorisk inkomplett ryggmargsskade lære å gå?	143
Atopic dermatitis and Psoriasis in relation to Metabolic Profile and Carriage of Staphylococcus Aureus- the Tromsø Staph and Skin Study.	60
Strålebehandling av analcancer	45
Bekkenbunnsstrukturer, endringer i svangerskapet og ved inkontinens – en ultralydstudie	74
Betydning av depresjon og unnvikende mestring hos kvinner og menn med koronar hjertesykdom - kartlegging og intervensjon.	194
Betydningen av komplementsystemet ved gram-negativ sepsis i en human fullblodsmodell	40
Brukermedvirkning i akuttpsykiatrisk sengepost i spesialisthelsetjenesten	187
C1-Inhibitor in Human Disease	116
Cardiac function and upper body blood flow in normal and growth restricted fetuses and neonates An observational study	39
Cardiometabolic effects of exercise training	130
CBT og elektronisk pasientkommunikasjon ved langvarig angst og depresjon	196
CD14 and complement in inflammation	81
Cognitive and emotional processing of social stimuli in children and youth with autism spectrum disorder	203
Collocated Personal Diabetes Data (CPDD)	153
Connexin 43 og det ischemiske hjerte	42
Critical research program on the association between anti-dsDNA antibodies and SLE nephritis	14
Desentralisering av ortopediske konsultasjoner ved bruk av telemedisinske løsninger	164
Diagnostikk, utfall og effektivitet av biologisk behandling ved Behkterevs sykdom (i Nord Norge)	8
Dobbeltkompetanseløp Er det en sammenheng mellom eksogene peptider og ADHD?	230
Dobbeltkompetanseløp Kardiovaskulær sykdom og venøs tromboembolisme	231
Duration of untreated psychosis (DUP) and pathways to care in patients with first- and multiple episodes of pshchosis in Nordland - a study of the components of DUP in a rural mental health system	212
Economic evaluation of using telemedicine in a direct patient care	149
Effekten på chondrocytter av anti-inflammatorisk lipidmediator	122
Effekter av nettbasert legemiddelkort	145
En norsk validering av The Diagnostic Interview for Psychosis (DIP)	208
En randomisert, kontrollert, klinisk studie av biofeedback og anale injeksjoner som første alternativ ved anal inkontinens	110

Endringer i forekomst og overlevelse av første gangs hjerteinfarkt i Tromsø 1974-2004	53
eRehab	182
Fetal vekstretardasjon	
Hemodynamiske og metabolske konsekvenser hos fosteret.	12; 71
Flått i Nord - Innsamling av flått fra hunder i Nord-Norge	78
Foreldreegenskapers betydning for utvikling av atferdsendringer hos ekspremature barn med FV <2000g	189
Fra Toyota til UNN	
en studie av implementering og effekter av LEAN-baserte pasientforløp ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF	162
Free plasma hemoglobin and thrombosis	
Novel aspects of pathogenesis and treatment.	132
From basal molecular immunopathology to new strategies in the biological treatment of inflammatory bowel disease	
	95
Fruktose malabsorpsjon og irritable tarm syndrom i Nord Norege (FINN)	52
Førstefase traumebehandling - stabiliseringsgruppe for kvinner utsett for menneskepåførte traumer	215
Føto-maternell hemodynamikk og maternell endotelfunksjon i normale og kompliserte svangerskap	118
Genekspresjonsprofiler i malignt og benignt brystkjertelvev - kvinner og kreftstudien	27
Gynekologisk kreft	76
High-throughput analysis of phospho-proteins in chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma at the single cell level	
	123
Hiv og tuberkulose i Norge	
Epidemiologi og studier av nye diagnostiske metoder og immunitet hos hiv-positive personer med latent og aktiv tuberkulose.	58
Immune responses in HPA-1a related NAIT	93
Human Liver Regeneration	47
Humorens betydning for mestring, livskvalitet og helse etter kreftsykdom. En studie blant voksne kreftpasienter og deres pårørende.	
	213
Hva skaper ulike forbruksrater av sykehustjenester i Norge?	175
Å dele pasientinformasjon	180
Hvordan ivareta hjertepasienter med angst, depresjon og unnvikende mestring? En randomisert studie av en pasientsentrert intervensjon.	
	222
Biofilmassosierte infeksjoner	23
Identification of host and microbe determinants for Staphylococcus aureus colonisation of healthy individuals - targets for intervention	
	43
Immunologi og klinikk ved neonatal alloimmun trombocytopeni	112
Immunomodulerende og klinisk effekt av vitamin D på remisjon induksjon hos pasienter med moderat og alvorlig ulcerøs kolitt under behandling med Infliximab.	
	129
Immunoterapeutiske effekter av LTX-315 - alene og i kombinasjon med kreftvaksinen GV1001	100
Intensiv trening av arm og håndfunksjon	142
Irritable bowel syndrome and chronic wide-spread pain in adolescents relationship to negative affect, pain sensitivity and lifestyle	
	210
Adenosin kardioplegi	106
Kliniske og patobiologiske aspekter av proteolytiske enzymer i kreft	121
Koagulase negative stafylokokker - studier av virulensfaktorer og vertsrespons	87
Kompetanseutvikling i distribuerte kliniske behandlingsteam	151
Kontroll og behandling av aortadisseksjoner	107

Kronisk nyresykdom og renal hyperfiltrasjon	54
Kronisk postoperativ smerte	44
Kvinnehelse	
Fysisk aktivitet mot hetetokter i kvinners overgangsalder	125
Lifestyle, metabolic and hormonal host susceptibility factors to Staphylococcus aureus colonisation	91
Linking atherosclerotic plaque calcification and thrombosis from basic research to clinical study	21
Medisinsk behandling av kardiogent sjokk	6
Mental health problems among paediatric out-patients in a university clinic in Northern Norway	198
Metallo-Beta-Lactamases an Emerging Threat to Beta-Lactam Antibiotics - Inhibitors for Diagnostic and Therapeutic Applications	61
Miljøgifter og svangerskapsutfall i Nord-Norge. Etablering og oppfølging av en kohorte.	37
Molekylærbiologisk studie av FKRP-relatert Limb Girdle Muskeldystrofi (LGMD type 2I).	18
Nevrofysiologi og atferd hos voksne med ADHD. Gir QEEG og nevropsykologiske mål bedre diagnostikk?	204
New and improved methods for risk assessment of unruptured intracranial aneurysms	114
New strategies in the biological therapy of inflammatory bowel disease based on individual immunophenotypes	48
New therapeutic possibilities and clinical implications of neonatal alloimmune thrombocytopenia	127
Norwegian Coronary Stent Trial - NorStent	80
Nye telemed.tj ved en kirurgisk avdeling	147
Når redselen tar overhånd - En studie om fødselsangst, livshendelser og fødselsforløp	50
Oppmerksomhetsstrening for å mestre stress og bedre hjelperevner en randomisert to-senter studie for psykologi-og medisinstudenter	206
Oppmerksomt nærvær. Oppmerksomhetstrening og utvikling av empatievne i behandlingsrelasjoner i en rusavdeling.	226
Oral cancer - kliniske og patobiologiske aspekter	69
Orofarynealt karsinom, kliniske og patobiologiske aspekter	120
Orofaryngialt karsinom, kliniske og patobiologiske aspekter	32
Osteoporotiske ryggbrudd - forekomst og konsekvenser	136
Outpatient clinics treating substance use disorders in Archangelsk and Northern Norway Characteristics, psychiatric comorbidity and screening for it	229
Perinatal audit i Nordland 2008-09	26
Planlagte hjemmefødsler i Skandinavia - en prospektiv studie	31
Plasmid stabilization systems a potential target for therapeutic intervention	89
Populasjonsbaserte undersøkelser av nyrefunksjon og kardiovaskulær risiko i tromsø 6	4
Postoperativ insulinresistens - relasjoner til inflammasjon og immunmodulering	51
Proangiogenic and antiangiogenic markers in non-small cell lung cancer evaluation of clinical and prognostic impacts	102
Prognostic impact of micro-rna in non-small cell lung cancer	63
Prognostic Value of Adaptive and Innate Immune System in Soft Tissue Sarcoma	30
Prosjekt tidlig intervensjon 2000	185
Proteases and protease-activated receptors in skin reactions to seafood	56; 57
Psychosocial predictors of an interest in cosmetic surgery	221
Psykisk helse ved svangerskap og fødsel	216; 218
Pårørende ved alvorlig traumatisk hjerneskade. En nasjonal multisenterstudie.	144

Pårørendes erfaringer fra beslutningsprosesser ved begrensning og avslutning av intensivbehandling	28
Radiation sensitivity and hypoxia in isolated primary lung cancer cells	83
Relationships between osteoporosis, atherosclerosis and cardiovascular disease	134
Retinale mikrovaskulære forandringer. Prevalens, risikofaktorer og relasjon til makrovaskulære forandringer og kardiovaskulær sykdom	109
Risikofaktorer for utvikling av aortastenose i en generell befolkning. Tromsø Studien	25
ROP-Nord. En studie avbehandling for mennesker med samtidige rus- og psykiske lidelser.	224
Rus og ADHD	
En studie av behandlingsforløp og grad av måloppnåelse i forhold til målsetting for pasienter med og uten ADHD-diagnose, innlagt ved seksjon ReStart	228
Rygg, Marite	73
Røntgentjenester i forvaltningsområdene for samisk språklov og matchede kommuner i Nord Norge	169
Seksualitet og klamydia blant elever i videregående skole i Finnmark	163
Sfinkterskader ved fødsel. En analyse av kliniske data og praksis før og etter en intervensjon	98
Sleep-Wake rhythms and health risks in a sub-arctic population	202
SMS as an adjunct to an Internet-based smoking cessation intervention in health care setting	157
Snow Disease Surveillance System	170
Statistical analysis and modeling of blood glucose and lifestyle data for type 1 diabetes patients	168
Straight to test and treatment, the STRATOS study	160
Studier av bedring ved spiseforstyrrelser i et helsepsykologisk perspektiv	183
Supporting lay bystanders during out-of-hospital cardiac arrest - comparison of video calls and audio calls for instructions and supervision	155
Telemedisinsk konsultasjon for hodepine. En randomisert studie blant hodepinepasienter henvist fra fastlege til nevrolog	177
Telementoring in Laparoscopic Surgery	179
Termografi og brystkreft. Moderne infrarød termografi (IRT) for tidlig diagnostikk av brystkreft	55
Testosteron nivåer hos menn og risiko for sykdom og død i hjerte- og karsykdom og diabetes.	10
The role of attachment and crisis resolution in the development of early maladaptive schemas in personality disorders	200
The role of complement in the inflammatory reaction	104
The significance of electronic media for adolescent mental health and services	
Analyses related to the SUSS-service	173
The Tromsø dementia study	138
Type I interferon as determinant of autoantibody production in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus	85
Underernæring hos eldre	140
Undersøkelse av nivå av vitamin B/D, sink og cytokiner hos eldre ved psykiatrisk avdeling	220
Veiledning av primærleger gjennom et nytt e-læringskonsept	172
Videokonferanse ved Stomi- og sårpoliklinikk. En randomisert, kontrollert studie	166
Vitamin D og depresjon, blodtrykk, lipider og infeksjon	124
Å leve med barneleddgikt- åtte års oppfølging med fokus på uveitt, sykdomsforløp og selvopplevd helse	73
Å leve med stemmer og lydar	191

Health Research Classification System (HRCS) – Health Categories

Blood;81	212; 215; 216; 218; 220; 221; 224; 226; 228; 229; 230
Cancer;19; 27; 30; 34; 45; 55; 63; 69; 76; 83; 102; 120; 121; 123; 213	Metabolic and Endocrine;10; 51; 65; 124; 134; 168
Cardiovascular;6; 21; 25; 42; 53; 80; 106; 107; 130; 132; 157; 182; 231	Musculoskeletal;8; 18; 136
Eye;109; 133; 137	Neurological;44; 138; 142; 143; 177
Generic Health Relevance;28; 125; 140; 145; 149; 151; 158; 164; 172; 175; 179; 194; 222	Oral and Gastrointestinal;32; 47; 52; 110; 129; 147; 160; 166; 169
Infection;43; 58; 61; 78; 89; 91; 163; 170	Other;162
Inflammatory and Immune System;14; 23; 40; 48; 73; 85; 87; 93; 95; 100; 104; 112; 116; 122; 127; 153	Renal and Urogenital;4; 16; 54
Injuries and Accidents;144; 155	Reproductive Health and Childbirth;12; 26; 31; 37; 39; 50; 71; 74; 98; 118
Mental Health;173; 183; 185; 187; 189; 191; 192; 196; 198; 200; 202; 203; 204; 206; 208; 210;	Respiratory;67
	Skin;56; 57; 60; 180
	Stroke;114

Prosjektansvarlig:

Acharya, Ganesh;12; 39; 71;
118
Anke, Audny;142; 144
Balteskard, Lise;45
Bang, Berit;56; 57
Bekkelund, Svein Ivar;177
Bellika, Joahn Gustav;170
Bergvik, Svein;194; 222
Berntsen, Gro K.
Rosvold;175
Blix, Ellen;31
Bolle, Roald;172
Bratlid, Trond;202
Brekke, Ole-Lars;40
Bremnes, Roy M.;19; 34; 83;
102
Bruun, Johan N.;58
Busund, Lill-Tove R.;30; 63
Bønaa, Kaare Harald;53; 80
Dahl, Lauritz Bredrup;189
Eisemann, Martin;228
Ekeland, Anne
Granstrøm;180
Eldevik, Petter;27
Ellingsen, Gunnar;145
Emaus, Nina;136
Eriksen, Bjørn Odvar;4; 54
Figenschau, Yngve;122
Flaten, Magne Arve;203
Florholmen, Jon;48; 52; 95
Flægstad, Trond;65; 87; 210
Furberg, Anne-Sofie;60; 91
Gammon, Deede;158
Gilbert, Mads;155
Gram, Inger Torhild;157
Grimsgaard, Sameline;125
Hansen, John-Bjarne;21;
132; 231
Hevrøy, Olav;28
Holt, Jan;26; 67
Husebekk, Anne;123
Hvidsten, Dag;78
Høifødt, Tordis
Sørensen;226
Ingebrigtsen, Tor;114
Irtun, Øivind;51
Jacobsen, Bjarne K.;140
Johnsen, Jan-Are K.;173
Jorde, Rolf;124
Jørgensen, Lone;134
Kamycheva, Elena;129
Killie, Mette Kjær;112
Kiserud, Torvid;74
Klingenberg, Claus;23
Knutsen, Synnøve
Fønnebo;143
Kvernmo, Siv;230
Lau, Corinna;81
Lindsetmo, Rolv-Ole;147;
160; 166
Mathiesen, Ellisiv
Bøgeberg;109
Miland, Åshild Odden;55
Mollnes, Tom Eirik;104
Müller, Stig;179
Myrmel, Truls;6; 107
Nielsen, Erik Waage;116
Nilssen, Øivind;18
Nivison, Mary;224
Njølstad, Inger;133; 137
Nordahl, Hans M.;200
Norum, Jan;169
Nossent, Johannes;8; 85
Odland, Jon Øyvind;37
Rasmussen, Knut;25
Rekvig, Ole Petter;14; 16
Revhaug, Arthur;47
Rezvy, Grigory;192
Rosenvinge, Jan;183; 206;
215
Rønning, John A.;185; 198
Røvik, Kjell Arne;162
Samuelsen, Ørjan;61
Schirmer, Henrik;138
Simonsen, Gunnar Skov;163
Skogen, Bjørn;93; 127
Skre, Ingunn;208
Skrøvseth, Stein Olav;168
Solbakk, Anne-Kristin;204
Sollid, Johanna Ericson;43
Steigen, Sonja Eriksson;32
Stubhaug, Audun;44
Stuge, Tor B.;100
Sundsford, Arnfinn;89
Svartberg, Johan;10
Sørgaard, Knut W.;212
Sørli, Dag;106
Sørli, Tore;213; 216; 218;
221
Talseth, Anne-Grethe;187;
191
Tjora, Aksel Hagen;151
Uhlen-Hansen, Lars;69; 120;
121
Vonen, Barthold;110
Wangberg, Silje Camilla;182
Wangen, Knut Reidar;149
Wilsgaard, Tom;164
Wynn, Rolf;196; 220
Ytrehus, Kirsti;42
Øian, Pål;50; 98
Øiesvol, Terje;229
Ørbo, Anne;76
Årsand, Eirik;153
Aasum, Ellen;130

Manglende rapportering

Følgende prosjekter har ikke levert eRapport for 2010:

- SFP901-09 Postresectional Liver Failure. Ikke aktivitet i 2010 grunnet permisjon.
- SAT911-09 Effekt av strukturert rehabilitering på livskvalitet. Prosjektet er ikke satt i gang.
- RUS679-07 Effekt av endringsarbeid i fengsel. Prosjektet er avsluttet. Det har ikke vært rapportert aktivitet i 2010.



Utgitt av Helse Nord RHF

Sats ved Klinisk forskningsenter, UNN

Trykk ved Hustrykkeriet, UNN

Opplag 30