

Helse í Nord der ví bor



Faglig rapportering
2011

HELSE  NORD

Vedlegg: Faglige rapporter fra prosjekter med støtte fra forskningsprogrammene

Prosjektrapporter	4
Prosjekttittel	309
Health Research Classification System (HRCS) – Health Categories	314
Prosjektansvarlig	315
Manglende rapportering	316

Forsidebilde:

På vei gjennom skylaget mot sol og høyere nivåer av vitamin D. Jiekkevarre, 17 mai.

Foto: Rolf Jorde

Feasibility of a regional COPD service -- a holistic approach to home management

Prosjektansvarlig: **Richard Wootton** (r_wootton@pobox.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Gjennomførbarhet av en regional KOLS-telemedisintjeneste

Dette forskningsstudiet vil gi pasienter med KOLS mulighet til å bli instruert, veiledet og fulgt opp av en fysioterapeut gjennom trening hjemme. 10 deltakere vil være involvert i studiet i to år.

Sykdommer i luftveiene er den tredje hyppigste dødsårsaken i Norge. KOLS innebærer en betydelig byrde for pasienten i form av funksjonshemming, nedsatt livskvalitet, og høye helseutgifter. Tiltak som kan begrense sykehusinnleggelse kan vesentlig redusere den totale belastningen av denne sykdommen.

Målet er å utføre en gjennomførbarhetsundersøkelse av en regional KOLS-telemedisintjeneste. Dette forskningsstudiet vil gi pasienter med KOLS mulighet til å bli instruert, veiledet og fulgt opp av en fysioterapeut gjennom trening hjemme. Studien gjennomføres av Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin (NST), Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), i samarbeid med Skibotn Rehabilitering (LHL Helse AS). 10 deltakere vil være involvert i studiet i to år.

Forskningsteamet vil skaffe til veie utstyr til treningsøker hjemme og for å følge med pasientens helsetilstand. Utstyret som følger med hver pasient er en tredemølle eller ergometersykel, pulsoksymeter og en tablet-PC med videokonferansesystem. Fysioterapeuten vil veilede dem under trening, og kanskje sette opp felles treningsøker for flere av deltakerne i studiet samtidig. Pasientene vil få tilgang til en internettside som kurser dem og hjelper dem med mestring. Opplysningene som pasientene fyller inn via internettsiden blir tolket av fysioterapeuten som vil kunne gi en tett oppfølging av deres behandling og kan kontakte dem, fastlegen eller sykehuset dersom det oppstår behov for det. Deltakelsen i studien og bruken av utstyret vil ikke kunne håndtere nødsituasjoner relatert til pasientens sykdom. Dersom slike situasjoner oppstår, må studiedeltakeren kontakte fastlegen eller sykehuset.

Studiet blir gjennomført med frivillige deltakere som har gitt sitt skriftlige samtykke i tråd med REK- prosedyrer. Deltakerne blir skrevet inn av en lungespesialist under en konsultasjon på UNN eller på Skibotn Rehabilitering. Deltakerne vil bli bedt om å fylle ut følgende verdier daglig elektronisk: borgs skala, oksygensaturasjon (i hvile) og skala for slimoppnopning. Hver deltaker vil få skreddersydd et treningsprogram. Som oftest vil anbefalingen være tre økter i uken. Det vil oftest bli gitt styrketreningsøvelser i tillegg til utholdenhetstrening på tredemølle eller ergometersyssel. Treningsprogrammet justeres alt etter hvordan deltakerens kapasitet endrer seg. Etter hver treningsøkt skal deltakerne fylle inn følgende verdier elektronisk: gjennomføring av treningsprogrammet, borgs skala, oksygensaturasjon (laveste verdi under treningen), puls (høyeste verdi under treningen). Deltakeren vil ha ukentlige videokonferanser med fysioterapeuten. Disse videokonferansene vil også bestå av trening i likemannsgruppe. Individuelle videokonferanser kan gjennomføres med fysioterapeuten.

Prosjektet startet i juni 2011 og vil vare frem til mai 2014. Utstyret og videokonferansesystem har blitt bestemt og er på lager. Utstyrstester har blitt utført ved NST og Skibotn Rehabilitering. REK-søknaden er innsendt og godkjent. Nettstedet er utviklet og klar til bruk. De første deltakerne blir skrevet inn av en lungespesialist under en konsultasjon på Skibotn Rehabilitering i januar 2012.

Utvikling av farmasøytisk oppfølgingstjeneste for pasienter med etablert koronarsykdom. Hvordan påvirker denne tjenesten forskrivning av legemidler og oppnåelse av anbefalte kliniske mål?

Prosjektansvarlig: **Trude Giverhaug** (trude.giverhaug@unn.no), Sykehusapotek Nord HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Utvikling av farmasøytisk oppfølgingstjeneste for pasienter med etablert kor...

Sammendrag av oppnådde resultater

Den regionale finansieringen på 20.000 kr har gått med til å dekke utgifter i forbindelse med blodprøvetakning ved LabUNN. Blodprøver for i alt 46 kontrollgruppepasienter x 1 og for 48 intervensjonsgruppepasienter x 2 er tatt og analysert for total kolesterol, LDL kolesterol, blodsukker og HbA1c. Blodprøvene er blitt brukt i forbindelse med et farmasøytstyrt oppfølgingsprogram for pasienter med hjerte- og karsykdom etter utskrivelse fra sykehus.

Konsekvenser for helsetjenesten

Et farmasøytstyrt oppfølgingsprogram for pasienter med hjerte- og karsykdom etter utskrivelse fra sykehus er utviklet og utprøvd. Målet med tjenesten er å oppnå bedre legemiddelbruk og oppnåelse av kliniske terapimål definert i kliniske retningslinjer. På grunn av få inkluderte pasienter, ikke-blinding av studiet, Hawthorn effekter samt flere metodologiske utfordringer, har vi ikke lyktes å identifisere en positiv innvirkning på kliniske terapimål i favør av intervensjonsgruppen. Våre kvalitative undersøkelser viser at tjenesten er etterlengtet og verdsatt av pasientene som deltok. Analyse av de avekkede legemiddelrelaterte problemer gjenstår. Flere endringer av oppfølgingsprogrammet er foreslått, og videre undersøkelser i en større pasientpopulasjon er nødvendig før programmet kan tas i bruk.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Garcia Beate Hennie, Utnes June, Naalsund Liv Unni, Giverhaug Trude
MAT-CHDSP, a novel medication assessment tool for evaluation of secondary prevention of coronary heart disease.

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011 Mar;20(3):249-57. Epub 2010 des 23

PMID: 21351306

Etterlatte ved brå død i Nord-Norge. Erfaringer med hjelpeapparatet og mestring i et kulturelt perspektiv

Prosjektansvarlig: **Anne Silviken** (anne.silviken@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Etterlatte ved brå død i Nord-Norge.

Prosjektet "Etterlatte ved brå død i Nord-Norge. Erfaringer med hjelpeapparatet og mestring i et kulturelt perspektiv" er en brukerorientert undersøkelse. Hovedmålsetningen med prosjektet er å innhente kunnskap om etterlattes erfaring med hjelpeapparatet samt økt forståelse for hvordan de lever videre med sorgen.

Forskningsprosjektet "Etterlatte ved brå død i Nord-Norge" er et samarbeidsprosjekt mellom Senter for samisk helseforskning (Universitetet i Tromsø), Nasjonalt folkehelseinstitutt, RVTS-nord og SANKS (Samisk nasjonalt kompetansesenter - psykisk helsevern, Helse-Finnmark). Bakgrunnen for prosjektet er et ønske om å finne mer ut av hvordan etterlatte ved bråd død i Nord-Norge har det og hvordan de har blitt møtt av det lokale hjelpeapparatet.

Prosjektet retter seg både mot voksne etterlatte og kommunehelsetjenesten. Siden problemstillingene er av en kompleks natur har vi valgt å benytte både kvantitativ og kvalitativ tilnærming. Det ble benyttet ulike spørreskjemaer og gjennomført semistrukturerte dybdeintervju. Datainnsamlingene ble ferdigstilt i 2011 og totalt har 181 etterlatte fra Nord-Norge og Sør-samisk område deltatt i spørreskjemaundersøkelsen. Blant disse har 31 etterlatte fra utvalgte samiske områder i tillegg deltatt i den kvalitative intervjudelen. Alle kommuner i Nord-Norge ble invitert med i kommuneundersøkelsen (RR: 68 %).

Vi er nå i gang med analysering av data og håper at studien vil gi nyttig informasjon om etterlattes mestring og evne til å skape ny mening i livet etter dødsfallet. For å kunne iverksette hensiktsmessige hjelpetiltak og god oppfølging av etterlatte ved brå død, er det nødvendig å ha konkret og lokal kunnskap om etterlattes erfaringer og behov. Siden prosjektet har et særlig fokus på samiske forhold, har prosjektet relevans i et minoritets- og urfolksperspektiv.

The Ecology of Medical Care in a Norwegian Context

Prosjektansvarlig: **Olav Helge Førde** (olav.helge.forde@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Helse og helsetjenesteatferd i Norge

Kunnskap om befolkningens bruk av ulike helsetjenester er av betydning for planlegging og utvikling av fremtidens helsetjenester.

I den sjette Tromsø-undersøkelsen som ble utført i 2007 og 2008, spørres deltakerne om de har brukt et bredt spekter av ulike helsetjenester det siste året, og i så fall hvor mange ganger. Spørreskjemaene i Tromsø-undersøkelsen inneholder også et bredt spekter av spørsmål om helse, livsstil, og sosioøkonomiske forhold. Til sammen 6929 kvinner og 6053 menn i alderen 30 til 87 år deltok i undersøkelsen. Den delen av Tromsø-undersøkelsen som handler om bruk av helsetjenester har hittil blitt mindre forsket på enn de kliniske delene av undersøkelsen.

I dette prosjektet undersøker vi egenrapportert helse og egenrapportert bruk av fastlege/allmennlege, spesialist, innleggelse i sykehus, fysioterapeut, kiropraktor, alternativ medisinsk behandler og tannlege. Bruk av de ulike helsetjenestene utforskes i forhold til alder, kjønn, sykdom og helsetjenestebehov, og sosioøkonomiske forhold som inntekt, utdanning, yrke og sivilstatus. I tillegg planlegger vi å se på hvordan bruk av ulike helsetjenester er relatert til hvor lenge den enkelte rapporterer å ha gått til den samme fastlegen.

Studien viser så langt at nesten hele den voksne befolkningen rapporterer helserelaterte problemer både i løpet av en måned og i løpet av et år. Majoriteten av befolkningen rapporterer at de har benyttet helsetjenesten i løpet av det siste året, først og fremst i form av konsultasjon hos fastlegen. Til tross for dette finner vi at flere enn forventet, ut fra sammenligning med andre land, også har vært innlagt på sykehus en eller flere ganger i løpet av det siste året.

Prosjektet er godkjent av Regional komite for medisinsk forskningsetikk.

Ved utgangen av 2011 var den første artikkelen med tittelen ”The ecology of medical care in Norway” klargjort for publisering og sendt til review i et internasjonalt medisinsk tidsskrift.

Telecare CBT for Morbid Obesity

Prosjektansvarlig: **Artur Serrano** (artur.serrano@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Telecare kognitiv atferdsterapi for sykkelig fedme

Formålet med prosjektet er å undersøke om CBT (Cognitive Behavioural Therapy) - samtaler via bildetelefon en gang per uke, er mer effektivt enn bare vanlig behandling for pasienter med en BMI over 40. CBT er en kombinasjon av kognitive og atferdsmessige teknikker for å behandle psykiske lidelser. Det skal inkluderes totalt 100 deltakere i studien.

En undersøkelse gjennomført i Nord-Norge for en befolkning i aldersgruppen over 16 år har vist at forekomsten av overvektig og ekstreme overvektig (eller sykkelig fedme) folk er lik 49,0 og 11,3%, henholdsvis. CBT (Cognitive Behavioural Therapy eller kognitiv atferdsforskning terapi, på norsk) er en sammenslåing av kognitive og atferdsmessige teknikker for å behandle psykiske lidelser. Det er fokusert på å endre uhensiktsmessig atferd og de tanker som bidrar til å opprettholde denne atferden. Denne studien er en RCT som skal utføres ved UNN Gastroenterologi avdelingen. Et minimum av 100 pasienter med en BMI høyere enn 40 vil være involvert, og hver pasient vil bli engasjert for en periode av 12 måneder. Gjeldende behandling består av ansikt til ansikt CBT økter med en utdannet sykepleier ved UNN. I studien vil 50 pasienter bli plassert i en kontrollgruppe der de vil få den gjeldende behandling og 50 pasienter vil være i intervensjonsgruppen og vil motta den samme behandling og i tillegg vil få ekstra CBT økter fra en sykepleier gjennom en personlig bildetelefon hver uke. Inklusjonskriterier som per dagens behandling er: alder mellom 18 og 65 år, fedme ifølge WHO kriterier ($BMI \geq 40$), informertsamtykke til å delta. Disse pasientene er de som blir henvist til UNN Gastroenterologi avdelingen CBT behandling.

CBT vil bli levert gjennom bildetelefon, og utført i samsvar med norske nasjonale retningslinjer for behandling av sykkelig fedme. CBT økter vil fokusere spesielt på sentrale områder som identifiseres ved Weight Loss Behavior Scale (WLBS) som oversettes og i dag brukes av UNN (se nedenfor). WLBS dataverdier vil bli innspill av pasienten før CBT økten til en online anonymt spørreskjema og dette vil nås av sykepleieren og diskutert under CBT økten med pasienten. WLBS gjelder holdninger og erfaringer på fire sub-skalaer:

- Holdning til egen vekt og diett.
- Holdning til fysisk aktivitet.
- Holdning til emosjonelt inntak av mat.

- Holdning til overspising.

Både positive og negative høyeste scorete sub-skalaer vil bli prioritert under CBT økter, .

For spesielt positive score, vil vellykkede mestringsstrategier styrkes og fremmes hvis aktuelt.

For negativ score, vil generelle prinsipper om CBT opprettholdes, herunder adressering negative tankemønstre.

Studien målet er å undersøke om levering av økt CBT via bildetelefon vil forbedre behandlingen resultater sammenlignet med dagens utfall.

Telestroke in Nordlandssykehuset: Improved treatment of stroke patients in small hosiptals

Prosjektansvarlig: **Rolf Salvesen** (Rolf.Salvesen@Nordlandssykehuset.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Teleslag i Nordlandssykehuset

"Teleslag i Nordlandssykehuset" er et forskningsprosjekt som skal studere bruken av teleslagtjenesten i Nordlandssykehuset; hvordan den kan påvirke behandlingen av slagpasienter, og de organisatoriske og teknologiske forutsetningene for tjenesten.

Målet med prosjektet er å undersøke om denne teleslagtjenesten påvirker den medisinske behandlingen av slagpasienter, samt de organisatoriske og teknologiske betingelsene for at en slik løsning skal være nyttig.

Prosjektet vil resultere i fire vitenskapelige artikler og en foreslått modell for en teleslag tjeneste i Helse Nord.

Prosjektet hadde oppstart i mars 2011. I løpet av året er det gjennomført møter med partene i prosjektet og gjort datainnsamling ved de tre nordlandssykehusene. Datamateriale er systematisert og intervjuene er transkribert. Det er skrevet et konferansepaper som er akseptert på eTELEMED 2012. Konferansen arrangeres januar/februar 2012 som en del av Digital World 2012. Paperet blir videre publisert i konferanse-proceedings indeksert i bl.a. ISI Thompson Conference Proceedings Citation Index (CPCI), Elsevier's EI Compendex Database, EI's Engineering Information Index - DBLP, IET INSPEC, og andre relevante spesialiserte indekser.

På grunn av mindre bruk av teleslagtjenesten ved NLSH enn forventet, er grunnlaget for å redegjøre for medisinske resultater ved bruk av teleslag i NLSH marginal og tematikken i de planlagte artiklene vil sannsynligvis bli endret. Det planlegges en deskriptiv studie av faktorer som kan påvirke bruk av trombolysbehandling ved akutt hjerneslag ved de aktuelle sykehusene. Det planlegges også å inkludere data fra den nasjonale kvalitetsindikatoren for trombolysbehandling.

På nåværende tidspunkt ser det ut til at vårt datamateriale er rikere angående problemstillinger knyttet til teknologiske og organisatoriske utfordringer ved bruk av telemedisin i slagbehandling, enn medisinsk outcome ved bruk av teleslag. Prosjektet planlegges gjennomført innenfor angitt tidsperiode.

CHF Home Telemonitoring : A home telemonitoring service for chronic heart failure patients on trial

Prosjektansvarlig: **Artur Serrano** (artur.serrano@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Fjernmonitorering av kronisk hjertesvikt pasienter i hjemmet

Flere studier viser at å gi pasienter med hjertesvikt tilgang til fjernmonitoreringstjenester, for eksempel via telefon eller med bruk av trådløs teknologi, reduserer antall dødsfall og sykehusinnleggelser. I dette prosjektet fjernmonitoreringstjenesten består av daglig overføring av verdier fra pasientens hjem til en server på UNN.

En systematisk review i Cochrane (nøyaktig referanse) fra 2010 viser at å gi pasienter med hjertesvikt (Chronic Heart Failure, CHF) tilgang til fjernmonitoreringstjenester, for eksempel via telefon eller med bruk av trådløs teknologi, reduserer antall dødsfall og sykehusinnleggelser og kan gi fordeler i forhold til helsekostnader og livskvalitet. Tilstander som CHF utgjør en stor belastning på helsevesenet og fjernmonitorering kan redusere presset på ressursene. Kostnadene ved behandling av CHF er store i Norge og inkluderer kostnader forbundet med sykehusbehandling, årevis med medikamentbruk og tapt livskvalitet for pasient og pårørende. Vi har liten kunnskap om de totale kostnadene knyttet til CHF. Internasjonale studier synes å anbefale bruk av denne typen tjenester, men det foreligger ingen studier fra Norge om bruk av fjernmonitorering på denne pasientgruppen. Strukturen og finanseringsordningene til den norske helsetjenesten er ulik den man finner i andre land og det er derfor viktig å undersøke nytten av slike tjenester i Norge.

Fjernmonitoreringstjenesten består av daglig overføring av verdier fra pasientens hjem til en server på UNN. Verdiene som skal overføres er vekt og blodtrykk. Overføringen foregår automatisk og sikkert. Verdiene vil bli analysert av en spesialutdannet sykepleier i hjertepoliklinikken. Dette er en tjeneste som er i bruk i andre land i Europa, men ikke i Norge enda. Tjenesten er derfor ny som sykehustjeneste i Norge.

Studien tar sikte på å dokumentere klinisk nytte og kostnadseffektivitet av tjenesten implementert i Nord-Norge. Vår hypotese er at kostnadene i forbindelse med etablering og drift av tjenesten vil bli balansert ut av de besparelser som tjenesten kan gi i forhold til bruk av kliniske ressurser. Studien vil fokusere på følgende problemstillinger:

1. Har fjernmonitorering av CHF-pasienter i hjemmene ført til reduksjon av antall reinnleggelser?
2. Er fjernovervåkning av CHF-pasienter en kostnadseffektiv tjeneste?

3. Gir fjernovervåkning av CHF-pasienter forbedring av pasientenes livskvalitet?

Resultatene fra prosjektet skal presenteres på flere måter. Resultatene vil bli publisert i konferanser og vitenskapelige tidsskrifter.

Distributed knowledge in collaborative medical diagnosis: The use of telemedicine to share knowledge across work settings

Prosjektansvarlig: **Line Lundvoll Nilsen** (Line.Lundvoll.Nilsen@telemed.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Bruk av videokonferanse til samarbeid om akutte medisinske diagnoser

I prosjektet "Distributed knowledge in collaborative medical diagnosis: The use of telemedicine to share knowledge across work settings" forskes det på bruk av videokonferanse (VK) mellom flere sykehus i akutt medisinsk behandling. Studiens oppstart var mai 2011.

I Helse Nord benyttes VK i akutte medisinske situasjoner, for å gi helsepersonell tilgang til kunnskap og støtte i medisinske beslutninger. Prosjektet undersøker hvordan helsepersonell utveksler kunnskap og samarbeider om medisinske diagnoser og behandling, når tiden er knapp.

Ved Nordlandssykehuset er det implementert VK for samhandling mellom sykehusene i Vesterålen, Lofoten og Bodø vedrørende pasienter med slag. Hjerneslag forårsaket av blodpropp innbærer at blodåren går tett. Trombolyse er en blodproppopløsende behandling, som må foretas innen 4, 5 timer etter at slaget inntraff. Jo tidligere en pasient kommer til behandling, jo mer hjernevev reddes, og utfallet blir mindre ødeleggende. Dersom trombolyse settes utover tidsfristen, er det stor risiko for alvorlige blødninger. Trombolysebehandling gis etter konsultasjon med nevrolog. I Lofoten er det ikke ansatt nevrolog, og i Vesterålen er nevrolog tilgjengelig på dagtid. Bodø har alltid tilgang til nevrologer.

Forskningsprosjektet skal undersøke hvordan denne akutte telemedisinske tjenesten er organisert, og hvordan organiseringen påvirker mulighetene til å produsere kunnskap for pasientbehandling. Videre skal prosjektet undersøke hvordan kunnskap deles og konstrueres for å bidra til lokale medisinske diagnoser. Forskningsprosjektet fokus på utveksling av kunnskap er spesielt interessant fordi a) trombolyse gis etter konsultasjon med nevrolog, og b) feil behandling (bruk/ ikke bruk av trombolyse) kan gi alvorlige utfall. Trombolysebehandlingen må foretas innen tidsvinduet, og bidrar til at bruk av videokonferanse foregår uplanlagt og uregelmessig.

Innsamlingen av empiri startet høsten 2011, og vil fortsette i 2012. Resultater fra startfasen ble presentert på ISCAR- konferansen(International Society for Cultural Activity Research), I Roma, Italia, 5-10 september 2011, under posteren “Distributed knowledge in collaborative medical diagnosis”. Prosjektet planlegges avsluttet mai 2014.

Impact of Experience Sharing on Type 2 Diabetes Self-Management

Prosjektansvarlig: **Gunnar Hartvigsen** (gunnar.hartvigsen@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Bedre regulering for type 2 diabetes med sosiale media

Anvendelser av mobil teknologi for å motivere til livsstilsendringer hos pasienter med type 2 diabetes har et stort potensial som følge av utviklingen av kraftige og brukervennlige mobiltelefoner. Prosjektet har som mål å studere effekten av bruk av mobil teknologi og sosiale media for personer med type 2 diabetes.

Virkingen av livsstil sykdommer, spesielt diabetes, i den aldrende befolkningen i industrialiserte land er godt dokumentert. Den aldrende befolkningen, kombinert med stillesittende livsstil, truer samfunnet med økende fremtidig helsebudsjetter. Digitale systemer har vist seg å være viktige redskaper for å støtte endringer i livsstil. Anvendelser av mobil teknologi for å motivere til livsstilsendringer hos pasienter med type 2 diabetes har her et stort potensial som følge av utviklingen av kraftige og brukervennlige mobiltelefoner. Vi har også opplevd en hurtig vekst i diabetes-relaterte sosiale medier, men vi har fortsatt ikke tilstrekkelig bevis for at bruken av sosiale media har en positiv effekt for denne pasientgruppen. I dette prosjektet gjøres en studie av virkingen av pasient til pasient interaksjon i livsstil og selvledede intervensjoner ved hjelp av mobiltelefoner. Prosjektet benytter et smattelefon-basert egenutviklet system for selv-hjelp for diabetikere - The FewTouch application. Dette systemet har siden 2008 vært benyttet av type 1 og type 2 diabetes. Data fra FewTouch vil i dette prosjektet bli delt med andre diabetikere i sosiale media applikasjoner.

Gitt at pasientene har egnede verktøy for samarbeid, så er vår hypotese at deling av hverdagslige erfaringer med andre pasienter kan være mer effektive for å øke selvledelse og økt selvtillit enn å stole på generisk informasjon funnet i bøker og på Internett. Vi introduserer en nytt konsept for deling av pasientenes egne erfaringer med sykdommen for å hjelpe andre pasienter med de samme problemer.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Chomutare Taridzo, Arsand Eirik, Hartvigsen Gunnar
Mobile peer support in diabetes.
Stud Health Technol Inform 2011;169():48-52.
PMID: 21893712

Chomutare Taridzo, Fernandez-Luque Luis, Arsand Eirik, Hartvigsen Gunnar
Features of mobile diabetes applications: review of the literature and analysis of current applications compared against evidence-based guidelines.
J Med Internet Res 2011;13(3):e65. Epub 2011 sep 22
PMID: 21979293

Virtual Clinic for Sexually Transmitted Diseases: Use of Avatars and Social Networks in Public Health Interventions

Prosjektansvarlig: **Artur Serrano** (artur.serrano@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

VCSTD: Virtuell klinikk for seksuelt overførbare sykdommer

Det finnes høye forekomsten av genitale klamydiainfeksjoner hos unge mennesker i de to nordligste fylkene. Formålet med prosjektet er å utvikle og evaluere en ny nettside som skal brukes til forebyggende helsearbeid rettet mot ungdom under 18 år. Fokus rettes spesielt mot samspillet mellom en Internettside og sosiale nettverk.

Bakgrunnen for prosjektet er den høye forekomsten av genitale klamydiainfeksjoner hos unge mennesker i de to nordligste fylkene. I Finnmark har man registrert den desidert høyeste forekomsten av genital klamydia i Norge med nesten dobbelt så mange tilfeller sammenlignet med landsgjennomsnittet. Sytti prosent av klamydiatilfellene opptrer hos personer under 25 år og andelen positive prøver var i 2009 høyest i aldersgruppen 15-19 år. Genital klamydiainfeksjon kan ha alvorlige langtidsvirkninger, med blant annet kroniske smerter og ufrivillig barnløshet. Flertallet av pasientene med klamydia kjenner ikke symptomer. Blant tiltakene for å begrense smittespredningen er økt testing av personer som ikke har symptomer. Men studier har vist at de yngste aldersgruppene bare i liten grad har latt seg teste. Dette gjelder spesielt for gutter.

Et annet viktig tiltak er økt bruk av kondom som er den eneste sikre metoden som kan hindre klamydiasmitte fra en person til en annen dersom man ser bort fra seksuell avholdenhet. Informasjon om smitteforebyggende tiltak og nødvendigheten av testing, selv når man ikke har symptomer, ser ut å være en viktig strategi for å forebygge klamydiainfeksjon.

I ungdomsskolen gis i dag undervisning om seksuelt overførbare sykdommer og prevensjonsveiledning. Målet er at ungdom skal lære hvordan man unngår å bli smittet av en seksuelt overførbart sykdom samt å forhindre uønskede svangerskap. Det synes å være et behov for å repetere denne undervisningen også på et senere tidspunkt slik at man har en reell mulighet til å påvirke ungdom over tid. Internett er en viktig lavterskel kanal for å spre helserelatert informasjon både til pasienter og helsepersonell. Man har påvist at sosiale nettverk kan være viktig i utvekslingen av helserelatert informasjon mellom ungdom.

Formålet med prosjektet er å utvikle og evaluere en ny nettside som skal brukes til forebyggende helsearbeid rettet mot ungdom under 18 år. Fokus rettes spesielt mot samspillet mellom en Internettside og sosiale nettverk. Tilbudet skal gjøres kjent i Troms og Finnmark

via ordinære media (lokale og regionale aviser, lokal TV) og gjennom sosiale nettverk (for eksempel Facebook).

I tillegg vil man informere alle helsestasjoner for ungdom / helsesøstre i Troms og Finnmark om det nye tilbudet. Etter lanseringen vil vi undersøke om etableringen av en slik nettside har påviselige helseeffekter. I en observasjonsstudie ønsker vi å samle inn kvantitative og kvalitative data. Alle helserelaterte opplysninger som samles inn i studien er av en slik art at enkeltpersoner ikke kan kjennes igjen. Følgende variabler skal brukes: antall klamydiatester, salg av nødprevensjon og antall svangerskapsavbrudd. Man skal se på mulige endringer i variablene som opptrer i løpet av studieperioden. Data fra de to nordligste fylkene sammenlignes med landsgjennomsnittet i valgte periode.

Videre vil vi gjennom en spørreundersøkelse og intervju kartlegge brukererfaringer til ungdom som har brukt nettsiden. Hensikten med brukerundersøkelsen er å forbedre nettsiden. Deltagere til spørreundersøkelse og intervju rekrutteres via nettsiden. Spørreundersøkelsen retter seg mot ungdom i alderen 15-20 år. Til intervjuene søkes personer i aldersgruppen 16-20 år. Deltagere i spørreundersøkelsen og intervjuene vil ikke bli spurt om helseopplysninger. Deltagelse er frivillig og gjøres etter informert samtykke.

Patient pathways in cancer care

Prosjektansvarlig: **Gro Berntsen** (gro.berntsen@telemed.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Patient pathways in cancer care

In this project, a patient pathway describes the journey patients take through his/ her illness experience and includes not only the health care events they choose to engage in, but also the life events that shape their choices.

Our project addresses what a patient pathways is, how it can be described, classified and whether some pathways are associated with better health outcomes. Finally we aim to develop a protocol for a larger international study on patient pathways with the purpose of testing hypotheses about the effect of patient pathways on clinical endpoints.

In 2011 we recruited 10 cancer patients to part 1 of the study. We have followed these patients from the first post-operative phase through chemotherapy and radiation therapy, with regular interviews each third month based on weekly diaries and baseline questionnaires. The one year follow-up will be over by summer 2012. The analysis of the qualitative data from part 1 is underway. The second part - aiming to chart the patient experience of a cancer pathway with a quantitative methodology will be based on the lessons learned from part 1.

This study is part of an international collaboration of three research groups situated in Canada, Norway, Arizona and Michigan in USA. The first results from the international study indicate:

*patients find it difficult to integrate conventional and Complementary and Alternative therapies. Initial negative responses from health professionals to use of Complementary and Alternative Medicine (CAM), causes patients to not talk about CAM with their conventional carers later.

*Patients care trajectories include CAM to varying degrees - from complete rejection of CAM, to complete rejection of conventional medicine.

*Major life events such as the death of a spouse or a child, far overshadow the cancer itself in terms of importance in the cancer patients life.

The study group hopes to launch the quantitative pilot charting patient trajectories during 2012.

M3 - Mobile Medical Mentor

Prosjektansvarlig: **Johan Gustav Bellika** (johan.gustav.bellika@telemed.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

M3 - Mobile Medical Mentor

M3 prosjektet ønsker å utvikle og evaluere løsninger for mobil telementoring av kirurger ved hjelp av mobile klienter som iphone, ipad og andre nettbrett.

M3 prosjektet har i 2011 utlyst prosjektets stipendiatstilling i 2 runder. Etter den første utlysningen trakk de kvalifiserte søkerne seg. Stipendiatstillingen ble derfor utlyst på nytt høsten 2011. Stipendiatstillingen ble besatt rett etter årsskiftet 2011/2012. Prosjektet er derfor kommet i gang et halvår forsinket.

M3 prosjektet ønsker å undersøke om det eksisterer eventuelle forskjeller mellom bruk av mobil telementoring i veiledning av kirurger, sammenlignet med tradisjonell veiledning og stasjonær telementoring. Våre hypoteser om effekter er at en kan korte ned «knife time» i tilfeller der bakvakt tilkalles. Vi tror også at det vil være mulig å korte ned responstiden for bakvakt ved bruk av slik teknologi.

Prosjektet vil i første fase utvikle løsninger for mobil telementoring. I en senere fase ønsker vi å evaluere løsningene og de effekter disse eventuelt har på tidsbruk og veiledningen av kirurger. Hovedfokus i prosjektet ved oppstart er på løsninger for lokal (inne på operasjonssalen) / trådløs "telestration", veiledning av kirurger ved å tegne streker på en videostrøm / stillbilder. Strekene er et verktøy i veiledningen som brukes til illustrasjon og til å rette fokus i kommunikasjonen mellom mentor og kirurg som blir veiledet. Etter hvert vil vi fokusere på løsninger som muliggjør veiledning på lengere distanser.

Samarbeidspartnere i prosjektet er Nasjonalt Senter for Samhandling og Telemedisin, Institutt for Informatikk, Universitetet i Tromsø, gastrokirurgisk avdeling ved Universitetssykehuset i Nord Norge. Vi vil på sikt også utvide samarbeidet til internasjonale samarbeidspartnere.

Practical Health Co-operation - a randomised controlled intervention study

Prosjektansvarlig: **Ann Ragnhild Broderstad** (ann.ragnhild.broderstad@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Effekt av henvisningsmal.Behandlingskvalitet og samhandling

I dette prosjektet ser vi på effekten av en henvisningsmal på behandlingkvaliteten i sykehuset og pasienttilfredshet.

Bakgrunn: Overføring av informasjon fra fastlege til sykehuset er et svært viktig ledd i behandlingkjeden til en enkelt pasient. Denne informasjonen bestemmer prioritering og planlagte undersøkelser på sykehuset. Som oftest overføres denne informasjonen via en henvisning, vanligvis elektronisk. Fra sykehuslegene er henvisningene over lang tid blitt vurdert til å være mangelfulle, mens fastlegene på sin side vurderer tilbakemeldingene fra sykehuset som mangelfulle.

Mange forskere og klinikere har tidligere forsøkt og dele ut retningslinjer for henvisningsinnhold og/eller ta i bruk diverse støtteverktøy i henvisningsprosessen. Dette har hatt varierende effekt, og få har studert den videre effekten av sine tiltak på behandlingen på sykehuset.

Prosjektmetode: I dette prosjektet har vi utviklet henvisningsmaler for 4 diagnosegrupper, øvre GI (dyspepsi), nedre GI (utelukke colorektal cancer), anemi og KOLS. Disse malene er nå blitt tatt i bruk ved 7 legekontorer (intervensjonslegekantor), mens 7 kontroll legekantorene i opptaksområdet til Harstad sykehus fortsetter med vanlig praksis (kontrollkantor). Vi vil, når hvert behandlingsforløp er ferdig, evaluere disse med tanke på for eksempel ventetid, kvalitet i behandling, prioritering osv. Vi tror at bedre henvisninger vil føre til målbart bedre behandling på sykehuset. Rekrutteringen av deltakere fra legekantor startet oktober 2011.

Pasienttilfredshet: I prosjektet sendes det også ut et spørreskjema som evaluerer pasienttilfredshet, gjennom hele forløpet. Spørsmålene er delvis validert gjennom andre prosjekt, mens noen spørsmål er designet spesielt for dette prosjektet.

Kurs: PhD studenten, Henrik Wåhlberg er opptatt som student ved EPINOR kurset ved ISM, Universitetet i Tromsø. Han følger oppsatt kursplaner ved EPINOR skolen og har til nå gjennomført kurs i forskningsetikk og vitenskapsteori (HEL-8010), og er i gang med kurs i kvantitative metoder (HEL-8012) og epidemiologi (HEL-8013).

Oppsummering: Rekruttering av deltakere er startet og bruken av henvisningsmaler er godt i gang. Prosessen evalueres fortløpende, for å se om vi må komme med tiltak for å forbedre designet vårt. Som tilleggsmål skal vi vurdere pasientenes fornøydhetsgrad med prosessen, og vi har derfor startet utsending av et spørreskjema til de inkluderte pasientene. Vi ser for oss publisering av en metodeartikkel i løpet av 2012 og videre inkludering av pasienter i 2012 og første halvdel av 2013.

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 – the straight to test and treatment study

Tidlig diagnose og kirurgisk behandling er kritisk for prognosene av tykktarmskreft. Et klinisk beslutningsstøtteverktøy, som er integrert i allmennlegens pasientjournal, kan redusere ventetiden og kostnadene for diagnose og behandling av pasienter med tykktarmskreft.

Bakgrunn

I Nord-Norge blir de fleste pasienter med mistanke om tykktarmskreft (colon rectal cancer, CRC) henvist til sitt lokalsykehus. Der blir den korrekte diagnosen satt, og i tilfelle kreft blir pasienten henvist til UNN for en ny poliklinisk undersøkelse før operasjon.

Et hovedmål med studien er å vurdere om beslutningsstøttet elektronisk henvisning fra fastlegen direkte til riktig klinisk undersøkelse ved lokalsykehus eller UNN, vil redusere tiden og øke kostnadseffektiviteten for korrekt diagnose og behandling av pasienter med CRC. For å utvikle og teste et beslutningsstøtteverktøy knytta opp mot journalsystemene, er det behov for en testlab der man kan simulere kommunikasjonen mellom primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten.

Prosjekt mål

Dette prosjektet omfatter første fase av studien: 1) Etablering av testlab sammen med HN IKT; og 2) kartlegging av pasientforløp som grunnlag for en protokoll for henvisning av CRC-pasienter i Nord-Norge.

Framdrift

Hovedaktiviteten dette første året (2011) har vært etableringen av testlab.

Serversiden av lab'en er satt opp hos HN IKT, som også har ansvar for drift og support av de tre servere.

Serverne omfatter

1. EPJ-system for legekantor (WinMed 2, WinMed 3 og Vision fra CGM) med nødvendige kommunikasjonsløsninger (DIPS Communicator og DIPS Interactor)
2. EPJ-system for sykehus (DIPS)
3. EDI kommunikasjonssystem (EDI-broker, DIPS Communicator)

Klientsiden av lab'en er satt opp hos NST, med én PC som kjører DIPS-klient og to PC-er som kjører alle klientene for de tre legekantorsystemene.

Testdata (testpasienter) finnes i systemene hos HN IKT.

Det er ansatt en PhD-stipendiat for å se på preoperative CRC-pasientforløp, foreløpig i 25 % stilling fra og med siste kvartal 2011, men med mulighet for økt stillingsprosent videre.

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 forløp ved UNN

Studien søker å avdekke, forstå og forklare variasjon i grad av vellykkethet mellom lean-baserte forbedringer i pasientforløp ved Universitetssykehuset Nord-Norge.

Dette er et følgeforskningsprosjekt som søker å avdekke, forstå og forklare variasjon i 17 ulike pasientforløp ved UNN HF der Lean har vært anvendt som metodikk for å øke kvaliteten for pasientens "reise" i sykehuset, de ansattes arbeidsforhold og sykehusets drift som sådan. Indikatorer for måloppnåelse på vedtatte suksesskriterier for det enkelt forløp forut for, ved implementering og etter en tids drift analyseres for å kunne skåre prosjektene suksess (sustainability), betydning (impact on outcome) og kompleksitet. Mulige forklaringsvariable for variabel suksess identifiseres gjennom fokusgruppeintervjuer med ulike interessenter i prosjektene der de angir fremmer og hemmere for forbedringsarbeid. Disse utgjør prosjektets arbeidshypoteser, hvis holdbarhet testes ut på de skårede prosjektene. Derigjennom kan fasilitatorer for kvalitetsforbedring identifiseres. Studiens longitudinale og komperetive design kan gi verdifull innsikt i hva som skal til for å lykkes med kvalitetsforbedring i sykehus med varige resultater.

Et første utkast til en artikkel vedrørende forskningsstatus på feltet samt metodiske vurderinger er skrevet. Våren 2012 foretas fokusgruppeintervjuer med basis i Critical Incident Technique med ledere av styringsgruppene, deltakere i fokusgruppene samt prosjektledere for de 17 implementerte pasientforløpsprosjektene. Det foretas også en omfattende datainnsamling av de måleindikatorer som er etablert basert på suksesskriteriene for hvert enkelt prosjekt. Det foretas førmålinger, målinger ved implementering og etter en tids drift i de forbedrete forløp. Indikatorene spenner fra virksomhetsdata som liggetid og belegg, til tidsmålinger (ventetid, tid i akuttmottak), fra medarbeidertilfredshet til sykefravær og bruk av overtid. Det planlegges artikler også på disse områdene.

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 globalt, særlig blant personer under 25 år. Finnmark har rapportert nær dobbelt så høy forekomst av klamydiainfeksjoner som resten av landet. I denne studien undersøkes seksualatferd, forekomst av klamydia, samt klamydia genotyper blant ungdom i Finnmark.

Dette er den første systematiske befolkningsundersøkelsen blant ungdom i Finnmark hvor man undersøker seksualatferd og forekomst av klamydia. Datainnsamlingen ble gjennomført klassevis i fem skoler høsten 2009 og bestod av spørreskjema og innsamling av urinprøver til klamydiaanalyse. Formålet med studien var å finne klamydiaprevalens blant ungdom i Finnmark og å studere sammenhengen mellom klamydiainfeksjon, ungdoms seksualvaner og testaktivitet. Hvilke sosiodemografiske, psykologiske og sosiale faktorer er prediktorer for å være smittet med klamydia? De påviste klamydiabakteriene ble sendt til Uppsala Universitetssjukhus i Sverige hvor de er genotypet ved hjelp av avansert molekylærgenetisk diagnostikk.

Første publikasjon omhandler klamydiagenotyper i det innsamlede materialet. Dette er den foreløpig største studien som er utført med bruk denne metodikken, og man fikk nyttig informasjon om molekylærepidemiologien av genital klamydia i en tidligere ikke kartlagt ungdomspopulasjon. Det ble påvist en rekke nye genotyper hvorav flere var unike for Finnmark. Distribusjon og genetisk diversitet av genotyper i Finnmark ble sammenliknet med klamydiagenotyper i urinprøver fra ungdom i Troms og Trondheim som var innsamlet parallelt i laboratoriene. Den nye svenske muterte varianten av klamydia (nvCT) fra 2006 ble påvist i alle tre geografiske lokalisasjoner i lavt antall. Dette var som forventet da det er påvist liten spredning av nvCT til andre europeiske land. Artikkelen er nå til vurdering for publisering i et internasjonalt vitenskapelig tidsskrift.

Den neste publikasjonen vil omhandle forekomst av klamydia med vekt på risikofaktorer for infeksjon, og den tredje artikkelen vil beskrive ulike forhold rundt testatferd for genital klamydia. Studien vil gi grunnlag for kunnskapsbaserte strategier i det forebyggende arbeidet mot klamydia blant ungdom i Finnmark.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Christerson Linus, Ruetger Anke, Gravningen Kirsten, Ehricht Ralf, Sachse Konrad,
Herrmann Björn

High-resolution genotyping of *Chlamydia trachomatis* by use of a novel multilocus typing
DNA microarray.

J Clin Microbiol 2011 Aug;49(8):2838-43. Epub 2011 jun 22

PMID: 21697318

Desentralisering av ortopediske konsultasjoner ved bruk av telemedisinske løsninger

Prosjektansvarlig: **Wilsgaard, Tom** (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 2012:

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 mars 2007 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 381 pasienter inkludert. Ut fra styrkeberegning av prosjektet skal totalt 400 pasienter inkluderes. 267 3-mnd og 250 12-mnd svars skjemaer er sendt ut og henholdsvis 75 %

og 80 % har returnert disse. Noe langsommere inklusjon av pasienter gjør at prosjektet må strekke seg utover de først planlagte 3 år til sannsynligvis første halvdel av 2012 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 2011 har prosjektet vært presentert på en av parallellsesjonene på World Hospital Congress i Dubai 7.-9.11.11.

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).

Ordinær stomipoliklinikk vs. stomipoliklinikk via telemedisin

Et 2-årig forskningsprosjekt finansiert av Helse Nord. Skal vise om pasienter med stomi som får poliklinisk tilbud via telemedisin/videokonferanse og ordinær stomipoliklinikk er like fornøyd med tilbudet, samt om det er helseøkonomisk gevinst i å utføre polikliniske kontroller på denne måten.

Vi startet opp høsten 2010 med å finne aktuelle helsesentre som kunne huse telemedisinske konsultasjoner for stomiopererte. Etter lang research kom vi ut med Finnsnes, Alta og Storslett som egnede steder, dette med bakgrunn i antall stomiopererte i disse regionene, samt at det allerede fantes videokonferanseutstyr på disse stedene. Vi måtte utelate alle stomiopererte fra Tromsø og omegn, da det uansett vil være lettere for dem å komme direkte til poliklinikken ved UNN, Tromsø. Dette gjorde antallet på stomiopererte sank drastisk, og vi har derfor nå gjort avtale med Vadsø og Lakselv om å opprette videooverførte stomipoliklinikker også på disse stedene. Alle de snart 5 videooverførte stomipoliklinikkene har det samme utstyret og tilbudet pasientene får ved UNN.

Vi har justert protokollen til prosjektet, da antallet pasienter som ble skissert i den første protokollen ikke stemte med realiteten. Den nye protokollen vil bli presentert så snart den er ferdigjustert.

Vi har inkludert totalt 19 pasienter per 31.12.11 (12 måneders inkludering). Når vi nå får med Vadsø og Lakselv regner vi med å få dekket et enda større felt av Finnmark, hvor vi vet det også er mange stomiopererte som per i dag sjelden får time på stomipoliklinikken ved UNN.

Per. 1.2.12 har ikke Nordlandssykehuset Bodø egen stomisykepleier lenger, vi vil da se på muligheten til å inkludere pasienter også fra denne regionen.

For å få større blest og kunnskap om prosjektet har vi utarbeidet en informasjonsfolder som skal distribueres ut til legekontorer, sykehus, sykestuer o.l. i områdene midt-Troms, nord-Troms og øst -og vest-Finnmark.

Pga. vanskeligheter med rekrutteringen av pasienter, har vi derfor utvidet prosjekttiden til april 2013.

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 har rekruttert og innhentet data fra 30 personer med type 1 diabetes for analyse av egenregistrerte data i forbindelse med sykdommen. Rekruttering, oppfølging, innsamling og analyse har vært viktige elementer det siste året.

Pasienter med insulinregulert type 1 diabetes møter store utfordringer i hverdagen for å holde blodsukkeret innenfor den anbefalte marginen. Pasientene må kontinuerlig sammenholde informasjon om blodsukker, insulininjeksjoner, matinntak, fysisk aktivitet og mange andre faktorer. Dette prosjektet har som mål å finne og utvikle statistiske metoder som skal hjelpe denne pasientgruppen.

Vi har i 2011 rekruttert 30 pasienter via medisinsk poliklinikk ved UNN inn i studien, og holdt oppstartsmøter med pasientene i 30. mars og 3. mai. Alle pasientene fikk mobiltelefoner med Diabetesdagboken installert sammen med blodsuktermåler som var koblet opp mot telefonen via Bluetooth og nødvendig dokumentasjon og opplæring. Pasientene ble rekruttert med hjelp fra diabetessykepleiere.

I løpet av studien ble det avholdt oppstartsmøte, og invitert til oppfølgingsmøter etter en og tre måneder. De som ønsket det fikk bruke utstyret i ytterligere tre måneder etter dette, i alt seks måneder. Av de totalt 30 pasientene trakk seks seg fra studien, mens 19 hadde utstyret i seks måneders-perioden. 18 pasienter hadde brukt applikasjonen aktivt i en periode på minst 80 dager, og deres datasett ble vurdert som gode. Dette er et veldig positivt resultat, og viser at pasientene bruker utstyret aktivt over lengre perioder, og har utbytte av selvhjelpsverktøyet. Dette er første gang vi har observert at denne pasientgruppen har så stort utbytte av verktøyet.

Dataanalysen er fortsatt under arbeid, men vi finner at mange av brukerne har mønstre og periodisiteter i blodsukkeret som kan brukes for å hjelpe dem å forstå sine egne verdier. Disse elementene vil, sammen med andre som er under utvikling, bli testet som en integrert del av mobilapplikasjonen i en oppfølgingsstudie som ble finansiert av Helse-Nord fra 2012.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Skrøvseth Stein Olav, Godtliebsen Fred

Scale space methods for analysis of type 2 diabetes patients' blood glucose values.

Comput Math Methods Med 2011;2011():672039. Epub 2011 feb 22

PMID: 21436873

Snow Disease Surveillance System

Prosjektansvarlig: **Johan Gustav Bellika** (johan.gustav.bellika@telemed.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 epidemiologiens 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.

Snow systemet er tilgjengelig i helsenettet på adressen <http://snow.nhn.no> og på internett på adressen <http://snow.cs.uit.no>. Her publiseres daglig en 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 og befolkningen generelt for eksempel finne ut at det har vært uvanlig mange tilfeller av Kikhoste i Alta siste halvår og at det har vært mange tilfeller av Mycoplasma pneumoniae i Troms og Finnmark. Prosjektet håper på å få data fra mikrobiologilaboratoriet i Bodø, som dekker Nordland fylke, slik at de kan gjøre sine data tilgjengelig via Snow i løpet av 2012. En ny tjeneste av året er automatisk utsendelse av epost til alle legekontor i Troms og Finnmark med oversikt over forekomst av smittsomme sykdommer i fylkenes kommuner. Prosjektet jobber nå med å få utplassert Snow systemet hos primærleger. For å kunne gjøre dette på en trygg måte har prosjektet det siste året vært gjennom en ny risikoanalyse og utviklet løsninger for å ivareta sikker drift av mange installasjoner av Snow-verktøyene for legekontor. Sentralt i dette arbeidet er en ny tjeneste for automatisk og sikker oppdatering av programvare på legekontor.

Matematikk og statistikk gruppen involvert i prosjektet har også i år generert mange spennende resultater. De har gjort fremskritt innenfor utvikling av modeller for hvordan sykdommer sprer seg geografisk. Disse resultatene benyttes nå i et mastergradsprosjekt

(Telemedisin og ehelse) til å lage en tjeneste for smittevarsel for regionens kommuner og fylker.

En annen spennende utviklingsretning for Snow prosjektet har vært bruk av laboratoriedata til å utvikle en symptombasert søkemotor for smittsomme sykdommer. Prosjektet har også deltatt i IBM's Extreme Blue program der prosjekts deltagere oppnådde en hederlig plassering i konkurranse med en lang rekke andre europeiske team.

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 Samhandling og Telemedisin, Helse Nord-IKT og Mikrobiologisk laboratorium ved Universitetssykehuset i Nord Norge. Samarbeidspartnere i prosjektet er Helse Nord IKT, Norsk Helsenett, ProfDoc, Dips ASA og IBM Norge.

Prosjektet er finansiert av Telemedisinsk forskingsutvalg i Helse Nord, Tromsø Telemedicine Laboratory (Norges forskningsråds finansiering til SFI senter), Nasjonalt Senter for Samhandling og Telemedisin, Norsk Helsenett, Helse Nord og Universitetet i Tromsø.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Johansen M A, Berntsen G, Shrestha N, Bellika J G, Johnsen J-A K
An exploratory study of patient attitudes towards symptom reporting in a primary care setting.
Benefits for medical consultation and syndromic surveillance?
Methods Inf Med 2011;50(5):479-86. Epub 2010 sep 7
PMID: 21897995

Veiledning av primærleger gjennom et nytt e-læringskonsept

Prosjektansvarlig: **Roald Bolle** (roald.bolle@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Veiledning av primærleger gjennom e-læring

I prosjektet prøver man ut et undervisningskonsept for leger 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. Pasientkasuistikker 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 eksempasienter i forsøksperioden.

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.

Status per 20.1.2012: Studieperioden er avsluttet. Prosjektet er gjennomført i henhold til studieprotokollen. I alt deltok 46 leger. Data analyseres for tiden og endelige resultater forventes klare i februar 2012

Hva skaper ulike forbruksrater av sykehustjenester i Norge?

Prosjektansvarlig: **Gro K. Rosvold Berntsen** (gro.berntsen@telemed.no), SKDE/Helse Nord RHF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Hva betyr kommunehelsetjenesten for sykehusforbruket?

Det er stor variasjonen i norske kommuners forbruk av spesialisthelsetjenester. Kan forskjellene forklares med ulik primærhelsetjeneste eller egenskaper ved kommunene?

Dette er hovedspørsmålet for doktorgradsprosjektet.

Bakgrunn

Folkehelsen i Norge er bedre enn noen gang samtidig som stadig flere pasienter behandles i helsevesenet. Likevel kritiseres spesialisthelsetjenesten jevnlig for dårlig tilbud og lang ventetid.

Det er påvist store forskjeller i forbruk av polikliniske tjenester og innleggelseser for nordnorske kommuner. Kan det bety at spesialisthelsetjenesteloven, som forutsetter lik tilgjengelighet for helsetjenester for alle uansett bosted, ikke er oppfylt?

At forbruket av spesialisthelsetjenester varierer mellom geografiske områder, er kjent internasjonalt, men det er publisert lite forskning fra Norge på temaet.

Prosjektet undersøker om faktorer på kommunenivå geografi, sosioøkonomi og befolkning kan ha betydning for spesialisthelsetjenesteforbruket.

Formål

Vi beskriver om forskjeller i sykehusforbruk på kommunenivå er assosiert med ulikheter i kommunenes pleie- og omsorgstilbud og legetjeneste. Spørsmålet er ytterligere aktualisert gjennom Samhandlingsreformen.

Vi har som mål å bidra 1) til den internasjonale litteraturen om variasjonene i helsetjenesteforbruk mellom områder og primærhelsetjenestens innvirkning på sykehusforbruket og 2) i debatten om helsevesenets utforming i Norge.

Metode

Vi har en kommunedatabase med alders og kjønnsspesifikke sykehusforbruksdata (rater og volum) og relevante forklaringsvariable på kommunenivå. Vi benytter både regresjons og flernivåanalyser.

Resultater

De første resultatene viste at forbruket av sykehustjenester blant de eldste øker med økende kommunestørrelse og er høyest i byer over 50 000 innbyggere, og ble presentert på Helse Nords Forskningskonferanse vår 09.

Første artikkel viser at i perioden 2002-2006 var volumet av pleie og omsorgstjenester i kommunene positivt assosiert med forbruket av liggedager i sykehus for nordmenn over 66 år. Det kan tyde på at en økning av kommunal pleie og omsorgsvolum ikke reduserer presset på sykehusene. Dette er i strid med allmenne oppfatninger som styrer utviklingen av helsevesenet. Vi argumenterer for å 1) studere nærmere om effekten av integrerte teambaserte omsorgsmodeller for eldre endrer dette og 2) utforske videre hvorfor kommunene langt unna sykehuset har lavere bruk av sykehussenger.

Tidsplan

Arbeidet startet sommeren 2006. Vi har hatt vesentlige utfordringer knyttet til feil i datagrunnlaget, som har ført til mye merarbeid og ventetid på nye leveranser fra offentlige dataregistre, spesielt fra Norsk Pasientregister.

Første artikkel er publisert. Artikkel 2 fokuserer sammenhengen mellom rater for allmennlegekonsultasjoner og poliklinikk-konsultasjoner på sykehus og hos private spesialister.

I tredje artikkel undersøkes sammenhengen mellom om det kommunale pleie og omsorgstilbudet og medisinske ø.-hjelps-innleggelser i sykehus for eldre over 66 år.

I fjerde artikkel beskrives sammenhengen mellom pleie- og omsorgstilbud, fastlegetilbud og sykehusbruk mellom kommuner i Norge.

Stipendiaten er deltidsansatt som forsker på SKDE og fastlege i Tromsø.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Deraas Trygve S, Berntsen Gro R, Hasvold Toralf, Førde Olav H

Does long-term care use within primary health care reduce hospital use among older people in Norway? A national five-year population-based observational study.

BMC Health Serv Res 2011;11():287. Epub 2011 okt 26

PMID: 22029775

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 undersøkelse

Sammenligning av pasienttilfredshet ved spesialistundersøkelse for hodepine mellom en forenklet konsultasjon (telemedisin) og ordinær konsultasjon.

Telemedisinsk konsultasjon for hodepine

En randomisert studie blant hodepinepasienter henvist fra fastlege til nevrolog

Studien er under revisjon pga. vansker med gjennomføringen ved nevrologisk poliklinikk i Mosjøen. Vedlagt følger revidert protokoll som også er oversendt REK til godkjenning (merknad til protokoll).

1. Sammendrag

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. 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. Her ligger også prosjektets innovasjonspotensiale. 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 vil møte opp ved UNN hvor de blir randomisert.

2. Hypoteser

Primærhypotese:

H0: Det er ingen forskjell pasienttilfredshet med nevrologisk konsultasjon mellom pasienter randomisert til telemedisinsk konsultasjon vs. ordinær legekonsultasjon

H1: Det er forskjell i pasienttilfredshet med nevrologisk konsultasjon mellom pasienter randomisert til telemedisinsk konsultasjon vs. ordinær legekonsultasjon

Sekundære hypoteser:

1) H0: Det er ingen forskjell i endring av hodepineintensitet bedømt på VAS-skala (skala fra 0-10 der 0=ingen symptomer og 10=maksimale symptomer) mellom pasienter randomisert til telemedisinsk konsultasjon vs. ordinær legekonsultasjon

H1: Det er forskjell i endring av hodepineintensitet mellom pasienter randomisert til telemedisinsk konsultasjon vs. ordinær legekonsultasjon

2) H0: Det er ingen forskjell i hvor stor innvirkning hodepinen har på evnen til å fungere på jobb, skole, hjemme og i sosiale situasjoner mellom pasienter randomisert til telemedisinsk konsultasjon og de som fikk ordinær legekonsultasjon (HIT-6)

H1: Det er forskjell i hvor stor innvirkning hodepinen har på evnen til å fungere på jobb, skole, hjemme og i sosiale situasjoner mellom pasienter randomisert til telemedisinsk konsultasjon vs. de som fikk ordinær legekonsultasjon (HIT-6)

3) H0: Det å få avklaring av diagnosen gir like mange fornøyde pasienter uavhengig av om de randomiseres til telemedisinsk konsultasjon eller ikke

H1: Det å få avklaring av diagnosen gir signifikant flere fornøyde pasienter blant gruppen som får ordinær konsultasjon vs. de som får telemedisinsk konsultasjon.

4) H0: Det å få foreskrevet behandling gir like mange fornøyde pasienter uavhengig av om de randomiseres til telemedisinsk konsultasjon eller ikke.

H1: Det å få foreskrevet behandling gir en signifikant forskjell i antall fornøyde pasienter mellom de to hodepinegruppene.

5) H0: Pasienter som selv initierer henvisningen er mindre fornøyd med konsultasjonen sammenlignet med de som får henvisningen initiert av fastlegen, men forskjellen er uavhengig av konsultasjonsform.

H1: Pasienter som selv initierer henvisningen er mindre fornøyd med konsultasjonen, og de som mottar telemedisinsk konsultasjon er signifikant mindre fornøyd enn de som får ordinær spesialistkonsultasjon.

6) H0: Det er ingen forskjell i andelen hodepinepasienter som oppsøker fastlegene pga. hodepine inntil 12 måneder etter spesialistkonsultasjon mellom gruppen som fikk telemedisinsk konsultasjon vs. de som ble randomisert til ordinær konsultasjon

H1: Det er forskjell i andelen hodepinepasienter som oppsøker fastlegene pga. hodepine inntil 12 måneder etter spesialistkonsultasjon mellom gruppen som fikk telemedisinsk konsultasjon vs. de som ble randomisert til ordinær konsultasjon

Å dele pasientinformasjon; Hvilken betydning har web basert sårjournal for integrert forståelse av sykdom og behandling?

Prosjektansvarlig: **Anne Granstrøm Ekeland** (anne.granstrom.ekeland@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Å dele pasientinformasjon gjennom web-basert sårjournal

I 2011 er resultater presentert på den internasjonale konferansen MIE 2011 og en artikkel er publisert om prosessen med å få sårjournalen i bruk. Intervju med pasienter og helsepersonell har startet opp. Prosjektet skal fullføres i løpet av 2012.

Den elektroniske sårjournalen er nå tatt i bruk av hjemmetjenesten i flere kommuner i Nordland og Troms i tillegg til Sonjatun Helsesenter. I tillegg er det flere pasienter som steller sårene sine selv med bistand fra hudavdelinga på UNN via den elektroniske sårjournalen.

Prosjektet har gjennomført intervju etterhvert som nye brukere har blitt innlemmet i tjenesten, og disse fortsetter utover i 2012. Prosjektet er trukket ut i tid for å få med flest mulig brukere. Vi regner med at det kommer nye brukere utover i 2012, og vi fortsetter intervjuene fram mot sommeren 2012.

Resultater fra prosjektet ble presentert på den internasjonale konferansen Medical Informatics Exchange (MIE) i august 2011. Det er også publisert en artikkel om prosessen med å få sårjournalen til å fungere i praksis. Her analyserte vi hvordan de teknologiske mulighetene, norsk lovgiving og brukernes behov stemte overens, og de gjensidige justeringene som måtte til for at journalen kunne komme i bruk.

Når det gjelder målsettingen med å studere myndiggjøring og integrasjon av kunnskap har både pasienter og helsepersonell gitt oss innblikk i at sårjournalen har vært til stor hjelp.

Planene for prosjektet i 2012 er å ferdigstille datainnsamling fra brukerne. Deretter vil vi analysere bruken både fra et pasientståsted med fokus på myndiggjøring og autonomi, og fra helsepersonells ståsted med fokus på hvordan kunnskap og behandlingsmetoder eventuelt synkroniseres når det legges til rette for mer samhandling mellom ulike grupper av helsepersonell.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Ekeland Anne G, Skipenes Eva, Nyheim Beate, Christiansen Ellen K

Making a web based ulcer record work by aligning architecture, legislation and users - a formative evaluation study.

Stud Health Technol Inform 2011;169():417-21.

PMID: 21893784

eRehab

Prosjektansvarlig: **Silje Camilla Wangberg** (silje.wangberg@korusnord.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin (HST).

Likemannsstøtte over nett: www.ikkegideg.no

Pasienter ved Skibotnssenteret får tilbud om å holde kontakten med hverandre over Internett når de reiser hjem.

Skibotnssenteret og Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin har samarbeidet om å lage nettstedet www.ikkegideg.no. Her kan tidligere pasienter ved senteret holde kontakten med hverandre og med fysioterapeut, lese artikler, og få hjelp til å planlegge og registrere sin fysiske aktivitet.

Doktorgradsstipendiat Konstantinos Antypas følger opp brukerne av nettstedet for å se om dette kan være til hjelp for å opprettholde fysisk aktivitet etter rehabiliteringsoppholdet.

De første forskningsresultatene fra prosjektet ventes å foreligge våren 2013.

Tvungent psykisk helsevern uten døgnopphold

Prosjektansvarlig: **Georg Høyer** (georg.hoyer@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Tvungent psykisk helsevern uten døgnopphold

Tvungent psykisk helsevern uten døgnopphold (TUD) vil si at pasienter har et juridisk vedtak om å opprettholde kontakten med psykisk helsevern uten at de er innlagt til institusjonsbehandling. Denne tvangsformen brukes i økende grad både i Norge og internasjonalt. Samtidig er kunnskapen om hvorledes ordningen fungerer mangelfull og det er til nå ikke publisert norske studier om TUD.

Lovgivningen innenfor psykisk helsevern har siden 1961 åpnet for å utøve tvang overfor pasienter som bor hjemme og som ikke møter til avtaler, eller som ikke følger et avtalt behandlingsopplegg. Dette gjør Norge til et av de første landene i verden som tok i bruk en slik ordning. TUD ble opprettholdt og noe utvidet da den nye psykisk helsevernloven ble vedtatt i 1999. Intensjonen med TUD er at det skal være et bedre alternativ for pasienten og et mindre restriktivt tvangsregime sammenlignet med innleggelse i institusjon. I klinisk sammenheng er inntrykket at målgruppen for TUD i hovedsak er pasienter som ikke ønsker å opprettholde medikamentell behandling etter utskrivning.

For å fatte vedtak om TUD må de samme vilkår være oppfylt som ved tvangsinnleggelse i institusjon. Dette innebærer at pasienten må ha en alvorlig sinnslidelse, samtidig som det enten må være fare for at pasienten vil bli sykere eller representerer en fare for seg selv eller andre dersom vedkommende ikke får behandling. TUD er en forutsetning for å kunne treffe vedtak om tvangsmedisinering dersom pasienten ikke vil motta medisiner frivillig. Bruk av fysisk/konkret tvang kan ikke gjennomføres i pasientens hjem. Dersom pasienten fysisk motsetter seg behandlingen eller ikke møter til avtaler, kan vedkommende hentes mot sin vilje og bringes til institusjon.

Prosjektet består av to deler, en registerstudie som inkluderer alle pasienter med vedtak om TUD truffet ved Universitetssykehuset i Nord Norge fra 1. jan. 2008 – 31. des. 2012. Registreringen omfatter omfang, varighet, vedtaksprosedyrer, anker og tentativt innhold i behandlingen. Hensikten med denne delen er å få en oversikt over omfang og bruk av helsetjenester tre år før vedtak om TUD og tre år etter at vedtak om TUD ble fattet.

Den andre delen er en intervjustudie med ti pasienter som er underlagt TUD. For hver pasient intervjues også den som er faglig ansvarlig for vedtaket. Intervjuene med pasienter fokuserer på hvordan det oppleves å være på TUD, hvilke erfaringer pasienten har og hvilken innvirkning ordningen har i det daglige liv. Intervjuene med vedtaksansvarlig fokuserer på hvordan de begrunner vedtak om TUD, inkluderer pasienten i behandlingen og hvordan TUD gjennomføres.

Prosjektperioden startet i februar 2011, og har en varighet på tre år. Innsamling av data i registerstudien er påbegynt og planlegges ferdig februar 2013. Intervju med pasienter og vedtaksansvarlig er i gang og planlegges ferdig mars 2012. Inntrykket så langt er at både pasienter og vedtaksansvarlig har berikende synspunkter og kunnskaper som kan bedre ordningen rundt pasienter som mottar denne behandlingen. Det planlegges at første artikkel basert på intervjustudien skal være klar for publisering ved årsskifte.

Nevrokognitive og neurofysiologiske karakteristika ved ADHD hos voksne.

Prosjektansvarlig: **Anne-Kristin Solbakk** (Anne-Kristin.Solbakk@oslo-universitetssykehus.no), Helgelandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Neurofysiologi og atferd hos voksne med ADHD

ADHD er en vanlig utviklingsforstyrrelse som ofte vedvarer inn i voksen alder. ADHD kjennetegnes ved konsentrasjonsvansker, hyperaktivitet og impulsivitet. Studiens mål er å identifisere nevrokognitive karakteristika ved ADHD hos voksne, og belyse hvordan elektrofysiologisk og kognitiv undersøkelse av oppmerksomhetskontroll kan gi bedre diagnostikk

Empiriske studier har vist at ADHD er en sammensatt tilstand. Forskning har fokusert på kartlegging av det neurobiologiske grunnlaget for ADHD. Det er fremdeles begrenset empirisk fundert kunnskap om voksne med ADHD hva angår symptomuttrykk og nevrokognitiv funksjon (Balint, 2008). Hvilke demografiske, nevrokognitive og/eller neurobiologiske faktorer som modererer symptomene er uavklart.

Prosjektet vil bidra til økt kunnskap om nevrokognitive så vel som atferdsmessige kjennetegn ved ADHD hos voksne. Uoppmerksomhet og impulsivitet hos voksne med ADHD antas å være relatert til forstyrrelser i hjernens hemming av irrelevante stimuli.

Oppmerksomhetsvansker og impulsivitet blir sjelden studert fra mange metodologiske innfallsvinkler. I studien gjøres en bredspektret funksjonskartlegging som inkluderer detaljert undersøkelse av oppmerksomhetskontroll; fra elektrofysiologiske responser i hjernen til observerbar atferd. Prosjektet forventes å gi ny kunnskap som bidrar til økt teoretisk forståelse av det nevrokognitive grunnlaget for voksnes ADHD og til bedret diagnostikk. Et videre mål er mer individualisert behandling og rådgivning.

Prosjektet inkluderer 68 voksne pasienter og friske kontrollpersoner. Datainnsamling gjennomføres ved Helgelandssykehuset. Prosjektet er en selvstendig norsk studie, men inngår i et større internasjonalt samarbeid. Veiledning og faglig rådgivning mottas fra Oslo Universitetssykehus, Universitetet i Oslo, Brain and Trauma Foundation, Sveits og Helen Wills Neuroscience Institute, UC Berkeley, USA.

Prosjektet er fra 2011 tildelt midler for et 3-årig PhD studium for Arntsberg Grane. Prosjektgruppe ble etablert og inkluderer prosjektleder, PhD kandidat, forskningsassistent, veilederteam og rådgivere fra internasjonalt anerkjente fagmiljø. Ved utgangen av 2011 hadde prosjektgruppen samlet data på 67 deltagere, som har inkludert to-dagers utredning med klinisk intervju, spørreskjema, nevrofysiologisk- og nevropsykologisk undersøkelse. Statistiske analyser av nevropsykologiske data er gjennomført med tanke på artikkel hvor Grane er førsteforfatter. Abstract er forberedt til paper/poster presentasjon på internasjonalt møte: International Neuropsychological Society; "The Changing Brain" i Oslo. Arntsberg Grane er medforfatter på artikkelen "Discriminating between ADHD adults and controls using independent ERP components and support vector machine: a validation study" som ble publisert i 2011.

Arntsberg Grane har i 2011 fulgt forskningsseminaret ved Center for the study of human cognition, UiO, og gjennomført kurs i PhD programmet tilsvarende 11 studiepoeng. Studien har vært formidlet muntlig og skriftlig i PhD programmet. I tillegg er studien formidlet på folkemøter, fagmøter og workshops med våre samarbeidspartnere. Disse har funnet sted ved Helgelandssykehuset, ADHD Norge, St. Olavs hospital/NTNU og Oslo Universitetssykehus-Rikshospitalet.

Prosjektgruppen vurderer at prosjektet har hatt tilfredsstillende fremgang hva angår datainnsamling, statistisk bearbeiding av data og formidling, inkludert internasjonal publisering. Milepælsplanen er evaluert og justert i forhold til fremdrift, og inkluderer videre plan for gjennomføring av PhD programmet, formidling på internasjonale kongresser og andre fagfora, i regional TV og ved DPS' ene i regionen, samt planer for publisering av de øvrige artiklene som skal inngå i Arntsberg Granes doktoravhandling.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Mueller Andreas, Candrian Gian, Grane Venke Arntsberg, Kropotov Juri D, Ponomarev Valery A, Baschera Gian-Marco

Discriminating between ADHD adults and controls using independent ERP components and a support vector machine: a validation study.

Nonlinear Biomed Phys 2011;5():5. Epub 2011 jul 19

PMID: 21771289

Akuttpsykiatri i Barentsregionen

Prosjektansvarlig: **Grigory Rezvy** (grigory.rezvy@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Akuttpsykiatri i Barentsregionen

Internasjonale komparative studier i akuttpsykiatri mellom Arkangelsk fylke i Nordvest Russland og Nord Norge med sikte på å beskrive likheter og forskjeller både når det gjelder pasienter og tjenester.

Hovedmålet er å skaffe mer systematisk kunnskap om det akuttpsykiatriske tilbud og den akuttpsykiatriske pasientpopulasjonen i Arkhangelsk fylke sammenlignet med data fra Multisenterstudie av akuttpsykiatri (Ruud, Gråwe og Hatling, 2006) i Norge.

Man fortsetter med dataanalyse. Det er planlagt, drøftet og startet skriving av flere publikasjoner til internasjonale tidsskrifter. Artikkene vil inneholde komparative analyser av følgende aktuelle problemstillinger:

- Akuttpsykiatriske innleggelser i Norge og Russland: innleggelsesrater, veier til innleggelse, terskel for innleggelse, henvisningsinstanser, oversikt over pasientgrupper med bakgrunnsinformasjon om pasientene, etnisitet, diagnoser og funksjonsnivå;
- Hva skjer under oppholdet: utredning (rutiner, prosedyrer, omfang), behandlingstiltak;
- Bruk av tvang og generell takling av aggresjon/ vold under oppholdet;
- Medikamentell behandling på akuttavdelingene (oversikt over gjennomført behandling før innleggelse, under opphold og ved utskriving);
- Samarbeid mellom forskjellige tjenestenivå, akuttavdelingene og andre aktuelle instanser (politi, familie, sosiale tjenester, verge osv): regler, rutiner, praktisering;
- Effekten av oppholdet for ulike grupper av pasienter ved de akuttpsykiatriske avdelingene (endring i symptom - og funksjonsnivå (GAF), HONOS ved innleggelse/ utskriving);
- Oppfølgingsstrategi og tiltak etter akuttinnleggelse for ulike pasientgrupper
- Behandlingseffekt over tid: hvordan helsetjenestesvariabler påvirker pasientens tilstand og behandlingsforløp i de utvalgte diagnosegrupper.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Sørli Tore, Rezvy Grigory, Høifødt Tordis Sørensen, Jashkovich Vera, Proselkova Elena
Collaboration in psychiatry between Archangelsk and Northern Norway.

Tidsskr Nor Laegeforen 2011 Aug;131(16):1568-70.

PMID: 21866200

Intervensjonsstudie av effekten av kriseorientert konsultasjon ved fødselsangst og keisersnittønske

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

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Intervensjonsstudie av effekten av kriseorientert konsultasjon ved fødselsangst

Antall kvinner som blir forløst med keisersnitt øker og en viktig grunn er kvinner med fødselsangst som ber om planlagt keisersnitt. Tall fra Norge, Danmark og Storbritannia viser at 7-9% av alle keisersnitt blir utført uten en medisinsk indikasjon. Studier har vist at intervensjoner kan ha gunstig effekt og redusere antall keisersnitt.

Flere studier har vist at generell angst, depresjon, traumatiske fødselsopplevelser, mistillit til helsepersonell og overgrep ligger bak et ønske om å forløses med keisersnitt. Studier har vist at intervensjoner ved kan ha gunstig effekt og redusere antall keisersnitt. Denne studien vil undersøke effekten av og tilfredsheten med en kriseorientert intervensjon utviklet ved UNN. Intervensjonen tilbys gravide med fødselsangst som har et uttrykt ønske om å føde ved planlagt keisersnitt. Metode: Randomisert kontrollert studie. Den kriseorienterte intervensjonen vektlegger god kontakt og tillit, kartlegging av nåtidlig og tidligere psykisk helse. Den påbegynner en bearbeidelse av underliggende problemer som ligger til grunn for fødselsangsten. Intervensjonen blir sammenlignet med vanlig konsultasjon hos lege ved fødepoliklinikken. Deltakerne vil før første konsultasjon besvare følgende instrumenter; Edinburgh Post Natal Depression scale (EPDS), Wijma Expectancy Delivery Questionnaire (W-EDQ versjon A) samt Impact of Event scale (IES). Tre måneder etter fødsel blir de samme spørsmålene gjentatt og i tillegg tilfredsheten med behandlingstilbudet ved Working Alliance Inventory (WAI) og fødselsopplevelsen ved Wijma Experience Delivery Questionnaire (W-EDQ versjon B). Materiale: Norsktalende gravide henvist til fødepoliklinikken med ønske om keisersnitt uten medisinsk indikasjon. For å påvise en klinisk signifikant statistisk effekt av eksperiment intervensjonen der antall som endrer sitt keisersnittønske er 85 % mot 50 % i kontrollgruppen inngår det 32 gravide i hver gruppe. Resultater: Teste om den nye konsultasjonsmetoden er mer effektiv enn konvensjonell behandling. Primære effektmål er endring i ønske om fødemåte og endelig fødselsutfall. Sekundære effekter er angst, depresjon, stress og mestring samt grad av tilfredshet med egen beslutning om fødemåte og behandlingstilfredshet. Fremdrift: Flere problemer oppsto under gjennomføringen av studien som medførte at inkluderingen av deltakere ble avsluttet før den var fullført. Forskergruppen kom i et etisk dilemma. Ledelsen ved kvinneklinikken mottok to skriftlige klager på studien. Klagen omhandlet at deltakerne var misfornøyd med det konvensjonelle tilbudet hos lege de var blitt randomisert til. I tillegg var det flere av de som var randomisert til konsultasjon hos lege som trakk seg fra studien etter den første konsultasjonen. Legen som gav det konvensjonelle tilbudet ved fødepoliklinikken henviste

noen kvinner videre til intervensjon hos jordmor. Etter hvert som studien pågikk ble vi kjent med at henvisende lege eller jordmor i primærhelsetjenesten informerte om studien på en slik måte at flere takket nei til å delta, med begrunnelse i at randomiseringen kunne innebære at de ikke fikk tilbudet om intervensjon hos jordmor. Andre lot være å oppgi et keisersnittønske i henvisningen. Dette fremkom da kvinnene ble henvist til psykisk helseteam av andre grunner enn keisersnittønske som resulterte i at flere kvinner med ønske om keisersnitt ble behandlet utenfor studien. Randomisering til det konvensjonelle tilbudet var ikke lengre mulig å gjennomføre. Det kan tolkes som at intervensjonen var blitt det tilbudet som var mest effektiv og ønskelig og er i dag innført som det behandlingstilbudet som gis til kvinner med keisersnittønske ved UNN. Denne utviklingen medførte at forskergruppa har videreutviklet den kriseorienterte intervensjonen med nye forskningsprosjekter. En artikkel med fokus på betydningen av fødselshjelpernes holdninger i forhold til et keisersnittønske er publisert. Videre er det fokusert på noen bakenforliggende årsaker til et keisersnittønske, som for eksempel hvilke konsekvenser en tidligere voldtekt kan ha for den første fødselen. En artikkel er publisert i BJOG. Videre er det sendt inn en ny artikkel til vurdering i et internasjonalt tidsskrift som sammenligner fødselsforløpet og utfallet for den første fødselen hos kvinner utsatt for seksuelle overgrep som barn i forhold til de som har vært utsatt for voldtekt som voksen.

Prosjekt tidlig intervensjon 2000

Prosjektansvarlig: **John A. Rønning** (john.ronning@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Kan økt foreldre kunnskap bedre premature barns utvikling?

Elleve timer med opplæring av foreldre med prematurbarn til å forstå og tolke det nyfødte barnets kroppslige signaler, fører til økt intelligens samt færre atferdsproblemer hos barnet ved fem år

Ca. 40 % av premature barn har forsinket utvikling 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 fortolke 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 tidlig fødte spedbarns signaler en time hver dag i 7 dager før utskrivning, og ved fire hjemmebesøk de tre første levemåneder. Disse barna og deres familiers utvikling ble sammenlignet med en kontrollgruppe tidlig fødte (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.

Funn så langt: Før randomisering fant vi at premature var mindre aktiverte, og at mødre hadde lavere trygghet i morsrollen enn mødre med barn født til termin. Foreldre i intervensjonsgruppen var mer følsomme for de premature barnas regulerings-kompetanse 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. Ved et år var det særlig barna som i utgangspunktet viste lav reguleringskompetanse som hadde profitert. 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 og tre år, men tendensene gikk i intervensjonsgruppas favør. Ved fem års alder viser imidlertid intervensjonsgruppen klart bedre kognitiv utvikling og atferdsmessige, emosjonelle og sosiale funksjoner enn kontrollgruppa av premature.

Skolealderen gir ekstra utfordringer, og det blir derfor ytterst viktig å følge opp disse barna ved å undersøke om barna i intervensjons-gruppen og deres foreldre fortsatt profiterer på intervensjonen de fikk like etter fødsel. I september 2011 var alle barna og deres familie utredet når barna var 7- og 9-år. To dr.gradskandidater er klare til å analysere og publisere disse data, dersom de blir finansiert. Deltagelsen har vært over 90% ved alle

undersøkelsestidspunkt. Vi starter i 2012 utredningen av 12-åringene og deres familie. Til nå har en nevropsykolog og to barneleger tatt sine dr.grader på data fra prosjektet og 6 psykologistudenter har brukt data i sine hovedoppgaver.

Prosjektet er internasjonalt vurdert blant de fem beste i sitt slag, og ingen har fulgt opp barn og deres familie som har mottatt tidlig intervensjon like lenge. Norges Forskningsråd's internasjonale ekspertpanel gav prosjektet karakteren "very good" høsten 2011.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Solveig Marianne Nordhov

A RCT on the impact of early intervention on parental child-rearing attitudes and cognitive, motor and beh

Disputert: September 2011

Hovedveileder: Per Ivar Kaaresen

Brukermedvirkning i akuttpsykiatrisk sengepost i spesialisthelsetjenesten

Prosjektansvarlig: **AG Talseth** (anne.g.talseth@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Brukermedvirkning i akuttpsykiatrisk sengepost.

- Pasienter i akuttpsykiatriske sengeposter og pårørende etterspør: mer informasjon om psykiske lidelser og behandling, mindre bruk av tvang, og mer avklaring av brukermedvirkning i behandling.

- Brukererfaringer er nødvendig kunnskap for å utvikle det akuttpsykiatriske helsetilbudet.

Brukerperspektiv og brukermedvirkning er nasjonalt satsingsområde og kvalitetsmål for de psykiske helsetjenestene. Helse Nord HF har videreført satsingen, og ønsker forskning basert på brukererfaringer. Brukermedvirkning bygger på respekten for det enkelte menneske, det er en rettighet og et verktøy for å ivareta den enkelte persons behov for psykisk helsehjelp.

De fleste personer som blir akutt psykisk syk får behandling i akuttpsykiatriske sengeposter. Denne studien undersøker brukernes erfaring med å bli psykisk syk og deres erfaring med behandlingstilbudet. Pasienter og pårørende har kunnskap og innsikt i hvordan det er å være syk, trenge hjelp og få hjelp. Formålet med denne studien er å beskrive hva det er for den enkelte pasient og pårørende å være bruker i akuttpsykiatrisk sengepost, i den hensikt å utvikle kunnskap om brukermedvirkning og styrke handlingskompetansen i den spesialiserte psykiske helsetjenesten.

12 pasienter innlagt ved akuttpsykiatriske sengeposter ved to sykehus i Nord - Norge, og ti pårørende er intervjuet. Pasientene ble intervjuet om hvordan de erfarte å bli syk, og hvordan de erfarte pleie - og behandlingstilbudet relatert til egne plager og situasjon. Pårørende ble intervjuet om erfaringer med å være pårørende i en akutt situasjon, om involvering i behandlingen, og hvordan de imøtekommes av helsepersonell. Pasienter og pårørende bestemte selv hva de fortalte om, innenfor studiens fokus og ramme.

Prosjektet startet 2008, og avsluttes 2012. Datamaterialet analyseres av forsker i samarbeid med veiledere. Tre studier produseres. Datamaterialet gir berikende og viktig kunnskap om:

- Å gå inn i psykose, pasienterfaringer.
- Å bli møtt og ivaretatt av helsepersonell i en akutt psykisk krise.
- Å være tilknyttet, og avskåret fra kontakt. Pårørendes erfaring med å være pårørende når en i familien blir akutt psykisk syk.

Resultatene gir kunnskap og forståelse om brukerperspektiv og medvirkning, og viser potensialer for videre utvikling av akuttpsykiatriske tjenester. Resultatene fra studien publiseres i vitenskapelige artikler og er under produksjon.

Å leve med stemmer og lydar

Prosjektansvarlig: **AG 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 i dagleg livet.

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 13% av folkesetnaden har høyrte stemmer/lydar som dei er åleine om å erfare. Berre ein tredjedel av desse har vanskar i kvardagen på grunn av stemmene/lydane og 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 å høyre stemmer/lydar. Brukarorganisasjonar og nyare forskning framhevar at stemmehøyvinga kan vera meiningsfylt og at den ikkje utan vidare må fjernast medikamentelt for at livet til den som er plaga av stemmer skal bli betre. 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 i dagleglivet, frå ståstaden til den som sjølv erfarer det og deira næraste. Me har gjort intervju med personar som har fleire års erfaring med å høyre stemmer/lydar og som har motteke behandling for psykose. Vidare har me gjort intervju med nærstående.

Undersøkinga vert gjennomført som eit doktorgradsprosjekt og resultatane vil vera klare i laupet av året.

Studier av bedring ved spiseforstyrrelser i et helsepsykologisk perspektiv

Prosjektansvarlig: **Rosenvinge J.** (jan.rosenvinge@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 perfektjonisme 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 har deltatt 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 perfektjonisme

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 vedvarende personlighetstrekk, inngrodde tenkemåter eller måter å takle følelser. I den grad dysfunksjonell perfektjonisme er til stede hos pasienter med spiseforstyrrelser, og i den grad slik perfektjonisme kan knyttes til slike vedvarende fenomener, kan det bidra til å belyse både hvorfor tilfriskning tar tid, men også til hvordan denne tiden kan kortes ned ved adekvate terapeutiske tiltak.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Pettersen Gunn, Rosenvinge Jan H, Wynn Rolf

Eating disorders and psychoeducation--patients' experiences of healing processes.

Scand J Caring Sci 2011 Mar;25(1):12-8.

PMID: 20409067

Mental health problems among paediatric out-patients in a university clinic in Northern Norway

Prosjektansvarlig: **J.A. Rønning** (john.ronning@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Følelsemessige problemer hos pediatriske pasienter

Ca. 30% av barn som oppsøker barnepoliklinikker har følelsemessige problemer, og få oppdages. Barneavdelingen UNN har gjennomført et prosjekt for å avdekke forekomst av slike helseproblemer, og således øke barnemedisinens oppmerksomhet til å oppdage og forebygge følelsemessige problemer.

Psykososiale helseproblemer hos pediatriske poliklinikkpasienter

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, 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 2011 hadde 724 blitt forespurt om deltagelse og 387 hadde returnert spørreskjemaene (53%). Av disse har ca 50% besvart det databaserte intervjuet. 95 % av legene har besvart skjema som spør om barnet har følelsesmessige problemer.

Prosjektet ble beskåret med rundt 50 % av søkte driftsmidler for 2011, og prosjektet hadde driftsmidler til og med juli 2011. Fra dette tidspunkt og frem til slutt har prosjektet blitt koordinert av forskningssykepleier i annet prosjekt. Innsamlingen av data vil være ferdig i løpet av februar 2012, og analyser av foreliggende data vil ta til høsten 2012.

Prosjektet representerer et viktig bidrag i å inkludere psykososiale perspektiver og forståelse i barnemedisinsk virksomhet. Slik sett bygger det en bro mellom pediatri, barnpsykologi og barne- og ungdomspsykiatri, og bidrar dermed i realiseringen av Barne- og Ungdomsklinikken ved Universitetssykehuset i Nord-Norge.

Problemer med å få stor nok deltagelse for å sikre representativitet kaller på diskusjon om bruk av insentiver i forskning på kliniske populasjoner.

Cognitive and emotional processing of social stimuli in children and youth with autism spectrum disorder

Prosjektansvarlig: **M.A. Flaten** (magne.flaten@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Prosessering av sosiale stimuli hos barn og unge med autismspekteret.

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 øyeblikket. Øyeblikket 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. I det første studiet i prosjektet fikk en gruppe barn og unge med autismspekteret, og en kontrollgruppe med friske barn, se bilder av ansikter og andre objekter på en pc-skjerm samtidig som en målte fryktreaksjoner ved hjelp av støkkerefleksjonen. Bildene av ansiktene varierte med tanke på ansiktsuttrykk og vinkel. Foreløpige resultater peker i retning av at barn og unge med autisme ikke reagerer med forhøyet støkkerefleks til bilder av ansikter i forhold til kontrollgruppen. De ser heller ikke ut til å ha forhøyet støkkerefleksrespons til bilder av negative ansiktsuttrykk i forhold til bilder av positive uttrykk. En foreløpig tolkning av data kan være at barn og unge med autisme ikke finner noe nyttig informasjonen i ansiktsuttrykkene. Foreløpige resultater fra en pilotstudie med friske frivillige med varierende grad av autistiske trekk ser også ut til å peke i samme retning.

CBT og elektronisk pasientkommunikasjon ved langvarig angst og depresjon

Prosjektansvarlig: **R. Wynn** (rolf.wynn@gmail.com), 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. Kan mestring av sosial angst og prestasjonsangst læres på skolen i stedet for i klinikken?

13 % av Norges befolkning rammes av sosial angst, den hyppigste av alle angstlidelser, med minst spontan bedring. Langvarig angst kan være vanskelig å behandle og medfører ofte sosial isolasjon, depresjon og arbeidsuførhet. Kognitive terapeuter har utviklet effektive metoder for angstmestring, der både endring av tankesett samt trening på normale sosiale arenaer er vesentlig.

Dette er bakgrunnen for forskningsprosjektet til psykolog Hildegard Löhr ved Voksenpsykiatrisk poliklinikk, Psykiatrisk Senter UNN Tromsø. Hun utviklet og evaluerte et opplegg for psykososial arbeidstrening med mulighet for intensiv mestringstrening mot angst på "normale" sosiale arenaer.

Et grunnleggende datakurs på en vanlig dataskole ble valgt som treningsarena, da det kan trigge både prestasjonsangst og sosial angst. Dessuten krever det moderne arbeidslivet grunnleggende datakunnskaper, noe ikke alle voksne har. En dataskole i Tromsø tente på ideen, og sammen utviklet man kurset "Angstmestring med dataopplæring". NAV Tromsø godkjente tiltaket og dekket kurskostnader for deltakerne. Forskningsdelen er finansiert 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 varte i 11 uker, med 4 skoledager per uke á 3,5t. Datalærer var spesialpedagog og skreddersydde dataoppgaver etter den enkeltes forkunnskap. Kurset ga derfor ikke formell datakompetanse, og avsluttende prøve var frivillig. Integret i datakurset underviste psykologen om angstmestring på skolen 25 % av kurstiden (3 t/uke), med datalærer til stede, slik at hun fikk samme kunnskap og kunne støtte elevene i å trene angstmestring i skoletiden forøvrig. Undervisning i angstmestring omfattet bl.a. følelses- og stressregulering, selvaksept og samspill.

I 2009 og 2010 ble det gjennomført 5 kurs med 40 personer rekruttert fra helsetjenesten og NAV i Tromsø. Nesten alle hadde mislykkede atferdsforsøk bak seg og mange var uføretrygdet. Flere unge hadde ikke fullført videregående skole pga. psykiske plager. Alle deltakere hadde en form for sosial angst, flere hadde fått angst og depresjon etter somatisk sykdom.

Resultater fra gjennomføring og evaluering av kurset analyseres nå. Foreløpige resultater tyder på at de fleste som hadde gjennomført kurset opplevde mindre angst i skolesituasjonen. Brukererfaringer tyder på at tiltaket kan redusere angst og øke selvaksept og selvfølelse. De som fullførte kurset sa at de hadde nytte av det, 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 konstruktivt og støttende da psykologisk undervisning ga en felles forståelse om angst og mestring. Flertallet følte behov for mer mestringstrening med adekvat støtte enn 11 uker. Noen følte seg imidlertid tilstrekkelig rustet til å fortsette med mestringstrening på egen hånd på andre yrkesretta tiltak.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Löhr Hildegard D, Rosenvinge Jan H, Wynn Rolf

Integrating psychoeducation in a basic computer skills course for people suffering from social anxiety: participants' experiences.

J Multidiscip Healthc 2011;4():311-9. Epub 2011 aug 11

PMID: 21966225

Betydning av depresjon og unnvikende mestring hos kvinner og menn med koronar hjertesykdom - kartlegging og intervensjon.

Prosjektansvarlig: **S. Bergvik** (svein.hugo.bergvik@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Pleier-pasientkommunikasjon ved en hjerteklinikk (se prosjekt PFP981-10)

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.

Søvn, døgnrytmer og helse i en sub-arktisk befolkning

Prosjektansvarlig: **T. Bratlid** (trond.bratlid@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Søvn, døgnrytmer og helse i en sub-arktisk befolkning

I Tromsø er det store variasjoner i dagslysmengde gjennom året Dette kan ha betydning for døgnrytmeregulering og helse i befolkningen.

Forstyrrelser i døgnrytmer og søvn kan virke inn på kroppslig og psykisk helse. Døgnrytmen styres av biologiske klokke/klokkegener i hjernen og lyspåvirkning spesielt om morgenen, men også vaner, måltider og livsstil kan påvirke denne rytmen, og avgjør om vi f.eks er morgen- eller kveldsmennesker.

Tidligere forskningsstudier fra utlandet har vist at ca 60 % av døgnrytmene våre er genetisk bestemt.

På grunn av de store variasjonene i dagslysmengde gjennom året- fra 2 mndr mørketid om vinteren til 2 mndr midnattsol om sommeren, har vi i Tromsø 6 undersøkelsen brukt et internasjonalt spørreskjema for å undersøke døgnrytme og søvnvaner.

Nærmere 9000 personer svarte på vårt spørreskjema i den tiden Tromsø 6 undersøkelsen varte, dvs fra oktober 2007 til desember 2008.

Alle personene deltok bare en gang i undersøkelsen og svarte også på en rekke andre spørreskjemaer vedr helse, livsstil, kosthold, røyking og alkohol etc. I vårt forskningmateriale har vi derfor opplysninger fra forskjellige deltakere fra alle årstider.

Det vil gjøre oss i stand til å studere søvnmønster og døgnrytmer som ble rapportert på alle årstider

og gi oss opplysninger om disse varier i de forskjellige årstidene, som mange kanskje ville forvente.

Ved sammenligning av svar på vårt spørreskjema med helsedata i hovedundersøkelsen undersøker vi også nå om det er noen sammenheng mellom døgnrytmemønster og helseplager, også på de forskjellige årstider.

Doktorgradsstipendiat og psykiater May Trude Johnsen ble ansatt i forskningsprosjektet i september 2009.

Vi har skrevet to artikler fra prosjektet som nå er inne til vurdering i internasjonale tidsskrifter, men altså ennå ikke publisert. Den tredje artikkelen vil bli innsendt med det første og vi sikter på at hun vil kunne disputere over sommeren.

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).

Oppmerksomhetsstrening for medisin og psykologistudenter

Studier har dokumentert høye nivåer av psykiske plager blant helsepersonell, medisin og psykologistudenter. Denne studien undersøker om en stressforebyggende intervensjon tidlig i studiet kan forebygge utbrenthet, stress og psykiske plager og øke livskvalitet og hjelperevner blant kommende leger og psykologer.

Relasjonen mellom helsepersonale og pasient er avgjørende for behandlingsutfall, og avhenger av helsepersonell som er i stand til å håndtere hjelpeprofesjonenes påkjenninger og være fullt ut tilstede med pasientene for å se, forstå og kommunisere godt med dem. Flere studier har dokumentert høye nivåer av stress, psykiske plager og lav livskvalitet hos medisin- og psykologistudenter og hos helsepersonell. Når legen/psykologen sliter med stress og psykisk besvær, går det ut over kvaliteten på tjenesten og det øker sykefraværet hos yrkesgruppene. Målet med prosjektet er å undersøke effekter av metoden Mindfulness Basert Stress Håndtering (MBSR) på utfallsparemetre som måler mentale tegn på stress og utbrenthet, subjektivt velvære, empati og mindfulness blandt psykologi- og medisinstudenter ved universitet i Tromsø (N=135) og Oslo (N=190). Intervensjonsgruppen vil motta et 7-ukers MBSR-program samt oppfølgingssesjoner gjennom hele studietiden. Kontrollgruppen fortsetter studiet som vanlig. Data vil samles inntil 3 år etter avlagt eksamen. I tillegg til psykometriske spørreskjemaer inndras kvalitative intervjuer som utfallsmål.

Med den forventede effekt vil studien være viktig både i forhold til studenters, legers og psykologers helse, og kvaliteten på den helsehjelp disse kan tilby kommende pasienter. Den første artikkelen i dette prosjektet er utarbeidet som et felles prosjekt med Kunnskapscenteret og databasen som erinnsamlet der, og artikkelen er i 2012 innsendt til Annals of Behavioral Medicine for vurdering. Artikkel 2 i prosjektet om moderator- og mediatorvariabler ble påbegynt i 2011 og planlegges innsendt i inneværende år.

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).

En norsk validering av The Diagnostic Interview for Psychosis (DIP):

Sammendrag av oppnådde resultater

Norsk validering av Diagnostic interview for psychosis (DIP)

Målet å få en innholdsvalidert norsk oversettelse av DIP er oppnådd i 2011. Prof Jablensky har formelt godkjent den norske oversettelsen.

Hovedmålet å slutføre datainnsamling for reliabilitets og begrepsvalidering i 2011 er nesten oppnådd. Femtifem pasienter innlagt ved psykiatriske avdelinger i Helse Nord er blitt intervjuet ved utgangen av 2011. 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. Hittil er 20 pasienter reintervjuet. Målet er 25.

Foreløpige resultater indikerer god inter-rater reliabilitet og test-retest reliabilitet. Endelige resultater vil foreligge i 2012. Foreløpige resultater er publisert i to hovedoppgaver (masteroppgaver i psykologi). Disse er forarbeidet til artikler som planlegges utskrevet i 2012.

Samarbeidsmøter er blitt avviklet med Universitetet i Verona, Italia.

Konsekvenser for helsetjenesten

DIP er tatt i bruk som diagnostiske hjelpemiddel i psykiatriske avdelinger i UNN. Prosjektledelsen er i ferd med å bli godkjent som "trainers" i DIP og vil da kunne stå for formell sertifisering av intervjuere.

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).

Smertefølsomhet hos ungdom med kroniske smerter

I hvilken grad ungdom med kroniske magesmerter, Irritabel tarm syndrom, har økt smertefølsomhet er i liten grad kartlagt. Betydningen av andre somatiske og psykiske plager i denne sammenheng er også i utilstrekkelig omfang kjent

Økt smertefølsomhet er beskrevet blant pasienter med Irritabel tarm syndrom (IBS/Irritable Bowel Syndrome), men hovedsakelig av et selektert utvalg voksne pasienter og kontrollgrupper. I hvilken grad andre kroniske smerter og psykiske plager påvirker smertefølsomheten blant individer med IBS er i utilstrekkelig omfang kartlagt. Undersøkelser av smertefølsomhet blant ungdom med IBS mangler.

Formål: Kartlegge forekomst IBS og komorbide helseplager blant ungdom i Tromsø undersøkelsen (Fit Futures 2010/11). Kartlegge målt smertefølsomhet hos ungdom med og uten IBS symptomer. Beskrive sammenhengen mellom smertefølsomhet og IBS, samt korrigere resultatene for kjønnsforskjeller og økt forekomst komorbide helseplager(andre kroniske smerter og psykiske symptomer)

Hypotese:

Kronisk smerte, inkludert IBS, er assosiert med økt komorbide psykiske plager og økt smertefølsomhet. Økt smertefølsomhet er en viktig faktor som bidrar til utvikling av kroniske smerter, og p+sekundære psykiske plager.

Prosjekt status:

Undersøkelsene ble fullført juni 2011. 1038 elever fra videregående skole deltok og har gjennomført smertefølsomhets undersøkelser. Smertefølsomhet er undersøkt med smerteterskel, toleranse og intensitet for varme og trykk, samt smerte toleranse og smerte intensitet for kulde. Undersøkelser er gjennomført på u-arm, skulder, legg og mage.

Re-test av mer enn 200 elever ble gjennomført i siste del av undersøkelsen for å undersøke stabilitet i metodikken.

Data fra spørreundersøkelsen og smertefølsomhets målinger legges inn i Tromsø Undersøkelsens database (EUTRO) etter rensing. Data forventes tilgjengelig for analyse januar 2012. 1-2 manuskript forventes ferdigstilt for publikasjon i løpet av 2012

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** (knut.sorgaard@nordlandssykehuset.no),
Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Varighet av ubehandlet psykose (VUP) og behandlingsveier i Nordland.

Pasienter med psykoselidelser har ofte en lang varighet av ubehandlet psykose (VUP), typisk mellom 1-2 år. Årsakene til dette kan være flere. I denne 3-årige studien skal man undersøke tre potensielle kilder til forsinkelse i behandlinglinjen for pasientgruppen; 1) Pasient- eller sykdomsrelaterte forsinkelser, 2) Forsinkelse i henvisning fra primærhelsetjenesten og 3) Forsinkelser i spesialisthelsetjenesten. Studien gjennomføres i tidsrommet 2010 - 2013 ved Nordlandssykehuset HF, Bodø.

Internasjonale studier har vist at lengre varighet av ubehandlet psykose (VUP) fører til dårligere utsikt til bedring når det gjelder symptomer, livskvalitet og sosial fungering. En større forståelse av årsakene til VUP er nødvendig for å bedre prognosen og livskvaliteten til mennesker som får en psykose. Formålet med denne studien er å øke vår kunnskap om når og hvordan mennesker med psykoselidelser kommer i kontakt med hjelpeapparatet i Nordland fylke. Kunnskap om årsakene til eventuelle forsinkelser i behandlingsveier i et ruralt område som Nordland, vil også kunne belyse om det er systematiske forskjeller i forhold til mer urbane områder, og om det kan være behov for andre typer strategier for å redusere VUP. Studiens kvalitative del vil også kunne gi kunnskap om gode eksempler på praksismodeller som er tilpasset de utfordringer som Nordlands geografiske forhold gir.

Til nå er 49 pasienter blitt identifisert som aktuelle deltakere og forespurt om å delta. 37 av disse har takket ja til deltakelse, mens 10 har takket nei. Det er også gjennomført intervjuer med pårørende til de som har samtykket til dette.

I tidsrommet 2010 – 2011 er det sendt ut spørreskjema til 227 fastleger i Nordland. Etter to utsendelser har 54 svart på den første forespørselen. I løpet av våren 2012 blir det tatt telefonisk kontakt med samtlige med ny forespørsel om å sende inn svar på spørreskjema, samt å få avklart hvor mange av de 227 identifiserte legene som fortsatt har en aktiv praksis.

I tidsrommet oktober 2010 til mars 2011 ble det gjennomført 7 fokusgrupper med ansatte ved DPSene i Nordland. I hver gruppe var det mellom 2 og 7 deltakere. I disse intervjuene ble det brukt en temaguide med spørsmål som var relevante i forhold til å oppdage eventuelle kilder til forsinkelser for pasientgruppen. Data analyseres ved hjelp av en "Grounded theory" tilnærming.

Studiens datainnsamlingsfase vil vare fra 2010-2013, og resultatene vil publiseres i fagfelleurderte tidsskrifter. Studien inngår i en phd grad ved Universitetet i Tromsø, og deler inngår i et mastergradsprosjekt ved Universitetet i Nordland. Forskningsgruppen har nasjonalt og internasjonalt samarbeid.

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 består av to delstudier. Den første omfatter kvalitative forskningsintervjuer. Studien retter seg mot voksne og belyser deres egne opplevelser og erfaringer med humor etter kreftsykdommen. Datasamlingen pågikk fra juni 2010 til oktober 2011, og ble avsluttet etter 14 intervjuer med meget innholdsrike tekster. Ingen av deltagerne hadde nyoppdaget sykdom, noen ble vurdert som sykdomsfri mens andre hadde symptomer på aktiv sykdom. Intervjuene er transkribert og analysen pågår, inspirert av grounded theory og med bruk av Nvivo 9 som dataverktøy. Uten å røpe resultatene kan vi med sikkerhet si at de som 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.

Den andre delstudien er kvantitativ og spørreskjembasert. Den retter seg i tillegg mot pårørende, som vi vet ofte berøres av kreftsykdommen. I denne studien kartlegger vi forekomst og bruk av ulike former for humor (adaptiv og maldaptiv) og betydningen i relasjon til: a) helserelatert 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.

Prosjektet startet i medio april 2010 og ble høsten 2011 styrket med biveileder Geir F. Lorem, førsteamanuensis ved Institutt for helse- og omsorgsfag (IHO). Grunnet stipendiatens sykemelding er fremdriften forsinket med cirka fem måneder, og beregnes derfor avsluttet ultimo 2013.

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 har opplevd og konseptualiserer sin eigen hjelpsøkeprosess og endringsprosess over tid.

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 distriktpspsykiatriske 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 for å løfte fram klientane si oppleving av dette tilbodet.

I 2011 har prosjektet hatt finansiering av 50% stipendiatstilling til Signe H. Stige. Dei fleste intervjua er no gjennomført, og dei siste intervjua vil bli fullført i februar 2012. Arbeidet med å bearbeide data – både gjennom transkripsjon og analysar – er godt i gang. I løpet av året har den første artikkelen frå prosjektet kome på trykk. Artikkelen "A Stabilization Group Approach for Heterogeneous Populations of Trauma Clients" skildrar behandlingssopplegget kvinnene har delteke i, og vart publisert i Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma. I tillegg er to artiklar basert på intervjumaterialet sendt inn. Artikkelen "How female survivors of childhood trauma conceive their help-seeking process: A qualitative interview study", som skildrar deltakarane si oppleving av hjelpsøkeprosessen, har blitt sendt inn til vurdering i tidsskriftet Qualitative Research in Psychology. Artikkelen "The process of recovery from the perspective of adult, female survivors of childhood trauma currently in treatment", som skildrar deltakarane sine opplevingar av tilfriskning (endring), har blitt sendt inn til vurdering i tidsskriftet Psychotherapy Research. I tillegg har Stige hatt Poster presentasjon på den 12.

europiske psykologikongressen i Istanbul i juli, med posteren "The help-seeking process among women with trauma-related symptoms. Preliminary results from a qualitative research project."

I løpet av 2011 har Stige også fullført alle nødvendige doktorgradskurs, og opplæringsdelen er nå godkjent.

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 som kan gi fødselsangst. Flere som har fødselsangst ber om å bli forløst med keisersnitt. Tidligere seksuelle overgrep ser ut til å være en skjult årsak til ulike utfordringer i fødselen både for fødekvinnen og fødselshjelperne.

En forestående fødsel reaktiverer tidligere traumatiske opplevelser som overgrep og psykiske problemer som kan gi fødselsangst. Flere som har fødselsangst ber om å bli forløst med keisersnitt. Tidligere seksuelle overgrep ser ut til å være en skjult årsak til ulike utfordringer i fødselen både for fødekvinnen 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.

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 (95 %), flere fødte vaginalt og var svært fornøyd med sin endring i ettertid.

Tidligere seksuelle overgrep ser ut til å være en skjult årsak til ulike utfordringer i fødselen både for fødekvinnen og fødselshjelperne. I en studie over den første fødselen til kvinner som tidligere hadde vært utsatt for voldtekt i voksen alder var det 80 % som ble operativt forløst, 40 % med keisersnitt og 40 % med sugekopp/tang. Det kan se ut som at en psykisk reaksjon på den traumatiske voldtekten fører til at fødselen stopper opp på slutten når barnet skal fødes frem.

I en annen studie ble den første fødselen til kvinner utsatt for seksuelle overgrep som barn sammenlignet med de som hadde vært utsatt for voldtekt som voksen. Det var store forskjeller mellom gruppene som viste at de som hadde vært utsatt for seksuelle overgrep som barn hadde kortere fødselsforløp og mindre risiko for keisersnitt, tang og sugekopp.

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 som kan gi fødselsangst. Flere som har fødselsangst ber om å bli forløst med keisersnitt. Tidligere seksuelle overgrep ser ut til å være en skjult årsak til ulike utfordringer i fødselen både for fødekvinnen 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.

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 (95 %), flere fødte vaginalt og var svært fornøyd med sin endring i ettertid.

Tidligere seksuelle overgrep ser ut til å være en skjult årsak til ulike utfordringer i fødselen både for fødekvinnen og fødselshjelperne. I en studie over den første fødselen til kvinner som tidligere hadde vært utsatt for voldtekt i voksen alder var det 80 % som ble operativt forløst, 40 % med keisersnitt og 40 % med sugekopp/tang. Det kan se ut som at en psykisk reaksjon på den traumatiske voldtekten fører til at fødselen stopper opp på slutten når barnet skal fødes frem.

I en annen studie ble den første fødselen til kvinner utsatt for seksuelle overgrep som barn sammenlignet med de som hadde vært utsatt for voldtekt som voksen. Det var store forskjeller mellom gruppene som viste at de som hadde vært utsatt for seksuelle overgrep som barn hadde kortere fødselsforløp og mindre risiko for keisersnitt, tang og sugekopp.

Undersøkelse av nivå av vitamin B/D, sink og cytokiner hos eldre ved psykiatrisk avdeling

Prosjektansvarlig: **Rolf Wynn** (rolf.wynn@gmail.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Psykiske lidelser og vitaminer, sink og cytokiner hos eldre

I denne undersøkelse ønsker vi å undersøke sammenhenger mellom psykiske lidelser 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 få studier knyttet til eldre personer som har psykisk lidelse av et slikt omfang at det er nødvendig med henvisning til spesialisthelsetjenesten. 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.

Inklusjonsfasen er nå avsluttet og 105 ble pasienter ble inkludert. Prøvene som er tatt skal nå analyseres i forskjellige laboratorier og resultatene skal bearbeides og publiseres i vitenskapelige tidsskrift.

Psychosocial predictors of an interest in cosmetic surgery

Prosjektansvarlig: **Tore Sørli** (tore.sorlie@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Psychosocial predictors of an interest in cosmetic surgery

Sammendrag av oppnådde resultater

Studien har resultert i tre internasjonalt publiserte artikler:

Javo Iná Márjá, 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

Javo Iná M, Sørli Tore

Psychosocial predictors of an interest in cosmetic surgery among young Norwegian women: a population-based study. *Plast Reconstr Surg* 2010 Aug;126(2):687-8; author reply 688. PMID: 20679873

Jávo Iná Márjá, Pettersen Gunn, Rosenvinge Jan H, Sørli Tore.

Predicting interest in liposuction among women with eating problems: A population-based study.

Body Image 2012 Jan;9(1):131-6. Epub 2011 sep 9

PMID: 21908242

Disse artiklene inngår i PhD avhandlingen: "Psychosocial predictors of an interest in cosmetic surgery. Based on a population study og young Norwegian women", som ble innlevert til bedømmelse ved UiT i desember 2011.

Konsekvenser for helsetjenesten

Ny kunnskap om psykososiale forhold som kan ledsage et ønske om kosmetisk kirurgi vil gi økt oppmerksomhet om slike sammenhenger i helsetjenesten. Spesielt er det oppsiktsvekkende at en så stor andel av unge kvinner med spiseproblemer er interessert i fettsuging.

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 2011

Bergvik Svein, Sørli Tore, Wynn Rolf

Coronary patients who returned to work had stronger internal locus of control beliefs than those who did not return to work.

Br J Health Psychol 2011 Dec. Epub 2011 des 13

PMID: 22151690

Dobbeltkompetanseløp: Er det en sammenheng mellom eksogene peptider og ADHD?

Prosjektansvarlig: **Siv Kvernmo** (siv.kvernmo@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er et dobbeltkompetanseløp.

ADHD og ernæring: Er det en sammenheng mellom eksogene peptider og ADHD?

Prosjektet skal undersøke sammenhengen mellom ADHD og eksogene peptider hos barn og unge med ADHD henvist til barne- og ungdomspsykiatrien. Deltakerne skal deles i to grupper hvor effekten av en melke- og glutenfri diett i en gruppe testes ut mot en kontrollgruppen som gis vanlig behandling. Datainnsamlingen starter høsten 2013.

Prosjektet skal undersøke sammenhengen mellom ADHD og kosthold hos barn og unge med ADHD henvist til barne- og ungdomspsykiatrien. Vi vil se på hvilken betydning melk og gluten har i forhold til ADHD. Deltakerne skal deles i to grupper hvor effekten av en melke- og glutenfri diett i en gruppe av 30 barn testes ut mot en kontrollgruppen på like mange barn som gis vanlig behandling. Outcome er ADHD symptomer målt med spørreskjema som måler ADHD symptomer som hyperaktivitet og oppmerksomhet, psykososialt funksjonsmål, foreldre- og lærerrapportert atferd etc. Det vil bli tatt urin og blodprøver som viser nivået av eksogene peptider hos barn før og etter behandling med diett.

Prosjektet er planlagt startet opp høsten 2013 og vil følge en detaljert protokoll. Det er nettopp ansatt lege i dobbelkompetansestillingen som vil være ute i omsorgspermisjon fram til 1. august 2012. Hun vil arbeide et år i klinikk med barn med ADHD mens vi planlegger studien. Pga samarbeidet med skolene, må studien følge skoleåret.

Våren 2012 vil bli benyttet til å skrive en detaljert protokoll samt søke REK om godkjenning av prosjektet. I tillegg vil vi rekruttere pasienter fra andre BUPer i tillegg til BUP Tromsø.

Det er hittil ikke publisert noen artikler da stipendiaten ikke er startet med datainnsamlingen.

ROP - Nord. En studie av bedring og pasienttilfredshet blant innlagte til rusbehandling.

Prosjektansvarlig: **Rolf Wynn** (rolf.wynn@gmail.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

ROP – Nord. Bedring og pasienttilfredshet i rusbehandling

Tidligere i ROP – Nord studien har vi beskrevet pasientene som ble innlagt til rusbehandling i Helse Nord i en 18-måneders periode i 2007 – 2009, og hvilke plager de hadde da de ble innlagt. I det videre arbeidet med dette materialet fokuserer vi spesielt på bedring og pasienttilfredshet.

ROP – Nord studien inkluderer 296 deltagere i de fem enhetene for rus- og avhengighetsbehandling i institusjon i Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Deltagerne ble rekruttert over en periode på ca. 18 måneder i 2007 – 2009. De ble spurt om å fylle ut et spørreskjema ved innleggelse, ved utskrivelse og seks måneder etter utskrivelse. I tillegg ga deltagerne samtykke til at vi kunne innhente opplysninger fra behandler og journal. Resultatene fra studien er publisert i flere artikler og en doktorgrad.

I en videreføring av ROP – Nord studien vil vi fokusere på pasienttilfredshet og bedring. Pasienterfaringer brukes ofte som et kvalitetsmål i helsetjenesten, men betydningen av tilfredshet for utfall av behandling innenfor rusfeltet er ikke entydig. Enkelte studier har vist at tilfredshet med behandling henger sammen med senere abstinens etter rusbehandling, mens andre studier ikke har kunnet påvise en slik sammenheng. Vi ønsker å finne en forklaring på dette ved å analysere faktorer som henger sammen med tilfredshet med behandlingen blant rusavhengige i rusbehandling, samt i hvilken grad tilfredshet henger sammen med bedring i vårt utvalg.

Hovedmål for studien er å undersøke behandlingseffekten på ulike grupper i ulike rusbehandlingstiltak og å undersøke grad av pasienttilfredshet og sammenheng med bedring. Studiens problemstillinger er hvordan behandling for ulike grupper av pasienter i ulike tiltak virker og om pasienttilfredshet predikerer bedring.

I tillegg har vi i 2011 sett på hvordan miljøpersonale oppfatter og beskriver rusavhengighet og psykiske lidelser i to rusbehandlingsenheter. Vi har også undersøkt hvilke faktorer som henger sammen med opplevelse av velvære blant rusavhengige i behandling, og finner at

kontakt med et rusfritt nettverk har betydning for opplevelse av velvære. I tillegg har vi gjort en psykometrisk analyse av et av instrumentene som er en del av ROP – Nord studien – Drug Use Disorders Identification Test-Extended (DUDIT-E).

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Ellen Margrethe Hoxmark

Psykologspesialist

Disputert: Mai 2011

Hovedveileder: Rolf Wynn

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Sletteng Ruben, Harnang Andreas K, Hoxmark Ellen, Friborg Oddgeir, Aslaksen Per M, Wynn Rolf

A psychometric study of the drug use disorders identification test-extended in a Norwegian sample.

Psychol Rep 2011 Oct;109(2):663-74.

PMID: 22238864

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. En studie avbehandling for mennesker med samtidige rus- og psykisk...

Sammendrag av oppnådde resultater

Forskningsprosjektet ROP-Nord var en anerkjennelse av at vi manglet systematiske beskrivelser av pasienter som får rus- og avhengighetsbehandling i Nord-Norge, særlig med hensyn til psykisk helse. Vi hadde en ambisjon om, gjennom dette forskningsprosjektet, å bidra internasjonalt med ny kunnskap om psykisk helse blant rusavhengige i behandling, og hvordan behandling påvirker psykisk helse.

De første funnene fra ROP-Nord studien viser at rusavhengige innlagt til behandling har det dårlig psykisk sett ved innleggelse, og at de får det bedre under innleggelse. Som i andre undersøkelser rapporterer kvinner flere symptomer på psykiske problemer enn menn. De som ruser seg mer på både alkohol og andre stoffer har flere symptomer på psykiske problemer enn de som ruser seg mindre, og disse endrer seg mer. Hos pasienter med lavere utdannelse endrer symptomene på psykiske problemer seg mer under innleggelse enn hos de med høyere utdannelse, og de som i størst grad deltar i færre aktiviteter nå enn før de begynte å ruse seg opplever lavere grad av velvære. Behandlingen som tilbys i to enheter beskrives forskjellig i forhold terapeutiske relasjoner. Det er behov for mer forskning for å forstå disse resultatene bedre. Vi ønsker fremover å se blant annet på forholdet mellom symptomer på psykiske lidelser og diagnoser, forholdet mellom symptomer på psykisk lidelse og velvære og på tilfredshet med behandling.

Konsekvenser for helsetjenesten

Funnene fra ROP - Nord studien understreker betydningen av å utrede og behandle psykiske lidelser blant rusavhengige i behandling.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Ellen Hoxmark

Psykologspesialist

Disputert: Mai 2011

Hovedveileder: Rolf Wynn

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. Oppmerksomhetstrening og utvikling av empatievne i behan...

Sammendrag av oppnådde resultater

Begge intervensjonene følges av signifikante positive endringer på registreringer knyttet til behandlingsmiljø, stress og opplevd jobbengasjement. Endringsprofilene er noe ulik for de to gruppene, og endringene er større og ser ut til å vare lengre i forskningsgruppen enn i kontrollgruppen. Forskjellene kan tyde på at oppmerksomhetstrening i større grad fører til endringer som har å gjøre med det personlige, og som får direkte virkning på relasjonen til pasientene, mens affektbevissthetstrening fører til større sikkerhet og tilfredshet i arbeidsrollen. Det er planlagt to artikler ut fra dette materialet.

Andre resultat

I løpet av prosjektperioden er det undervist og holdt kurs om oppmerksomt nærvær for et omfattende antall personer og grupper både ansatte i helseforetaket og folk generelt.

Posterpresentasjon på forskningskonferanse om oppmerksomt nærvær / mindfulness i Massachusetts USA i mars 2012 er innvilget.

Begrensninger ved prosjektet

Prosjektet er gjennomført som del av dagliglivet i to aktive behandlingsposter, hvor livet hele tiden er i endring. Dette kan ses som en styrke ved undersøkelsen, svakheten er at det blir små tall. Valget av to aktive intervensjonsposter var en måte å bøte på dette. Å velge en kontrollintervensjon som har mange likhetspunkt med oppmerksomhetstrening gir mulighet for å undersøke virkningene av oppmerksomhetsintervensjonen nærmere. Samtidig kan det gi et mindre tydelig bilde av effekten av hovedintervensjonen.

Konsekvenser for helsetjenesten

Utvikling, implementering av nye tjenester

I løpet av prosjektperioden har etterspørselen etter kurs i oppmerksomt nærvær økt betydelig. Dette har nok dels med den generelle etterspørselen og populariteten oppmerksomt nærvær/mindfulness har fått både her i landet og ellers.

Et direkte resultat av prosjektet er at det nå etableres tilbud om kurs i oppmerksomhetstrening ved psykiatrisk poliklinikk i Tromsø.

Trolig er det store helsegevinster å hente ved å etablere kurs i oppmerksomhetstrening som et fast tilbud både til ansatte og pasienter i alle helseforetak.

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: En studie av 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.

Fremdrift 01.02.11-01.01.12: I denne perioden har det kommet ---- ordinære innleggelser til ReStart (vanligvis 6 til 8 ukers behandlingsopphold). Av --- , 70 personer har takket ja til å delta i prosjektet hvorav 10 med AD/HD-diagnose.

42 deltakere fortsetter og 28 har droppet ut. Av de 42 som fortsetter, 7 har AD/HD-diagnose. Prosjektet startet opp i 01.februar 2010 og inklusjonsperioden vil avsluttes etter planen 31.juli 2012. Pr. i dag har 38 pasienter gjennomført den første oppfølgingsmåling (3 mnd etter avsluttet rusbehandling), 25 pasienter har gjennomført den andre oppfølgingsmåling (6 mnd avsluttet rusbehandling) og 15 pasienter har fullført den siste oppfølgingsmåling (12 mnd avsluttet rusbehandling).

Outpatient clinics treating substance use disorders in Archangelsk and Northern Norway: Characteristics, psychiatric comorbidity and screening for it

Prosjektansvarlig: Øiesvold, Terje (terje.oiesvold@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Psykiatrisk forskningsprogram (PRU).

Outpatient clinics treating substance use disorders in Archangelsk and Northern

Dette er et samarbeidsprosjekt mellom ruspoliklinikkene i Arkhangelsk, Tromsø og Bodø. Det tar sikte på å beskrive poliklinikkene og deres tilgjengelighet. Videre å kartlegge psykiatrisk komorbiditet ved bruk av strukturert klinisk intervju (MINIplus)samt prøve ut et kartleggingsskjema (SCL-10) til slik bruk. De helsemessige forhold hos gruppen vil bli søkt belyst ved å kartlegge sense of coherence (SOC).

2011 frem til oktober har gått med til datainnsamlingen. I Arkhangelsk ble ca 200 pasienter inkludert, mens i de to norske poliklinikkene var det knapt 100 pasienter tilsammen. Innsamlingen er nå ferdig hva angår pasientdata. Endel institusjonsdata og befolkningsdata gjenstår å samle inn. Dataanalysen og artikkelskrivingen er så vidt påbegynt av stipendiaten. Det har vært en rekke samlinger med intervjuerne der en har gått gjennom MINIplus ved hjelp av kasus med tanke på å sikre god reliabilitet i gjennomføringen av intervjuene. Diagnosene vil senere bli satt av en ekspert på bakgrunn av disse intervjuene og journalopplysninger.

Første artikkel vil ta for seg de deltakende poliklinikkene og se deres inntak av pasienter i sammenheng med ressurser og tilgjengelighet. De er karakterisert ved etablerte skjemaer som European Service Mapping Shedule (ESMS) International Classification om Mental Health (ICMH). I Norge er det for eksempel inntaksteam mens i Russland kan man henvise seg selv direkte. Senere artikler vil belyse den psykiatriske komorbiditeten. En hypotese er at den er større i Norge enn i Russland siden alkoholtilgjengeligheten og alkoholmisbruket er større der. Videre tas det sikte på å validere kartleggingsskjemaet SCL-10 for å bidra til kunnskapen om det er egnet som rutineinstrument på ruspoliklinikker. Vi vil også se på sense of coherence i forhold til interaksjonen mellom rusing og suicidalitet.

Det legges nå opp til konferanse og arbeidsseminar i Arkhangelsk for å presentere foreløpige data samt drøfte implikasjoner og artikkelmuligheter.

En multistad og multikulturell studie som dette gir muligheter til å få holdepunkter for om funn er av generell natur eller om de er mere betinget i lokale eller kulturelle forhold. Slik vil validiteten til funnene kunne styrkes.

Samhandling om barn som pårørende

Prosjektansvarlig: **Knut W Sørgaard** (knut.sorgaard@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet særskilt samhandlingsutlysning høst 2011

Samhandling om barn som pårørende

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektets målsetting er å studere implementeringen av lovendring om barn som pårørende i Helse Nord. Vi har gjennomført datainnsamling blant de vel 200 barneansvarlige i de 4 helseforetakene. Foreløpige analyser av materialet viser interessante funn som er viktige for hvordan helseforetakene kan følge opp lovendringen. Svarprosenten etter ordinære purrerunder var imidlertid noe lav. Vi valgte derfor å bruke tid på gjennomføre ytteligere informasjons- og purrerunder. Dette førte til forsinkelser i forhold til opprinnelig tidsplan. Vi arbeider nå videre med analyse og utskrivning av materialet første halvår 2012.

Nordlandssykehuset har fått PhD-stipend fra Helse Nord til en større studie av implementering av lovendringen om barn som pårørende i samarbeid med 4 helseforetak i Helse Øst og Sør, og Helse Vest. Erfaringene fra prosjektet som Helse Nord har finansiert, er svært verdifullt i det videre PhD-arbeidet, og samarbeid om utvikling av multisenterstudie.

Konsekvenser for helsetjenesten

Prosjektet bidrar til kunnskap om barrierer for implementering av lovendring om barn som pårørende i helseforetakene. Resultene er viktige for å forbedre helsetjenestens oppfølging av barna. Det ligger et stort innovasjonspotensiale i å finne bedre muligheter for samhandling innad i spesialisthelsetjenesten, og samarbeid med kommunene. I tillegg til de personlige omkostningen for familiene, er det også store samfunnsøkonomiske kostnader knyttet til at barn utvikler psykiske lidelser som har sammenheng med foreldrenes lidelser. På bakgrunn av beregninger fra Folkehelseinstituttet kan vi anslå at 25% av kostnadene til behandling av barns psykiske lidelser i spesialisthelsetjenesten har sammenheng med foreldrene psykiske lidelser eller rusproblemer. Kostnadene til behandling av barn i BUP i Helse Nord beløper seg årlig til 440 millioner. En bedre oppfølging av barna og familiene vil gi muligheter til å redusere disse kostnadene. Utvikling av nye modeller for samhandling mellom tjenestenivåene vil være viktig for å lykkes med å forebygge psykiske lidelser.

Tidlig støttet utskrivelse av hjerneslagpasienter - UNN Tromsø

Prosjektansvarlig: **Torgeir Engstad** (torgeir.a.engstad@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet særskilt samhandlingsutlysning høst 2011

Tidlig støttet utskrivelse av hjerneslagpasienter - UNN Tromsø

Sammendrag av oppnådde resultater

Protokoll for videre gjennomføring av prosjektet bearbeides. Det er etablert et mobilt slagteam ved slagenheten, UNN som skal koordinere gjennomføringen av de tidlig støttede utskrivelser. Slagteamet består av fysioterapeut, ergoterapeut og sykepleier fra slagenheten og vil også ha med representant fra kommunehelsetjenesten. Det er knyttet kontakter med samarbeidspartnere i kommunehelsetjenesten og lagt plan for undervisning av samarbeidspartnere i slagrehabilitering.

Konsekvenser for helsetjenesten

Tidlig støttet utskrivelse av hjerneslagpasienter for rehabilitering i pasientens lokalmiljø har i tidligere studier vist å gi bedre selvhjelpenhet og overlevelse sammenlignet med konvensjonell rehabilitering i rehabiliteringsinstitusjon. Det er derfor viktig å få etablert et slikt tilbud også for beboerne i vår landsdel og undersøke om slik rehabilitering er effektivt også for vår befolkning.

Finansiering av IKT-utvikling i norsk helsevesen

Prosjektansvarlig: **Gunnar Ellingsen** (gunnar.ellingsen@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet særskilt samhandlingsutlysning høst 2011

Finansiering av IKT-utvikling i norsk helsevesen

Sammendrag av oppnådde resultater

Elektronisk samhandling er en forutsetning for en videre modernisering av helsevesenet i Norge. Det inngår i nasjonale strategier at informasjon skal kunne sendes elektronisk mellom helseinstitusjoner og mellom helseinstitusjoner og samarbeidspartnere, som f.eks apotek og Helfo. Hver av disse aktørene har IKT-systemer som er kommersielle produkter og disse produktene må tilpasses slik at de kan handtere den informasjonsflyten som helse-Norge ønsker. Myndighetene har en prinsipiell holdning som tilsier at innkjøp, som det offentlige skal gjennomføre, skal konkurranseutsettes for på denne måten og spare det offentlige for utgifter. For elektroniske systemer, som skal fungere frittstående, kan et slikt prinsipp være fornuftig. Men IKT-systemer, som skal kommunisere angående pasientopplysninger, er svært ofte avhengig av de elektroniske pasientjournalene (EPJ-ene). Dermed sitter leverandørene av EPJ-ene i en nøkkelposisjon for store deler av den videre utviklingen innen elektronisk samhandling. EPJ-leverandørene på sin side er avhengig av en viss inntjening i forhold til de investerer i form av forbedringer og utvikling av ny funksjonalitet i systemene sine.

Konsekvenser for helsetjenesten

Dersom det offentlige planlegger tjenester som involverer journalleverandørene, kan disse initiativene bli stoppet dersom EPJ-leverandørene ikke ser en mulighet for at deres kunder (sykehus, kommuner og fastleger) er villig til å betale en pris for å få den nye tjenesten inn i sine journalsystemer. I forbindelse med tjenester som skal etableres på nasjonal basis, er det svært vanskelig for EPJ-brukere å forhåndsbestille denne tjenesten som det vil ta flere år å utvikle og uten å kjenne til brukervennligheten til den. Dermed kan markedsmekanismen, som myndighetene legger til grunn for sin finansieringsmodell, føre til at store beløp brukes til planlegging og spesifisering uten at det fører til at den ønskede tjenesten utvikles i praksis. Av denne grunn må det etableres nye finansieringsmodeller for utvikling av samhandlingsverktøy for helsevesenet. Det er viktig at de nye modellene er basert på:

- Involvering av alle aktørene som samhandler i helsevesenet.
- Reell medbestemmelse fra de forskjellige helseaktørene. Denne må ivaretas av sluttbrukere som har daglig bruk for samhandlingssystemene.
- Vesentlig høyere finansiering av de kommersielle aktørenes utviklingsarbeid.

- Frikjøp av sluttbrukere slik at de kan samarbeide med leverandører for å sikre at gode samhandlingsverktøy utvikles.
- Ved offentlig finansiering av utviklingsarbeidet, skal nye tjenester spres gratis til helseaktørene.

Konsekvenser av pasienters innsyn i egen journal for samhandling og helhetlig pasientforløp

Prosjektansvarlig: **Per Egil Kummervold** (Per.Egil.Kummervold@telemed.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet særskilt samhandlingsutlysning høst 2011

Konsekvenser av pasienters innsyn i egen journal for samhandling og helhetli...

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektet har gjennomført en spørreundersøkelse blant pasienter som ber om innsyn i egen pasientjournal. Innsamlingsperioden er utvidet til januar 2012. Etter dette vil tallmaterialet analyseres.

Forskningsløpet i hovedprosjektet er videreutviklet.

Konsekvenser for helsetjenesten

Hovedtjenesten vil føre til større pasientdeltakelse, og økt kvalitetssikring av tjenestene.

Aktivitetsskolen i Finnmark

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

Prosjektet er tilknyttet særskilt samhandlingsutlysning høst 2011

Aktivitetsskolen i Finnmark

Sammendrag av oppnådde resultater

Formålet med denne studien er å evaluere om gruppebasert kost og aktivitets veiledning er mer effektiv med hensyn til reduksjon i BMI og andre helseparametre hos barn med fedme sammenlignet med individuell, konvensjonell oppfølging på barnepoliklinikk og hos helsesøster. Overordnet mål er å øke kompetanse om effektive metoder i behandlingen av barnefedme og øke kunnskapen om faktorer som fremmer livsstilsendring. November 2010 ble inklusjonen avsluttet etter at 97 familier (105 barn) var randomisert og startet opp i behandlingsprosjektet. Analyse arbeidet vedrørende 1 års oppfølgingsdata er nylig startet opp. Artikkel vedrørende delprosjekt; prevalens av overvekt og fedme blant 6 -åringer i Finnmark er innsendt internasjonalt fagfelleverdert tidsskrift.

Kvalitative delstudier vedrørende foreldrenes opplevelse og erfaringer med livsstilsendring i Aktivitetsskolen er publisert og gir en nyttig innsikt i problemstillingen. Blant annet fremhever en masteroppgave i helsefag foreldrene som ledere i endringsarbeidet i familien, deres motivasjon og troen på å få det til, eierskap til prosjektet og betydningen av oppfølging utenfra som nødvendige faktorer for å oppnå livstilsendring. Behandlingsprosjektet er nå inne i ilandføring- og evalueringsfase. Endelig sluttrapport vil foreligge i rapportering SFP1007-11.

Konsekvenser for helsetjenesten

Det mangler fremdeles god dokumentasjon vedrørende effekt av behandlingsopplegg for barn med fedme, spesielt integrerte forløp som også omhandler primærhelsetjenesten. Resultater fra denne studien vil kunne benyttes i utviklingen av tjenestetilbud til denne gruppen. Modellen for samhandling mellom spesialisthelsetjenesten og kommunene i dette prosjektet er overførbar også til andre regioner og fagområder. For å fremstå som et samlet team med felles faglig plattform, har prosjektet arrangert flere kurs, sørget for god informasjonsflyt i form av epikriser / brev i tillegg til jevnlig kontakt pr telefon, mail og videokonferanser. I oppsummeringsmøter med deltakerkommunene trekker kommunalt personell fram at de nå har verktøy å benytte i veiledningsarbeidet som de ikke hadde tidligere. De trekker også fram tilgjengelighet til prosjektsykepleier for drøfting av utfordringer når disse oppstår, som svært positivt. Overvekt/fedme er en sammensatt problemstilling som ofte krever flerfaglig tilnærming. Tilbakemeldinger fra helsepersonell i prosjektet tyder på at det å jobbe i team

eller ha team i ”bakhånd” er motiverende i dette langsiktige og noe krevende oppfølgingsarbeidet. Forskere ved Institutt for sosiologi, statsvitenskap og samfunnsplanlegging UiT undersøker nå organiseringen i Aktivitetsskolen sett fra helsepersonellens ståsted. Resultatene fra dette arbeidet kan også ha betydning for utvikling av behandlingstilbudet.

Optimalisering av kreftdiagnostikk og kreftbehandling i allmennpraksis

Prosjektansvarlig: **Knut Holvedahl** (knut.holvedahl@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet særskilt samhandlingsutlysning høst 2011

Optimalisering av kreftdiagnostikk og kreftbehandling i allmennpraksis

Sammendrag av oppnådde resultater

Lege Benedicte Scheel Iversen startet sitt engasjement 1. november og har arbeidet godt. Et artikkelmanus er nesten ferdig, og et annet er påbegynt. Etter tlf-avtale med Helse-Nord har ISM fått tillatelse til å overføre den siste prosjektmånedens midler til 2012, og dr. BSI fortsetter arbeidet 1. februar etter en måneds pause. Allmennt medisinsk forskningsenhet (AFE) har bevilget inntil to måneders tilleggs lønn for henne i 2012. Foreløpig har dr. BSI akseptert forlenget engasjement i mars måned, forhåpentlig kan hun også arbeide i april.

Konsekvenser for helsetjenesten

Vi håper at prosjektet som planlagt skal bidra til ny kunnskap om rasjonell kreftdiagnostikk, inkludert samhandlingen mellom allmennlegene og sykehustjenesten.

Telephone screening of the elderly in a GP's practice

Prosjektansvarlig: **Brita Elvevaag** (brita@elvevaag.net), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet særskilt samhandlingsutlysning høst 2011

Telephone screening of the elderly in a GP's practice

Sammendrag av oppnådde resultater

All the various planning components of this project have been completed, including the compilation of the testing instruments and naturally the official appointment of the person who will conduct the study. REK approval was sought but they concluded that REK approval was not necessary. REK does advise that 'personombudene' and the law concerning 'medisinsk utstyr' are checked, which is in progress. Officially data collection will start on the 21st of February 2012.

Konsekvenser for helsetjenesten

In progress (see above).

Troms og Ofoten som modell for samhandlingsreformen - studie på pasientforløp

Prosjektansvarlig: **Gro Berntsen** (gro.berntsen@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet særskilt samhandlingsutlysning høst 2011

Troms og Ofoten som modell for samhandlingsreformen - studie på pasientforløp

Sammendrag av oppnådde resultater

Den norske samhandlingsreformen peker på ukoordinert og fragmentert pasientforløp som en av de fremste utfordringene i det norske helsevesen, og etterlyser studier av "bedre pasientforløp". Pasienter med behov for komplekse langvarige helsetjenester vil trenge omsorg fra forskjellige aktører. Pasienten "reiser" mellom aktørene og er den eneste som erfarer hele kjeden.

Hovedmål for prosjektet er:

- * å illustrere samhandlingsutfordringene gjennom pasientenes egne erfaringer overfor beslutningstagerne i Troms og Ofoten prosjektet (TO-prosj).
- * Å analysere hvorvidt pasientenes erfaringer passer med helsetjenestemodeller for omsorg for mennesker med langvarig sykdom (Chronic care model).

Vi har i samarbeid med TO-prosjektet identifisert 8 pasientgrupper som ønskes illustrert med pasientforløp: Hjerte-Kar sykdom og Kronisk obstruktiv lungesykdom, Diabetes, Kreft, Depresjon, Postoperativt forløp, Rus - Psykiatri, Barn med sammensatt sykdom, Eldre med multiple diagnoser og akutt sykdom.

Rekruttering av pasienter til studien pågår. For pasienter som deltar vil vi gå gjennom journalen og deretter intervju pasientene for å få fram deres reise gjennom helsetjenesten.

Konsekvenser for helsetjenesten

Forventede resultater :

Pasientmaterialet vil bidra til en felles problemforståelse rundt samhandlingsutfordringene i regionen. Ut fra dette, og annet kartleggingsarbeid, vil TO-prosjektet foreslå tiltak som skal bedre samhandlingen i hele regionen.

Formålet er at pasientene i Troms - Ofoten skal tilbys effektive og sammenhengende helsetjenester med god kvalitet, gitt på riktig nivå.

The Tromsø dementia study

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Tromsø Demens Studie

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.

Eldreølgen 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 deltakere, 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 det første manuskript er klar til innsending og to til under utarbeiding.

Bone marrow homeostasis, homing and cancer: the role of stabilin scavenging receptors

Prosjektansvarlig: **Inger Marie Skeibrok Dahl** (inger.marie.dahl@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Betydningen av benmargens miljø.

Lovende metode for forbedring av benmargstransplantasjon ved bruk av "scavenger endotiale celler" i musemodeller

En spesiell type endotelceller, såkalte scavenger endotiale celler: SECs, kler hulrommene (sinusoidene) i lever, milt og benmarg. SECs funksjoner i beinmargen er, i tillegg til renovasjon, å være et transitt-sted for hematopoietiske stamceller og nydannede modne blodceller mellom benmargens hulrom og blodbanen.

I 2011 har vi utviklet en måte å isolere SEC stamceller fra benmargen på mus. Når SEC stamceller transplanteres til mus med utslukket benmargsfunksjon, vil det dannes nye, friske blodårer (sinusoider) i benmargen.

Kan våre resultater påvirke sykdomsforløpet etter stamcelletransplantasjon?

Et av våre mål er å optimalisere forløpet etter stamcelletransplantasjon på mennesker. Per i dag tar det gjennomsnittlig 130 dager før benmargen, med celler og blodkar, er restituert etter behandling med cellegift og transplantasjon. Pasientene behandles da på isolat i 3 - 4 måneder. I denne fasen er pasientene svært utsatt for komplikasjoner som infeksjoner og blødning.

Våre forsøk på mus viser at ved å transplantere isolerte SEC stamceller sammen med andre stamceller, vil nye friske blodkar og blodceller dannes. Dette tar kortere tid enn om kun vanlige stamceller transplanteres. En hypotese er at SECs rolle som renovasjonsceller optimaliserer vekst- og utviklingsforholdene for de transplanterte stamcellene.

I Tromsø starter vi nå arbeidet med å identifisere renovasjonsreseptorer på SEC på normale og patologiske humane beinmargssnitt. Hensikten er å studere beinmarg-SEC s rolle ved hematologisk sykdom.

Forskerteamet fra Tromsø (v.Peter McCourt, Karen Sørensen, Lars Uhlin Hansen, Bård Smedsrød/UiT og Inger Marie Dahl, Anders Vik/UNN) og Australia (v. Susie Nilsson, CSIRO, Melbourne, Australia) har arbeidet sammen i kun ett år. Vi er svært oppmuntret over allerede å ha fått så spennende resultater, som ikke tidligere er publisert. Ana Oteiza, som er postdoktor og lønnet av Helse Nord, arbeider nå videre på vårt prosjekt ved laboratoriet til Susie Nilsson i Australia.

A well known antimalaria drug may improve treatment of severe diseases caused by polyomavirus BK and JC in an increasing number of immunocompromised patients

Prosjektansvarlig: **Christine Hanssen Rinaldo** (christine.hanssen.rinaldo@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforkning) (SFP).

Alvorlig polyomavirus sykdom: en potensiell ny behandling?

Det finnes ingen god behandling for sykdom forårsaket av polyomavirus BK (BKV) eller JC (JCV). Vi undersøker om anti-malaria medikamentet artesunate, som har vist aktivitet mot ulike virus og er brukt til behandling av multiresistent cytomegalovirus infeksjon, har en antiviral effekt mot BKV og JCV i cellekultur som gir grunnlag for klinisk testing.

BKV og JCV infiserer de fleste av oss allerede i ung alder og etablerer en livslang latent infeksjon i nyrer og urinveier. Dette fører vanligvis bare til sykdom hos personer med et nedsatt immunforsvar. BKV kan gi hemoragisk cystitt hos beinmargstransplanterte pasienter og nefropati hos nyretransplanterte. Ved disse sykdommene er det høy replikasjon av BKV i epitelceller i henholdsvis blære og den nye nyren noe som fører til store skader. JCV kan gi den fatale sykdommen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) som i hovedsak rammer personer med lymfoproliferativ sykdom eller AIDS og MS pasienter på monoterapi. Sykdommen skyldes at JCV replikerer i celler i hjernen (oligodendrocytter) og ødelegger disse viktige cellene. Det finnes i dag ingen effektiv behandling for noen av disse sykdommene. Samtidig vil et stadig økende antall mennesker ha nedsatt immunforsvar pga sykdom eller medikamenter og dermed være i fare for å utvikle disse sykdommene. Det er derfor særdeles viktig å finne nye og virksomme medikamenter for fremtidig behandling.

Resultatene fra den første delen av prosjektet, der effekt av artesunate på replikasjon av BKV i primære humane nyre epitel celler (RPTEC) skulle undersøkes, skrives nå sammen til et manuskript. Kort sammenfattet så hemmer artesunate BKV replikasjon i RPTEC men det skyldes sannsynligvis at medikamentet har en cytostatisk effekt. Artesunate synes imidlertid ikke å være særlig toksisk for cellene. Når medikamentet fjernes, replikerer cellene som før. Vi ønsket også å studere effekten at artesunate på BKV replikasjon i primære humane blære epitelceller (HUC). Siden det er første gang slike celler benyttes for studier av BKV replikasjon, startet vi med å undersøke livssyklus til BKV i cellene og skriver nå resultatene sammen til et manuskript. De foreløpige resultater fra artesunate behandling av BKV infeksjon i HUC viser at BKV replikasjon hemmes og at medikamentet er cytostatisk men også hemmer viralt induerte cytotoxiske effekter. En foreløpig konklusjon er derfor at artesunate vil kunne redusere BKV replikasjon og påfølgende skader og derfor kunne være

nyttig for behandling av BKV infeksjon. Men siden artesunate ikke synes å ha en direkte effekt på viruset vil det alene sannsynligvis ikke vil kunne kurere BKV sykdom.

I løpet av 2012 vil vi undersøke effekt av artesunate på JCV replikasjon i primære humane oligodendrocytter.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Sharma Biswa Nath, Li Ruomei, Bernhoff Eva, Gutteberg Tore Jarl, Rinaldo Christine Hanssen

Fluoroquinolones inhibit human polyomavirus BK (BKV) replication in primary human kidney cells.

Antiviral Res 2011 Oct;92(1):115-23. Epub 2011 jul 21

PMID: 21798289

Pathogenesis of Bone Fragility - Cortical Porosity Target for Fracture Prevention

Prosjektansvarlig: **Åshild Bjørnerem** (ashild.bjornerem@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Cortical Porosity – Target for Fracture Prevention: The Tromsø Study

This project is a unique possibility to test the hypothesis that a new method for bone fragility assessment better identifies fracture risk in women than current methods using bone densitometry.

Fragility fractures are a large public health problem, particularly in Norway where the incidence of fractures is amongst the highest in the world and this needs further study. Osteoporosis is particular common in postmenopausal women, but not all remodel their skeleton rapidly, lose bone rapidly and sustain fractures after menopause. We aim to determine the structural basis of fractures - to identify who and why some women develop high bone remodelling, resulting in bone architectural decay and sustain fragility fracture. We will compare bone morphology as cortical porosity, bone mineral density (BMD) and serum remodelling markers in 400 postmenopausal women who have had a fragility fracture and 400 controls without any fracture; from the Tromsø Study fracture registry. The recent availability of new technology allow us to examine the three dimensional architecture of bone and so identify the structural abnormalities that make bones fragile, which is likely to provide a new target for the prevention of fragility fractures. This is a unique opportunity to test whether this new method for assessment of cortical porosity (Strax) identifies women with high sensitivity (those who sustain fractures), and specificity (identifies those who do not sustain fractures) in a general population (Tromsø cohort). This information will contribute to new knowledge, a better understanding of the pathogenesis and prevention of fractures and promote health in the North Norway region.

We have just started recruitment of participants and collection of data, and 521 fracture cases are invited, 31 have been measured and another 104 are booked in. No results are published yet.

Miljøgifter i svangerskap og ammeperioden. Oppfølging av nye miljøgifter.

Prosjektansvarlig: **Jon Øyvind Odland** (jon.oyvind.odland@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Miljøgifter i svangerskap og ammeperioden. Oppfølging av nye miljøgifter.

Miljøgifter har fått økende fokus med tanke på effekter på human helse. De brytes sakte ned i miljøet vårt og tas opp i næringskjeder og i mennesker. Effektene av disse stoffene i kroppen vår kan være alvorlige langtidsvirkninger og de mest sårbare er de minste barna. Kartlegging av miljøgifter i populasjonen generelt og i gravide kvinner og spedbarn spesielt er derfor viktig.

Prosjektet er en del av et større prosjekt tilknyttet en kohort i Nord-Norge med mødre og barn. Hovedprosjektet har fokus på kvinner og barns helse og omfatter foreløpig oppfølging gjennom svangerskap, fødsel og ammeperiode. Dette prosjektet viderefører og ferdigstiller resultater fra miljøgiftsanalyser og skal se på betydningen av kosthold for miljøgiftkonsentrasjoner i kvinnene. Dette kan gi viktig informasjon for riktige kostholdsråd til kvinner i fertil alder.

Blodprøver fra gravide kvinner ble samlet inn i perioden 2007-2009 fra tre tidspunkt gjennom svangerskapet: tidlig i svangerskapet, rundt fødsel og 6 uker etter fødselen. Blodprøve fra tidlig i svangerskapet forelå for 515 kvinner. Samtlige prøver er nå ferdig analyserte for et utvalg fettløselige, organiske miljøgifter som PCB og pesticider, og resultatene skal kombineres med informasjon om kosthold for å se på eventuelle sammenhenger. Kostholdsinformasjonen skal også brukes i validering av beregningsmodeller som skal forutsi nivåer av miljøgifter i en person og dermed kan miljøgiftsresultatene brukes for å sammenligne med de beregnede fra modellen.

En annen del av prosjektet omfatter repeterte målinger av miljøgiftkonsentrasjoner i samme person over tid. Prøvene er hentet fra Tromsundersøkelsen og dekker perioden fra 70-tallet til i dag. Denne typen studie er sjelden og gir en unik mulighet til å gi god kunnskap om endring i miljøgiftkonsentrasjoner i populasjoner i denne perioden.

I løpet av 2011 ble planlegging og gjennomføring av de kjemiske analysene av miljøgifter startet og et bredt spekter av miljøgifter som PCBer, pesticider og bromerte flammehemmere er nå ferdig analysert og flere vil være ferdige våren 2012. Nyere miljøgifter som de fluorinerte er blant disse. Bearbeidelsen av resultatene vil gjøres våren 2012 og vil deretter gjøres klar til publisering.

Disse resultatene vil også brukes til modellvalidering lik de for kvinnene. Å fokusere på menn gjør at variasjon i miljøgifter over tid tilknyttet amming kan utelukkes. Til sammen vil disse resultatene være verdifulle for validering av beregningsmodellen. Slik validering er viktig for å kunne simulere nivåer av ulike miljøgifter i populasjonen både fremover og bakover i tid.

Prosjektet er i gjennomføringsfasen per januar 2012

Betydningen av prøvetakingsbetingelser for potensielle nye sepsis-markører (cytokiner) hos mennesker

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Prøvetakingsbetingelser for potensielle nye sepsis-markører

Blodforgiftning med bakterier er fortsatt en alvorlig tilstand med betydelig dødelighet bla. pga. usikre diagnostiske metoder. Moderne sepsisforskning måler en rekke markører inkludert cytokiner og vekstfaktorer. Prøvetakingen har trolig stor betydning for cytokin-nivåene ettersom cytokiner kan dannes av leukocytter i prøven etter prøvetakingen

Cytokiner er potensielle biomarkører for sepsis og andre inflammatoriske tilstander. Prøvetakingen, lagringstemperaturen og prøvebehandlingen er kritisk for å få resultater som representerer situasjonen in vivo, fordi de fleste cytokiner kan syntetiseres av leukocytter i blodet etter prøvetakingen. Betydningen av antikoagulanter, lagrings temperatur og frysing/tining på konsentrasjonen av 27 ulike cytokiner, interleukiner og vekstfaktorer i fem ulike plasma og serum fra ti friske blodgivere ble derfor undersøkt. I tillegg har vi samlet inn plasma fra ca. 120 friske blodgivere for å lage et referanse-materiale for cytokiner i plasma. Vi har også undersøkt cytokin-nivået like før og etter fysisk aktivitet.

Metoder: Venøst blod ble tappet med venepunksjon i Vacuette prøvetakingsrør tilsatt EDTA, heparin eller citrat, eller Nunc polypropylen rør tilsatt trombin hemmeren lepirudin, som ikke påvirker komplementaktivering, eller med en kombinasjon av lepirudin og EDTA. Serum Vacuette rør med og uten gel ble også inkludert. Plasmaprøvene ble umiddelbart satt på is (0 grader C) and sentrifugert med en gang ved +4 grader C eller lagret ved +4 grader C eller 25 grader C opp til 6 timer før sentrifugering. Cytokiner i plasma og serum ble analysert vha. Bio-Plex Humant Cytokine 27-Plex immunoassay fra BioRad. Betydningen av lagringstemperaturen (+4 grader eller 25 grader C) og lagringstid etter sentrifugering samt effekt av tining/frysing av plasma prøvene ble også undersøkt. Det terminale komplement komplekset (TCC) ble målt med ELISA.

Konklusjon: Konsentrasjonene av de fleste cytokiner i plasma prøver som ble umiddelbart satt på is og sentrifugert raskt etter prøvetaking var lavere enn i serum. Dette indikerer at cytokiner bør analyseres i umiddelbart nedkjølt og sentrifugert plasma. Resultatene er skrevet sammen i en artikkel som nærmer seg submittering til et internasjonalt tidsskrift.

I tillegg har vi gjennomført et delprosjekt der cytokiner i raskt nedkjølt plasma ble analysert i prøver fra ca. 120 friske personer. Dette kan danne grunnlag for et normalområde for cytokiner i plasma som er tenkt publisert i en egen publikasjon. Vi har også analysert cytokiner i en gruppe friske personer før og etter moderat kraftig fysisk aktivitet som kan fortelle noe om fysisk aktivitet påvirker cytokin-nivået. Denne kunnskapen (normalverdier i plasma) om ulike forhold som virker inn på cytokin-nivået er viktig hvis slike markører skal kunne brukes som diagnostiske markører for blodforgiftning i framtiden.

Stafylokokk infeksjoner – vert-mikrobe interaksjon og nye behandlingsstrategier

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Stafylokokk infeksjoner – nye behandlingsstrategier

Stafylokokk bakterien gir alvorlige infeksjoner. Vi vil finne nye måter å bekjempe slike infeksjoner. Kanskje kan vi bruke naturens egne stoffer? Vi undersøker om det finnes effektive bakteriehemmende stoffer i planter og små dyr som bor i det kalde havet utenfor Nord-Norge. Vi undersøker også om ”snille” stafylokokker hemmer ”sinte” slektninger.

Stafylokokker er bakterier de fleste mennesker har på kroppen uten at det gir sykdom, men i noen tilfeller forårsaker de alvorlige infeksjoner. Det finnes forenklet to typer; gule og hvite stafylokokker. De gule stafylokokkene kan forårsake alvorlige infeksjoner i hud, bindevev og skjelettet. Mange av oss er bærere av gule stafylokokker i nese og svelg. Det kan øke risikoen for alvorlige infeksjoner. De hvite stafylokokkene er vanligvis ikke så ”sinte” som sine mer aggressive gule slektninger. Imidlertid kan de hvite stafylokokkene feste seg på overflaten til fremmedlegemer (hofteproteser, kunstige hjerteklaffer etc.) som settes inn i kroppen til alvorlig syke pasienter. Etter at de har festet seg på slike overflater kan bakteriene danne et slimlag (biofilm) som gir beskyttelse mot pasientens immunforsvar og i tillegg gjør i bakteriene lite følsomme for vanlige antibiotika. Pasienter med svekket immunforsvar er spesielt utsatt for denne typen infeksjoner som er svært vanskelig å behandle.

Dette prosjektet er en del av et større forskningsprosjekt der vi undersøker hvorfor stafylokokkene gir sykdom, hvordan pasienten (verten) reagerer på ulike typer stafylokokker og om vi kan bruke nye behandlingsmetoder for å behandle eller forebygge slike infeksjoner.

Vi samarbeider med et senter i Tromsø (MabCent) som undersøker om substanser fra arter i havet kan brukes til behandling av sykdommer. Dette kalles marin bioprospektering. Vi er spesielt interessert i å finne substanser som kan hemme bakteriens evne til å danne biofilm. Slike substanser kan i fremtiden brukes til å svekke bakteriens evne til å lage en infeksjon.

I Tromsø gjøres det også en stor undersøkelse av helse til ungdom som går på videregående skole. I denne undersøkelsen samles det inn bakterieprøver fra nesen til alle deltagerne. Vi vil se på om de som er bærere i nesen av en bestemt type ”snille” hvite stafylokokker kan bidra til å hemme bærerskap av mer ”sinte” gule stafylokokker. I dag er det moderne å utnytte seg av at mange snille bakterier kan beskytte mot sykdom. Vi spiser blant annet Yoghurt med snille melkesyre bakterier. Kanskje kan man benytte visse typer ”snille” hvite stafylokokker på tilsvarende måte ved at de hemmer vekst og bærerskap av gule stafylokokker, og dermed gir mindre risiko for alvorlige infeksjoner?

Vår forskning foregår i nært samarbeid med en rekke andre forskningsmiljøer i Norge, Danmark og Tyskland. Vi håper på sikt at vår forskning kan bidra til å utvikle nye muligheter for å forebygge og behandle stafylokokk infeksjoner.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Fredheim Elizabeth G Aarag, Granslo Hildegunn Norbakken, Flægstad Trond, Figenschau Yngve, Rohde Holger, Sadovskaya Irina, Mollnes Tom Eirik, Klingenberg Claus
Staphylococcus epidermidis polysaccharide intercellular adhesin activates complement.
FEMS Immunol Med Microbiol 2011 Nov;63(2):269-80.
PMID: 22077230

Mangel på komplementfaktor 5 (C5)

Prosjektansvarlig: **Knut Tore Lappegård** (knut.tore.lappegard@gmail.com),
Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Mangel på komplementfaktor 5 (C5)

Ved hjelp av blod fra en person med genetisk mangel på proteinet C5 kartlegges betydningen av dette proteinet i betennelsesprosessen. Funnene vil være av betydning for forståelsen av hvordan betennelsesreaksjoner reguleres og vil også kunne bidra i utviklingen av behandlingstilbud for tilstander med uhensiktsmessig betennelsesreaksjoner.

Komplementsystemet er et sett av proteiner som står sentralt i forsvaret mot en rekke mikroorganismer. De senere år har det videre blitt klart at komplementsystemet også er viktig for reguleringen av en rekke andre prosesser og systemer. En meget benyttet måte for å undersøke komplementsystemets og -faktorerers betydning er å bruke antistoffer eller peptider som blokkerer proteinenes effekter. En annen er å benytte blod fra personer med medfødte mangler. Mangel på C5 - et protein som er helt avgjørende i det siste avsnittet av komplementaktivering - er en meget sjelden tilstand med bare noen få titalls personer beskrevet på verdensbasis. Disse personene er bl.a. utsatt for infeksjoner med meningokokker og vi har identifisert én slik person etter flere meningokokk-infeksjoner. Blod fra denne personene brukes nå i en rekke eksperimentelle oppsett der vi starter betennelsesreaksjoner på ulike måter og studerer hvordan disse reaksjonene løper sammenlignet med reaksjonene i blod fra friske. I 2011 publiserte vi én artikkel der forsøkspersonens sykehistorie ble presentert og der vi redegjorde for identifiseringen av defekten. Vi fortsetter med undersøkelser for å kartlegge den genetiske defekten på gen-nivå. Videre har vi i 2011 publisert én artikkel der vi ved hjelp av en tidligere mye brukt modell med kunstige overflater som betennelsesaktivator har studert forsøkspersonens blod sammenlignet med kontrollpersoners. Vi har vist at en rekke av de betennelsesreaksjonene vi vanligvis ser når blod møter kunstige overflater i denne modellen uteblir i blod fra pasienten. Dette betyr at aktivering av komplementsystemet er en nødvendig forutsetning for at en rekke av de andre betennelsesreaksjonene skal finne sted. Disse forsøkene følges nå opp i andre eksperimentelle oppsett der vi stimulerer betennelsesreaksjoner på andre måter (med bakterier el.l.) og der vi så studerer ulikhetene i betennelsesresponsen mellom ulike givere.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Bergseth Grethe, Lambris John D, Mollnes Tom Eirik, Lappegård Knut Tore
Artificial surface-induced inflammation relies on complement factor 5: proof from a deficient person.

Ann Thorac Surg 2011 Feb;91(2):527-33.

PMID: 21256307

Grimnes Gro, Beckman Hans, Lappegård Knut Tore, Mollnes Tom Eirik, Skogen Vegard
Recurrent meningococcal sepsis in a presumptive immunocompetent host shown to be complement C5 deficient-a case report.

APMIS 2011 Jul;119(7):479-84. Epub 2011 apr 8

PMID: 21635555

Aktivitetsskolen i Finnmark

Prosjektansvarlig: **Inger Njølstad** (inger.njolstad@uit.no), Helse Finnmark HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Aktivitetsskolen - Samhandling og tverrfaglighet bærer frukter

Samarbeidet med kommunene er nå godt innarbeidet. Personell i kommunene rapporterer økt trygghet i å håndtere problemstillinger knyttet til barn og overvekt. Økt erfaring og kompetanse gjør helsepersonell bedre rustet. Familiene på sin side rapporterer endringer i livsstil, en ny master oppgave er publisert om foreldres erfaringer.

Prosjektet er et integrert behandlingsopplegg som omhandler både kommunen og spesialisthelsetjenesten. Det er designet for å evaluere to ulike behandlingsmetoder for barn med overvekt/ fedme og deres familier. Det er 97 familier randomisert i prosjektet og alle ett års oppfølgingsdata er innsamlet. Analyse arbeidet er påbegynt. Prosjektet er nå i ilandføring og evalueringsfase.

Livsstilsendring er krevende

Det å jobbe med endring av vaner og livsstil er en lang og utfordrende prosess for familiene, men også for helsepersonell som følger de på veien. Familiens motivasjon og inspirasjon svinger, og hjelpeapparatet er med familiens ”opp og ned turer”. For å kunne være en ressurs for familien, er det viktig med god forankring og støtte rundt hjelperne også. Familier som ber om hjelp har ulike behov og mange har sammensatte problemstillinger. Dette utløser nødvendigheten av å jobbe i team og på tvers av faggrupper. Denne arbeidsmetoden synes å forebygge faglig ensomhet og utbrenthet. Behandling av familiene har funnet sted både i kommune og på sykehus, det har derfor vært av stor betydning at vi har hatt jevnlig kontakt med hverandre. Faglig trygghet, økt kompetanse og utvikling av metoder for kommunikasjon og samhandling er frukter som høstes av denne kontakten. Prosjektledelsen ved sykehuset har derfor hatt en sentral rolle i å ta initiativ til dette samarbeidet. I oppsummerende møter med kommunene trekkes også frem tilgjengelighet til prosjektsykepleier når behovet for veiledning melder seg, som svært positivt.

Delprosjekter gir nyttig innsikt

Familiene er fulgt opp jevnlig etter et fastsatt intervall. Kontinuerlig motivasjonsarbeid har vært viktig for å hindre at familier faller fra. Prosjektets formål har vært å få familiene til å ”overta” prosjektet og gjøre det til sitt eget. Livsstilsendringer er hardt og krevende arbeid, men alle kan få til noe hvis de vil. Det som er sikkert, er at ingenting skjer før man selv gjør noe. Endringer som for eksempel det å gå til og fra skolen kan ha stor betydning for et barn på lang sikt. Små steg, ”aldri pauser” og støtte fra hjelpere underveis er stikkord for å komme i gang med endringsarbeid. Kunnskap er ikke alltid nok. Kvalitative delstudier vedrørende foreldrenes opplevelse og erfaring med livsstilsendring i Aktivitetsskolen er publisert, og gir en nyttig innsikt i problemstillingen. Blant annet fremhever en masteroppgave i helsefag foreldrene som ledere i endringsarbeidet i familien, deres motivasjon og troen på å få det til, eierskap til prosjektet og betydningen av oppfølging utenfra, som nødvendige faktorer for å oppnå livstilsendring. Samspillet mellom behandlere i ulike ledd og familiene har til hensikt å gjøre hverandre gode i endringsarbeidet.

Continuous e-rehab

Prosjektansvarlig: **Richard Wootton** (r_wootton@pobox.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

continuous e-rehab - progress by january 2012

During 2011 we worked with preparing the first partial study of the project, which is now ready to start including patients.

There is one PhD. stipendiat who has working with the study since may 2011 (1 day a week until 1. of September, since three days a week)

Administrative work

Application to REK: REK decided that the project is a health service quality study and that permission from REK is not necessary. Permission by the “personvernombud” at UNN is given (ref. 2011/4893).

Research protocol

We developed the research protocol for the first partial study, which is a prospective observational 3 months follow up of the patients recorded in the stroke register. Based on the results from this study, including information over post hospital rehabilitation and uncovered needs we expect, we are going to design a telemedicine intervention which aims to improve rehabilitation also in remote areas of the hospital district. Because the data collected in the register are not covering all the information we need we created our own additional questionnaire as a supplement to the 3 month follow up to get more detailed information about received treatment and functional outcome/remaining challenges. Questioning is done together with the stroke register follow up by phone and patients themselves or relatives are interviewed, dependent on the patients’ abilities. We will need more detailed information about both functional status (walk ability, hand function, speech ability, cognitive functioning and mental status) and received treatment to get a clear picture about the patients needs. Beside of targeted questions, we are using Hopkins Symptom Checklist (HSCL-5), and a short form of the MMS.

The interview is tested with healthy test persons to check for technically problems and with some patients to assume time needed and if the questionnaire works as intended. Last step

before we can start including patients in the study is to coordinate practically and formally with other ongoing projects in the stroke unit. This will be done by the end of January.

The database to collect the data is established and we have started to test equipment (smartphones and tablet computers) which may be used in part two of the project.

Pårørende ved alvorlig traumatisk hjerneskade. En nasjonal multisenterstudie.

Prosjektansvarlig: **Audny Anke** (audny.anke@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Pårørende ved hodeskade

Forskningsstudien 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. Universitetssykehuset Nord-Norge HF (UNN) 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. Hvert studiested innhenter samtykke fra pasient til å kontakte pårørende, og kontaktinfo for nærmeste pårørende gis til studieledelsen i Tromsø. Innsamling av data er sentralisert og utføres av prosjektleder og prosjektmedarbeider ved UNN HF, Tromsø.

I november 2011 hadde 161 pasienter samtykket til at pårørende kunne kontaktes, noe som er tilfredsstillende sett i relasjon til totalt antall skadede. Svarprosenten fra pårørende er ca. 70. Med to års oppfølgingstid av pårørende vil datainnsamling være avsluttet ultimo 2012. Bearbeiding av data og arbeidet med de første publikasjoner starter fra februar 2012.

Dobbeltkompetanseløp: Obesity and risk of venous thromboembolism

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

Prosjektet er et dobbeltkompetanseløp.

Fedme og risiko for venøs blodpropp

Forekomsten av fedme i befolkningen øker og er en stor utfordring for helsevesenet grunnet alvorlige konsekvenser som blodpropp. Hensikten med prosjektet er å kartlegge hvilket fedmemål som best predikerer venøs blodpropp og å identifisere bakenforliggende mekanismer.

Blodpropp i kroppens samleårer kalles med et samlebegrep for venøs blodpropp (VTE). VTE omfatter diagnosene dyp venetrombose og lungeemboli, og er en vanlig sykdom med alvorlige kort- og langtidskomplikasjoner og potensielt dødelig utfall. Fedme gir 2-3ganger økt risiko for VTE og i kombinasjon med andre predisponerende faktorer kan risikoen øke 10-20 ganger. Man antar at økningen av fedme bidrar vesentlig til den økte forekomsten av VTE i befolkningen. Man har i dag manglende kunnskap om hvilket fedmemål som identifiserer flest personer under risiko for VTE, hvilket fedmemål som er sterkest assosiert med risiko for VTE, og avdekke bakenforliggende mekanismer for sammenhengen mellom fedme og risiko for VTE. Slik kunnskap vil kunne brukes til å identifisere individer under risiko og gjøre det mulig å iverksette målrettede forebyggende tiltak.

Vi har etablert en stor prospektiv kohortestudie med lang oppfølgingstid og godt validerte endepunkt på førstegangs VTE (Tromsøundersøkelsen). Selvrappertert informasjon om helsevaner er registrert via validerte spørreskjema, blodprøver, og mål om kroppssammensetning (høyde, vekt, midjemål og hoftemål) ved fysisk undersøkelse.

I 2011 har vi publisert en artikkel i prosjektet om hvordan kombinasjonen av kroppshøyde og kroppsvekt virker inn på risikoen for VTE. Vi fant at overvektige høye menn hadde mer enn 5 ganger økt risiko for VTE sammenliknet med lave normalvektige menn, mens tilsvarende risiko for kvinner var 3 ganger økt. Resultatene viser at det er viktig å holde seg slank, særlig når man er høy. Studien fikk betydelig oppmerksomhet i nasjonale og internasjonale medier.

Stipendiaten har jobbet på heltid med prosjektet i perioden 1.6-30.08.11 og har siden vært ute i svangerskapspermisjon.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Borch Knut H, Nyegaard Cecilie, Hansen John-Bjarne, Mathiesen Ellisiv B, Njølstad Inger, Wilsgaard Tom, Brækkan Sigrid K

Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011 Jun;31(6):1439-44. Epub 2011 apr 28

PMID: 21527750

Prognostic Molecular Markers in Soft Tissue Sarcoma

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Molecular markers of tumor progression in soft tissue sarcomas.

Soft tissue sarcomas (STS) are malignant tumors arising from connective tissues. They are heterogeneous neoplasms, but comprise about 0,5 % of adult malignancies. Approximately 50% of the STS patients will succumb to their disease because of metastasis or local relapse.

The prognostic factors determining tumor progression include tumor grade, size, location, depth, histological entity, positive resection margins and local recurrence.

Molecular mechanisms regulating tissue changes from benign to invasive and finally to metastatic neoplasia is an area of growing scientific interest. There are many basic research studies which discovered roles of different molecular markers in cancer development and progression. However, most of them deal with cell cultures and prognostic influence of these factors on patient's fate cannot therefore be shown. The sense of our translational research is to find out the impact of the tissue expression of these factors on patients' survival.

To achieve this objective, tumor samples and clinical data from 249 patients, both from North Norway and Arkhangelsk region with non-GIST STS were obtained, and tissue microarrays (TMAs) were constructed. Immunohistochemistry (IHC) was used to evaluate marker expression in tumor cells.

The markers whose prognostic impacts we investigated by far were transforming growth factor- β (TGF- β), fascin, nuclear factor-kappa B (NF- κ B) p105, protein-kinase C-zeta (PKC- ζ), partitioning-defective protein-6 (Par-6), E-cadherin, vimentin, phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Akt isoforms, PTEN and receptors for estrogen (ER) and progesteron (PGR). All of them were described as tumor-promoting factors in vitro.

Among these, TGF- β , fascin, NF- κ B, PKC- ζ , PI3K, p-Akt Thr308, Akt 2 and PGR were shown to have negative influence on patients' survival, and TGF- β and PI3K were independent predictors of adverse outcome in STS patients, i.e. they were unfavorable regardless of age, gender or other characteristics of the patient. Interesting, PGR and ER expression by STS was invariably associated with poor prognosis in men, whereas there was shown no influence of PGR expression and even favourable influence of ER on survival of female patients. Moreover, we showed that both TGF- β , p-Akt Thr308 and p-Akt Ser473 had gender-dependent impact on survival of STS patients, especially strong in coexpression with

female steroid hormone receptors. Additionally, diverse prognostic values depending on the site of Akt phosphorylation were shown.

Our findings may help to identify subgroups of patients with aggressive tumors requiring adjuvant therapy which, due to relationship of both the PI3K/Akt pathway components and TGF- β with female steroid hormone receptor proteins, could include specific endocrine treatment.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

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

Fibroblast growth factor 2 orchestrates angiogenic networking in non-GIST STS patients.

J Transl Med 2011;9():104. Epub 2011 jul 6

PMID: 21733164

Sorbye Sveinung W, Kilvaer Thomas, Valkov Andrej, Donnem Tom, Smeland Eivind, Al-Shibli Khalid, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove

Prognostic impact of lymphocytes in soft tissue sarcomas.

PLoS One 2011;6(1):e14611. Epub 2011 jan 27

PMID: 21298041

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

The prognostic impact of Akt isoforms, PI3K and PTEN related to female steroid hormone receptors in soft tissue sarcomas.

J Transl Med 2011;9():200. Epub 2011 nov 22

PMID: 22107784

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

Estrogen receptor and progesterone receptor are prognostic factors in soft tissue sarcomas.

Int J Oncol 2011 Apr;38(4):1031-40. Epub 2011 jan 24

PMID: 21271213

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

The prognostic impact of TGF- β 1, fascin, NF- κ B and PKC- ζ expression in soft tissue sarcomas.

PLoS One 2011;6(3):e17507. Epub 2011 mar 3

PMID: 21390241

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Nyrefunksjon og hjertekarsykdom i normalbefolkningen

Kronisk nyresykdom er etablert som en uavhengig risikofaktor for hjertekarsykdom. 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 (reduisert glomerulær filtrasjonsrate). Hvilken rolle dette spiller for risikoen for hjertekarsykdom i normalbefolkningen er foreløpig ikke undersøkt med tilfredsstillende metodikk. Estimering av nyrefunksjon utfra kreatinin og cystatin C i blodet har vært benyttet i de fleste undersøkelsene, men det er kjent at disse metodene er unøyaktige for personer med nær normal nyrefunksjon. Denne undersøkelsen undersøkte sammenhengen mellom nyrefunksjon og risikofaktorer for hjertekarsykdom og metodologiske problemer forbundet med bruk av cystatin C og kreatinin i befolkningsundersøkelser.

Tromsø 6, den sjettede 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 ble risikofaktorer for hjertekarsykdom registrert (familiær belastning, fysisk aktivitet, overvekt, blodtrykk, røyking og fettstoffer i blodet). Undersøkelsene ble utført ved Forskningsposten ved Universitetssykehuset Nord-Norge..

Ved avslutning av data-innsamlingen 120609 var 1627 personer blitt inkludert i RENIS-T6. Den praktiske gjennomføringen av studien var svært vellykket, takket være en betydelig innsats fra personalet på Forskningsposten og de to stipendiatene tilknyttet studien.

Ph.D.-stipendiat Ulla Dorte Mathisen har undersøkt sammenhengen mellom målt nyrefunksjon, estimert nyrefunksjon og kjente risikofaktorer for hjertekarsykdom. Vi fant da at det er betydelig forskjeller mellom estimer og målinger av nyrefunksjonen. Dette viser at det er forbundet med stor usikkerhet å bruke estimer i epidemiologisk forskning på

sammenheng mellom nyrefunksjon og hjertekarsykdom. Metoder for å estimere nyrefunksjon ved hjelp av cystatin C ble sammenlignet med metoder basert på kreatinin. Sammenligningen viste at metoder basert på cystatin C ikke er bedre, i motsetning til det som har vært antatt.

Sammenhengen mellom 24-timers ambulatorisk blodtrykk og nyrefunksjon ble også undersøkt i denne studien. Vi fant 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.

Ulla Dorte Mathisen disputerte for Ph.D.-graden ved Universitetet i Tromsø 7. desember 2011. Opponentene var førsteamanuensis Stein Hallan (NTNU), professor Ingrid Os (UiO) og professor Maja-Lisa Løchen (UiT).

Dr. Mathisen er blitt veiledet av overlege dr. med Bjørn Odvar Eriksen ved Nyreseksjonen ved UNN. Professorene Ingrid Toft og Trond G. Jenssen har deltatt som biveiledere.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Ulla Dorte Mathisen

The relationship between measured and estimated glomerular filtration rate and cardiovascular risk factors in the middle-aged general population

Disputert: Desember 2011

Hovedveileder: Bjørn Odvar Eriksen

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

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

Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population.

Diabetes Care 2011 Jul;34(7):1546-51. Epub 2011 mai 18

PMID: 21593291

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

Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR.

J Am Soc Nephrol 2011 May;22(5):927-37. Epub 2011 mar 31

PMID: 21454717

Eriksen Bjørn O, Melsom Toralf, Mathisen Ulla D, Jenssen Trond G, Solbu Marit D, Toft Ingrid

GFR normalized to total body water allows comparisons across genders and body sizes.

J Am Soc Nephrol 2011 Aug;22(8):1517-25. Epub 2011 jul 22

PMID: 21784894

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 (inkludert tidligere senter for aldersforkning) (SFP).

Genekspresjonsprofiler i malignt og benignt brystkjertelvev

Innsamlingen av normal brystvev ved Brystdiagnostisk senter (BDS)gjennomført med meget godt resultat.

Formålet med studie er å studere genekspresjon i normal brystvev, sammenligne genekspresjon mellom normalbrystvev og vev fra brystkreftsvulster, og se på endringer i genekspresjon i normalbrystvev i forhold til ulike livsstilsfaktorer.

Studien har utgangspunkt i Kvinner og Kreft, en nasjonal prospektiv studie som startet i 1991 og ledes av professor Eiliv Lund, ved Institutt for samfunnsmedisin (ISM), UiTø. Studie inkluderer 170 000 kvinner født mellom 1943-1957 fra hele landet. De har alle besvart ett eller flere spørreskjema og 50 000 har gitt blodprøve. I Høsten 2006 startet, i samarbeide med 10 norske sykehus innsamling av vevsprøver fra brystkreftsvulster fra kvinner som er del av studie. Innsamlingen ble ledet av overlege Jan Ole Frantzen ved BDS og ble fullført i 2010.

Ved studier av genekspresjon i vev fra kreftsvulster (cases)er det ønskelig med god kjennskap til genekspresjon i normal vev(kontroller). I sluttet av 2010 har vi begynt å samle vevs prøver fra normal brystvev fra kvinner som er del av Kvinner og kreft studie og som møter opp til mammografiscreening. Prøvene er tatt ultralydveiledet, med standardisert metode. Vi har brukt biopsipistol med nål nummer 14. Prøvene blev lagret på RNA later og skal analyseres på mikromatrise. (RNA er molekyler som er en kopi av DNA og som brukes bl.a. til å lage proteiner etter DNAets oppskrift. RNA later er reagens som beskytter og hurtig stabiliserer RNA molekyler i vevsprøver).

Innsamlingen har sluttet i juni 2011 og vi har fått i alt 340 vevs prøver fra normal bryst. Respons fra kvinner som blev spurt vær fantastisk, hele 64 %. Vi vil gjerne takke alle kvinner som har bidratt til denne studie.

Det er inngått samarbeide med Radiumhospitalet i Oslo og NTNU (Norges teknisk – naturvitenskapelige universitet) i Trondheim . På Radiumhospitalet er det utarbeidet

protokoll som skal brukes for RNA ekstraksjon fra biopsiene og NTNU (mikromatrise enhet for gen analyse) i Trondheim skal utføre gen analyser.

På ISM UiTø, prosjektet har utvalgt gruppe som utarbeider statistiske metoder som skal brukes for å analysere resultater av gen ekspresjonsanalyser.

Det pågår for tiden gen ekspresjons analyser i perifert blod fra de samme kvinnene som vevs prøvene et tatt ifra.

Vi forventer å få resultater fra genekspresjonsanalyser etter sommer 2012.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Å leve med barneleddgikt- åtte års oppfølging med fokus på uveitt, sykdomsfo...

Sammendrag av oppnådde resultater

I denne prospektive nordiske kohortstudien ble 500 barn med barneleddgikt fulgt de første åtte år etter sykdomsdebut. Multisenterstudien var befolkningsbasert for å få med både milde og alvorlige sykdomstilfeller. Åtte år etter debut hadde bare 42% av barna vært uten sykdomsaktivitet og medikamenter det siste året. Mange hadde opplevd perioder uten aktiv sykdom, men 30% hadde hatt kontinuerlig aktiv sykdom.

Til sammen 58% av barna hadde brukt sykdomsmodifiserende legemidler, hovedsakelig metotrexat og biologiske legemidler. Steroidinjeksjoner i ledd var gitt til om lag tre firedele av barna. Flertallet hadde god fysisk funksjonsevne ved studieslutt, men over halvparten rapporterte om sykdomsrelaterte smerter og påvirket livskvalitet siste uke.

JADAS er en sykdomsaktivitets-skår som ble testet basert på laboratorieprøven CRP som alternativ til senkningsreaksjonen (SR). Både JADAS basert på CRP og JADAS basert på SR ble funnet valid og nyttig i vår befolkningsbaserte kohort.

Om lag en av fem barn utviklet kronisk regnbuehinnebetennelse som er viktig å oppdage/behandle tidlig for å unngå synstruende komplikasjoner. Ung alder og forekomst av antihiston og antinukleære antistoffer var de viktigste risikofaktorer for utvikling av regnbuehinnebetennelse.

Hovedkonklusjonen i PhD-avhandlingen som ble innlevert i 2011, er at barneleddgikt er mer kronisk og langvarig enn man tidligere trodde, og åtte år etter sykdomsstart hadde rundt en femdel av barna en sykdomsrelatert skade.

Konsekvenser for helsetjenesten

Oppfølging av pasientkohorter med JIA over lang tid gir viktig kunnskap om forløp og prognose og dermed grunnlag for rasjonell behandling og oppfølging. Vi fant at en høy andel av barna med barneleddgikt har intermitterende eller kontinuerlig sykdomsaktivitet. Dette innebærer at barna har behov for langtidsoppfølging i spesialisthelsetjenesten hos

barnelege/revmatolog. En del har lengre perioder med inaktiv sykdom, og oppfølging kan da i større grad skje i primærhelsetjenesten. Sykdomsaktivitets-skåren JADAS er vist å kunne predikere alvorligere sykdomsforløp, funksjonsnedsettelse og varig skade. Den er et viktig klinisk verktøy som er vist valid i vår populasjonsbaserte studie. Alle barn med barneleddgikt må ha regelmessige kontroller hos øyelege for å oppdage regnbuehinnebetennelse som kan være synstruende uten at den gir symptomer. Tidlig diagnose og behandling er viktig. Vår studie viser at ung alder og forekomst av antihiston og antinukleære antistoffer ved sykdomsdebut er de viktigste risikofaktorer for utvikling av regnbuehinnebetennelse. En oppfølgingsstudie er planlagt for å verifisere resultatene som kan medføre at en del barn kan forutsis å ha lavere risiko for regnbuehinnebetennelse og dermed trygt kan anbefales sjeldnere øyeundersøkelser. Studiens resultater tilsier at det er behov for langsiktig oppfølging av barn med barneleddgikt for å minske funksjonsnedsettelse og varig skade.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Nordal Ellen, Zak Marek, Aalto Kristiina, Berntson Lillemor, Fasth Anders, Herlin Troels, Lahdenne Pekka, Nielsen Susan, Straume Bjørn, Rygg Marite, PubMed.ItemsChoiceType2[]
Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis.
Arthritis Rheum 2011 Sep;63(9):2809-18.
PMID: 21560116

Nordal Ellen, Songstad Nils T, Rygg Marite
Difficulties in defining antinuclear antibody-positive patients as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis: comment on the article by Ravelli et al.
Arthritis Rheum 2011 Sep;63(9):2835; author reply 2835-6.
PMID: 21898867

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Bekkenbunnsstrukturer, endringer i svangerskapet og ved inkontinens – en ult...

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektet har demonstrert at vaginal ultralyd er et nyttig alternativ til endoanal ultralyd med henblikk på å beskrive og bedømme bekkenbunnen. Metoden er i noen tilfeller bedre da den også kan studere og måle slimhinnekomponenten i lukkemekanismen. Både med vanlig billedfremstilling og i tredimensjonal utførelse egner vaginal ultralyd seg til å bedømme funksjon av bekkenbunnen. Metoden ble brukt til å studere utviklingen av bekkenbunnen, og endetarmsstrukturene spesielt, gjennom svangerskapet og de påfølgende 3 månedene. Den fysiologiske endringen i vinkler, lengde og volum kunne måles. Metoden er nå klar til klinisk bruk selv om klinikerne må være klar over den målevariasjonen metoden er beheftet med.

Konsekvenser for helsetjenesten

Dette er et viktig skritt i å gjøre gynekologisk ultralyd anvendelig også i undersøkelsen av pasienter med anal inkontinens, en lite påaktet tilstand med store sosiale konsekvenser.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Ingrid Petrikke Olsen

Functional ultrasound of the anal canal. The effect of pregnancy and childbirth

Disputert: Juni 2011

Hovedveileder: Torvid Kiserud

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Olsen I P, Wilsgaard T, Kiserud T

Transvaginal three-dimensional ultrasound: a method of studying anal anatomy and function.

Ultrasound Obstet Gynecol 2011 Mar;37(3):353-60.

PMID: 21337656

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

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Fruktose malabsorpsjon og irritabel tarm (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 har vært omfattende samt forsinket grunnet uforutsett arbeidsmengde. Inntak av pasienter ble avsluttet desember 2011. Det ble randomisert 203 pasienter. I arbeidet med å "vaske" pasienter for klargjøring til randomisering er ca. 170 ekskludert. En har 20 drop-outs. 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 har pasientrekruttering gått langsommere enn planlagt og inntaket er nå lukket med 183 pasienter i den kliniske del av studien. For tiden gjør en kvalitetssikring av datamateriale. Dette er også et omfattende arbeid men planlegges fullført innen utgang januar 2012. Første publikasjon vår 2012. ("The contribution of fructose malabsorption in irritable bowel syndrome and the effect of fructose-reduced diet" eller "Validation of SGA (subjective global assessment of abdominal relief) as main outcome measure in a population in Northern Norway.")

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. Videre har en klare indikasjoner på at det foreligger egen immunologisk fenotype for IBS pasienter. Dette funn er støttende for det syn at brain-gut axis er rett innfallsvinkel for avklaring av mulige mekanismer som forårsaker syndrom.

Fetal vekstretardasjon: Hemodynamiske og metabolske konsekvenser hos fosteret.

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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). 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 hjertemuskelen blir påvirket av veksthemmingen.

Utvikling av modellen har vært en utfordrende prosess, og har tatt tid. Selv etter modifisering av modellen, har vi hatt høy mortalitet av dyr. Vi har derfor gått til anskaffelse av lapraskopiutstyr for små dyr slik at vi ved hjelp av ”kikkhullskirurgi” kan utføre prosedyren på en mindre traumatisk måte for dyret. Vi vil raffinere modellen ved hjelp av det nye utstyret i 2012.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Acharya G, Albrecht C, Benton S J, Cotechini T, Dechend R, Dilworth M R, Duttaroy A K, Grotmol T, Heazell A E, Jansson T, Johnstone E D, Jones H N, Jones R L, Lager S, Laine K, Nagirnaja L, Nystad M, Powell T, Redman C, Sadovsky Y, Sibley C, Troisi R, Wadsack C, Westwood M, Lash G E

IFPA meeting 2011 workshop report I: Placenta: Predicting future health; roles of lipids in the growth and development of feto-placental unit; placental nutrient sensing; placental research to solve clinical problems - A translational approach.

Placenta 2011 Dec. Epub 2011 des 10

PMID: 22154691

Aljabri M B, Songstad N T, Lund T, Serrano M C, Andreasen T V, Al-Saad S, Lindal S, Sitras V, Acharya G, Ytrehus K

Pregnancy protects against antiangiogenic and fibrogenic effects of angiotensin II in rat hearts.

Acta Physiol (Oxf) 2011 Apr;201(4):445-56. Epub 2011 feb 1

PMID: 21281454

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

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

Sammendrag av oppnådde resultater

Vi har funnet ut at hypoksiske markører er prognostiske markører for overlevelse i lungekreft.

Konsekvenser for helsetjenesten

Resultatene våre må valideres før implementering enten av oss senere eller andre. Ved validering vil vi kunne bruke de validerte markørene for å identifisere subgrupper med forskjellig prognose om/g som bør ha forskjellig behandling.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Sigve Andersen

PhD

Disputert: Desember 2011

Hovedveileder: Roy Bremnes

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

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 2011 Jun;72(3):294-302. Epub 2010 nov 13

PMID: 21075472

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

Prognostic impacts of angiopoietins in NSCLC tumor cells and stroma: VEGF-A impact is strongly associated with Ang-2.

PLoS One 2011;6(5):e19773. Epub 2011 mai 16

PMID: 21603628

Andersen Sigve, Donnem Tom, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Stenvold Helge, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Correlation and coexpression of HIFs and NOTCH markers in NSCLC.
Anticancer Res 2011 May;31(5):1603-6.
PMID: 21617216

Andersen Sigve, Donnem Tom, Stenvold Helge, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Overexpression of the HIF hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and FIH are individually and collectively unfavorable prognosticators for NSCLC survival.
PLoS One 2011;6(8):e23847. Epub 2011 aug 22
PMID: 21887331

Perinatal audit i Nordland 2008-09

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

PERINATAL AUDIT I NORDLAND 2008 – 2011.

I Nordland er det mange små fødeenheter, bare ca 40% av fødslene skjer på kvinneklinikk. Er kvaliteten på perinatal omsorg dvs omsorg under svangerskap, fødsel og nyfødtpperiode, god nok? Dette belyser vi med en audit studie på 7 forskjellige områder av omsorgen.

Vinteren 2008 startet et arbeide ved Nordlandssykehuset og Helgelandssykehuset for å vurdere kvaliteten på perinatal omsorg (omsorg under svangerskap, fødsel og nyfødtpperiode). Data er samlet inn fortløpende for følgende utfall:

1. Tilfeller med lav Apgar score (≤ 4 1 min, eller ≤ 5 etter 5 min)
2. Dødfødte (≥ 23 uker, ikke alvorlige misdannelser)
3. Neonatalt døde (≥ 23 uker og ≤ 28 levedager)
4. Abruptio placentae (morkakeløsning)
5. Alvorlig preeklampsi eller HELLP syndrom
6. SGA/IUGR
7. For tidlig fødsel (< 34.0 uker)

Morkaken er samlet inn, preparert og undersøkt for hvert enkelt tilfelle.

Deretter er opplysningene vurdert av et tverrfaglig audit-panel bestående av 2 obstetrikere, 2 jordmødre, 2 barneleger, 1 allmennpraktiserende lege, 1 neonatalsykepleier og 1 patolog for å vurdere om gjeldende faglige retningslinjer har vært fulgt. Hvert enkelt tilfelle har vært vurdert i forhold til om det kunne påvises avvik, og om slik avvik eventuelt hadde betydning for utfallet.

Så langt er 262 kasus vurdert av audit panelet. Innrulling av nye kasus sluttet 31.12.2011 og innsamling av de siste kasus pågår ennå. Ca 80 kasus er ikke behandlet av audit panelet, men vil bli behandlet i løpet av vårsemesteret. Det er utarbeidet et dataprogram, og man vil nå starte å legge inn opplysninger om hvert enkelt kasus i dette.

Avd overlege Ingebjørg Fagerli er stipendiat i prosjektet. Hun har gjennomført to kurs i statistikk og vært frikjøpt av prosjektet for 1 mnd. Det meste av forskningspengene er brukt til lønn for bioingeniør i halv stilling, møter i audit panelet og til laboratorie rekvisita.

Det er foreløpig ingen publikasjoner fra prosjektet. Data fra studien har vært brukt i 3 foredrag på Perinatalkurs i Svolvær 5. og 6. april 2011.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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.

Limb-Girdle muskeldystrofi (LGMD) er en gruppe arvelige, progressive myopatiser som primært rammer de store proksimale muskelgrupper – skuldre, overarmer, bekken og lår. LGMD er en klinisk og genetisk heterogen sykdomsgruppe. LGMD viser både autosomal recessiv og dominant arvegang. Til nå er 24 ulike sykdomsloci definert hvorav 20 ulike gener er identifisert. Basert på diagnostikk ved Medisinsk genetisk avdeling, UNN, har vi identifisert ~100 pasienter med LGMD type 2I ved at vi har detektert mutasjoner i FKRP genet (Fukutin Related Protein). LGMD2I pasientene utgjør med dette den desidert største gruppen av LGMD pasienter i Norge. 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 molekylær etiologi er nødvendig for diagnostikk og fremtidig behandling av LGMD2I. Det finnes imidlertid liten kunnskap om FKRP's cellulære funksjon. I dette prosjektet søker vi derfor å identifisere og karakterisere FKRP's rolle i normal og affisert muskel ved bruk av tradisjonelle og nye molekylærbiologiske metoder.

Ved bruk av immunogull-elektronmikroskopi har vi vist at FKRP er lokalisert til Golgiapparatet i human muskel og at FKRP er en såkalt homodimer. Videre har vi påvist at FKRP finnes i større proteinkomplekser i muskel og vi har identifisert en viktig interaksjonspartner, plectin, som er assosiert med samme sykdom, LGMD. Vi har etablert relevante teknikker og metoder og cellystemer for videre studier av FKRP's biologiske aktivitet. Kunnskap om FKRP's struktur og funksjon vil kunne gi oss muligheten til å forstå årsaken, ikke bare til LGMD2I, men også den store kliniske variasjonen blant pasienter med mutasjoner i FKRP genet.

i): FKRP's intracellulære lokalisasjon:

FKRPs intracellulære lokalisasjon er kontroversiell. Tre lokalisasjoner er tidligere publisert i til sammen syv arbeider. Alle disse studiene er basert på immunfluorescens og lysmikroskopi. Vi har benyttet høyopløselig elektronmikroskopi i kombinasjon med anti FKRP-antistoffer, og sekundære gullmerkede antistoffer. Vi har lokalisert FKRP spesifikke signaler i ultra tynne snitt fra muskel. FKRP er lokalisert til Golgiapparatet, mellom myofibrillene i muskelcellene.

ii): FKRP og biokjemisk sammensetning:

Ved bruk av kjemiske kryssbinding, parvis gjær to-hybrid analyse og immunpresipitering, kombinert med Western blot analyse, har vi vist at FKRP danner homo-dimerer samt at FKRP sannsynligvis inngår i større komplekser med andre proteiner i muskelcellen. FKRP inneholder N-glycan (suktermolekyler) og homo-dimeren er bundet sammen ved en disulfidbro. Vi har identifisert denne kjemiske bindingen.

iii): Interaksjon med andre proteiner involvert i LGMD:

Ved ytterligere gjær-to-hybrid analyser (Y2H) har vi identifisert muskelproteiner som binder seg til FKRP og som muligens er nødvendige for FKRPs funksjon. Et av disse proteinene, plectin, er involvert i en annen form for LGMD (LGMD2Q) og interaksjonen studeres nå videre ved bruk av immunologiske metoder.

iv): FKRP sekresjon:

FKRP utskilles fra celler i kultur. Vi tror at dette har biologisk relevans og undersøkelser er i gang for å studere biokjemisk prosessering av FKRP i denne sekresjonsprosessen. Studien omfatter rensing av rekombinant FKRP og analyse ved massespektrometri (MS).

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Alhamidi Maisoon, Kjeldsen Buvang Elisabeth, Fagerheim Toril, Brox Vigdis, Lindal Sigurd, Van Ghelue Marijke, Nilssen Øivind

Fukutin-related protein resides in the Golgi cisternae of skeletal muscle fibres and forms disulfide-linked homodimers via an N-terminal interaction.

PLoS One 2011;6(8):e22968. Epub 2011 aug 23

PMID: 21886772

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Biofilmassosierte infeksjoner; hvorfor er de så vanskelig å behandle og hva

...

Sammendrag av oppnådde resultater

Prosjektets tre hovedmål og resultater oppnådd i perioden 2008-2011 oppsummeres kort:

Hovedmål 1: Å studere effekten av biofilmdannelse på aktivering av komplementsystemet og andre inflammatoriske kaskader og dermed få kunnskap om effekten av forskjellige deler av immunsystemet på bakterier i biofilm.

Vi har vist at komplementsystemet reagerer forskjellig på om biofilmen består av sukker eller protein. Vi har vist at nyfødte har en svakere immunologisk respons på biofilm enn voksne. Resultatene er publisert i 2011 og dannet grunnlaget for en doktorgrad (2010).

Hovedmål 2: Å studere forskjeller i effekt av antibiotika og antibakterielle peptider på bakterier i biofilm versus bakterier i planktonisk vekst.

Biofilm produserende bakterier er motstandsdyktige mot vanlige antibiotika. I samarbeid med Lytix Biopharma, Tromsø har vi sammenlignet effekten av antibakterielle peptider med vanlige antibiotika på bakterier som vokser i en biofilm. Peptidene var langt mer virksomme enn antibiotika (publisert i 2009). Vi har i 2011 gjennomført dyreforsøk i samarbeid med en forskningsgruppe i København. Målet er å se om peptidene kan være effektive i behandling av fremmedlegeme-infeksjoner med biofilm produserende bakterier.

Hovedmål 3: Å studere nærmere bakteriearten *S. haemolyticus*.

Vi har i samarbeid med forskere på Sanger Instituttet startet dyp sekvensering av hele arvematerialet til denne mikroben. Vi vil dermed få unik kunnskap om hvorfor bakterien forårsaker sykdom.

Konsekvenser for helsetjenesten

Prosjektet har flere elementer av innovasjonspotensiale:

1. Økt kunnskap om immunologisk respons ved biofilm assosierte infeksjoner kan bidra til nye behandlingsstrategier.
2. Våre studier med antibakterielle peptider er spennende med tanke på utvikling av nye antimikrobielle midler i en tidsalder der man ser en trend til økende forekomst av bakterier som er resistente mot vanlige antibiotika.
3. Vårt samarbeid med Sanger Instituttet gir unik kunnskap om store deler av arvematerialet til mikroben *S. haemolyticus*, som ofte gir infeksjoner hos pasienter med nedsatt immununforsvar. Ved hjelp av moderne "high through put" sekvenseringsmaskiner og bioinformatikk kan dette åpne for ny forståelse av slike infeksjoner og kunne bidra til nye strategier for forebygging og behandling av *S. haemolyticus* infeksjoner.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Fredheim Elizabeth G Aarag, Granslo Hildegunn Norbakken, Flægstad Trond, Figenschau Yngve, Rohde Holger, Sadovskaya Irina, Mollnes Tom Eirik, Klingenberg Claus
Staphylococcus epidermidis polysaccharide intercellular adhesin activates complement.
FEMS Immunol Med Microbiol 2011 Nov;63(2):269-80.
PMID: 22077230

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Linking atherosclerotic plaque calcification and thrombosis: from basic rese...

Sammendrag av oppnådde resultater

Dannelse av blodpropp på overflaten av aterosklerotiske plakk er avhengig av plakkenes sammensetning. Trombose er hyppigere observert på overflaten av fett-rike enn kalsifiserte plakk. Bone morphogenetiske proteiner (BMP) regulerer kalsifisering av blant annet aterosklerotiske plakk. Vi har vist at BMP-2 hemmer og BMP-7 aktiverer ekspresjonen av vevsfaktor (TF), som aktiverer blodleivringssystemet, i humane monocytter og i aterosklerotiske lesjoner. Kalsifisert aterosklerotiske plakk inneholder mindre TF og mer BMP-2. Denne effekten har vi også påvist in vitro hvor BMP-2 stimulering hemmet ekspresjonen av TF på celleoverflaten. Likeledes fant vi at fett-rike aterosklerotiske plakk inneholdt mer BMP-7 og TF enn kalsifiserte plakk. I in vitro eksperimenter medførte også BMP-7 stimulering økt ekspresjon av TF i monocytter.

Vi har også karakterisert intracellulære mekanismer for BMP-indusert regulering av TF ekspresjon. BMP-2 hemmer genekspresjonen av TF via redusert aktivering av flere mitogen-aktivert proteinkinaser og hemmer BMP-2 ekspresjon av TF via redusert transkripsjonsaktivitet av NFκB, men ikke AP-1. BMP-7, derimot, aktiverte TF ekspresjonen i monocytter via aktivering av mitogen-aktivert proteinkinaser og transkripsjonsfaktor NF-κB. I vårt prosjekt har vi karakterisert en helt ny mekanisme for TF regulering i aterosklerotiske plakk ved ulike typer BMP.

Vår prosjekt har fått støtte videre fra Norsk Forskningsråd fra 2012 i 3 år gjennom FRIMEDBIO programmet.

Konsekvenser for helsetjenesten

Resultatene fra vårt prosjekt gir grunnlag for videre utvikling av nye strategier til å hemme blodpropp på overflaten av aterosklerotiske plakk gjennom hemming av BMP-fremmet signaloverføring inne i cellene og transkripsjonsfaktorer.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Basavaraj Manjunath Goolyam, Sovershaev Mikhail A, Egorina Elena M, Gruber Franz X, Bogdanov Vladimir Y, Fallon John T, Osterud Bjarne, Mathiesen Ellisiv B, Hansen John-Bjarne

Circulating monocytes mirror the imbalance in TF and TFPI expression in carotid atherosclerotic plaques with lipid-rich and calcified morphology.

Thromb Res 2011 Dec. Epub 2011 des 15

PMID: 22178066

Egorina E M, Sovershaev T A, Hansen J B, Sovershaev M A

BMP-2 inhibits TF expression in human monocytes by shutting down MAPK signaling and AP-1 transcriptional activity.

Thromb Res 2011 Nov. Epub 2011 nov 24

PMID: 22119392

Egorina Elena M, Sovershaev Mikhail A, Bogdanov Vladimir Y, Sovershaev Timofey A, Fallon John T, Seredkina Natalia, Osterud Bjarne, Hansen John-Bjarne

Low thrombogenicity of calcified atherosclerotic plaques is associated with bone morphogenetic protein-2-dependent inhibition of tissue factor expression.

Blood Coagul Fibrinolysis 2011 Dec;22(8):642-50.

PMID: 21897206

Sovershaev M A, Egorina E M, Sovershaev T A, Svensson B, Hansen J B

Increased expression of TF in BMP-7-treated human mononuclear cells depends on activation of select MAPK signaling pathways.

Thromb Res 2011 Dec;128(6):e154-9. Epub 2011 aug 6

PMID: 21820697

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

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Epidemiology and outcome of Ankylosing Spondylitis

Pasienter med Ankyloserende Spondylitt har økt dødelighet sammenlignet med normal befolkning.

Det medfølger også en betydelig økt risiko for uførhet sammenlignet ved denne tilstanden.

Dette prosjektet er basert på pasienter med Bekhterevs sykdom som har vært i kontakt med revmatologisk avdeling etter grunnleggelsen av avdelingen i 1978.

Vi har tidligere rapportert forekomsten av Bekhterevs sykdom i Nord Norge på bakgrunn av denne pasientpopulasjonen, og i løpet av 2011 har vi publisert to artikler som omhandler uførhet og dødelighet ved denne tilstanden.

Pasienter med Bekhterevs har inntil det siste tiåret ikke hatt tilgang til effektiv behandling utover betennelsesdempende medisiner (NSAIDs), og pasientene har gjennom sitt sykdomsforløp utviklet nedsatt funksjonsevne og har ofte hatt problem med å fungere i arbeidslivet som en følge av dette. I vårt prosjekt har vi studert pasienter som har fått denne konvensjonelle behandlingen for sin sykdom og ved en tverrsnittundersøkelse vurdert tilstedeværelse av uførhet og faktorer knyttet opp til dette. Vi fant da at livstidsrisiko for å utvikle uførhet for denne pasientgruppen var på vel 43 %, og at pasientene, som ble syke i en alder av 24 år, i gjennomsnitt ble uføre 18 år etter debut av symptomer. Faktorer som var uavhengig assosiert til uførhet var lavere utdanning, annen sykdom (hjertesykdom), tidligere eller aktuelle perifere artritt, nedsatt funksjonsnivå vurdert ved komposittskår, å ha barn med samme sykdom, kvinnelig kjønn og alder ved oppfølging. Andelen blant norske pasienter som ble uføre var gjennomgående noe høyere enn det man finner i tilsvarende studier andre steder. Til gjengjeld finner man høyere andel arbeidsledige i disse øvrige studiene, og det er sannsynlig at oppbyggingen av velferdssystemet i det enkelt land har en stor betydning for dette. Resultatene fra denne studien ble presentert i Journal of Rheumatology i 2011.

Man har påvist økt mortalitet ved revmatiske sykdommer i flere studier. Noen revmatiske sykdommer har relativt voldsomme forløp med høy mortalitet etter kort sykdomsvarighet. Dette gjelder spesielt sykdommer som ulike typer vaskulitter og bindevevssykdommer, men man har gradvis også påvist at de inflammatoriske revmatiske sykdommene også har økt mortalitet. For Bekhterevs sykdom ble dette første gang påvist på 60-tallet, og de satt i forbindelse med strålebehandlingen som en del pasienter ble eksponert for på denne tiden. Etter hvert så man at også pasienter som aldri hadde vært utsatt for slik stråling hadde økt mortalitet, og det er særlig kardiovaskulær sykdom som bidrar til denne økte dødeligheten.

Vi utførte en studie med både retrospektiv og prospektiv analyse, og fant at våre pasienter hadde en standardisert mortalitetsrate på 1.6. Det var særlig menn som hadde økt dødelighet. I den prospektive analysen som ble utført på pasienter som hadde vært til undersøkelse om lag ti år tidligere, fant vi at høy crp, forsinket diagnostikk, uførhet ved undersøkelsestidspunkt og det å ikke bruke NSAIDs var uavhengige variabler som predikerte risiko for forkortet levetid. Av disse var særlig forsinket diagnostikk og ingen bruk av NSAIDs oppsiktsvekkende, og det sentrale punkt antas å være pågående inflammasjon. Disse resultatene ble publisert i *Annals of Rheumatic Diseases* i 2011.

Prosjektet har enda materiale som er klar for bearbeiding, men det planlegges å levere avhandlingen i januar 2012.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Bakland Gunnstein, Gran Jan Tore, Nossent Johannes C
Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity.
Ann Rheum Dis 2011 Nov;70(11):1921-5. Epub 2011 jul 21
PMID: 21784726

Bakland Gunnstein, Gran Jan T, Becker-Merok Andrea, Nordvåg Bjørn Y, Nossent Johannes C
Work disability in patients with ankylosing spondylitis in Norway.
J Rheumatol 2011 Mar;38(3):479-84. Epub 2011 feb 1
PMID: 21285159

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

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

Sammendrag av oppnådde resultater

Kandidaten har to publiserte arbeider tellende til en doktorgrad og materiale til en tredje publikasjon. Det er usikkert når han vil fullføre sitt doktorgradsløp.

Konsekvenser for helsetjenesten

Denne type translasjonell kreftforskning kan på sikt få betydning for å skreddersy behandling for den enkelte pasient ved at man finner fingeravtrykket til den enkelte svulst.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Sigve Andersen

Md PhD

Disputert: November 2011

Hovedveileder: Roy Bremnes

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

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 2011 Jun;72(3):294-302. Epub 2010 nov 13

PMID: 21075472

Bremnes Roy M, Dønnem Tom, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Andersen Sigve, Sirera Rafael, Camps Carlos, Marinez Inigo, Busund Lill-Tove

The role of tumor stroma in cancer progression and prognosis: emphasis on carcinoma-associated fibroblasts and non-small cell lung cancer.

J Thorac Oncol 2011 Jan;6(1):209-17.

PMID: 21107292

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 2011 Apr;6(4):824-33.

PMID: 21173711

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

Prognostic impact of angiogenic markers in non-small-cell lung cancer is related to tumor size.

Clin Lung Cancer 2011 Mar;12(2):106-15. Epub 2011 apr 11

PMID: 21550557

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

Prognostic impacts of angiopoietins in NSCLC tumor cells and stroma: VEGF-A impact is strongly associated with Ang-2.

PLoS One 2011;6(5):e19773. Epub 2011 mai 16

PMID: 21603628

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

Correlation and coexpression of HIFs and NOTCH markers in NSCLC.

Anticancer Res 2011 May;31(5):1603-6.

PMID: 21617216

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

Overexpression of the HIF hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and FIH are individually and collectively unfavorable prognosticators for NSCLC survival.

PLoS One 2011;6(8):e23847. Epub 2011 aug 22

PMID: 21887331

Donnem Tom, Eklo Katrine, Berg Thomas, Sorbye Sveinung W, Lonvik Kenneth, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Andersen Sigve, Stenvold Helge, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove

Prognostic impact of MiR-155 in non-small cell lung cancer evaluated by in situ hybridization.

J Transl Med 2011;9():6. Epub 2011 jan 10

PMID: 21219656

Donnem Tom, Lonvik Kenneth, Eklo Katrine, Berg Thomas, Sorbye Sveinung W, Al-Shibli Khalid, Al-Saad Samer, Andersen Sigve, Stenvold Helge, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove
Independent and tissue-specific prognostic impact of miR-126 in nonsmall cell lung cancer: coexpression with vascular endothelial growth factor-A predicts poor survival.

Cancer 2011 Jul;117(14):3193-200. Epub 2011 jan 24

PMID: 21264844

Kronisk nyresykdom og renal hyperfiltrasjon

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Hyperfiltrasjon i nyrene, blodsukker og fysisk trening.

Renal hyperfiltrasjon er en funksjonsforstyrrelse i nyrene og et antatt forstadium til kronisk nyresvikt (KN). Renal hyperfiltrasjon er forbundet med forhøyet fastende blodsukker i den generelle befolkningen.

Som ledd i befolkningsundersøkelsen Tromsø 6 har vi undersøkt faktorer som kan knyttes til tidlig fase av kronisk nyresykdom (KN). KN medfører økt risiko for død av hjerte-karsykdom uavhengig av alder og andre risikofaktorer. Lettere grad av KN er vanlig og rammer ca 10 % av den norske befolkningen. Kunnskap om hvordan man kan forebygge KN på befolkningsnivå er mangelfull.

Prediabetes er en tilstand med grenseforhøyet blodsukker og et forstadium til sukkersyke (diabetes). Prediabetes og overvekt er forbundet med KN. Fysisk trening derimot, ser ut til å beskytte mot KN. Hvorfor prediabetes og overvekt bidrar til nyreskade og hvorfor fysisk trening beskytter mot KN er uklart. Man vet derimot at både fedme og diabetes er forbundet med en periode med unormalt høy renseevne (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 KN. Hvilke faktorer som bidrar til hyperfiltrasjon hos personer uten diabetes er lite kjent. Det finns ingen gode befolkningsstudier av fenomenet hyperfiltrasjon fordi den vanlige 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 diabetes eller hjerte/kar sykdom. Alle deltagere hadde svart på et spørreskjema om blant annet fysisk trening i fritiden. Nyrefunksjonen ble målt ved hjelp av iohexol-clearance, som er en svært nøyaktig metode. 64 personer med diabetes eller nyresvikt definert ut fra blodprøvene, og 54 personer med manglende svar på fysisk aktivitet, ble holdt utenfor analysene.

Vi fant at 40 % av menn og 18 % av kvinner hadde prediabetes. Nivå av fastende blodsukker og prediabetes var forbundet med hyperfiltrasjon i nyrene. Prediabetes økte sannsynligheten

for hyperfiltrasjon med ca 60 %. Vi er nå i ferd med å undersøke om fysisk trening er forbundet med redusert hyperfiltrasjon i nyrene.

Helse Nord-stipendiat Toralf Melsom

Dr. Melsom veiledes av overlege dr. med Bjørn Odvar Eriksen ved Nyreseksjonen ved UNN.

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

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Mathisen Ulla Dorte, Melsom Toralf, Ingebretsen Ole C, Jenssen Trond, Njølstad Inger, Solbu Marit D, Toft Ingrid, Eriksen Bjørn O
Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR.
J Am Soc Nephrol 2011 May;22(5):927-37. Epub 2011 mar 31
PMID: 21454717

Melsom Toralf, Mathisen Ulla Dorte, Ingebretsen Ole C, Jenssen Trond G, Njølstad Inger, Solbu Marit D, Toft Ingrid, Eriksen Bjørn O
Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population.
Diabetes Care 2011 Jul;34(7):1546-51. Epub 2011 mai 18
PMID: 21593291

Eriksen Bjørn O, Melsom Toralf, Mathisen Ulla D, Jenssen Trond G, Solbu Marit D, Toft Ingrid
GFR normalized to total body water allows comparisons across genders and body sizes.
J Am Soc Nephrol 2011 Aug;22(8):1517-25. Epub 2011 jul 22
PMID: 21784894

Relationships between osteoporosis, atherosclerosis and cardiovascular disease

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Relationships between osteoporosis, atherosclerosis and CVD

I denne studie undersøger 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 udgifter 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 2011 har vi fået publisert 8 artikler relatert til prosjektet:

1. 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.* 2011;22:1247-53.
2. Wilsgaard T, Jacobsen BK, Ahmed L, Joakimsen RM, Størmer J, Jørgensen L. BMI change is associated with fracture incidence, but only in non-smokers. The Tromsø Study. *Osteoporos Int.* 2011;22:1237-45.
3. Jørgensen L, Hansen JB, Brox J, Mathiesen EB, Vik A, Jacobsen BK. Serum osteoprotegerin levels are related to height loss. The Tromsø Study. *Eur J Epidemiol.* 2011;26:305-12.

4. Vik A, Mathiesen EB, Brox J, Wilsgaard T, Njølstad I, Jørgensen L, Hansen JB. Serum osteoprotegerin is a predictor for incident cardiovascular disease and mortality in a general population – The Tromsø Study. *J Thromb Haemost.* 2011; 9:638-44.

5. Morseth B, Emaus N, Jørgensen L. Physical activity and bone: The importance of the various mechanical stimuli for bone mineral density. A review. *Norsk Epidemiologi.* 2011; 20:173-8.

6. Morseth B, Jørgensen L, Emaus N, Jacobsen BK, Wilsgaard T. Tracking of leisure time physical activity over 28 years in adults. The Tromsø Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1229-34.

7. Jørgensen L, Morseth B, Andreassen M, Jacobsen BK. Comments to Emaus et al. “Does a variation in self-reported physical activity reflect variation in objectively measured physical activity, resting heart rate, and physical fitness? Results from the Tromsø study”. *Scand J Public Health.* 2011; 39:437-8.

8. Steffensen LH, Jørgensen L, Straume B, Mellgren SI, Kampman MT. Can vitamin D3 supplementation prevent bone loss in persons with MS? A placebo-controlled trial. *Journal of Neurology.* 2011 ;258:1624-31.

Artikkel nr 1 viser at røyking er en sterk risikofaktor for ikke-vertebrale brudd hos kvinner med diabetes, og i artikkel nr 2 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 av sammenhengen mellom osteoporose og atherosklerose.

I vort studie har vi har fundet at der hos menn og postmenopausale kvinner som ikke bruker HRT er en tydelig sammenheng mellom høje OPG nivåer og højdatab (proxy for vertebrale brudd), artikkel nr 3.

Vi har også vist at høy OPG er assosiert med risiko for hjerneslag, hjerteinfarkt og tidlig død, artikkel nr 4.

Manglende fysisk aktivitet er relatert både til risiko for hjerte-kar sykdomme og osteoporose. Artikkel 6 viser at der er sammenheng mellom fysisk aktivitet når man er ung og senere i livet, og i artikkel 7 har vi fundet at der er god sammenheng mellom et enkelt 4-delt

spørgsmål om fysisk aktivitet brugt i Tromsøundersøkelsen og et meget omfattende og detaljert spørreskema om aktivitets niveau. Disse resultater er vigtige ifht videre forskning omkring betydningen af fysisk aktivitet.

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

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 2011 Apr;22(4):1247-53. Epub 2010 jul 6
PMID: 20607217

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 2011 Apr;22(4):1237-45. Epub 2010 jun 12
PMID: 20549486

Jørgensen Lone, Hansen John-Bjarne, Brox Jan, Mathiesen Ellisiv, Vik Anders, Jacobsen Bjarne K
Serum osteoprotegerin levels are related to height loss: the Tromsø Study.
Eur J Epidemiol 2011 Apr;26(4):305-12. Epub 2011 feb 18
PMID: 21331661

Vik A, Mathiesen E B, Brox J, Wilsgaard T, Njølstad I, Jørgensen L, Hansen J-B
Serum osteoprotegerin is a predictor for incident cardiovascular disease and mortality in a general population: the Tromsø Study.
J Thromb Haemost 2011 Apr;9(4):638-44.
PMID: 21284802

Morseth Bente, Jørgensen Lone, Emaus Nina, Jacobsen Bjarne K, Wilsgaard Tom
Tracking of leisure time physical activity during 28 yr in adults: the Tromsø study.
Med Sci Sports Exerc 2011 Jul;43(7):1229-34.
PMID: 21131860

Jørgensen Lone, Morseth Bente, Andreassen Marit, Jacobsen Bjarne K
Comments to Emaus et al. "Does a variation in self-reported physical activity reflect variation in objectively measured physical activity, resting heart rate, and physical fitness? Results from the Tromsø study".
Scand J Public Health 2011 Jun;39(4):437-8.
PMID: 21596941

Steffensen Linn H, Jørgensen Lone, Straume Bjørn, Mellgren Svein Ivar, Kampman Margitta
T

Can vitamin D3 supplementation prevent bone loss in persons with MS? A placebo-controlled
trial.

J Neurol 2011 Sep;258(9):1624-31. Epub 2011 mar 13

PMID: 21400196

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Prognostiske molekulære markører ved bløtvevssarkomer

Prognosen til pasienter med kreft utgått fra bløtvev kan kartlegges ved hjelp av molekulære markører slik at behandlingen kan styres mer målrettet basert på risiko til hver enkelt pasient. Prosjektet identifiserer slike markører ved hjelp av immunhistokjemi av vev fra pasienter med sarkomer.

Bløtvevssarkom (soft tissue sarcoma, STS) er relativt sjelden type kreft og utgjør omtrent 1% av krefttilfellene i Norge. Sarkomer er relativt aggressive, og til tross for behandling dør opp mot 50% av pasientene, de fleste av lungemetastaser.

Hittil har en detaljert histopatologisk undersøkelse og kjente kliniske, prognostiske faktorer hatt begrenset verdi for å forutsi prognose til disse pasientene. Det er de senere år tilkommet betydelig ny kunnskap om molekulære og biologiske egenskaper ved STS og hvordan disse egenskapene er forskjellige i normalt vev, malignt tumorvev og malignt tumorstroma. Disse forskjellene er blitt mål for nye behandlingsmetoder, indikatorer for prognose, prediktorer for behandlingsrespons og hjelp til å definere behandlingsstrategier for undergrupper av STS og for den enkelte pasient.

Dersom man på bakgrunn av molekulære markører kan angi prognosen til grupper av pasienter med operabel kreft og høy risiko for residiv, kan denne pasientgruppen redusere sin risiko ved mer målrettet kjemo- og stråleterapi.

Vi bruker anonymiserte vevsprøver fra pasienter med diagnosen STS fra vevsarkivene ved Patologisk Anatomisk avdeling ved UNN og Patologisk avdeling ved Universitetssykehuset i Arkhangelsk/Russland for perioden 1984-2003.

Ved hjelp av immunhistokjemi og vev fra tumor og stroma til pasienter med sarkomer samlet i multiblokker (TMA - tissue micro array). Resultat av scoring av immunuttrykk for hver enkelt pasient sammenholdes med kliniske opplysninger og sykdomsspesifikk overlevelse.

Prosjektet totalt har undersøkt 60 immunmarkører for 249 pasienter med sarkomer og identifisert flere molekylære markører som medfører spesielt god eller spesielt dårlig prognose. Vi har også undersøkt kombinasjoner av markører.

Det er så langt publisert fem artikler i prosjektet hvorav en inngår i PhD til Sveinung Sørbye. Sørbye har sendt inn sin andre artikkel "Prognostic Impact of Peritumoral Lymphocyte Infiltration in Soft Tissue Sarcomas" til BMC Clinical Pathology med status "Editorial decision making", tredje artikkel "Prognostic Impact of CD57, CD68, M-CSF, CSF-1R, Ki67 and TGF-beta in Soft Tissue Sarcomas" som er klar for innsending i løpet av 2-3 uker, og vi har data og tabeller til en fjerde artikkel "Prognostic Impact of expression of Jab1, p16, p21, p62 and SKP2 in Soft Tissue Sarcomas" som planlegges å sendes inn i løpet av 1-2 måneder.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

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

The prognostic impact of TGF- β 1, fascin, NF- κ B and PKC- ζ expression in soft tissue sarcomas.

PLoS One 2011;6(3):e17507. Epub 2011 mar 3

PMID: 21390241

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

Fibroblast growth factor 2 orchestrates angiogenic networking in non-GIST STS patients.

J Transl Med 2011;9():104. Epub 2011 jul 6

PMID: 21733164

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

The prognostic impact of Akt isoforms, PI3K and PTEN related to female steroid hormone receptors in soft tissue sarcomas.

J Transl Med 2011;9():200. Epub 2011 nov 22

PMID: 22107784

Sorbye Sveinung W, Kilvaer Thomas, Valkov Andrej, Donnem Tom, Smeland Eivind, Al-Shibli Khalid, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove
Prognostic impact of lymphocytes in soft tissue sarcomas.
PLoS One 2011;6(1):e14611. Epub 2011 jan 27
PMID: 21298041

Gynekologisk kreft

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Tidstrender i forekomst og overlevelse av hjerteinfarkt

I løpet av de siste 30 år har det i Norge vært en betydelig nedgang i antall personer som dør av hjerteinfarkt. Årsaken(e) er ukjent, men kan skyldes endringer i forekomst og alvorlighetsgrad av hjerteinfarkt og bedre behandling. Prosjektet søker å avklare disse spørsmålene ved å bruke data fra en befolkningsundersøkelse i Tromsø.

Hjerteinfarkt har lenge vært en av de hyppigste dødsårsaker i Norge og i store deler av verden. Av de pasienter som overlever, får mange redusert livskvalitet på grunn av hjertesvikt, hjertekrampe, og bivirkninger av behandlingen. I følge det norske dødsårsaksregisteret har dødelighet av hjerteinfarkt avtatt dramatisk siden midt på 1970-tallet. Det er viktig å avklare mulige årsaker til denne reduksjonen siden slik kunnskap kan benyttes for å forbedre forebygging og behandling av hjerteinfarkt, samt dimensjonere helsevesenets innsats overfor de pasienter som rammes.

Befolkningsundersøkelsen i Tromsø (Tromsø-undersøkelsen) gir gode muligheter til å undersøke om det har funnet sted endringer i forekomst, alvorlighetsgrad, og overlevelse av hjerteinfarkt. Siden 1974 har nesten 40 000 menn og kvinner deltatt i undersøkelsene og samtykket til forskning. Det er utført en omfattende registrering av pasienter som har hatt hjerteinfarkt i perioden 1974–2010, i alt ca 2200. Opplysningene er hentet fra pasientjournaler og dødsårsaksregisteret.

Til prosjektet er det tilknyttet en dr. gradsstipendiat som har deltatt i datainnsamlingen og som utfører de statistiske analyser og er hovedforfatter på vitenskapelige artikler.

Den første artikkelen ble publiserte i 2011 og omhandler perioden 1974-2004. Vi finner at forekomst av hjerteinfarkt i alle aldersgrupper er høyere hos menn enn hos kvinner. I perioden har det vært en betydelig reduksjon i forekomst av hjerteinfarkt blant yngre og middelaldrende menn, mens det blant kvinner har vært en svak økning. I eldre aldersgrupper er forekomsten uendret. Over tid er hjerteinfarktene blitt mindre alvorlige og andelen av infarktpasienter som overlever har økt.

Siden hjerteinfarktene er blitt mindre alvorlige kan dette være en forklaring på at overlevelse er blitt bedre. Alternativt kan forbedringer i prognosen skyldes raskere og bedre behandling. I artikkel 2 undersøkes dette nærmere. Foreløpige resultat tyder på at behandling har vært av avgjørende betydning for at prognosen ved hjerteinfarkt er blitt bedre.

Så langt i prosjektet peker våre funn i retning av at den reduserte dødelighet av hjerteinfarkt skyldes en kombinasjon av at det færre som får hjerteinfarkt, at hjerteinfarktene er blitt mindre alvorlige, og at behandlingen av pasienter med hjerteinfarkt er forbedret. I gjenstående del av prosjektet vil vi forsøke å kvantitere den relative betydning av disse tre forholdene.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Hopstock Laila Arnesdatter, Fors Ane Schwenke, Bønaa Kaare Harald, Mannsverk Jan, Njølstad Inger, Wilsgaard Tom

The effect of daily weather conditions on myocardial infarction incidence in a subarctic population: the Tromso Study 1974-2004.

J Epidemiol Community Health 2011 Jun. Epub 2011 jun 6

PMID: 21652517

Mannsverk Jan, Wilsgaard Tom, Njølstad Inger, Hopstock Laila Arnesdatter, Løchen Maja-Lisa, Mathiesen Ellisiv B, Thelle Dag S, Rasmussen Knut, Bønaa Kaare Harald

Age and gender differences in incidence and case fatality trends for myocardial infarction: a 30-year follow-up. The Tromso Study.

Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011 Aug. Epub 2011 aug 22

PMID: 21859780

Planlagte hjemmefødsler i Skandinavia - en prospektiv studie

Prosjektansvarlig: **Ellen Blix** (ellen.blix@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Planlagte hjemmefødsler i Skandinavia

Studien er pågående og datainnsamlingen går som planlagt. Pr 31/12-2011 er det registrert data fra 362 hjemmefødsler i Norge, samt 946 fra de andre deltakende landene (Sverige, Danmark og Island).

Studien er pågående og data samles inn i perioden 2008-2014. Datainnsamlingen går som planlagt. I Norge er det registrert data fra 362 planlagte hjemmefødsler. I hele prosjektet (Danmark+Sverige+Island+Norge) er det pr 31/12-11 registrert data fra 1208 fødsler. Data hentes fra jordmødrene som bistår ved hjemmefødslene. En uke etter fødselen fyller jordmor ut et registreringsskjema med bl a opplysninger om kvinnen ble overflyttet til sykehus under eller etter fødselen, komplikasjoner og inngrep i fødselen, samt opplysninger om barnet . Når datainnsamlingen er slutt, vil vi hente en kontrollgruppe av lavrisikofødende kvinner som planla sykehusfødsel. Kontrollgruppen vil bli hentet fra de medisinske fødselsregistre i de ulike landene. Det vil bli sammenliknet om det er forskjeller i maternelle og neonatale utfall mellom kvinnene som planla sykehusfødsel og de som planla hjemmefødsel.

Prosjektgruppen har møttes våren 2011 i Stockholm og høsten 2011 i København. Begge gangene har vi også holdt møter med praktiserende hjemmefødsler for å informere om prosjektet.

Prosjektgruppen har skrevet en oversiktartikkel som er sendt inn til vurdering for publikasjon. Dette forskningsfeltet er svært politisert, og det er sterke interessegrupper både for og mot at kvinner skal ha muligheter til å velge hjemmefødsel. For å unngå bias i analysene, eller for å bli mistenkt for bias i analysene, har vi bestemt oss for at protokollen med detaljerte beskrivelser av de planlagte analysene skal publiseres. Dette arbeidet ble startet i 2011. Bortsett fra disse, vil det ikke komme publikasjoner fra prosjektet før datamaterialet er samlet inn.

Osteoporotiske ryggbrudd - forekomst og konsekvenser

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Osteoporotiske ryggbrudd - forekomst og konsekvenser

Forekomst og risikofaktorer for osteoporotiske ryggbrudd hos kvinner og menn over 50 år studeres basert på data fra Tromsø 6 (2007-08).

Norge har verdens høyeste forekomst av underarm og hoftebrudd. Osteoporotiske ryggbrudd ansees å være viktige prediktorer for senere hoftebrudd. Til nå har vi imidlertid hatt lite data på forekomst av osteoporotiske ryggbrudd i Norge. Vi ver derfor lite om forekomst, risikofaktorer og funksjonsnivå hos pasienter med ryggbrudd. I Tromsø 6 (2007/8) har vi for første gang hatt tilgjengelig teknologi og mulighet for å studere forekomst av ryggbrudd i en normalpopulasjon. Ved DEXA målinger av rygg blant 1681 kvinner og 1206 menn finner vi at forekomsten av ryggbrudd øker med økende alder hos begge kjønn til ca. 20% i aldersgruppene over 70 år. Denne forekomsten er ikke høyere enn rapportert fra andre sammenlignbare internasjonale studier. Forekomsten videre er svært lik blant kvinner og menn, men de foreløpige resultatene viser at kvinner med ryggbrudd oppgir å være mere smerteplaget enn menn.

Studien en et doktorgradsarbeid og stipendiat Svanhild Waterloo utarbeider følgende artikler sammen med medforfattere:

1. Prevalence of vertebral fractures in women and men in the population-based Tromsø Study. Akseptert og "In print" i BMC Musculoskeletal Disorders, Jan 2012.
2. The risk of vertebral fractures in the population-based Tromsø Study. Innsendt til BMC Musculoskeletal Disorders, Jan 2012.
3. Self-perceived health among persons with vertebral fractures. The Tromsø Study. Under bearbeidelse.
4. Pulmonary function in persons with vertebral fractures. The Tromsø Study. Under bearbeidelse.

Stipendiatens periode er forlenget ut juni 2012. Avhandling vil bli levert i god tid innen utgangen av 2012.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforkning) (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.

Forskningen knyttet til gule staf og hudsykdom 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 er materialet utvidet med ca 1000 ungdommer.

I TSSS har vi vist at ca 30% av menn og ca 20% av kvinner er bærere av gule staf i nesene, men at bærerfrekvenser varierer med alder, røyking og vitamin D nivå. Videre har vi påvist et bredt spekter av ulike gule staf ved hjelp av spa-typing. Det er likevel noen kloner som dominerer i bakteriepopulasjonen. Fordelingen av de ulike hovedklonene er forskjellig hos menn og kvinner og i ulike aldersgrupper. Vi vil teste om atopisk eksem og psoriasis er forbundet med risiko for å ha gule staf og om bestemte bakteriekloner trives hos personer med disse hudsykdommene.

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

Analysen av data og presentasjon av resultater vil pågå i 2012-13.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Olsen K, Falch B M, Danielsen K, Johannessen M, Ericson Sollid J U, Thune I, Grimnes G, Jorde R, Simonsen G S, Furberg A-S

Staphylococcus aureus nasal carriage is associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels, gender and smoking status. The Tromsø Staph and Skin Study.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011 Aug. Epub 2011 aug 3

PMID: 21811869

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

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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. Studien er godkjent for publisering i Int J Radiat Oncol Biol Phys, men er ikke utgitt. Generelt kan det sies at de norske resultatene avviker lite fra de store internasjonale studiene. Resultatene ble presentert som poster ved en europeisk kreftkongress, ESMO, i sept 2010.

For å kartlegge sen-effekter hos de som har fått langvarig kurativ strålebehandling mot bekkenregionen, har vi innhentet opplysninger om livskvalitet, funksjon og symptomer/plager fra 132 pasienter som samtykket til å delta. Opplysningene er hentet inn ved hjelp av internasjonale standardiserte spørreskjemaer utarbeidet av EORTC samt telefonintervju det det blant annet ble scoret på analinkontinens (lekkasje for luft og avføring) ved hjelp av StMarks. 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. Målet med å inkludere dobbelt så mange friske kontrollpersoner som pasienter per femårig aldersgruppe er likevel nådd. Arbeidet med å analysere disse dataene er ennå ferdigstilt og det er påbegynt to artikler på dette materialet. Den ene beskriver generell livskvalitet, symptomer og plager i denne pasientgruppen. Den andre artikkelen skal gi en grundig analyse av analinkontinens. Generelt kan vi si at denne pasientgruppen har mange symptomer og plager, men det påvirker i liten grad deres livskvalitet.

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. 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. Vi har samlet spyttprøver inneholdende DNA fra ca 100 pasienter som nå snart blir analysert på Haukeland ved professor Olav Dahl. Dette er kostbare analyser og det har vært utfordringer med finansieringen. Forsinkelsen i analysene gjør at den genetiske analysen ikke blir en del av dette doktorgradsarbeidet. Men analysene blir utført og fullføres i et doktorarbeid ved Haukeland der vi blir samarbeidspartnere.

Tidsplanen følges slik den er skissert i prosjektbeskrivelsen. De nødvendige kurs for doktorgradsarbeidet er tatt og bestått.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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 og er nødvendig for å optimalisere etablert og utprøvende behandling samt for å finne nye angrepspunkt.

Dette er en samlet rapport for (SFP872-09: "Angiogenic markers in non-small cell lung cancer: evaluation of clinical and prognostic impacts") og (SFP986-11: "Angiogenese og lungekreft - utenlandsopphold Oxford) utgående fra Translasjonell Kreftforskningsgruppe, UiT/UNN. Andre relaterte prosjekt som postdok Dønnem er har vært involvert i 2012 er ikke omtalt her, men tatt med på artikkel-listen.

I 2011 har vi fortsatt arbeidet med å se på betydningen av mikroRNA– små fragmenter som påvirker omdannelsen av gensekvenser 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. Dette er publisert i Cancer. En lignende artikkel om miR-155 er publisert i Journal of Translation Medicine. I en større screeningstudie på over 700miRs har man funnet mange miRs relatert til angiogenese og dypdestudier basert på denne screeningstudien er underveis. Screeningsstudien er akseptert i PLoS ONE og vil publiseres tidlig 2012. I tillegg har vi sett nærmere på hva svulstens størrelse har å si for hvorvidt ulike angiogenese markører kan forutsi leveutsiktene til pasientene. Disse funnene er publisert i Clinical Lung Cancer.

Høsten 2011 har Dønnem vært i England i en forskningsgruppe tilknyttet Universitet i Oxford. Dette er et av de ledende miljø på verdensbasis innen det feltet. Foreløpig er det skrevet en review som snart sendes inn til vurdering. Denne omhandler alternativ blodforsyning til svulstvev utenom angiogenese og hvordan dette er en av mange mulige forklaringer på hvorfor anti-angiogenesebehandling ikke virker hos noen pasienter. Ytterligere arbeider tilknyttet dette er underveis. I tillegg har det vært jobbet det en screeningstudie hvor over tusen storrøykere er fulgt i flere år med blant annet

røntgenundersøkelser (CT og PET) og vevsprøver er tatt fra de som har fått lungekreft av disse. Oppholdet ved Oxford vedvarer fram til 2012 og samarbeidet forventes å fortsette innenfor disse tema også etter dette.

15 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Donnem Tom, Lonvik Kenneth, Eklo Katrine, Berg Thomas, Sorbye Sveinung W, Al-Shibli Khalid, Al-Saad Samer, Andersen Sigve, Stenvold Helge, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove
Independent and tissue-specific prognostic impact of miR-126 in nonsmall cell lung cancer: coexpression with vascular endothelial growth factor-A predicts poor survival.
Cancer 2011 Jul;117(14):3193-200. Epub 2011 jan 24
PMID: 21264844

Donnem Tom, Eklo Katrine, Berg Thomas, Sorbye Sveinung W, Lonvik Kenneth, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Andersen Sigve, Stenvold Helge, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove
Prognostic impact of MiR-155 in non-small cell lung cancer evaluated by in situ hybridization.
J Transl Med 2011;9():6. Epub 2011 jan 10
PMID: 21219656

Donnem Tom, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Prognostic impact of angiogenic markers in non-small-cell lung cancer is related to tumor size.
Clin Lung Cancer 2011 Mar;12(2):106-15. Epub 2011 apr 11
PMID: 21550557

Bremnes Roy M, Dønnem Tom, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Andersen Sigve, Sirera Rafael, Camps Carlos, Marinez Inigo, Busund Lill-Tove
The role of tumor stroma in cancer progression and prognosis: emphasis on carcinoma-associated fibroblasts and non-small cell lung cancer.
J Thorac Oncol 2011 Jan;6(1):209-17.
PMID: 21107292

Andersen Sigve, Donnem Tom, Stenvold Helge, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Overexpression of the HIF hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and FIH are individually and collectively unfavorable prognosticators for NSCLC survival.
PLoS One 2011;6(8):e23847. Epub 2011 aug 22
PMID: 21887331

Andersen Sigve, Donnem Tom, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Stenvold Helge, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Correlation and coexpression of HIFs and NOTCH markers in NSCLC.
Anticancer Res 2011 May;31(5):1603-6.
PMID: 21617216

Andersen Sigve, Donnem Tom, Al-Shibli Khalid, Al-Saad Samer, Stenvold Helge, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Prognostic impacts of angiopoietins in NSCLC tumor cells and stroma: VEGF-A impact is strongly associated with Ang-2.
PLoS One 2011;6(5):e19773. Epub 2011 mai 16
PMID: 21603628

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 2011 Apr;6(4):824-33.
PMID: 21173711

Kilvaer Thomas K, Valkov Andrej, Sorbye Sveinung W, Smeland Eivind, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove, Donnem Tom
Fibroblast growth factor 2 orchestrates angiogenic networking in non-GIST STS patients.
J Transl Med 2011;9():104. Epub 2011 jul 6
PMID: 21733164

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 2011 Jun;72(3):294-302. Epub 2010 nov 13
PMID: 21075472

Valkov Andrej, Sorbye Sveinung, Kilvaer Thomas K, Donnem Tom, Smeland Eivind, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove
Estrogen receptor and progesterone receptor are prognostic factors in soft tissue sarcomas.
Int J Oncol 2011 Apr;38(4):1031-40. Epub 2011 jan 24
PMID: 21271213

Sorbye Sveinung W, Kilvaer Thomas, Valkov Andrej, Donnem Tom, Smeland Eivind, Al-Shibli Khalid, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove
Prognostic impact of lymphocytes in soft tissue sarcomas.
PLoS One 2011;6(1):e14611. Epub 2011 jan 27
PMID: 21298041

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

The prognostic impact of TGF- β 1, fascin, NF- κ B and PKC- ζ expression in soft tissue sarcomas.

PLoS One 2011;6(3):e17507. Epub 2011 mar 3

PMID: 21390241

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

The prognostic impact of Akt isoforms, PI3K and PTEN related to female steroid hormone receptors in soft tissue sarcomas.

J Transl Med 2011;9():200. Epub 2011 nov 22

PMID: 22107784

Donnem Tom, Ervik Bente, Magnussen Kathrine, Andersen Sigve, Pastow Doris, Andreassen Sissel, Nørstad Tone, Helbekkmo Nina, Bremnes Roy M, Nordoy Tone

Bridging the distance: a prospective tele-oncology study in Northern Norway.

Support Care Cancer 2011 Nov. Epub 2011 nov 11

PMID: 22076621

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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 har vært ansatt i 100 % stilling som post-docstipendiat i prosjektet fra 1. januar 2010. Hans doktorgrad fra Slovakia er nå godkjent fra NOKUT. Han har lært metodologi og blitt kjent med utstyret. Fram til nå er omkring 75 gravide kvinner inkludert og undersøkte i studien. Stipendiaten har hatt permisjon uten lønn i siden mai 2011 for å fullføre sin spesialist utdannig i Slovakia, og han ble spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer i november 2011. Samling av data fra normale svangerskap forsetter fra midten av januar.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Acharya Ganesh, Tronnes Ashlie, Rasanen Juha

Aortic isthmus and cardiac monitoring of the growth-restricted fetus.

Clin Perinatol 2011 Mar;38(1):113-25, vi-vii.

PMID: 21353093

Aktivitetsskolen i Finnmark

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Aktivitetsskolen i Finnmark

Sammendrag av oppnådde resultater

Formålet med denne studien er å evaluere om gruppebasert kost og aktivitets veiledning er mer effektiv med hensyn til reduksjon i BMI og andre helseparametre hos barn med fedme sammenlignet med individuell, konvensjonell oppfølging på barnepoliklinikk og hos helsesøster. Overordnet mål er å øke kompetanse om effektive metoder i behandlingen av barnefedme og øke kunnskapen om faktorer som fremmer livsstilsendring. November 2010 ble inklusjonen avsluttet etter at 97 familier (105 barn) var randomisert og startet opp i behandlingsprosjektet. Analyse arbeidet vedrørende 1 års oppfølgingsdata er nylig startet opp. Artikkel vedrørende delprosjekt; prevalens av overvekt og fedme blant 6 -åringer i Finnmark er innsendt internasjonalt fagfelleverdert tidsskrift.

Kvalitative delstudier vedrørende foreldrenes opplevelse og erfaringer med livsstilsendring i Aktivitetsskolen er publisert og gir en nyttig innsikt i problemstillingen. Blant annet fremhever en masteroppgave i helsefag foreldrene som ledere i endringsarbeidet i familien, deres motivasjon og troen på å få det til, eierskap til prosjektet og betydningen av oppfølging utenfra som nødvendige faktorer for å oppnå livstilsendring. Behandlingsprosjektet er nå inne i ilandføring- og evalueringsfase. Endelig sluttrapport vil foreligge i rapportering SFP1007-11.

Konsekvenser for helsetjenesten

Det mangler fremdeles god dokumentasjon vedrørende effekt av behandlingsopplegg for barn med fedme, spesielt integrerte forløp som også omhandler primærhelsetjenesten. Resultater fra denne studien vil kunne benyttes i utviklingen av tjenestetilbud til denne gruppen. Modellen for samhandling mellom spesialisthelsetjenesten og kommunene i dette prosjektet er overførbar også til andre regioner og fagområder. For å fremstå som et samlet team med felles faglig plattform, har prosjektet arrangert flere kurs, sørget for god informasjonsflyt i form av epikriser / brev i tillegg til jevnlig kontakt pr telefon, mail og videokonferanser. I oppsummeringsmøter med deltakerkommunene trekker kommunalt personell fram at de nå har verktøy å benytte i veiledningsarbeidet som de ikke hadde tidligere. De trekker også fram tilgjengelighet til prosjektsykepleier for drøfting av utfordringer når disse oppstår, som svært positivt. Overvekt/fedme er en sammensatt problemstilling som ofte krever flerfaglig tilnærming. Tilbakemeldinger fra helsepersonell i prosjektet tyder på at det å jobbe i team eller ha team i ”bakhånd” er motiverende i dette langsiktige og noe krevende

oppfølgingsarbeidet. Forskere ved Institutt for sosiologi, statsvitenskap og samfunnsplanlegging UiT undersøker nå organiseringen i Aktivitetsskolen sett fra helsepersonellens ståsted. Resultatene fra dette arbeidet kan også ha betydning for utvikling av behandlingstilbudet.

Fetal vekstretardasjon: Hemodynamiske og metabolske konsekvenser hos fosteret.

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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). 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 hjertemuskelen 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. Da vi har hatt høy mortalitet av dyr, modifiserer vi nå modellen. Av tidsmessige hensyn vil stipendiatens avhandling fokusere på resultater fra andre prosjekter vi har gjort i tilknytning til

at laboratoriet har blitt bygget opp, nemlig prosjektet SFP867-09: "Effect of pressure and volume load on cardiac structure and function in pregnant rats". Den første artikkelen ble publisert i Acta Physiologica i 2011. Stipendiaten er i ferd med å slutføre ytterligere to artikler som førsteforfatter og har i løpet av 2011 samlet inn data til en fjerde artikkel basert på og prosjektet ” Effekter av høyintensitets intervalltrening under svangerskapet på maternell hjertefunksjon, placenta og foster”.

Stipendiaten var i en lengre foreldrepermisjon i løpet av 2011. Stipendet vil derfor løpe til 7. august 2012. Vi regner med å ha levert inn ytterligere to artikler for publisering, fullført analyse arbeidet til en tredje artikkel, samt startet arbeidet med sammenskriving av avhandlingen før stipendiaten må tilbake i klinisk stilling.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Aljabri M B, Songstad N T, Lund T, Serrano M C, Andreasen T V, Al-Saad S, Lindal S, Sitras V, Acharya G, Ytrehus K

Pregnancy protects against antiangiogenic and fibrogenic effects of angiotensin II in rat hearts.

Acta Physiol (Oxf) 2011 Apr;201(4):445-56. Epub 2011 feb 1

PMID: 21281454

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Identification of host and microbe determinants for Staphylococcus aureus co...

Sammendrag av oppnådde resultater

A population based approach was considered suitable to find the most successful clones of *S. aureus* in a healthy population. 2,500 *S. aureus* were isolated. The genetic relationship between isolates was determined by single gene comparisons (spa-typing). 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.

The spa gene encodes the *S. aureus* virulence factor protein A. Atypical spa types encoding protein A lacking its cell wall binding domain were identified. Protein A was produced by all but one isolate with deviating spa and the protein was mainly found in the extracellular fraction. Since both invasive and colonising isolates were investigated it seems unlikely that cell wall attachment is necessary for virulence.

To find advantageous and/or inhibitory determinants for nasal colonisation twenty isolates (11 common and 9 rare types) were selected for comparative genomics. The presence or absence of genes in each isolate was assessed by microarray. We identified a few that were more common or rare in successful colonisation isolates. Three candidate genes were selected for further analysis. Gene-expression was confirmed by RT-PCR. All candidate genes will be further investigated by functional studies.

Konsekvenser for helsetjenesten

Staphylococcus aureus infections contribute substantially to morbidity, mortality and health expenses in society. The pathogen is one of the leading causes of hospital-acquired as well as community transmitted infections, and can cause life threatening diseases such as endocarditis, osteomyelitis, pneumonia, and sepsis. Colonisation with *S. aureus* precedes infections, and nasal carriage of *S. aureus* is a major risk factor for infections with the

bacterium. Since about 25% of healthy adults are persistent nasal carriers, prevention or elimination of the carrier state may contribute substantially in reducing the *S. aureus* disease burden. Our search for determinants that promote *S. aureus* colonisation within this cohort can provide us with novel means for infection prevention and treatment.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Sangvik Maria, Olsen Renate Slind, Olsen Karina, Simonsen Gunnar Skov, Furberg Anne-Sofie, Sollid Johanna U Ericson

Age- and gender-associated *Staphylococcus aureus* spa types found among nasal carriers in a general population: the Tromsø Staph and Skin Study.

J Clin Microbiol 2011 Dec;49(12):4213-8. Epub 2011 okt 12

PMID: 21998436

Olsen K, Falch B M, Danielsen K, Johannessen M, Ericson Sollid J U, Thune I, Grimnes G, Jorde R, Simonsen G S, Furberg A-S

Staphylococcus aureus nasal carriage is associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels, gender and smoking status. The Tromsø Staph and Skin Study.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011 Aug. Epub 2011 aug 3

PMID: 21811869

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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 (inflammasjons-) 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 inflammasjonsfremmende 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 inflammasjonsreaksjoner. 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 og gjenopptatt i oktober 2011. I denne perioden det vært jobbet med metodologiske aspekter knyttet til cellemodellen og responsparametere. Modellen er utvidet med flere responsparametre for inflammasjonsstimulering (cytokiner og matrix metalloproteaser). I tillegg gjøres det parallele forsøk i en modell av luftveisceller for sammenligning.

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

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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.

Prosjektet med fokus på kvinner og barns helse, omfatter 515 mor/ barn- par fra Nord-Norge med oppfølging gjennom svangerskap, fødsel og ammeperiode i tidsrommet 2007 til 2009. Hensikten er å kartlegge omfanget av miljøgifter i biologisk materiale fra mor og barn, undersøke helserisiko og spesielt se hva som tilføres via kosthold og morsmelk.

Prosjektet har fortløpende kjemiske analyser av miljøgifter i ulike biologiske materiale hvor maternelt blod og hårprøver, morsmelk og barnets mekonium er spesielt undersøkt i 2011. Flere publikasjoner er klar for publisering eller er underveis som igjen vil danne grunnlag for flere doktorgrader.

Prosjektets første doktorgradsavhandlingen kartlegger organiske miljøgifter som PCB og sprøytemidler (eks. DDT) i fødende kvinners blod fra et kystområde i Sør-Vietnam og fra Nord-Norge. De norske deltagerens blod undersøkes også for nivåer av toksiske metaller og essensielle sporelementer. Resultatene viser normale nivåer av sporelementer og relativt lave nivåer av miljøgifter både hos de vietnamesiske og nord-norske mødrene, med unntak av sprøytemidler som er betydelig høyere hos kvinnene fra Vietnam grunnet nylig aktiv bruk. Alder og paritet er spesielt assosiert med organiske miljøgifter. Kosthold og i hovedsak fisk og sjømat som en kilde, er bare undersøkt for toksiske metaller og sporelementer, og forbindes med kvikksølv, arsen og selen. Med bakgrunn i lave nivåer av miljøgifter, kan gravide (og fertile) kvinner trygt spise fisk i tråd med nasjonale anbefalinger, men bør samtidig følge kostholdsrad i forhold til anbefalte restriksjoner på inntak av arter med høyt innhold av miljøgifter. Nivåer av miljøgifter og sporelementer i forbindelse med svangerskapet og ukene etterpå er også funnet å endre seg i forhold til naturlige fysiologiske endringer gjennom denne tidsperioden.

For ytterligere informasjon om prosjektet, tidligere og planlagte publiseringer, vises det til prosjektets rapportering for 2009 og 2010 samt vår nettside: <http://uit.no/med-nord/misa>

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Solrunn Hansen

Maternal concentrations, predictors and change in profiles of organochlorines, toxic and essential elements during pregnancy....

Disputert: September 2011

Hovedveileder: Jon Øyvind Odland

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

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

Changes in maternal blood concentrations of selected essential and toxic elements during and after pregnancy.

J Environ Monit 2011 Aug;13(8):2143-52. Epub 2011 jul 8

PMID: 21738945

Connexin 43 og det ischemiske hjerte

Prosjektansvarlig: **Kirsti Ytrehus** (kirstiy@fagmed.uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Connexin 43 og det ischemiske hjerte

Sammendrag av oppnådde resultater

Somatisk forskningsutvalg Helse-Nord RHF

Rapport

Prosjekt ID

"Connexin 43 og det ischemiske hjerte" PhD stipend David Johansen

Johansen var forskerlinjestudent til Cand Med og har hatt stipend i 2 år for å fullføre dr grad. Han leverte sin avhandling i desember 2011. Avhandlingens tittel er: Cardioprotection. Focus on gap junction, hemichannels and mitochondria. Universitetet i Tromsø har oppnevnt bedømmelses komite. Connexin 43 er en del av gap junctions og hemichannels men er også påvist i mitokondrier. I avhandlingen inngår 4 arbeider hvorav 3 er publisert. I avhandlingen rapporteres flere originale funn relatert til beskyttelse av hjertet mot infarkt som gir godt grunnlag for interessante oppfølgingsstudier.

Konsekvenser for helsetjenesten

I prosjektet har vi 1) påvist nye supplerende behandlingsmuligheter for beskyttelse ved akutt infarkt 2) bidratt til vitenskapelig utdanning av helsepersonell. Dette bedrer kvalitet i helsetjenesten.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

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) 2011 Apr;201(4):435-44. Epub 2010 des 8

PMID: 21070611

Johansen David, Cruciani Véronique, Sundset Rune, Ytrehus Kirsti, Mikalsen Svein-Ole
Ischemia induces closure of gap junctional channels and opening of hemichannels in heart-derived cells and tissue.

Cell Physiol Biochem 2011;28(1):103-14. Epub 2011 aug 16

PMID: 21865853

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 (inkludert tidligere senter for aldersforkning) (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*.

Den største årsaken til den økende resistensen er at bakteriene kan tilegne seg gener som koder for enzymer kalt β-laktamaser. β-laktamaser bryter ned β-laktam som 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) samt internasjonale forskningsgrupper (Wales, England og Sverige). En PhD student ansatt ved forskningsgruppe for vert-mikrobe interaksjoner, UiT, MSc studenter og en ingeniør 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) blant de viktigste enzymene. I Norge er det identifisert flere isolater med denne typen resistensmekanismer, noe som viser at vi tar del i internasjonal spredning av multiresistente bakterier. 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.

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 kjemisk syntetiserte forbindelser Parallelt pågår det en molekylær epidemiologisk forskning på ESBL-CARBA isolater.

Prosjektet har i løpet av 2011 publisert proteinstrukturen til MBL-enzymet VIM-7 og løst proteinkrystallstrukturene til to andre MBL-enzymmer (GIM-1 og AIM-1). Videre har mutanter av AIM-1 blitt laget og biokjemisk karakterisert. Biokjemisk analysing av MBL-enzymet TMB-1 har blitt utført og manuskript er innsendt. Ca 3000 marine ekstrakter og kjemiske forbindelser ble som en del av et MSc prosjekt screenet for identifisering av inhibitorer i 2011. Videre screening og syntese av kjemiske forbindelser pågår.

Prosjektfinansiering fra Helse Nord avsluttes i 2011, men prosjektet har ekstern støtte via Tromsø forskningsstiftelse og Universitetet i Tromsø og vil derfor fortsette.

9 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Borra Pardha Saradhi, Leiros Hanna-Kirsti S, Ahmad Rafi, Spencer James, Leiros Ingar, Walsh Timothy R, Sundsfjord Arnfinn, Samuelsen Orjan
Structural and computational investigations of VIM-7: insights into the substrate specificity of vim metallo- β -lactamases.
J Mol Biol 2011 Aug;411(1):174-89. Epub 2011 mai 30
PMID: 21645522

Karah Nabil, Giske Christian G, Sundsfjord Arnfinn, Samuelsen Orjan
A Diversity of OXA-Carbapenemases and Class 1 Integrons Among Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Clinical Isolates from Sweden Belonging to Different International Clonal Lineages.
Microb Drug Resist 2011 Dec;17(4):545-9. Epub 2011 aug 10
PMID: 21830948

Samuelsen Ø, Toleman M A, Hasseltvedt V, Fuursted K, Leegaard T M, Walsh T R, Sundsfjord A, Giske C G

Molecular characterization of VIM-producing *Klebsiella pneumoniae* from Scandinavia reveals genetic relatedness with international clonal complexes encoding transferable multidrug resistance.

Clin Microbiol Infect 2011 Dec;17(12):1811-6. Epub 2011 mai 20

PMID: 21595797

Karah Nabil, Haldorsen Bjørg, Hegstad Kristin, Simonsen Gunnar Skov, Sundsfjord Arnfinn, Samuelsen Ørjan, PubMed.ItemsChoiceType2[]

Species identification and molecular characterization of *Acinetobacter* spp. blood culture isolates from Norway.

J Antimicrob Chemother 2011 Apr;66(4):738-44. Epub 2011 jan 19

PMID: 21393175

Samuelsen Ørjan, Thilesen Carina M, Heggelund Lars, Vada Anne N, Kümmel Angela, Sundsfjord Arnfinn

Identification of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in Norway.

J Antimicrob Chemother 2011 Mar;66(3):670-2. Epub 2010 des 16

PMID: 21172785

Karah Nabil, Haldorsen Bjørg, Hermansen Nils O, Tveten Yngvar, Ragnhildstveit Eivind, Skutlaberg Dag H, Tofteland Ståle, Sundsfjord Arnfinn, Samuelsen Ørjan

Emergence of OXA-carbapenemase- and 16S rRNA methylase-producing international clones of *Acinetobacter baumannii* in Norway.

J Med Microbiol 2011 Apr;60(Pt 4):515-21. Epub 2010 des 16

PMID: 21163830

Tveten Yngvar, Sarjomaa Marjut Anneli, Skaare Dagfinn, Grude Nils, Samuelsen Ørjan [How to stop multiresistant bacteria?].

Tidsskr Nor Laegeforen 2011 Apr;131(7):698-700.

PMID: 21494308

Vading M, Samuelsen Ø, Haldorsen B, Sundsfjord A S, Giske C G

Comparison of disk diffusion, Etest and VITEK2 for detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* with the EUCAST and CLSI breakpoint systems.

Clin Microbiol Infect 2011 May;17(5):668-74.

PMID: 20649801

Giske C G, Gezelius L, Samuelsen Ø, Warner M, Sundsfjord A, Woodford N

A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin.

Clin Microbiol Infect 2011 Apr;17(4):552-6.

PMID: 20597925

Orofaryngialt karsinom, kliniske og patobiologiske aspekter

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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 innen proteaser er matriks metalloproteinaser (MMPer). Disse har blant annet sin funksjon i å remodelere vevet som ligger rundt/i forkant av tumorcellene 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.

Enkelte MMPer bryter ned kollagen som er en viktig substans i membraner som omgir cellestrukturer. Et ledd i spredningen av kreftceller er at disse membranene brytes ned. Ved hjelp av en metode som heter in situ zymografi kan man undersøke aktiviteten til disse kollagen-nedbrytende MMPene.

Resultater:

Ved å sprøyte inn fremdyrkede kreftceller fra såkalte cellelinjer 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 under huden, men selve mekanismene for dette er ukjent. Svulstene i tungen invaderer i det omliggende vev mens svulstene i huden forblir avgrensede selv om de er fra samme celletype. Dette passer med at ondartede svulster i tungen har generelt mye dårligere prognose enn ondartede svulster i huden.

Ved in situ zymografi finner vi at svulster i tungen viser en sterk aktivitet i kollagen-nedbrytende MMPer og spesielt i de områdene hvor tumor invaderer. Det er særlig i det omliggende vevet og ikke i selve svulstcellene at aktiviteten er størst. Tilsvarende undersøker på svulstvev fra pasienter gjøres nå for å se om de eksperimentelle forsøkene passer med det som faktisk foregår i en kreftsvulst hos en pasient.

Hemming av tumorfremmende mekanismer som blant annet fører til nedbryting av membraner vil kunne være en potensiell måte å behandle denne type svulster.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Hadler-Olsen Elin, Wetting Hilde Ljones, Ravuri Chandra, Omair Ahmad, Rikardsen Oddveig, Svineng Gunbjørg, Kanapathippillai Premasany, Winberg Jan-Olof, Uhlin-Hansen Lars

Organ specific regulation of tumour invasiveness and gelatinolytic activity at the invasive front.

Eur J Cancer 2011 Jan;47(2):305-15.

PMID: 20932741

Wetting Hilde Ljones, Hadler-Olsen Elin, Magnussen Synnøve, Rikardsen Oddveig, Steigen Sonja E, Sundkvist Elisabeth, Loennechen Thrina, Kanapathippillai Premasany, Kildalsen Hanne, Winberg Jan-Olof, Uhlin-Hansen Lars, Svineng Gunbjørg

S100A4 expression in xenograft tumors of human carcinoma cell lines is induced by the tumor microenvironment.

Am J Pathol 2011 May;178(5):2389-96.

PMID: 21514449

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Inflammatorisk tarmsykdom og biologisk behandling

Dette er prosjektet til PhD kandidat Renathe Rismo, det startet i 2009 og er en oppfølging av prosjektet til PhD Trine Olsen.

Prosjektet ser på immunologiske mekanismer ved ulcerøs kolitt (UC) og Crohns sykdom (CD) relatert til biologisk behandling. IBD-behandling koster 500 mill kr årlig i Norge, og det er lite kunnskap om hvordan behandlingen bør administreres. Vi vil se på immunoparametre/biomarkører som predikerer behandlingseffekt, alvorlig forløp/resistens, og langtidseffekt

I 2009-10 samlet vi inn et ubehandlet materiale for hhv Crohns og ulcerøs kolitt på 32 og 90 pasienter. Et unikt materiale som muliggjorde kartlegging av cytokinprofilen i tarmslimhinne upåvirket av medikamenter. Vi undersøkte ulike T-celle-mediatorer, fant at Th17 og Th1 pathway er aktivert ved begge former for IBD og at uttrykket korrelerer med grad av betennelse. Manuskript ble publisert i Cytokine i 2011.

Vi har i 2011 sett på mulige prediktorer på effekt av biologisk behandling hos pasienter med ulcerøs kolitt. Vi har funnet at forhøyet nivå av interleukin-17A og Interferon-gamma i tarmslimhinne hos UC pasienter før behandling ser ut til å være signifikant assosiert med remisjon etter behandling med Infliximab. Manuskript ble innsendt Scandinavian Journal of Gastroenterology i desember 2011, og med mindre endringer er det nylig akseptert for publikasjon.

Ila 2008-2011 har det pågått en studie som går på på effekten av medikamentet Adalimumab på Crohn's sykdom, med hovedvekt på endoskopisk effekt samt effekt på immunprofil i tarmslimhinne. Vi har inkludert 70 pasienter. Andel i endoskopisk remisjon etter 1 år er på 50%. Adalimumabbehandling nedregulerer uttrykk av ulike immunmediatorer i tarmslimhinne. Tilsynelatende tilhelet slimhinne uttrykker fortsatt forhøyete nivå av bl.a IL-

17A sammenlignet med normale. Manuskript er påbegynt og planlegges ferdigstilt ila februar 2012.

I dag vet man ikke hvem som trenger langtidsbehandling og hvem som kan seponere og forvente å være i remisjon over lengre tid. 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. Vi har nå 25 Crohnpasienter med oppnådd endoskopisk remisjon på biologisk behandling. Disse observeres til evt residiv. Dette gir oss muligheten til å se på immunprofil i tarmslimhinne i antatt remisjon som er assosiert med 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 signifikant. 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 og planlegges ferdigstilt ila høsten 2012. 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 (publisert 2011)
- 2) Mucosal cytokine gene expression profiles as biomarkers of response to infliximab in ulcerative colitis (Submitted, invited to revise)
- 3) Intestinal immunophenotypes in patients with Crohn's disease treated to clinical remission by adalimumab (2012)
- 4) Colorectal immunophenotypes in patients with Crohn's disease treated with adalimumab to endoscopic remission, and the prediction of long-term clinical outcome (2012)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Olsen Trine, Rismo Renathe, Cui Guanglin, Goll Rasmus, Christiansen Ingrid, Florholmen Jon

TH1 and TH17 interactions in untreated inflamed mucosa of inflammatory bowel disease, and their potential to mediate the inflammation.

Cytokine 2011 Dec;56(3):633-40. Epub 2011 sep 25

PMID: 21945121

Oral cancer - kliniske og patobiologiske aspekter

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Munnhulekreft – kliniske og biologiske 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 vokste raskere i tunga enn i huden på mus. I tillegg hadde svulstene i tunga et mer infiltrerende vekstmønster og viste større tendens til metastasering. Kreftsvulstene i tunga hadde økt nivå av det metastase-assosierte proteinet S100A4 og de viste 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 induerte dannelse av langt flere lymfeårer enn hudsvulstene. Ettersom 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 inducere økt aggressivitet i noen svulsttyper.

Ettersom 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.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Hilde Ljones Wetting

Oral squamous cell carcinoma,- matrix metalloproteinases, S100A4, and role of tumor-stroma interactions

Disputert: April 2011

Hovedveileder: Thrina Loennechen

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Wetting Hilde Ljones, Hadler-Olsen Elin, Magnussen Synnøve, Rikardsen Oddveig, Steigen Sonja E, Sundkvist Elisabeth, Loennechen Thrina, Kanapathippillai Premasany, Kildalsen Hanne, Winberg Jan-Olof, Uhlin-Hansen Lars, Svineng Gunbjørg

S100A4 expression in xenograft tumors of human carcinoma cell lines is induced by the tumor microenvironment.

Am J Pathol 2011 May;178(5):2389-96.

PMID: 21514449

Hadler-Olsen Elin, Fadnes Bodil, Sylte Ingebrigt, Uhlin-Hansen Lars, Winberg Jan-Olof
Regulation of matrix metalloproteinase activity in health and disease.

FEBS J 2011 Jan;278(1):28-45. Epub 2010 nov 19

PMID: 21087458

Hadler-Olsen Elin, Wetting Hilde Ljones, Ravuri Chandra, Omair Ahmad, Rikardsen Oddveig, Svineng Gunbjørg, Kanapathippillai Premasany, Winberg Jan-Olof, Uhlin-Hansen Lars

Organ specific regulation of tumour invasiveness and gelatinolytic activity at the invasive front.

Eur J Cancer 2011 Jan;47(2):305-15.

PMID: 20932741

Astma blant skolebarn i Nordland 2008-2009

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

ASTMA OG ALLERGI BLANT SKOLEBARN I NORDLAND

Spørreskjemaundersøkelse til skolebarn i tilfeldig utvalgte skolekretser i Nordland utført i 1985, 1995 og 2008 med identiske spørsmål har vist at forekomst av astma og allergisk rhinoconjunktivitt (AR) noen gang øker. Fra 1995 til 2008 er forekomsten doblet av barn med astma eller atopisk eksem med symptomer det siste året, mens andelen barn med AR var mer enn tredoblet. Dette søker vi i fase II å belyse nærmere.

Studien startet 2008 med utsending av spørreskjema til 6505 elever i 65 tilfeldig utvalgte skolekretser. Data fra denne us er lagt inn i dataprogram og bearbeiding pågår. I alt 4150 besvarte spørreskjema (64%), noe lavere svarprosent enn ved tidligere lignende undersøkelser i 1985 og 1995. Resultatene fra spørreskjema undersøkelsen tyder på at forekomst av current(symptomer siste år)astma, AR og atopisk eksem har øket kraftig fra 1995 til 2008. Astma forekommer hyppigere hos barn med AR og oftere hos gutter enn jenter. Atopisk eksem opptrer hyppigere hos jenter. Barn med astma siste år hadde oftere foreldre med astma og de drev oftere fysisk aktivitet i mer enn 7 timer pr uke enn barn uten astma. En artikkel som omhandler forekomst av astma, AR og atopisk eksem er submitert med Tonje E. Hansen som førsteforfatter. Hun arbeider nå videre med data for å vurdere hvilke risikofaktorer vi kan påvise for allergiske sykdommer, og hvorfor forekomsten av disse sykdommene øker.

Fase II hvor elever med sannsynlig astma og en kontrollelev ble undersøkt, er nå også under bearbeiding. Det er registrert en rekke kliniske data etter intervju med elev og foreldre. Barna er undersøkt og testet med allergitest, spirometri og måling av exhalert NO. Det er også tatt blodprøver av barna. Måling av exhalert nitrogenoksyd (FeNO) hos friske skolebarn uten astma før og etter belastning på tredemølle viste i gjennomsnitt et fall i FeNO på 27% etter belastning. Når man skal måle FeNO hos barn, bør de derfor ikke være i fysisk aktivitet i minst en time forut for måling av FeNO. Dette er bakgrunn for første artikkel om måling av FeNO som er submitert med Bjørg Evjenth som førsteforfatter. Fra fase II planlegges flere arbeider.

Stipendiatene Tonje E Hansen og Bjørg Evjenth har gjennomført 2 kurs i statistikk i 2011. De har arbeidet vekselvis i prosjektet og i avdelingen.

Under fase II ble det tatt blodprøver av elevene. Disse vil nå bli analysert spesielt for å måle spesifikke allergener og resultatene vil bli benyttet i flere publikasjoner. For innværende år vil stipendiatene arbeide vekselvis i prosjektet som tidligere.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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 (inflammasjons-) 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 keratinyocytter. Cellekulturen eksponeres med enzymer fra sjømat og respons måles både i form av endrede genuttrykk, aktivering av signalveier inne i cellene og sekresjon av inflammasjonsfremmende 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 inflammasjonsreaksjoner. 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 og gjenopptatt i oktober 2011. I denne perioden det vært jobbet med metodologiske aspekter knyttet til celled modellen og responsparametere. Modellen er utvidet med flere responsparametre for inflammasjonsstimulering (cytokiner og matrix metalloproteaser). I tillegg gjøres det parallelle forsøk i en modell av luftveisceller for sammenligning.

Aldersrelatert makuladegenerasjon - En delstudie innenfor Tromsøundersøkelsen2

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Netthinnens tykkelse basert på Optisk Koherens Tomografi:

Kunnskap om netthinnens tykkelse er viktig for diagnose og behandling av øyesykdommer. Det er lite kunnskap om normalverdier for netthinnetykkelsen. Målet med dette prosjektet er å kartlegge normalverdier for netthinnetykkelse og vurdere sammenhengen med risikofaktorer og hjernefunksjon. Prosjektet er en delstudie av Tromsøundersøkelsen.

Kunnskap om netthinnens tykkelse er essensiell for å kunne evaluere og diagnostisere en lang rekke ulike øyesykdommer som AMD, diabetisk retinopati, glaukom og retinale veneokklusjoner. Forandringer i netthinnens tykkelse sees ofte ved disse sykdommene. Å ha en kunnskap om den normale netthinnens tykkelse vil være et godt hjelpemiddel for å kunne avgjøre når det foreligger patologi. Ved hjelp av målinger gjort med OCT kan man komme fram til referanseverdier i den generelle befolkningen som kan benyttes for monitorering og diagnostisering av ulike øyesykdommer. OCT er en ikke-invasiv teknologi som gir oss høyoppløselige tverrsnittbilder av netthinnen med kvantitative mål av netthinnens tykkelse og den har høy reproduserbarhet.

Studien er basert på Tromsøundersøkelsen som er en tverrsnittsundersøkelse som ble startet opp i 1974. Siden da har den blitt gjennomført 6 ganger, og har stadig blitt utvidet. I den 6. Tromsøundersøkelsen ble det utført øyebunnsfoto og OCT. Vi vil i dette prosjektet analysere i overkant av 6000 personer som har fått utført OCT, kvinner og menn alderen 50-85 år.

Datamaterialet vil legge grunnlaget for å kartlegge den normale netthinnens tykkelse i befolkningen, og gi oss alders og -kjønnsspesifikke referanseverdier til videre bruk i klinikk og forskning.

I den neste delen av prosjektet vil vi se på risikofaktorer som disponerer for netthinnesykdommer/forandringer i netthinnens tykkelse. Det er ukjent hvordan livsstil og andre risikofaktorer påvirker netthinnens tykkelse. I tillegg ønsker vi å se på forholdet mellom netthinnens tykkelse og hjernens funksjon. Netthinnen består av nervevev. Det er naturlig å tro at sykdommer som påvirker nervevevet i hjernen også påvirker nervevevet i netthinnen. Det er gjort kognitive tester av deltagerne i Tromsøundersøkelsen og vi vil sammenligne testresultatene med målingene av netthinnetykkelsen.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforkning) (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 2012. 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.

Aldersrelatert makuladegenerasjon -En delstudie innenfor Tromsøundersøkelsen1

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) i Tromsø

AMD er hyppigste årsak til blindhet hos eldre. Prosjektet tar for seg forekomst og risikofaktorer for sykdommen basert på data fra Tromsøundersøkelsen.

Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) er den hyppigste irreversible årsak til redusert syn og blindhet blant eldre i vår del av verden. Sykdommen rammer den sentrale delen av netthinnen som er ansvarlig for skarpsynet. Lesing, håndarbeid og det å gjenkjenne ansikter blir vanskeligere. Økende alder, genetiske faktorer og utbredt forekomst av druser i netthinnen øker risiko for sykdom. Druser er små gulhvite avleiringer i netthinnen som kan variere i antall og størrelse. Noen få små druser er svært vanlig og er ikke forbundet med økt risiko.

Utbredt forekomst av druser kalles ofte tørr AMD. Dette kan utvikle seg videre til det tørre endestadiet der man har fullstendig tap av sansecellene i netthinna og dermed ikke kan danne synsinntrykk i dette området. Våt AMD er det andre senstadiet der man får nydannelse av blodårer under netthinnen. Dette er uheldig, da disse oftest fører til væskeblæredannelse og blødninger som igjen gir raskt synstap.

Det finnes ingen kurativ behandling av AMD, men våt AMD behandles med gjentatt innsprøyting av vekstfaktorhemmere i øyeeplet.

Vi vet fortsatt lite om hvilke påvirkbare risikofaktorer som er viktige for utvikling av AMD. Røyking synes gjennomgående å være forbundet med økt forekomst av AMD. Andre faktorer som har vært undersøkt som risikofaktorer for AMD er blant annet blodtrykk, overvekt, sollys og øyets brytning uten at man har kommet til enighet.

I besøksrunde to av Tromsø 6 ble det tatt netthinnefoto av deltakerne. Vi har analysert bilder fra nærmere 6000 øyne for AMD etter opplæring og i samarbeid med graderingssenteret ved Moorfields Eye Hospital, London, Storbritannia.

Blant deltakerne over 65 år fant vi at 3,5 % hadde senstadium av AMD, hvorav 2,5 % hadde den våte formen for AMD. Blant de over 80 år, var forekomsten 11 % og 2/3 av disse igjen hadde sen AMD i begge øynene. Videre hadde 24 % av alle deltakerne en eller flere store druser i netthinnen.

Vi analyserer nå data med tanke på å finne faktorer eller egenskaper som er forbundet med forekomst av AMD. Foreløpige resultater viser at også i vår befolkning er forekomst av sen AMD to til tre ganger hyppigere hos røykere sammenliknet med personer som aldri har røkt.

Postoperativ insulinresistens - relasjoner til inflammasjon og immunmodulering

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Postoperativ insulinresistens - relasjoner 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.

Forsøkene er nå ferdige og mye analysarbeide gjenstår. Artikkelen 1 ble publisert 2010. Dette året er det publisert et abstrakt og artikkelen 2 er ferdig skrevet, men ikke publisert. Mye analysearbeide gjenstår fortsatt før hele prosjektet er ferdig.

Abstraktet som er publisert i 2011 har følgende tittel: Single-dose oral carbohydrate loading enhances peripheral insulin responsiveness in pigs – an effect limited to animals exposed to surgical trauma. Studien er utført på gris. Jeg vil ikke her gå i detaljert inn på studien men kun presentere konklusjonen: Single-dose oral carbohydrate loading, equivalent to the dose given to humans two hours prior to surgery, enhances postoperative peripheral insulin responsiveness in pigs. The effect is limited to animals exposed to surgical trauma.

Postresectional Liver Failure

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Metabolisme av paracetamol og leverfunksjon etter leverreseksjon på gris

Hovedmål for 2011 var å gjennomføre den siste planleggingen av metoden, oppstart av piloter og deretter hovedforsøket.

Totalt 5 piloter var planlagt. Materialet fra disse pilotene skulle blant annet brukes til å powerberegne antall dyr i hovedforsøksrekka.

Metoden som er brukt i forskningsprosjektet er lever reseksjon 60% hos gris for deretter å indusere 1 gr Paracetamol. Målsetningen er å kartlegge metabolismen av Paracetamol og leverfunksjonen etter slik kirurgi. Hypotesen er at til tross for en betydelig tap av levervev vil den resterende del av leveren kunne metabolisere Paracetamol tilstrekkelig og på en slik måte at leverskade ikke oppstår.

Dersom resultatene skulle underbygge hypotesen, er dette et viktig steg mot det å anse Paracetamol som ikke-levertoksisk etter lever reseksjon. Dette kan ha stor betydning for valg av smertestillende etter slik type kirurgi. Paracetamol vil optimaliseres det smertestillende behovet etter slik kirurgi og ikke minst redusere behovet for opiater.

Første 1/3 av 2011 ble brukt til optimalisering av metoden og planlegging av det praktiske rundt forsøksrekka. Det ble spesielt lagt mye vekt på gjennomgang av metoden som innebar forberedning av materialet som skulle analyseres i LC-MS-MS. I tillegg var det svært viktig å forsikre seg om at alle analyser av de ulike materialene fra grisen lot seg analysere rent teknisk og praktisk. På grunn av dette forarbeidet øker man sannsynligheten for at forsøksrekka kan brukes til flere artikler. Dermed kan man unngå unødvendig tap av tid til flere forsøksrekker. Dette er selvsagt også viktig for å redusere antall dyr.

I den resterende tid av 2011 ble det først gjennomført oppstart av forsøksrekka med 5 piloter. Deretter ble det gjort analyser av materialet fra pilotene for å beregne power i hovedforsøksrekka. Da dette var gjennomført var det klart for oppstart av hovedforsøket og inkludering av gris. De første grisene lot seg ikke inkludere da det kirurgtekniske og selve anestesien måtte endres noe. Da dette var optimalisert har hele forsøksrekka blitt gjennomført uten store tekniske problemer.

Totalt er det inkludert 21 gris av 25 gjennomførte forsøk. Ved slutten av 2011 var det kun 4 forsøk som manglet før ønsket antall i innsamling var oppnådd.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Betydningen av komplementsystemet ved gram-negativ sepsis i en human fullblo...

Sammendrag av oppnådde resultater

Bakgrunn: Sepsis (blodforgiftning) med Gram-negative bakterier er fortsatt en alvorlig tilstand med betydelig letalitet. Komplementsystemet deltar i forsvaret mot bakterie-infeksjoner, men over-aktivering av komplementsystemet ved sepsis er assosiert med dødelig utgang.

Hovedmål: Prosjektets hovedformål er å studere betydningen av komplementsystemet ved Gram- negativ sepsis med *E. coli* og andre Gram-negative bakterier (*Neisseria meningitidis*) i en human fullblodsmodell. 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 EDTA, citrat og heparin, ikke påvirker komplementsystemet (Mollnes, TE., Brekke, O.L at al. Blood 2002; 100: 1869-77).

Resultater: Vi har funnet at Gram-negative *E. coli* og *N. meningitidis* bakterier initialt bindes til røde blodlegemer via komplement reseptor 1 (PMID: 21839519). Denne bindingen reduserer fagocytosen i leukocytene. Vi har også undersøkt den relative betydningen komplement-systemet og CD14 har for *E. coli*-indusert inflammasjon i humant fullblod (PMID:18606453). Spesifikk hemming av TNF-alpha hadde ingen effekt på *E. coli*-indusert cytokinsyntese i fullblod (PMID: 20334922). Vi fant også at TLR-4 koreseptoren MD2 er viktig for LPS-indusert cytokin-syntese, men er ikke involvert i *E. coli*-indusert cytokin-syntese (PMID: 21948372). Vi har også vist at komplement er viktig for "Tissue-factor" oppregulering (submitted).

Konsekvenser for helsetjenesten

Funnene kan forhåpentligvis danne grunnlag for framtidig behandling av inflammasjonen ved Gram-negativ sepsis. Bakgrunnen for det er følgende funn:

I denne fullblodsmodellen for blodforgiftning har vi bla. vist at kombinert hemming av komplement og CD14 fullstendig kan hemme oksidativ burst og fagocytosen av *E. coli* bakterier (Brekke, OL. et al. J. Leuk Biol 2007; 81: 1404-1413). Samme hemmingen kan fullstendig blokkere *E. coli*-indusert cytokin-syntese (Brekke at. al. Mol Immunol. 2008; 45:

3804-13). I tillegg kan vi hemme E. coli-indusert aktivering av koagulasjonen og "Tissue factor" oppregulering med komplement-hemming og komplement pluss anti-CD14 hemming (arbeid submittert 2011). Et overraskende funn var at de Gram-negative bakteriene bandt seg først til røde blodlegemer i humant fullblod (PMID: 21839519). I tillegg har vi funnet at antall CR1 på røde blodlegemer har stor betydning for denne initiale bindingen til de røde blodlegemene og fagocytosen i leukocytene (i manuskript). Samlet sett tyder funnene på at det er mulig å hemme både inflammasjons-aktiveringen og koagulasjons-aktiveringen induert av Gram-negative bakterier i humant fullblod i betydelig grad. Forhåpentligvis kan dette danne grunnlag for nye behandlingsmuligheter for Gram-negativ sepsis (blodforgiftning) i framtiden. Se evt. også review om dette (PMID:19439008 og PMID:19025127).

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Brekke Ole-Lars, Hellerud Bernt Christian, Christiansen Dorte, Fure Hilde, Castellheim Albert, Nielsen Erik Waage, Pharo Anne, Lindstad Julie Katrine, Bergseth Grethe, Leslie Graham, Lambris John D, Brandtzaeg Petter, Mollnes Tom Eirik
Neisseria meningitidis and Escherichia coli are protected from leukocyte phagocytosis by binding to erythrocyte complement receptor 1 in human blood.
Mol Immunol 2011 Sep;48(15-16):2159-69. Epub 2011 aug 11
PMID: 21839519

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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. Tjuetre veterinærklinikker i Nord-Norge så 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 forekomsten var kjent. - Vi fikk inn nesten like mange flått fra hundene i Nordland (men fra mer enn 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 i Tromsø. - Sommeren 2010 leverte publikum inn flått fra kjæledyr til veterinærer i seks byer - fra Brønnøysund i sør til Harstad i nord. Det kom inn mer enn 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. - En liknende innsamling ble gjort på kysten fra Gildeskål til Sandnessjøen sommeren 2011. Høsten 2011 har det vært undersøkt om mus på Helgelandskysten har flått.

Prosjektet har opprettet et nettsted (blog), www.flaattinord.no, hvor vi siden juli 2010 har hatt stoff om flått og prosjektet generelt.

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.

Norwegian Coronary Stent Trial - NorStent

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Den norske stentstudien (NorStent)

NorStent er forskerinitiert, industriuavhengig, randomisert, norsk multisenterstudie som inkluderer 9013 pasienter med hjertesykdom. Hensikten er å sammenlikne langtidsresultat etter utblokking av hjertets kranspulsårer med to forskjellige metoder.

Avleiringer i hjertets kranspulsårer fører til innsnevring som kan hindre blodtilførsel til hjertemuskelen. Dette kan forårsake hjertekrampe (angina), hjerteinfarkt, eller død. Innsnevringene kan behandles ved at en ballong med en påmontert metallnetting (stent) føres via en blodåre i armen eller lysken og frem til innsnevringen. Når ballongen ekspanderes, presses avleiringen ut i åreveggen slik at blodårene får normal dimensjon. Dermed gjenoprettes hjertets blodtilførsel. Stenten blir stående igjen som en forsterkning i åreveggen. Dannelse av arrvev rundt stenten kan imidlertid føre til ny innsnevring av blodåren hos noen pasienter som får konvensjonell stent (BMS). Nyere stenter (DES) er tilsatt medikament som hemmer dannelse av arrvev, men hos noen pasienter hemmes også dannelse av naturlig vev som skal dekke stenten. Dette kan føre til blodpropp og akutt hjerteinfarkt. Det er til nå ikke gjennomført store sammenliknende studier som kan gi et klart svar på hvilken type stent som har best effekt og minst bivirkninger på lang sikt.

NorStent ble startet av forskere ved UNN/Universitetet i Tromsø i 2007 for å undersøke langtidsresultat etter utblokking med BMS og DES. Prosjektet gjennomføres som en nasjonal studie der alle norske sykehus som utfører slik behandling deltar. Pasienter fordeles ved loddtrekning til behandling med BMS eller DES. Det primære utfallsmål er tilbakefall av hjerteinfarkt eller død, men studien undersøker også livskvalitet, tilbakefall av hjertekrampe, og om det finnes grupper av pasienter som har bedre nytte av den ene eller den andre stenten. Helse Nord IKT har utarbeidet programvare for registrering og lagring av pasientopplysninger.

I september 2008 ble den første pasient ble inkludert i studien. Målsettingen var opprinnelig å inkludere 8000 pasienter. Styringsgruppen besluttet imidlertid i november 2010 å øke antall deltakere til 9000. Rekruttering av pasienter ble avsluttet i februar 2011 - da var i alt 9013 pasienter inkludert. Pasientene skal etter planen følges i fem år før resultatene publiseres i internasjonale tidsskrift og på møter/kongresser. Styringsgruppen vurderer imidlertid fortløpende om foreløpige resultat bør publiseres på et tidligere tidspunkt.

NorStent er den første studien som vil kunne gi et klart svar på om det er forskjeller i langtidsresultat ved behandling med BMS eller DES. Slik kunnskap er viktig for det store

antall pasienter som gjennomgår behandling med stenter i hjertet: hvert år behandles det i Norge ca 10 000 pasienter og internasjonalt ca 4 millioner pasienter. Resultatene vil kunne få betydning for nasjonale og internasjonale retningslinjer for behandlingsvalg. I forbindelse med NorStent er det etablert et godt samarbeid innen hjertemedisinsk forskning i Norge som vil kunne danne basis for nye fellesprosjekt.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Strålesensitivitet og hypoksi i isolerte 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 målsetting 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 og endotel 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 2011:

a) Etablering av laboratorie protokoller & primære cellekulturer fra pasienter med lungekreft: Antall prosesserte lunge biopsier i 2010 og 2011: (47); Primære (korttids) tumor cellekulturer: (25); Tumor assosierte fibroblaster (TAFs): (40). 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 hos tumor celler, TAFs og kommersielle cellelinjer (H520, H522 og HUVEC): i) 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, TAFs og de kommersielle cellelinjene. ii) vi har også etablert

metode for å si noe om effekten av DNA skade på strålte tumor og stromale celler. Dette sier noe om den iboende strålesensitiviteten i primære korttids cellekulturer fra epiteliale tumor celler og tumor-assosierte fibroblaster (TAF). Resultater fra disse forsøkene utarbeides.

c) Kvantifisering av celledød: i) Celledød i kulturer etter økende stråledose har blitt monitorert med MTT-assays, lys mikroskopi og β -galactosidase assay. ii) Det har blitt etablert 2D "Clonogenic assay" med tumor celle linjer som er tatt i bruk og som det foreligger resultater fra.

d) Feno- og genotypisk analysing 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) og resultater fra disse foreligger. 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. ii) Tissue microarrays (TMA) har blitt brukt på tumorvev fra 286 pasienter diagnostisert med stadium I-III NSCLC av SCC eller AC histologi. Disse er immunohistokjemisk farget og skåret for VEGF-A og VEGF-C ekspresjon.

f) Så langt indikerer arbeidene våre bla. at i ikke-småcellet lungekreft viser de to histologitypene adenocarcinom og plateepitelcarcinom ulik VEGF-A respons til hypoxi. Vi ser også indikasjon på at ablative stråledoser medfører fordelaktige hemmende effekter på invasiv evne hos lunge CAF og dermed kan hindre noen av deres promaligne egenskaper.

g) Opparbeidet kompetanse innen ny metodikk samt tumorbiologi generelt og strålebiologi spesielt, gjennom deltagelse på kurs (3)* og internasjonale konferanser (2) i 2010 og 2011.*1) "Molecular Oncology for the Radiation Oncologist"(København); 2) Electron Microscopy (UiTø); 3) Microarray(UiTø); 4) ESTRO29(Barcelona); 5) The European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm, 2011.

h) Submiterte artikler: i) Cancer-Associated Fibroblasts from human NSCLC survive ablative doses of radiation but their invasive capacity is reduced. ii) In NSCLC the VEGF-A and VEGF-C response to hypoxia differ between squamous cell and adenocarcinoma histology

i) Artikler under skrivning: i) Changes in the secretory profile of Cancer- Associated Fibroblasts after exposure to ablative radiotherapy: impact on angiogenesis and tumor growth
ii) "Are irradiated tumor stromal fibroblasts 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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Type I interferon as determinant of autoantibody production in primary Sjogren's

Sammenhenger mellom type I interferoner, proinflammatoriske cytokiner, autoantistoffer, og genetiske markører ved primær Sjögren's syndrom og Systemisk Lupus Erythematosus

Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) og Primær Sjögren's syndrom (pSS) er vanlige revmatologiske, autoimmune sykdommer som hovedsakelig rammer kvinner. Sykdomsaktivitet kan oppstå i alle organsystemer og kan, spesielt ved SLE føre til livstruende tilstander. Ved pSS manifesterer sykdommen seg hovedsakelig i de eksokrine kjertlene (tårekjertler, spyttkjertler), men kan også oppstå i andre organsystemer. Det er kjent at type I interferoner (IFN) spiller en viktig rolle ved utvikling av autoimmune sykdommer som SLE og pSS og det er i det siste gjort store fremskritt i forståelsen av komplekse genetiske sammenhenger, som kan forklare disposisjon til disse sykdommene. I vår forskning ønsker vi å bidra til karakterisering av genetiske sammenhenger med type I IFN virkninger i forhold til dannelse av autoantistoffer i begge sykdommene og dermed bidra til bedre forståelse av de underliggende sykdomsmekanismene. Dette ønsker vi å oppnå med undersøkelse og sammenligning av sammenhenger mellom bestemte gener hos SLE og pSS pasienter og friske mennesker i befolkningen.

I 2011 har vi kommet i gang med de første analyser på DNA og proteinnivå. Etter validering av metoden har vi kartlagt kopinummervariasjon (CNV) for FCGR3b gen og brukt paralog ratio ved kvantitativ elektroforese for Fcg2c (som følger Fcgr3b) og Fcg2a (som ikke er kopi variant) gener som interne kontroller. FCGR3bCNV ble analysert ved hjelp av RT-PCR hos 107 SLE pasienter, 138 pSS pasienter og 150 kontroller og lav CNV visste seg å være statistisk signifikant mer frekvent hos både SLE og pSS pasienter. Hos SLE var lav CNV (dvs. <2) klart relatert til patogene autoantistoffer og sykdomsaktivitet mens hos Sjögren pasienter var ikke det tilfelle. Dette kan bety at det er en forskjell i håndtering av immunkomplekser (IC) hos SLE og pSS pasienter ved neutrophile granulocytter. Om dette er sykdomsspesifikke forskjeller eller avhengig av autoantistoff egenskaper (f.e. evne til komplementaktivering, spesifitet, aviditet) i IC er ikke avklart.

Interferon-Alpha activering ble studert ved Multiplex microbead analyser av IFN induserte proinflammatoriske cytokiner og IFN α 2 speil i perifert blod og sammenlignet med øvrige markører for sykdomsaktivitet ved pSS og SLE autoantistoffer. Femti prosent av pSS og 66

prosent av SLE pasienter hadde økt mengde av IFN α 2 og hos disse pasienter var det i gjennomsnitt 4-5 inflammatoriske cytokiner som var aktiverte. Hos pasienter uten IFN α 2 økning var det lite til ingen aktivering av øvrige cytokiner.

IFN regulatorisk faktor 5 er av de viktigste transkripsjonfaktorer som induserer type I IFN gen oppregulering. Analyser for 2 SNP samt 2 indel i IFR5 genet har blitt gjennomført og analyseres for tiden i sammenheng med perifert IFN aktivering hos de aktuelle pasientgrupper.

Koagulase negative stafylokokker - studier av virulensfaktorer og vertsrespons

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Når ”snille” bakterier skaper besvær

S. epidermidis - bakterien som normalt lever i harmoni med verten, er også en av de vanligste årsakene til alvorlige infeksjoner hos blant annet for tidlig fødte barn.

Hvordan kan de ha en slik dobbeltrolle?

S. epidermidis er en del normalfloraen hos mennesker. Allikevel har de gjennom de siste tiårene blitt en av de vanligste årsakene til såkalte sykehusinfeksjoner. Pasientgrupper med et svekket immunforsvar og medisinske fremmedlegemer i kroppen, som nyfødte og pasienter som behandles med cellegift, er spesielt utsatt for disse infeksjonene. S. epidermidis kan feste seg til syntetiske overflater og produserer biofilm (slim), som kan føre til en vedvarende infeksjon i tilknytning til implantater. Biofilmen beskytter bakteriene mot pasientens eget immunforsvar og gjør i tillegg bakteriene ufølsomme (resistente) for vanlige antibiotika. Dette gjør disse infeksjonene svært vanskelige å behandle.

Tidligere studier i gruppen vår har vist at bakterier som produserer biofilm vil gi en mindre betennelsesreaksjon hos nyfødte enn bakterier som ikke produserer biofilm. Vi har vist at biofilm, som hovedsakelig består av et polysakkarid, har økt tendens til å hemme immunforsvaret (cytokiner og hvite blodceller) sammenlignet med biofilm som hovedsakelig består av proteiner. Samtidig ser vi at disse polysakkarid biofilmene forårsaker en klar aktivisering av en annen del av det medfødte immunforsvaret, komplement systemet. Et velfungerende komplement system er derfor antagelig viktig i bekjempelsen av disse infeksjonene.

Våre studier viser hvordan enkelte deler av det medfødte forsvaret blir opp- og nedregulert etter at det har blitt eksponert for S. epidermidis biofilmer. Immunforsvaret kan ”skyte over mål” under en infeksjon og forårsaker selv mange av de alvorlige komplikasjonene man ser ved f. eks blodforgiftning. En mer detaljert forståelse av hvordan bakterier initierer responsen til immunforsvaret og hvordan denne balanseres, kan danne grunnlaget for fremtidig behandling av alvorlige infeksjoner. Målet med en slik behandling vil da være å stimulere immunforsvaret slik at det jobber tilstrekkelig aktivt til å fjerne infeksjonen, men ikke selv forårsake komplikasjoner. I vår studie ser vi på hvilke initiale aktiveringsveier som er viktige

under *S. epidermidis* biofilm infeksjon og hvordan en modulering av disse aktiveringsveiene vil kunne balansere immunresponsen.

S. epidermidis er den vanligste årsaken til blodforgiftning hos nyfødte fra de er 2-3 dager gamle. Enkelte nyfødte, særlig de barna som er født for tidlig, har behov for intensivbehandling med katetre for å få væske, medisiner og næring i den første perioden etter fødsel. Dette i tillegg til at man vet at immunforsvaret til nyfødte fungerer noe annerledes enn det man ser hos voksne, gjør disse pasienten ekstra disponert for biofilm assosierte infeksjoner. Kunnskapen om hvordan nyfødtes immunforsvar responderer på *S. epidermidis* biofilm infeksjoner er begrenset. I vår studie har vi kartlagt hvordan komplement systemet hos friske nyfødte responderer på slike infeksjoner. Komplement systemet hos nyfødte har en betydelig redusert respons sammenlignet med voksne, noe som kan forklare hvorfor nyfødte er spesielt utsatt for disse infeksjonene.

Arginine Catabolic Mobile Element (ACME) er en gruppe gener som i gule stafylokokker har vist seg å øke bakterienes evne til å forårsake sykdom. Vi ønsket å se om ACME hadde samme funksjon i KNS, som blir sett på som "søskenbarna" til de gule stafylokokkene. Vi kan etter denne studien konkludere med at ACME i *S. epidermidis* er en markør for bakterier som lever på huden til pasienten uten å forårsake sykdom og som ikke er assosiert med redusert antibiotika følsomhet eller endret immun respons

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Fredheim Elizabeth G Aarag, Granslo Hildegunn Norbakken, Flægstad Trond, Figenschau Yngve, Rohde Holger, Sadvskaya Irina, Mollnes Tom Eirik, Klingenberg Claus
Staphylococcus epidermidis polysaccharide intercellular adhesin activates complement.
FEMS Immunol Med Microbiol 2011 Nov;63(2):269-80.
PMID: 22077230

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Plasmid stabilization systems: a potential target for therapeutic intervention

Sammendrag av oppnådde resultater

I dette studiet var målet å kartlegge forekomsten av toksin-antitoksin (TA)-systemer i enterokokker og påvise og karakterisere klinisk relevante TA-kodende plasmider.

Vi påviste en høy forekomst av TA-kodende gener i enterokokker. I et sammensatt stammemateriale bestående av både kliniske og ikke-kliniske isolater fra ulike årstall, geografisk opprinnelse og kilder, var 61 % positive for en eller begge TA-loci. I et klinisk stammemateriale samlet fra blodkulturisolater fra norske pasienter i 2008, var 75 % av isolatene positive for en eller begge TA-loci.

Plasmidtype, størrelse og antall ble bestemt for hver stamme og korrelert med TA-loci, resistens og virulens determinanter og andre genetiske markører. Resultatene indikerer en høyere forekomst av plasmider og TA-systemer i sykehusadapterte stammer. Det ble funnet genetiske koblinger mellom spesifikke TA-loci og kjente plasmid replikon-typer, men TA-loci ble også påvist på ukjente plasmid-typer. Både vankomycinresistens- og høygradig gentamicinresistens-determinanter ble funnet på ukjente TA-kodende ”mega-plasmider”. Disse plasmidene kunne overføres mellom forskjellige enterokokker ved konjugasjon. Videre arbeid fokuserer på analysing og identifisering av ukjente plasmider. Vi ønsker å bestemme full DNA sekvens for utvalgte resistenskodende megaplasmider og forsøker å etablere en metode for å separere plasmid-DNA fra resten av bakteriegenomet.

Konsekvenser for helsetjenesten

Enterokokker er opportunistiske patogener og en av de mest vanlige kildene til sykehusinfeksjoner. Behandlingsalternativene begrenset på grunn av iboende resistens mot mange antibiotikatyper, men også på grunn en usedvanlig god evne til å tilegne seg nye resistensdeterminanter. Som en siste behandlingsmulighet ved alvorlige enterokokk-

infeksjoner brukes vankomycin. Men med en raskt økende forekomst av vankomycin resistente enterokokker (VRE), er nye innfallsvinkler for utvikling av alternative antibakterielle medikamenter av stor viktighet.

Toksin-antitoksin systemer er utbredt i bakterier. De bidrar til plasmidstabilisering– bakterieceller som mister sitt TA-kodende plasmid vil uten det labile antitoksinet eksponeres for det stabile toksinet. Dette er foreslått som en interessant mekanisme for målretting av antibakterielle medikamenter; en hemming av antitoksinet vil føre til frigjøring av toksinet som angriper sitt molekylære mål og dermed bakteriehemming/død. For å kunne utnytte TA-systemer i fremtidig utvikling av målrettet antibiotika, trenger man økt kunnskap om forekomst og funksjon.

Dette studiet har vist høy forekomst av to ulike TA-loci i kliniske enterokokker. Videre har vi sett genetiske koblinger mellom TA-loci og resistensdeterminanter med stor klinisk betydning. Et målrettet medikament vil dermed, i tillegg til intracellulær toksisitet, også kunne hemme spredning og persistens av resistensplasmider.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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?

Studien er del av Tromsø Staph and Skin Study (TSSS) i den sjette Tromsøundersøkelsen 2007-08. Bakterieprøver fra nese hos 4000 deltakere, 30-87 år, viste at ca 30% av menn og ca 20% av kvinner er bærere av gule staf. I dette doktorgradsprosjektet studerer vi hvilke faktorer hos vert og bakterie som er bestemmende for nesebærerskap og som kan være mål for nye forebyggende tiltak.

Kan kosthold og livsstilsfaktorer påvirke bærerskap av gule staf? – Vitamin D stimulerer produksjon av såkalte antimikrobielle peptider som angriper gule staf. I TSSS har vi påvist en sterk sammenheng mellom høye nivå av vitamin D i serum og lav forekomst av gule staf i nesen hos voksne. Betydningen av vitamin D status ser ut til å være størst hos menn og hos ikke-røykere. 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.

Kan miljøfaktorer påvirke bærerskap av gule staf? – Helsearbeidere som er kolonisert med gule staf, kan få infeksjoner med bakterien og smitte pasienter og andre. I TSSS har vi vist at kvinnelige helsearbeidere har økt forekomst av gule staf sammenlignet med andre kvinner i yrkesaktiv alder. Blant kvinner som bor sammen med barn, er det å være helsearbeider en enda sterkere risikofaktor.

Ulike gule staf – ulike verter? – I TSSS har vi påvist et bredt spekter av ulike gule staf ved hjelp av spa-typing. Det er likevel noen kloner som dominerer i bakteriepopulasjonen. Fordelingen av de ulike hovedklonene er forskjellig hos menn og kvinner og i ulike aldersgrupper. Det ser ut til at spa-type t084 trives best hos menn, mens spa-type t012 trives best hos kvinner.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Olsen K, Falch B M, Danielsen K, Johannessen M, Ericson Sollid J U, Thune I, Grimnes G, Jorde R, Simonsen G S, Furberg A-S

Staphylococcus aureus nasal carriage is associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels, gender and smoking status. The Tromsø Staph and Skin Study.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011 Aug. Epub 2011 aug 3

PMID: 21811869

Sangvik Maria, Olsen Renate Slind, Olsen Karina, Simonsen Gunnar Skov, Furberg Anne-Sofie, Sollid Johanna U Ericson

Age- and gender-associated Staphylococcus aureus spa types found among nasal carriers in a general population: the Tromsø Staph and Skin Study.

J Clin Microbiol 2011 Dec;49(12):4213-8. Epub 2011 okt 12

PMID: 21998436

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

From basal molecular immunopathology to new strategies in the biological treatme

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 hovedprosjektet som består av 3 underprosjekter + et assosiert prosjekt- se under. Prosjektet har også generert grunnlaget for en ny EU søknad- Establishment of new molecular biomarkers for analyses market based on omics technology in inflammatory bowel disease- the BAMBOTI study med deltagelse fra 4 europeiske land. Dette prosjektet er nå i Stage 2 for valuering til økonomisk støtte- 6 mill E.

I evalueringen av NFR fikk prosjektgruppen karakter good-very good hvor det var dette prosjektet som høstet størst anerkjennelse.

De 3 delprosjektene som er grunnlag for økonomisk støtte for 2011 er:

1. Inflammatorisk tarmsykdom og biologisk behandling av ulcerøs kolitt.

Dette er oppfølgingsprosjektet til PhD Trine Olsen. Hun ser spesielt på hvilke immunologiske fenotyper som predikerer effekt av immunologisk behandling og definere stopp-kriterier for behandling. Dette er et geniunt prosjekt som har fått spesiell betydning for å kunne spiise indikasjonenen for høy-kost behandling men også å kunne spare utgifter ved å definere stopp-kriterier av behandling.

For publikasjoner. Se publikasjonslista.

2. Inflammatorisk tarmsykdom og biologisk behandling

Dette er prosjektet til PhD kandidat Renathe Rismo, det startet i 2009 og er en oppfølging av prosjektet til PhD Trine Olsen.

Prosjektet ser på immunologiske mekanismer ved ulcerøs kolitt (UC) og Crohns sykdom (CD) relatert til biologisk behandling. IBD-behandling koster 500 mill kr årlig i Norge, og det er lite kunnskap om hvordan behandlingen bør administreres. Vi vil se på:

1. forskjeller i immunopatogenesen mellom Crohns og Ulcerøs colitt
2. immunoparametre/biomarkører som predikerer behandlingseffekt, alvorlig forløp/resistens, og langtidseffekt

3. Triggers of Immunopathology in Inflammatory Bowel

Disease

- A single cell functional characterization and experimental approach

A PhD project for Richard Heitmann, MD og postdoc prosjektet til Rasmus Goll, PhD

Målet med studiet er nærmere karakteristikkk av antigenhåndtering og cytokinprofil i slimhinnen til pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Utvikling av protokol for magnetisk celledatering fra colonbiopsier er i siste fase, og det gjenstår mindre justeringer av protokollen. Man etablerer sorteringsprotokol for viable T-celler og antigenpresenterende celler (makrofager, dendritceller). Sorterte cellepopulasjoner kan inngå i korttidsstimulasjoner og andre in-vitro forsøk. Ved siste tildeling av forskningsmidler fikk Richard Heitmann tildelt treårig finansiering fra HelseNord, og sikter mot oppstart i prosjektet fra 1.august 2012.

PhD Rasmus Goll spiller også en sentral rolle i de to overnevnte prosjekt, se publikasjonslisten

4. Clinical impact of molecular and immunological markers in gastrointestinal cancers

Dette er assosiert prosjekt til seniorforsker dr med Guanglin Cui. Dette er et mangeårig prosjekt som har en jevn og betydelig produksjon. Dette har gitt grunnlag for review artikler innen forståelsen av immunologiske prosesser ved kolorectal cancer. Se publikasjonslisten

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Norum Jan, Koldingsnes Wenche, Aanes Torfinn, Antonsen Margaret Aarag, Florholmen Jon, Kondo Masahide

The economic burden of TNFa inhibitors and other biologic treatments in Norway.

Clinicoecon Outcomes Res 2011;3(3):73-8. Epub 2011 mar 21

PMID: 21935335

Daperno Marco, Castiglione Fabiana, de Ridder Lissy, Dotan Iris, Färkkilä Martti, Florholmen Jon, Fraser Gerald, Fries Walter, Hebuterne Xavier, Lakatos Peter Laszlo, Panés Julián, Rimola Jordi, Louis Edouard

Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO. II: Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease.

J Crohns Colitis 2011 Oct;5(5):484-98. Epub 2011 aug 11

PMID: 21939926

Olsen Trine, Rismo Renathe, Cui Guanglin, Goll Rasmus, Christiansen Ingrid, Florholmen Jon

TH1 and TH17 interactions in untreated inflamed mucosa of inflammatory bowel disease, and their potential to mediate the inflammation.

Cytokine 2011 Dec;56(3):633-40. Epub 2011 sep 25

PMID: 21945121

Florholmen Jon, Fries Walter

Candidate mucosal and surrogate biomarkers of inflammatory bowel disease in the era of new technology.

Scand J Gastroenterol 2011 Dec;46(12):1407-17. Epub 2011 nov 1

PMID: 22040230

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 (inkludert tidligere senter for aldersforkning) (SFP).

Sfinkterskade ved fødsel. Risikofaktorer før og etter en intervensjon.

Sfinkterskader er en alvorlig fødselsskade. Data fra Medisinsk fødselsregister (MFR) har vist en økning av disse skadene de siste 20 årene, med høyest frekvens i 2004. Da ble 4,0% av alle som fødte vaginalt rammet. På grunn av denne høye forekomsten ble det igangsatt en nasjonal handlingsplan i 2005/2006 for å redusere antall sfinkterskader.

Handlingsplanen 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 to delprosjekter:

Prosjekt 1 tar utgangspunkt i obstetriske data samlet 3 år før og 3 år etter intervensjonen analyseres risikoprofilen for sphinkterrupturer før v.s etter intervensjonen. Risikofaktorene er blant annet paritet, barnets fødselsvekt, induksjon av fødsel, epiduralanalgesi, stimulering, fødestilling, presentasjon og inngrep i fødselen. Det er til sammen 1300 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. Data er ferdig analysert og vil bli publisert i løpet av året.

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 hvor den er lagt og det i forhold til dens vinkel og avstand fra

analkanalen. Vi har samlet totalt 74 kvinner, som har født, som er inkludert i denne studien. Felles for alle kvinnene er at de kun har hatt en vaginal fødsel og at barnet ble forløst med episiotomi. Deltageren er delt inn i to grupper; en gruppe som fikk sfinkterruptur under forløsning og en gruppe som ikke har sfinkterruptur. Gruppene er matchet for operativ forløsning. Kvinnenes episiotomiarr er avbildet og episiotomiens vinkel, lengde, dybde og incisjonspunkt er kalkulert og sammenlignet mellom de to gruppene. Resultatene vil bli publisert i løpet av våren.

Vi har i tillegg sammenlignet gruppene i forhold til prevalens av analinkontinens, urininkontinens og seksualfunksjon og vi antar at disse resultatene vil bli publisert i løpet av året.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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, samt at virkningsmekanismene til LTX-315 blir kartlagt ved bruk av eksperimentelle dyremodeller og cellekulturer.

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 studeres 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.

Kliniske effekter av LTX-315 i kombinasjon med GV1001 i fase 1 studie.

I denne studien ble potensialet til LTX-315 som adjuvans i kombinasjon med kreftvaksinen GV1001 studert. Kreftpasienter som var fri for tumorer ble behandlet over fem uker og immunresponsen mot GV1001 ble fulgt fra begynnelsen av behandlingen og over 10 uker. Tolv pasienter fordelt på fire grupper ble behandlet med varierende doser LTX-315 og konstant dose GV1001. Immunrespons mot GV1001 ble målt i tre pasienter i ulike grupper. Det kan konkluderes med at LTX-315 kan ha hatt en adjuvant effekt i noen pasienter, men uten en åpenbar dose-effekt respons av økende LTX-315 konsentrasjon kan en optimal adjuvansdose ikke bestemmes i denne omgang. Studien har gitt verdifull informasjon for videre prekliniske og kliniske studier, og verdifullt pasientmateriale for detaljerte studier av immunresponsen induert av LTX-315.

Prekliniske studier

I prosjektet er det oppnådd lovende resultater med bruk av LTX-315 som adjuvans i kombinasjon med kreftcelle lysat. I en eksperimentell melanom modell er det oppnådd signifikant veksthemmende effekt ved å vaksinere fire ganger med LTX-315 og lysat (1 gang

per uke) før subkutan inokulering av tumor celler. Dette vaksinerings-regimet resulterte i profylaktisk beskyttelse i mer enn 50% av dyrene.

Et mål med prosjektet er å kartlegge virkningsmekanismene til LTX-315 mer i detalj. LTX-315's evne til å indusere frigjøring av faresignaler fra cellekulturer blir studert. Histologi har også vært utført i en eksperimentell musemodell for å undersøke hvilke celler som infiltrerer injeksjonsområdet etter intradermal injeksjon av LTX-315. Det har også blitt utført en studie med bruk av LTX-315 som adjuvans i kombinasjon med kreftcelle lysat i en musemodell. Her ble det undersøkt om ulike administrasjonsstrategier ville gi forskjellig veksthemmende effekt i en eksperimentell melanom modell. I studiet ble LTX-315 administrert før, samtidig eller etter kreftcelle lysat for å vaksinerer musene mot kreftcelle antigener. Deretter fikk musene en challenge av den samme typen kreftceller som ble brukt i vaksinen, og vekst av tumor ble målt. Studiet må gjentas med et større antall dyr, men trenden kan tyde på at valg av administrasjonsstrategi av LTX-315 kan påvirke adjuvanseffekten betydelig med hensyn på veksthemming av tumorene.

For å videreutvikle og forbedre potensialet til LTX-315 som en adjuvans til kreftvaksiner kreves det fortsatt en god del eksperimentelle studier. Fokuset nå er videre optimalisering av adjuvanseffektene til LTX-315. Det jobbes også med å optimalisere en metode for å kvantifisere denne immunresponsen mer direkte enn ved bruk av profylaktiske modeller.

Proangiogenic and antiangiogenic markers in non-small cell lung cancer: Evaluation og clinical and prognostic impacts

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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 utviklingen 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 -10. 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 anses som viktige i forbindelse med karydannelse 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. Artikkelen vi skrev på bakgrunn av disse funnene ble i 2011 publisert på nett i tidsskriftet Lung Cancer og publiseres på papir i februar -12.

MMPene regulerer flere hemmere av blodkarydannelse, og vi er nå i gang med å se på uttrykk av disse hemmerene i svulstene. Resultatene fra disse undersøkelsene er nå klare, og vi er nå i ferd med å skrive en artikkel basert på funnene vi har gjort.

I tillegg er vi i slutføringen av en artikkel som omhandler uttrykk av microRNA-21 (miR-21) i det samme materialet av lungesvulster. microRNA (miR) er små molekyler som kan regulere ulike gener i kroppen, og man regner med at rundt 30 % av genene i kroppen reguleres av miRene. Det er vist at mange av disse molekylene er viktige i utviklingen av kreft. Noen av miRene er vist å ha innvirkning på karnydannelse i kreftsvulster, og blant dem er miR-21. Det ble først gjort en studie på totaluttrykk av ulike miRer i deler av vårt materiale, hvor vi så at miR-21 var blant dem som viste høyest uttrykk. Vi har så gått videre og sett på uttrykket av miR-21 i hele materialet fra 335 pasienter for å se om miR-21 er assosiert med bedre eller dårligere overlevelse.

The role of complement in the inflammatory reaction

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Komplementsystemets betydning i inflammasjonsreaksjonen

Komplementsystemet er en del av kroppens forsværssystem. 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 2011 har vi publisert 11 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, samt studert effekten av alginatkapsler som er et aktuelt medium for implantasjon av insulinproduserende celler ved diabetes. I tillegg har vi sett på ulike biomaterialer som er kandidater for konstruksjon av en sensor for glukosemålinger hos disse pasientene og selektert aktuelle kandidat-materialer for videre produksjon. Vi har fortsatt våre studier av effekten av komplementhemming ved Gram-negativ sepsis (E. coli og N. meningitid) både i in vitro og in vivo modeller og kartlagt hvilke hemmere som gir mest effektiv reduksjon av betennelsesreaksjonen. I forløpet av disse arbeidene har vi også startet studier av biofilmdannelse, som er spesielt viktig for nyfødte som

utsettes for stafylokokk-infeksjoner. Samlet tyder vår funn på at komplementsystemet spiller en vesentlig rolle i human patofysiologi og at komplementhemmere kan bli aktuelt som en generell terapi i klinikken i framtiden.

11 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Sokolov Andrey, Hellerud Bernt Christian, Lambris John D, Johannessen Erik A, Mollnes Tom Eirik

Activation of polymorphonuclear leukocytes by candidate biomaterials for an implantable glucose sensor.

J Diabetes Sci Technol 2011;5(6):1490-8. Epub 2011 nov 1

PMID: 22226271

Fredheim Elizabeth G Aarag, Granslo Hildegunn Norbakken, Flægstad Trond, Figenschau Yngve, Rohde Holger, Sadovskaya Irina, Mollnes Tom Eirik, Klingenberg Claus

Staphylococcus epidermidis polysaccharide intercellular adhesin activates complement.

FEMS Immunol Med Microbiol 2011 Nov;63(2):269-80.

PMID: 22077230

Brekke Ole-Lars, Hellerud Bernt Christian, Christiansen Dorte, Fure Hilde, Castellheim Albert, Nielsen Erik Waage, Pharo Anne, Lindstad Julie Katrine, Bergseth Grethe, Leslie Graham, Lambris John D, Brandtzaeg Petter, Mollnes Tom Eirik

Neisseria meningitidis and Escherichia coli are protected from leukocyte phagocytosis by binding to erythrocyte complement receptor 1 in human blood.

Mol Immunol 2011 Sep;48(15-16):2159-69. Epub 2011 aug 11

PMID: 21839519

Berdal Jan-Erik, Mollnes Tom E, Wæhre Torgun, Olstad Ole K, Halvorsen Bente, Ueland Thor, Laake Jon H, Furuseth May T, Maagaard Anne, Kjekshus Harald, Aukrust Pål, Jonassen Christine M

Excessive innate immune response and mutant D222G/N in severe A (H1N1) pandemic influenza.

J Infect 2011 Oct;63(4):308-16. Epub 2011 jul 19

PMID: 21781987

van Kuilenburg Janet, Lappegård Knut Tore, Sexton Joe, Plesiewicz Izabela, Lap Paul, Bouwels Leon, Sprong Tom, Mollnes Tom Eirik, Verheugt Freek, van Heerde Waander L, Pop Gheorghe A

Persisting thrombin activity in elderly patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation is decreased by anti-inflammatory therapy with intensive cholesterol-lowering treatment.

J Clin Lipidol 2011 Jul-Aug;5(4):273-80. Epub 2011 mai 20

PMID: 21784372

Chavez Sherry A, Martinko Alexander J, Lau Corinna, Pham Michael N, Cheng Kui, Bevan Douglas E, Mollnes Tom E, Yin Hang

Development of β -amino alcohol derivatives that inhibit Toll-like receptor 4 mediated inflammatory response as potential antiseptics.

J Med Chem 2011 Jul;54(13):4659-69. Epub 2011 jun 2

PMID: 21591694

Rokstad Anne Mari, Brekke Ole-Lars, Steinkjer Bjørg, Ryan Liv, Kolláriková Gabriela, Strand Berit L, Skjåk-Bræk Gudmund, Lacík Igor, Espevik Terje, Mollnes Tom Eirik
Alginate microbeads are complement compatible, in contrast to polycation containing microcapsules, as revealed in a human whole blood model.

Acta Biomater 2011 Jun;7(6):2566-78. Epub 2011 mar 12

PMID: 21402181

Grimnes Gro, Beckman Hans, Lappegård Knut Tore, Mollnes Tom Eirik, Skogen Vegard
Recurrent meningococcal sepsis in a presumptive immunocompetent host shown to be complement C5 deficient-a case report.

APMIS 2011 Jul;119(7):479-84. Epub 2011 apr 8

PMID: 21635555

Hovland Anders, Hardersen Randolph, Enebakk Terje, Mollnes Tom Eirik, Lappegård Knut Tore

Patient tolerance regarding different low-density lipoprotein apheresis columns: frequent minor side effects and high patient satisfaction.

J Clin Lipidol 2011 Jan-Feb;5(1):45-9. Epub 2010 nov 18

PMID: 21262506

Thiara A S, Mollnes T E, Videm V, Andersen V Y, Svennevig K, Kolset S O, Fiane A E
Biocompatibility and pathways of initial complement pathway activation with Phisio- and PMEAs-coated cardiopulmonary bypass circuits during open-heart surgery.

Perfusion 2011 Mar;26(2):107-14. Epub 2010 des 22

PMID: 21177724

Bergseth Grethe, Lambris John D, Mollnes Tom Eirik, Lappegård Knut Tore

Artificial surface-induced inflammation relies on complement factor 5: proof from a deficient person.

Ann Thorac Surg 2011 Feb;91(2):527-33.

PMID: 21256307

Adenosin kardioplegi; klinisk utprøving.

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Adenosin kardioplegi; klinisk utprøving

Alle pasienter er nå inkludert i studien. Data er sammenfattet og sendt inn for publisering, men foreløpig ikke blitt publisert.

Data viste at adenosin i stedet for hyperkalemi i kald krystalloid kardiopleg er trygt og gir raskere arrest. Det var ingen forskjell i postoperativ hjertefunksjon eller markørutslipp. Det var imidlertid significant færre pasienter i adenosin gruppen som fikk postoperativ atrieflimmer.

Artikkelen er skrevet og sendt inn til Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Resultatene ble også presentert på kirurgisk høstmøte 2011.

Under er sammendraget av artikkelen (abstracet), som ble sendt inn til kirurgisk høstmøte.

Vi er nå i planleggingsfasen av en studie som vil være en videreføring av dette arbeidet.

Abstract høstmøtet:

Å BYTTE KALIUM MED ADENOSIN I KALD KRYSTALLOID KARDIOPLEGI GIR RASKERE PLEGI OG LAVERE INNSIDENS AV POSTOPERATIV ATRIEFLIMMER

Jakobsen Ø, Næsheim T, Aas K.N, Steensrud T, Sørli D

Avd. for hjerte-, lunge- og karkirurgi. Universitetssykehuset Nord-Norge. 9038 Tromsø.

Bakgrunn

Kaliumbasert kardioplegi blir brukt verden over etter at det ble introdusert på midten av 70-tallet. Det er imidlertid stilt spørsmål om dette gir optimal beskyttelse av hjertet under hjertekirurgi. Vi har tidligere vist i stordyrmodell med gris som forsøksdyr at adenosin i stedet for høy kalium i kald krystalloid kardioplegi gir bedre bevart systolisk funksjon, mindre utslipp av infarktmarkører og bedre bevart EDHF mediert vasodilatasjon. Ingen har imidlertid gitt adenosin i stedet for høy kalium i kliniske studier.

Metode

Hypotesen er at adenosin i stedet for kalium i kald krystalloid kardioplegi gir tilfredstillende kardioplegi og lik hjertebeskyttelse. Seksti pasienter med lav-risiko, alder < 75 år og ejsjonsfraksjon > 40 %, med stabil angina pectoris til elektiv aortokoronar bypass kirurgi ble randomisert til to ulike kardioplegiløsninger; 1) standard kald krystalloid hyperkalemisk kardioplegi (hyperkalemisk gruppe), 2) kald krystalloid normokalemisk kardioplegi hvor høy kalium var erstattet med 1.2 mM adenosin (adenosin gruppe). Løsningene var blindet for undersøkerne, og koden ble brutt etter endt datainnsamling og dataanalyse. Endepunkter var effektivitet av kardioplegi, postoperativt utslipp av CKMB og Troponin T, per og postoperativ hemodynamikk og hjerteminuttvolum målt med PiCCO-kateter samt klinisk forløp. Studien var godkjent av REK og Statens Legemiddelverk.

Resultater

Adenosin gruppen hadde signifikant kortere tid til elektromekanisk arrest (11 ± 5 vs 43 ± 18 sekunder, $p < 0,001$). Det var ingen forskjell i postoperativt utslipp av CKMB eller Troponin T og det var lik hemodynamikk og hjerteminuttvolum postoperativt i de to gruppene. Insidensen av postoperativ atrieflimmer var imidlertid signifikant lavere i adenosin gruppen (4 i adenosin gruppen og 16 i hyperkalemisk gruppe, $p = 0,005$).

Konklusjon

Adenosin i stedet for kalium i kald krystalloid kardioplegi gir raskere arrest, like god hjertebeskyttelse og signifikant færre tilfeller av postoperativ atrieflimmer.

Kontroll og behandling av aortadisseksjoner

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Kontroll og behandling av aortadisseksjoner

Prosjektet har engelsk tittel "Wall strenght in dissected aortas" og har som mål å utvikle matematiske modeller for å beregne veggstyrke i hovedpulsåren (aorta)

Aortadisseksjon er en meget alvorlig sykdom der blodet sprenger seg vei i veggen av hovedpulsåren (aorta) og vil ubehandlet være dødelig for mange pasienter. Både diagnose, oppfølgingskontroll og behandling er under utvikling og forbedring. I vårt prosjekt, bruker vi moderne magnettomografiske metoder og avanserte matematiske modeller for å utarbeide risikomodeller som kan si hvor stor faren for alvorlige komplikasjoner er hos den enkelte pasient. Prosjektet er blitt et nasjonalt og internasjonalt samarbeidsprosjekt mellom kirurger, røntgenleger og ingeniører med biomekanisk spesialkompetanse. Vi er nå i en fase hvor vi samler detaljerte røntgendata fra pasienter. I neste fase vil vi teste om våre modeller stemmer med utviklingen for pasientene som inngår i vår oppfølging ved de ulike sykehusene.

De kliniske data vi har i dag viser at vanlig brukte faktorer, som diameter av aorta, utbredelse av splitten i aortaveggen og fordeling av blodstrøm i normal og falskt dannet rom i aorta, ikke kan brukes til å forutsi pasientens prognose. I vårt prosjekt måler vi hastigheten på ulike fraksjoner av blodstrømmen med magnettomografi samtidig som vi kan måle kvaliteten på strømmen (f.eks virveldannelse). Vi kan også måle tykkelse og beskaffenhet av karveggen i ulike avsnitt av karet. Disse data kan omdannes til beregning av veggspenning (tensjon) ved hjelp av koder fra fysikkens strømdynamikk (computational fluid dynamics). De ulike matematiske modellene kan så brukes i pasientundersøkelsene for å predikere faren for ruptur av pulsåren og dermed død. Evaluering av modellene (validering) vil være hovedmålet for prosjektet gjennom de neste 10 årene.

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Bartnes Kristian, Christensen Toril, Myrmel Truls
Follow-up after acute aortic dissections--time to differentiate?
Scand Cardiovasc J 2011 Feb;45(1):48-53. Epub 2011 jan 11
PMID: 21219251

Booher Anna M, Isselbacher Eric M, Nienaber Christoph A, Froehlich James B, Trimarchi Santi, Cooper Jeanna V, Demertzis Stefanos, Ramanath Vijay S, Januzzi James L, Harris Kevin M, O'Gara Patrick T, Sundt Thoralf M, Pyeritz Reed E, Eagle Kim A, PubMed.ItemsChoiceType2[]

Ascending thoracic aorta dimension and outcomes in acute type B dissection (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]).

Am J Cardiol 2011 Jan;107(2):315-20.

PMID: 21211610

Ramanath Vijay S, Eagle Kim A, Nienaber Christoph A, Isselbacher Eric M, Froehlich James B, Montgomery Daniel G, Cooper Jeanna V, Gu Xiaokui, Evangelista Arturo, Voehringer Matthias, Beckman Joshua, Myrmel Truls, Pape Linda, Pyeritz Reed E, Hirsch Alan T, Gilon Dan, Bossone Eduardo

The role of preoperative coronary angiography in the setting of type A acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection.

Am Heart J 2011 Apr;161(4):790-796.e1.

PMID: 21473980

Trimarchi Santi, Jonker Frederik H W, Hutchison Stuart, Isselbacher Eric M, Pape Linda A, Patel Himanshu J, Froehlich James B, Muhs Bart E, Rampoldi Vincenzo, Grassi Viviana, Evangelista Arturo, Meinhardt Gabriel, Beckman Joshua, Myrmel Truls, Pyeritz Reed E, Hirsch Alan T, Sundt Thoralf M, Nienaber Christoph A, Eagle Kim A

Descending aortic diameter of 5.5 cm or greater is not an accurate predictor of acute type B aortic dissection.

J Thorac Cardiovasc Surg 2011 Sep;142(3):e101-7. Epub 2011 mai 17

PMID: 21592525

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 (inkludert tidligere senter for aldersforkning) (SFP).

Retinale mikrovaskulære forandringer

Netthinnekarene kan lett visualiseres og undersøkes ved non-invasive metoder og er en del av mikrosirkulasjonen bestående av blodårer med diameter mindre enn 300µm. Studien undersøker hvordan forandringer i netthinnens blodårer er forbundet med kardiovaskulær sykdom.

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 6540 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 normalpopulasjon. 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.

Stipendiaten ble sertifisert i graderingsmetoden etter et 3 ukers opplæringsprogram i april 2010 ved Retinal Vascular Imaging Centre (RetVIC) ved universitetet i Melbourne, Australia. Gradringeren har vært tidkrevende og ble fullført i august 2011. Stipendiaten har gradert bilder fra 2890 deltagerne mens vi har betalt RetVIC for gradering av de resterende 3650 deltagerne.

I første fase av graderingen ble det prioritert å 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 mindre 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 presentert postere i to internasjonale konferanser om øyesykdommer.

Det komplette datasettet for de retinale kar-undersøkelsene fra Tromsøundersøkelsen ble importert i Eutro-databasen, Universitetet i Tromsø, i september 2011. Analysearbeidet med å

undersøke hvordan diameteren til netthinnens blodårer er forbundet med risikofaktorer for hjertekarsykdom er nå godt i gang.

Retinalkarene er autoregulert, og tilpasser seg faktorer som variasjon i blodtrykk og metabolske krav i netthinnen. Man vet at metabolismen i netthinnens sanseceller er høyere i mørke enn i lys. Det er begrenset kunnskap om hvordan diameteren på retinalkarene endrer seg under forskjellige lysforhold. Vi har derfor utarbeidet et tilleggsprosjekt for å undersøke dette da det kan tenkes å være en feilkilde ved retinale karundersøkelser. Studien ble godkjent i oktober 2011 og ved utgangen av året var halvparten av de planlagte 60 deltagerne undersøkt.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Immunologi og klinikk ved neonatal alloimmun trombocytopeni

Føtal/neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) skyldes at mor har dannet antistoffer mot fosterets blodplater – noe som kan forårsake alvorlig blodplatemangel og blødning hos foster/nyfødt. Oppsiktsvekkende funn i vår forskningsgruppe åpner for ny forståelse av tilstanden som gir mulighet til både bedre oppfølging av risikogravide, og sannsynliggjør profylaktisk behandling for å unngå at mor danner antistoff mot fosterets blodplater.

Vi har i en musemodell vist at profylaktisk behandling kan forhindre immunisering og alvorlige komplikasjoner relatert til FNAIT (1). Arbeidet med utprøving av profylakse har vært i samarbeid med et doktorgradsprosjekt som også er finansiert av Helse Nord (SFP931-10/3986). Dette åpner for utprøving av profylaktisk behandling av gravide, og fase I/II studie er under planlegging.

Vi har videre vist at antistoffer mot fosterets blodplater påvirker barnets fødselsvekt (2). Dette tror vi indikerer at antistoffene også påvirker utvikling av placenta. Både celler fra placenta og endotelceller kan uttrykke det antigenet som blodplateantistoffene er rettet mot. Vi har derfor studert hvordan to ulike typer celler fra placenta, samt endotelceller isolert fra navlesnorvene påvirkes av antistoffene. Studiet har vist at antistoffene ikke binder til cellene og heller ikke påvirker cellenes migrering og/eller adhesjon in vitro. Videre studier vil derfor bli foretatt på en spesiell celletype - såkalte endovaskulære celler – som er en subtype celler som invaderer spiralarteriene tidlig i utviklingen av placenta. Samarbeid er innledet med en Japansk forskningsgruppe som har denne type cellelinjer etablert fra tidlig placenta.

Retrospektive studier gir holdepunkter for at det er økt risiko for alvorlig FNAIT i påfølgende svangerskap. Vi har ut i fra en studie på materiale fra en stor prospektiv studie, data som ikke støtter dette (3). Likeledes arbeider vi med å genotype mor til immuniserte mødrene (mormor) som deltok i den store screeningsundersøkelsen for å undersøke om mormors blodplatype har betydning for immuniseringen. Også dette er nytenkende og hvis dette er riktig, så vil det være oppsiktsvekkende.

1) Tiller H*, Killie MK*, Chen P, Husebekk A, Eksteen M, Skogen B, Kjeldsen-Kragh J, Ni H. Toward a prophylaxis against fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: induction of antibody-mediated immune suppression and prevention of severe clinical complications in murine model. Accepted for publication in Transfusion 20th October 2011.* Contributed equally to the study

2) Tiller H, Killie MK, Husebekk A, Skogen B, Ni H, Kjeldsen-Kragh J, Oian P. Platelet antibodies and fetal growth: maternal antibodies against fetal platelet antigen 1a are strongly associated with reduced birthweight in boys. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 Jan;91(1):79-86.

3) Tiller H, Husebekk A, Skogen B, Kjeldsen-Kragh J, Killie MK. The aftermath of the Norwegian screening and intervention study - the natural course of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) in subsequent pregnancies. XII European Symposium on Platelet and Granulocyte Immunobiology in Warsaw, Polen. May 2012.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Kjeldsen-Kragh Jens, Husebekk Anne, Killie Mette Kjaer, Skogen Bjørn

The pathophysiology of FNAIT cannot be deduced from highly selected retrospective data. Blood 2011 Sep;118(9):2638-9.

PMID: 21885616

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Computersimulering i hjernens blodårer

Hjernehinneblødning er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Årsaken er oftest at en utposning (aneurysme) på en av hjernens pulsårer sprekker. Disse kan påvises tilfeldig før de har sprukket. Evt. forebyggende behandling innebærer risiko, og optimal vurdering av risiko for fremtidig ruptur er vesentlig. Bruk av computersimulering kan bidra.

Hjernehinneblødning (subarachnoidalblødning) er en sjelden, men alvorlig sykdom med høy dødelighet og høy invaliditetsgrad blant de som overlever på tross av rask og moderne behandling. Årsaken er i de fleste tilfeller at en utposning (aneurysme) på en av hjernens pulsårer sprekker og gir blødningen. Forekomsten av slike aneurysmer er i den voksne befolkningen trolig rundt 2-4 %, og tilfeldig påviste aneurysmer som ikke er sprukket påvises regelmessig på grunn av utstrakt bruk av avansert billed-diagnostikk. Forebyggende behandling er da en mulighet, men behandlingen innebærer i seg selv risiko. Best mulig evaluering av risiko for fremtidig ruptur og gode kvalitetsdata for egen avdelings behandlingsresultater er derfor vesentlig i pasient-rådgivningen.

Vurdering av fremtidig ruptur-fare ved aneurysmer er i stor grad basert på generelle risikofaktorer fra større, epidemiologiske studier, slik som høyt blodtrykk og røyking. Evaluering av aneurysmet i seg selv baseres i stor grad på størrelse, der større aneurysmer virker å være mer utsatt for ruptur. Likevel sees at en stor andel av pasienter med subarachnoidalblødning har blødd fra et aneurysme som er mindre enn 5 millimeter. Aneurysmets utseende er i liten grad vurdert som separat risiko-faktor, bortsett fra forholdet mellom bredde og lengde, som har vist seg å ikke være pålitelig. Vår hoved-hypotese er at pasient-spesifikk arterie-anatomi og aneurysme-utseende har vesentlig betydning for størrelse og distribusjon av (kreftene som blodårene og aneurysmets vegger utsettes for av det sirkulerende blodet (hemodynamiske krefter), og dermed er vesentlig for vurdering av fremtidig ruptur-fare. På grunn av den geometriske og hemodynamiske kompleksitet, lar dette seg best undersøke ved hjelp av avansert computer-simulering. Vi har derfor utviklet og tilpasset simulerings-verktøy til bruk på hjernens blodårer og aneurysmer. Vi har demonstrert at individuell anatomisk variasjon i arterie-anatomi gir endret hemodynamisk krefter, og at områder som er utsatt for unormal påvirkning av disse kreftene korrelerer til aneurysme-utvikling. Computersimulering av hemodynamiske krefter i aneurysmer påviser også forskjeller mellom aneurysmer som har sprukket og de som ikke har sprukket . Spesielt sees

at skarpt avgrenset distribusjon av de hemodynamiske kreftene korrelerer med ruptur. Vi har også sammenlignet de simulerte kreftene med mikroskopiske endringer i blodåre- og aneurysme-veggen (histologiske forandringer) og fant at simulert hemodynamisk stress i aneurysme-veggen korrelerte til påviste histologiske forandringer. Basert på eksisterende resultater, tror vi at teknologien kan videreutvikles til å bli et tilleggs-verktøy for forbedret risiko-evaluering basert på pasient-spesifikk arterie-anatomi og aneurysme-utseende. Vi har derfor publisert flere artikler der metoden er forbedret på ulike måter, og flere oppfølgingsprosjekter med større antall aneurysmer og prospektive data er påbegynt.

I 2011 var aktiviteten preget av innsamling av nye data, og vi regner med at disse vil publiseres ilt 2012.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Kristian Valen Sendstad
Computational Cerebral Hemodynamics
Disputert: Mai 2011
Hovedveileder: Hans Petter Langtangen

C1-Inhibitor in Human Disease

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

C1-inhibitor. Reguleringsprotein med mange egenskaper

En hemmer av potente enzymer i kroppens kaskadesystemer kan begrense uhensiktsmessig kogulasjon ved sepsis

- Er det for lite C1-inhibitorprotein (C1-INH) i kroppen starter plasma å lekke ut fra blodbanen. Det gir hevelse på mange steder i kroppen. Hevelser i maven gir plager som ved tarmslyng, og pasienter kan risikere unødvendige operasjoner. Pasienter har oftest en arvelig mangel på C1-INH. Østrogener gir ytterligere lavt nivå av C1-INH og kvinner er utsatt. I samarbeid med europeiske forskere og klinikere har vi derfor laget en veiledning i behandling av kvinner med arvelig mangel på C1-INH.
- C1-INH sørger for at det ikke lages for mye bradykinin (BK). BK er et 9-aminsosyrers lite peptid som fremmer betennelse og plasmalekkasje. Blodforgiftning (sepsis) gir svær plasmalekkasje. Det er et stort problem i intensivmedisinsk behandling. Derfor har vi forsøkt å hindre plasmalekkasjen ved å gi en blokker av bradykinin til griser som har fått meningokokker. Blokkeren hadde ingen effekt. Sammen med Farmasøytisk Institutt utviklet vi derfor en avansert målemetode av bradykinets nedbrytningsprodukter (disse lever så lenge at de kan påvises). Målingene viste at det ble lagd svært lite bradykinin ved denne sepsisformen, noe som er svært overraskende.
- Medfødt immunitet sørger for kroppens umiddelbare forsvar mot sepsis. I mange tilfeller skyter dette immunforsvaret over mål, og selv om bakteriene forelengste er drept, ofte ved hjelp av antibiotika i tillegg, kan kroppen likevel ta skade og dø fordi komplement, koagulasjon, fibrinlyse og cytokiner hyperreagerer. Eksperimentell sepsisbehandling dreier seg ofte om å begrense hyperreaksjonen, og vi tror komplement, og cellereceptorer for bakteriedeler, begge bidrar tidlig. Vi har påvist at C1-INH kan hemme tissue factor, fyrstikken i koagulasjonsbrannen.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Brekke Ole-Lars, Hellerud Bernt Christian, Christiansen Dorte, Fure Hilde, Castellheim Albert, Nielsen Erik Waage, Pharo Anne, Lindstad Julie Katrine, Bergseth Grethe, Leslie Graham, Lambris John D, Brandtzaeg Petter, Mollnes Tom Eirik

Neisseria meningitidis and Escherichia coli are protected from leukocyte phagocytosis by binding to erythrocyte complement receptor 1 in human blood.
Mol Immunol 2011 Sep;48(15-16):2159-69. Epub 2011 aug 11
PMID: 21839519

Barratt-Due Andreas, Johansen Harald Thidemann, Sokolov Andrey, Thorgersen Ebbe Billmann, Hellerud Bernt Christian, Reubsaet Jan Leo, Seip Knut Fredrik, Tønnessen Tor Inge, Lindstad Julie Katrine, Pharo Anne, Castellheim Albert, Mollnes Tom Eirik, Nielsen Erik Waage
The role of bradykinin and the effect of the bradykinin receptor antagonist icatibant in porcine sepsis.
Shock 2011 Nov;36(5):517-23.
PMID: 21921836

Caballero Teresa, Farkas Henriette, Bouillet Laurence, Bowen Tom, Gompel Anne, Fagerberg Christina, Bjökander Janne, Bork Konrad, Bygum Anette, Cicardi Marco, de Carolis Caterina, Frank Michael, Gooi Jimmy H C, Longhurst Hilary, Martínez-Saguer Inmaculada, Nielsen Erik Waage, Obtulowitz Krystina, Perricone Roberto, Prior Nieves
International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency.
J Allergy Clin Immunol 2011 Dec. Epub 2011 des 24
PMID: 22197274

Korttidsstipend, for fullføring av dr. grad SFP934-10 Årsrapport Reproductive Health and Childbirth

Føto-maternel 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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Føto-maternel hemodynamikk og maternell endotelfunksjon

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 og risiko for 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 resultert i en doktorgrad for cand.med Kari Flo 10/9-2010. Cand. med. Christian Widnes som er ansatt ved UNN forsatter studien og er registrert som PhD-student ved UiT.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Flo K, Wilsgaard T, Acharya G

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

Ultrasound Obstet Gynecol 2011 May;37(5):538-42. Epub 2011 mar 23

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Munnhulekreft – kliniske og biologiske 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 3 doktorgrader og flere publikasjoner i internasjonale fagtidsskrift. I det aktuelle prosjekt 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 biobanken 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 mer individualisert og målrettet behandling.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Hilde Ljones Wetting

Oral squamous carcinoma,- matrix metalloproteinases, S100A4, and role of tumor-stroma interactions.

Disputert: April 2011

Hovedveileder: Thrina Loennechen

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Wetting Hilde Ljones, Hadler-Olsen Elin, Magnussen Synnøve, Rikardsen Oddveig, Steigen Sonja E, Sundkvist Elisabeth, Loennechen Thrina, Kanapathippillai Premasany, Kildalsen Hanne, Winberg Jan-Olof, Uhlin-Hansen Lars, Svineng Gunbjørg

S100A4 expression in xenograft tumors of human carcinoma cell lines is induced by the tumor microenvironment.

Am J Pathol 2011 May;178(5):2389-96.

PMID: 21514449

Hadler-Olsen Elin, Wetting Hilde Ljones, Ravuri Chandra, Omair Ahmad, Rikardsen Oddveig, Svineng Gunbjørg, Kanapathippillai Premasany, Winberg Jan-Olof, Uhlin-Hansen Lars

Organ specific regulation of tumour invasiveness and gelatinolytic activity at the invasive front.

Eur J Cancer 2011 Jan;47(2):305-15.

PMID: 20932741

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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 kompleksiteten til 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 og vokse inn i det omliggende vevet. 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. 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.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Fadnes Bodil, Uhlin-Hansen Lars, Lindin Inger, Rekdal Øystein

Small lytic peptides escape the inhibitory effect of heparan sulfate on the surface of cancer cells.

BMC Cancer 2011;11():116. Epub 2011 mar 31

PMID: 21453492

Hadler-Olsen Elin, Fadnes Bodil, Sylte Ingebrigt, Uhlin-Hansen Lars, Winberg Jan-Olof

Regulation of matrix metalloproteinase activity in health and disease.

FEBS J 2011 Jan;278(1):28-45. Epub 2010 nov 19

PMID: 21087458

Effekten på chondrocytter av anti-inflammatorisk lipidmediator

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Effekten på chondrocytter av anti-inflammatorisk lipidmediator

Chondrocytter er brukt som modell for studien av effekten av lipidmediatorer på inflammasjon. Masteroppgave.

Studien tar for seg inflammasjon i ledd med fokus på bruskcellefunksjon. Humane celler er brukt i studien og det er eicosanoiders signallering og effekt som undersøkes. For å kunne argumentere for effekt av disse på bruskceller har vi nå og tidligere undersøkt receptor uttrykk innen denne klasse molekylers kjente signalveier. Vi lyktes i å påvise to tidligere ubeskrevne receptorer uttrykt av humane bruskceller, disse receptorer binder lipidmediatorer i eicosanodgaten.. Dette er gjort med immunmerking av både dyrkede celler og nativt vev, PCR, qPCR, flowcytometri, og signallering er påvist ved western blotting rettet mot fosforylerte intracellulære signalsubstanser som resultat av stimulering med ligand. Studien er komplisert av at disse to receptorer binder samme ligand, derfor er det nylig gjort blokkeringsforsøk hvor først den ene så den andre receptor er hemmet for å påvise individuelle forskjeller mht evne til å trigge signaltransduksjon og etterfølgende biologiske funksjon i form at produksjon av proinflammatoriske cytokiner og enzymer som bryter ned extracellulær matrix, MMPs.

Vi har foreløpig kunne påvise biologisk effekt av en av disse, men ikke den andre hvilket ikke var overraskende da den ikke var kjent fra før. Til felles for begge er at det ble utført studie av kjemotaksi og celleproliferasjon uten at det ble funnet effekt av lipidmediatoren. Dette kan bety at den ikke har markant betydning i den akutte fase av inflammasjon og heller ikke regulerer leukocyttrafikk til inflammasjonsfokus. Uansett vil et slike receptoruttrykk være knyttet til en biologisk funksjon som best illustreres gjennom spesifikke blokkering forsøk hvilket vi utfører. Flere slike er studert i ettertid, dvs. etter at studien ble presentert som en masteroppgave og disse tilleggsstudier er utført for å øke impact av våre funn. Sammenfatning av tidligere og nye resultat pågår og publikasjon er under utarbeidelse.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforkning) (SFP).

Endret signaloverføring i lymfekreftceller

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 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.

Gruppen har nå startet prosessen med å publisere to vitenskapelige artikler i internasjonale tidsskrift som omhandler temaet.

Vitamin D og depresjon, blodtrykk, lipider og infeksjon

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Vitamin D og depresjon, blodtrykk, lipider og infeksjon

Sammen drag av oppnådde resultater

230 personer med lavt nivå av vitamin D og 114 personer med høyt nivå av vitamin D ble sammenlignet mhp depressive symptomer. Det ble funnet at de med lavt nivå hadde mer tendens til depresjon. De med lavt nivå gikk deretter inn i en intervensjonsstudie med høy dose vitamin D (40.000 IU per uke i 6 mnd) versus placebo. Dette hadde derimot ingen sikker virkning på depresjonsskår. Som konklusjon kan en ikke med sikkerhet si at det er årsakssammenheng mellom vitamin D og tendens til depresjon hos ellers friske personer.

Konsekvenser for helsetjenesten

En kan ut fra vår studie ikke anbefale høy dose vitamin D som behandling av lettere depressive symptomer.

Kvinnehelse: Fysisk aktivitet mot hetetokter i kvinners overgangsalder

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Fysisk aktivitet mot hetetokter i kvinners overgangsalder

Mange kvinner er plaget med hetetokter og søvnforstyrrelser i overgangsalderen. Kan økt fysisk aktivitet redusere plagene? WHAT-studien (Women Hot flashes Activity Trial), er en randomisert kontrollert pilotstudie som søker å gi mer kunnskap om ikke-medikamentell behandling av plager i kvinners overgangsalder.

I Norge og andre vestlige land har kvinner sin siste menstruasjon omkring 50 års alder, og 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 medisiner er effektiv behandling mot hetetokter, men langtidsbruk øker risikoen for hjerte-karsykdom og brystkreft. Mange kvinner leter derfor etter alternativer, og får ofte råd om å øke sitt fysiske aktivitetsnivå. Den vitenskapelige dokumentasjonen for at fysisk aktivitet reduserer hetetokter er imidlertid svak.

For å gi svar på om økt fysisk aktivitet reduserer frekvens og intensitet av hetetokter i overgangsalder trenger vi om lag 400 deltakere i en randomisert kontrollert effektstudie. Women Hot flashes Activity Trial, WHAT-studien er en forstudie (pilotstudie) til en eventuell effektstudie. Målet med pilotstudien er å få erfaring med rekrutteringsgrunnlaget og etablere datagrunnlag til å beregne størrelsen av en eventuell effektstudie, teste intervensjonen ”individtilpasset fysisk aktivitet” mht logistikk og gjennomføring samt undersøke motivasjon, skadeomfang og frafall blant studiedeltakere.

Kvinnene som deltar i studien fordeles tilfeldig til enten intervensjon eller kontrollgruppe. Intervensjonsgruppen henvises til undersøkelse og samtale med fysioterapeut, og et individtilpasset program med trening 2-3 ggr/uke. Treningsprogrammet er basert på den enkeltes fysiske form ved inklusjon i studien og preferanser for type trening. Kontrollgruppen har uendret aktivitetsnivå i studieperioden på 16 uker. Studiedeltakere følges opp for å undersøke hvilket aktivitetsnivå de har etter ett år.

I 2011 ble 37 kvinner inkludert og pilotstudien avsluttes i mars 2012. Studiedeltakere undersøkes med spørreskjema og kondisjonstest (VO₂max) ved studiestart og etter 16 uker. Semistrukturerte intervju brukes for å undersøke motivasjon og trenings erfaringer. Vi planlegger flere publikasjoner med utgangspunkt i studiematerialet for å belyse funn mht til

hetetokter, søvnforstyrrelser, helse relatert livskvalitet, motivasjon, etterlevelse av studieopplegget og endring i kondisjon i studieperioden.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Vit D og ulcerøs kolitt

Immunologiske effekter av vitamin D på sykdomsaktivitet hos pasienter med ulcerøs kolitt. Pasienten er enten pasinter med debut av uclerøs kolitt eller med oppbluss av kjent ulcerøs kolitt.De mottar behandling med anti tnf alpha: remicade som ledd i sin medisinske behandlingen.

Vi skal se om behandling med høydose vitamin D har noe effekt på ulcerøs kolitt.

Pasienter skal rekruteres via medisinsk dagenhet. PAsienten henvises dit av sin fastlege eller er de allerede i vårt behandlingsopplegg. De skal først informeres om studien og får utlevert info om prosjektet og interessemelde skjema. Hvis de vil delta vil de bli screenet på klinisk forskningspost. Deretter etter underskrevet samtykke skal de ta en del blodprøver samt DEXA (body composition, for bestemmelse av bentetthet i rygg og lårhals). Pasienten følger ellers sin vanlige behandling med Remicade. Pasienten skal randomiseres 1:1 for Vitamin D eller placebo. De skal følges opp i 12 mnd. Vi planlegger å starte rekruteringsprocess i januar mnd. Det er opprettet avtale med klinisk forskningspost for hjelp med prosjektet samt vi har fått hjelp av KFs for å ordne formalia med Statens legemiddelverk (SLV) og Regional etisk komite (REK). Vi palnelgger å rekrutere ca 120 pasienter og studien startes i utgangspunktet i tromsø og evt vil vi rekrutere deltakere fra andre sentra, som for eks Universitetessykehuset Narvik, Universitetessykehuset Harstad og Nordlandssykehuset i Bodø. Stipendiaten som var i mamma permisjon er tilbake i sin stilling fra 1 februar 2012.

Vi harr også begynt en annen studie, hvor vi ser på cytokinerespons på høydose vit D behandling hos deltakere fra forrige prosjektet hos prof Jorde.

Vi ah rvalgt å konsentere kun om pasienter med ulcerøs kolitt, siden gruppen med Mb crohn er alt for heterogent. Videre skal vi samle biopsiene fra tarmmucosen og analysere dette mtp tnf alpha verdier.

Blodprøveanalysene blir samlet for rutinemessige prøver, samt kalsium homeostasen.

Cardiometabolic effects of exercise training

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Cardiometabolic effects of exercise training

Til tross for at fysisk aktivitet og trening er viktig ved forebygging og behandling av overvekt og type 2 diabetes, er effekten av trening på hjertets energiomsetning lite kartlagt. I dette prosjektet har vi derfor undersøkt kardiometabolske effekter av trening med ulik intensitet både i normale og diett-indusert overvektige mus.

Endringer i hjertets stoffskifte og redusert effektivitet (forholdet mellom hjertets oksygenforbruk og funksjon) kan spille en sentral rolle i utviklingen av diabetisk kardiomyopati, dvs tap av mekanisk funksjon uten en underliggende koronarsykdom. Til tross for at økt fysisk aktivitet og trening er viktig ved forebygging og behandling av overvekt/type 2 diabetes, er effekten av trening på hjertets energiomsetning lite kartlagt. Det er kjent at trening med høy intensitet fører til en større økning av aerob kapasitet enn trening med lav intensitet. Det er også nylig vist at høyintensitetstrening er spesielt gunstig med hensyn på å redusere kardiovaskulære risikofaktorer hos overvektige. Dette prosjektet har derfor fokusert på kardiometabolske effekter av trening med høy vs moderat intensitet.

Første delmål i prosjektet ble publisert i *J Appl Physiol* i november 2011. Her fant vi at hjerter fra mus som ble trent med høy intensitet hadde en mer gunstig substratomsetning (reduisert fettsyre- og økt og glukoseomsetning), redusert oksygenforbruk og økt effektivitet, sammenlignet med mus som ble trent med moderat intensitet. I tråd med tidligere studier fant vi at høyintensitetstrening forbedret oksygenopptaket mer enn isokalorisk kontinuerlig moderat trening. Den fordelaktige effekten av høyintensitetstrening var også assosiert med bedre systolisk funksjon og økt mitokondriefunksjon (oksidativ kapasitet). Dette studiet ble omtalt på redaktørplass ("editorial") i *J Appl Physiol* (111:1229-30) under tittelen "Taking a HIT or the heart: why training intensity matters" og fremhevet som et meget verdifullt bidrag for å forstå de underliggende mekanismer for at høyintensitetstrening kan ha en fordelaktig effekt hos pasienter med hjertesvikt.

I påfølgende studier har vi undersøkt kardiometabolske effekter av trening i diett-indusert overvektige (DIO) mus. Dette er en modell med både overvekt, glukoseintoleranse og redusert aerob kapasitet. Hjerter fra DIO mus har en diabetisk fenotype med økt fettsyreforbrenning, høyt oksygenforbruk og redusert effektivitet. Videre viser hjertene fra DIO mus både diastolisk og systolisk dysfunksjon, og mitokondriene fra hjertemuskelene har redusert oksidativ kapasitet. Data fra disse studiene ble presentert av Anne Hafstad under sesjonen "Hot Topics in Cardiac Metabolism" på det årlige møtet til "American Heart Association". Selv om høyintensitetstrening ga best effekt i forhold til å bedre

glukosetoleransen hos DIO mus, førte begge treningsformer til bedring i hjertets effektivitet og funksjon. Disse endringene var assosiert med redusert fettsyre-forbrenning, redusert oksidativt stress og redusert fibrose (kollagen akkumulering) sammenlignet med ikke-trente DIO mus.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Neoma Boardman

Cardiometabolic adaptations to altered fuel supply, Ca²⁺ handling and exercise.

Disputert: Mai 2011

Hovedveileder: Ellen Aasum

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Boardman Neoma T, Larsen Terje S, Severson David L, Essop M Faadiel, Aasum Ellen

Chronic and acute exposure of mouse hearts to fatty acids increases oxygen cost of excitation-contraction coupling.

Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011 May;300(5):H1631-6. Epub 2011 feb 18

PMID: 21335471

Hafstad A D, Boardman N T, Lund J, Hagve M, Khalid A M, Wisløff U, Larsen T S, Aasum E

High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart.

J Appl Physiol 2011 Nov;111(5):1235-41. Epub 2011 aug 11

PMID: 21836050

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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 (Asker). 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 Idrettshøyskole 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 2012/2013.

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Pårørende ved hodeskade

Forskningsstudien 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. Universitetssykehuset Nord-Norge HF (UNN) 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. Hvert studiested innhenter samtykke fra pasient til å kontakte pårørende, og kontaktinfo for nærmeste pårørende gis til studieledelsen i Tromsø. Innsamling av data er sentralisert og utføres av prosjektleder og prosjektmedarbeider ved UNN HF, Tromsø.

I november 2011 hadde 161 pasienter samtykket til at pårørende kunne kontaktes, noe som er tilfredsstillende sett i relasjon til totalt antall skadede. Svarprosenten fra pårørende er ca. 70. Med to års oppfølgingstid av pårørende vil datainnsamling være avsluttet ultimo 2012. Bearbeiding av data og arbeidet med de første publikasjoner starter fra februar 2012.

Dobbeltkompetanseløp: Kardiovaskulær sykdom og venøs tromboembolisme

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

Prosjektet er et dobbeltkompetanseløp.

Åreforkalkning og risiko for blodpropp

Risikofaktorer for åreforkalkning og hjerteinfarkt gir ikke økt risiko for blodpropp i kroppens dype venesystem.

Blodpropp i kroppens dype venesystem, såkalt venøs tromboembolisme (VTE), er en vanlig sykdom som involverer både kliniske og genetiske risikofaktorer, og som gir hyppige og alvorlige komplikasjoner både på kort og lang sikt. I opp mot 50% av tilfellene er årsaken til en VTE-hendelse ukjent. Nyere studier har påvist en sammenheng mellom både risikofaktorer for åreforkalkning, og åreforkalkningssykdommene hjerteinfarkt og slag, og VTE, men denne sammenhengen er bare delvis forstått. Hensikten med denne studien er å undersøke om risikofaktorer for åreforkalkning og åreforkalkning i halspulsåren er uavhengige risikofaktorer for VTE, og også sammenligne ulike risikofaktorens betydning for utvikling av fremtidig VTE eller infarkt i den samme populasjonen. Studien tar utgangspunkt i den fjerde Tromsøundersøkelsen som ble avholdt i 1994-95, og følger disse personene fremover i tid med tanke på utvikling av VTE og hjerteinfarkt. Alle tilfellene av hjerteinfarkt og VTE er registrert i et eget endepunksregister som er grundig validert. I 2011 har vi publisert to artikler i dette prosjektet: I den første så vi på hs-CRP, en betennelsesmarkør som er assosiert med risiko for hjerteinfarkt. Vi fant imidlertid ingen assosiasjon mellom hs-CRP og VTE. I den andre artikkelen er tradisjonelle risikofaktorer for åreforkalkning og infarkt – alder, kjønn, overvekt, blodtrykk, blodfettstoffer, sukkersyke og røyking – undersøkt med tanke på risiko for fremtidig infarkt eller VTE. Bare alder og overvekt var assosiert med både VTE og hjerteinfarkt. De øvrige tradisjonelle risikofaktorene var kun assosiert med infarkt, og ikke VTE. Disse funnene taler for at det kan være andre årsaker enn åreforkalkning som forklarer sammenhengen mellom VTE og hjerteinfarkt.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Hald Erin M, Brækkan Sigrid K, Mathiesen Ellisiv B, Njølstad Inger, Wilsgaard Tom, Brox Jan, Hansen John-Bjarne

High-sensitivity C-reactive protein is not a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study.

Haematologica 2011 Aug;96(8):1189-94. Epub 2011 apr 20

PMID: 21508123

Brækkan Sigríð K, Hald Erin M, Mathiesen Ellisiv B, Njølstad Inger, Wilsgaard Tom,
Rosendaal Frits R, Hansen John-Bjarne
Competing Risk of Atherosclerotic Risk Factors for Arterial and Venous Thrombosis in a
General Population: The Tromsø Study.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011 Nov. Epub 2011 nov 10
PMID: 22075253

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Fritt plasma hemoglobin og trombose: nye aspekter av patogenese og behandling

Målet med prosjektet er å få ny kunnskap om mekanismene som ligger bak økt blodpropptendens i sykdommer assosiert med høye nivåer av fritt ekstracellulære hemoglobin (Hb), og å tilby nye behandlingsstrategier for Hb-indusert blodpropp.

Blodpropp i kroppens pulsårer (koronar hjertesykdom og hjerneslag) og samleårer (dyp venøs trombose og lungeemboli) er ikke veldig sjeldne komplikasjoner til hemolytiske tilstander og under infusjon av blod substitutter (Hb-basert oksygen bærere).

Målet med dette prosjektet er å avdekke nye mekanismer for Hb-indusert blodlevring og blodpropptendens. De identifiserte mekanismene vil i neste omgang være spesifikke mål for intervensjon i in vitro med humane blodceller og dyreeksperimentelle forsøk med blant annet musestammer som mangler sentrale enzymer i dannelsen av nitrogen oksyd. Videre vil vi undersøke om økt konsentrasjon av fritt sirkulerende Hb er assosiert med økt risiko for blodpropp i kroppens samleårer (dyp venøs trombose og lungeemboli). Hovedhypotesen er at fritt Hb kan binde nitrogen oksyd (NO), som er en potent blodpropphemmende substans, og dermed fremmer blodpropp og betennelse ved å fjerne NO fra sirkulasjonen. Den langsiktige målsetning er å utvikle behandlingsstrategier for å hindre blodproppdannelse assosiert med hemolytiske tilstander og blodtransfusjon. Våre funn kan således være av betydning for å redusere forekomsten av alvorlige komplikasjoner ved hemolytiske tilstander og blodtransfusjon.

I vårt laboratorium har vi investert mye tid og ressurser i å etablere de nødvendige metoder og biokjemiske analyser som inngår i dette prosjektet. Utover dette har det ikke vært progresjon i prosjektet i 2011 siden ansvarlig postdoktor har hatt permisjon fra sin stilling i hele 2011.

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Basavaraj Manjunath Goolyam, Sovershaev Mikhail A, Egorina Elena M, Gruber Franz X, Bogdanov Vladimir Y, Fallon John T, Osterud Bjarne, Mathiesen Ellisiv B, Hansen John-Bjarne

Circulating monocytes mirror the imbalance in TF and TFPI expression in carotid atherosclerotic plaques with lipid-rich and calcified morphology.

Thromb Res 2011 Dec. Epub 2011 des 15

PMID: 22178066

Egorina E M, Sovershaev T A, Hansen J B, Sovershaev M A

BMP-2 inhibits TF expression in human monocytes by shutting down MAPK signaling and AP-1 transcriptional activity.

Thromb Res 2011 Nov. Epub 2011 nov 24

PMID: 22119392

Egorina Elena M, Sovershaev Mikhail A, Bogdanov Vladimir Y, Sovershaev Timofey A, Fallon John T, Seredkina Natalia, Osterud Bjarne, Hansen John-Bjarne

Low thrombogenicity of calcified atherosclerotic plaques is associated with bone morphogenetic protein-2-dependent inhibition of tissue factor expression.

Blood Coagul Fibrinolysis 2011 Dec;22(8):642-50.

PMID: 21897206

Sovershaev M A, Egorina E M, Sovershaev T A, Svensson B, Hansen J B

Increased expression of TF in BMP-7-treated human mononuclear cells depends on activation of select MAPK signaling pathways.

Thromb Res 2011 Dec;128(6):e154-9. Epub 2011 aug 6

PMID: 21820697

Egorina Elena M, Sovershaev Mikhail A, Hansen John-Bjarne

The role of tissue factor in systemic inflammatory response syndrome.

Blood Coagul Fibrinolysis 2011 Sep;22(6):451-6.

PMID: 21597365

Angiogenese og lungekreft - utenlandsopphold Oxford

Prosjektansvarlig: **Tom Dønnem** (tom.donnem@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (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 og er nødvendig for å optimalisere etablert og utprøvende behandling samt for å finne nye angrepspunkt.

Dette er en samlet rapport for (SFP872-09: "Angiogenic markers in non-small cell lung cancer: evaluation of clinical and prognostic impacts") og (SFP986-11: "Angiogenese og lungekreft - utenlandsopphold Oxford) utgående fra Translasjonell Kreftforskningsgruppe, UiT/UNN. Andre relaterte prosjekt som postdok Dønnem er har vært involvert i 2012 er ikke omtalt her, men tatt med på artikkel-listen.

I 2011 har vi fortsatt arbeidet med å se på betydningen av mikroRNA– små fragmenter som påvirker omdannelsen av gensekvenser 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. Dette er publisert i Cancer. En lignende artikkel om miR-155 er publisert i Journal of Translation Medicine. I en større screeningstudie på over 700miRs har man funnet mange miRs relatert til angiogenese og dypdestudier basert på denne screeningstudien er underveis. Screeningstudien er akseptert i PLoS ONE og vil publiseres tidlig 2012. I tillegg har vi sett nærmere på hva svulstens størrelse har å si for hvorvidt ulike angiogenese markører kan forutsi leveutsiktene til pasientene. Disse funnene er publisert i Clinical Lung Cancer.

Høsten 2011 har Dønnem vært i England i en forskningsgruppe tilknyttet Universitet i Oxford. Dette er et av de ledende miljø på verdensbasis innen det feltet. Foreløpig er det skrevet en review som snart sendes inn til vurdering. Denne omhandler alternativ blodforsyning til svulstvev utenom angiogenese og hvordan dette er en av mange mulige forklaringer på hvorfor anti-angiogenesebehandling ikke virker hos noen pasienter. Ytterligere arbeider tilknyttet dette er underveis. I tillegg har det vært jobbet det en screeningstudie hvor over tusen storrøykere er fulgt i flere år med blant annet røntgenundersøkelser (CT og PET) og vevsprøver er tatt fra de som har fått lungekreft av

disse. Oppholdet ved Oxford vedvarer fram til 2012 og samarbeidet forventes å fortsette innenfor disse tema også etter dette.

15 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Donnem Tom, Lonvik Kenneth, Eklo Katrine, Berg Thomas, Sorbye Sveinung W, Al-Shibli Khalid, Al-Saad Samer, Andersen Sigve, Stenvold Helge, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove
Independent and tissue-specific prognostic impact of miR-126 in nonsmall cell lung cancer: coexpression with vascular endothelial growth factor-A predicts poor survival.
Cancer 2011 Jul;117(14):3193-200. Epub 2011 jan 24
PMID: 21264844

Donnem Tom, Eklo Katrine, Berg Thomas, Sorbye Sveinung W, Lonvik Kenneth, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Andersen Sigve, Stenvold Helge, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove
Prognostic impact of MiR-155 in non-small cell lung cancer evaluated by in situ hybridization.
J Transl Med 2011;9():6. Epub 2011 jan 10
PMID: 21219656

Donnem Tom, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Prognostic impact of angiogenic markers in non-small-cell lung cancer is related to tumor size.
Clin Lung Cancer 2011 Mar;12(2):106-15. Epub 2011 apr 11
PMID: 21550557

Bremnes Roy M, Dønnem Tom, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Andersen Sigve, Sirera Rafael, Camps Carlos, Marinez Inigo, Busund Lill-Tove
The role of tumor stroma in cancer progression and prognosis: emphasis on carcinoma-associated fibroblasts and non-small cell lung cancer.
J Thorac Oncol 2011 Jan;6(1):209-17.
PMID: 21107292

Andersen Sigve, Donnem Tom, Stenvold Helge, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Overexpression of the HIF hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and FIH are individually and collectively unfavorable prognosticators for NSCLC survival.
PLoS One 2011;6(8):e23847. Epub 2011 aug 22
PMID: 21887331

Andersen Sigve, Donnem Tom, Al-Saad Samer, Al-Shibli Khalid, Stenvold Helge, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Correlation and coexpression of HIFs and NOTCH markers in NSCLC.
Anticancer Res 2011 May;31(5):1603-6.
PMID: 21617216

Andersen Sigve, Donnem Tom, Al-Shibli Khalid, Al-Saad Samer, Stenvold Helge, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M
Prognostic impacts of angiopoietins in NSCLC tumor cells and stroma: VEGF-A impact is strongly associated with Ang-2.
PLoS One 2011;6(5):e19773. Epub 2011 mai 16
PMID: 21603628

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 2011 Apr;6(4):824-33.
PMID: 21173711

Kilvaer Thomas K, Valkov Andrej, Sorbye Sveinung W, Smeland Eivind, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove, Donnem Tom
Fibroblast growth factor 2 orchestrates angiogenic networking in non-GIST STS patients.
J Transl Med 2011;9():104. Epub 2011 jul 6
PMID: 21733164

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 2011 Jun;72(3):294-302. Epub 2010 nov 13
PMID: 21075472

Valkov Andrej, Sorbye Sveinung, Kilvaer Thomas K, Donnem Tom, Smeland Eivind, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove
Estrogen receptor and progesterone receptor are prognostic factors in soft tissue sarcomas.
Int J Oncol 2011 Apr;38(4):1031-40. Epub 2011 jan 24
PMID: 21271213

Sorbye Sveinung W, Kilvaer Thomas, Valkov Andrej, Donnem Tom, Smeland Eivind, Al-Shibli Khalid, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove
Prognostic impact of lymphocytes in soft tissue sarcomas.
PLoS One 2011;6(1):e14611. Epub 2011 jan 27
PMID: 21298041

Valkov Andrej, Sorbye Sveinung W, Kilvaer Thomas K, Donnem Tom, Smeland Eivind, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove
The prognostic impact of TGF- β 1, fascin, NF- κ B and PKC- ζ expression in soft tissue sarcomas.
PLoS One 2011;6(3):e17507. Epub 2011 mar 3
PMID: 21390241

Valkov Andrej, Kilvaer Thomas K, Sorbye Sveinung W, Donnem Tom, Smeland Eivind, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove
The prognostic impact of Akt isoforms, PI3K and PTEN related to female steroid hormone receptors in soft tissue sarcomas.
J Transl Med 2011;9():200. Epub 2011 nov 22
PMID: 22107784

Donnem Tom, Ervik Bente, Magnussen Kathrine, Andersen Sigve, Pastow Doris, Andreassen Sissel, Nørstad Tone, Helbekkmo Nina, Bremnes Roy M, Nordoy Tone
Bridging the distance: a prospective tele-oncology study in Northern Norway.
Support Care Cancer 2011 Nov. Epub 2011 nov 11
PMID: 22076621

Early diagnostics of upcoming breast cancer in the Norwegian Women and Cancer postgenome cohort

Prosjektansvarlig: **Eiliv Lund** (eiliv.lund@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforkning) (SFP).

Tidlig diagnostikk av brystkreft hos deltakere i Kvinner og kreft studien

Formålet med studien er å se på muligheten av å bruke biologisk materiale fra paraffin blokker lagret ved patologiske laboratorier til å utvikle en test for å diagnostisere brystkreft på et tidlig stadium.

Prosjektet bygger på bruk av spørreskjema opplysninger fra deltakere i Kvinner og kreft og koblinger mot Kreftregisteret for å finne de som utvikler brystkreft. For disse kvinnene hentes paraffin blokkene fra de to patologiske laboratoriene i Nord-Norge frem for å ta ut mikroRNA. mikroRNA er med på å regulere formidlingen av beskjeder fra arvestoffet DNA til produksjonsstedet av proteiner i cellene ved å regulere mRNA som er kodene for dette. mikroRNA kan sees på som en meget viktig del av reguleringen i kroppen av proteiner, men vi vet forholdsvis lite om dem siden de kun har vært kjent i ca 10 år. mikroRNA kan ha spesifikke uttrykk på tidspunkt for kreft diagnosen, spørsmålet er om dette også gjelder før klinisk diagnose. Prosjektet er inne i en tidlig fase. Vi har tillatelse til å innhente paraffin blokker for de av deltakerne i Kvinner og kreft som har fått diagnostisert brystkreft ved UNN og Sentralsykehuset i Bodø. Dette utgjør ca 110 kvinner. For hver av disse vil det tas ut noen få stansebiopsier fra det oppbevarte tumor vevet som er lagret i paraffin blokker (ikke frosset). Arbeidet med å hente ut små biopsier er pågående. Vi har videre startet arbeidet med å ekstrahere mikroRNA. Dette krever stor nøyaktighet og samarbeid mellom patologer og laboranter. Når mikroRNA er ekstrahert vil det neste trinn være å analysere type og mengde mikroRNA som er tilstede i prøvene og sammenholde det med andre opplysninger som vi har om samme kreftsvulster. Det gjelder blodprøver tatt før diagnose tidspunkt samt for en del kvinner også blodprøver tatt på tidspunkt for biopsi av brystkreft svulsten. For å kunne se på mulige risikofaktorer vil de endelige analyser ta hensyn til opplysninger om ulike typer livsstil som bruk av hormoner etc.

A new therapeutic approach against melanoma

Prosjektansvarlig: **Ugo Moens** (Marijke.Van.Ghelue@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

EN NY TERAPI FOR MELANOMA

Melanoma celler har ofte mutasjoner i B-raf (>50%) eller Ras (~25%) genene som fører til ukontrollert celledeling. Proteinet MK5 har vist å hemme deling av tumorceller som har mutasjoner i ras gener. Melanoma celler med B-raf mutasjoner blir resistente mot B-raf hemmer fordi celler vil bruke Ras for å stimulere cellevekst. Vi undersøker om MK5 kan hemme vekst av melanoma celler med B-raf og ras mutasjoner.

Etablering av melanoma cellelinjer som stabilt overuttrykker MK5

Vi har etablert forskjellige melanoma cellelinjer som stabilt uttrykker MK5 eller varianter av dette proteinet. Vi har startet med 3 ulike melanoma cellelinjer. En cellelinje har ingen mutasjoner i verken B-raf eller Ras (WM-266-4 celler), en cellelinje har mutert B-raf (A375 celler) og en har mutasjon i N-ras(SK-MEL-2). Vi har først optimalisert betingelser for dyrking av disse cellene og resistens mot antibiotikum G418. G418 blir brukt for å selektere stabile celle linjer som uttrykker MK5. Vi har introdusert våre cellelinjer med ekspresjonsplasmider for MK5, en inaktiv variant av MK5 (MK5 T182A) og en konstitutiv aktiv variant av MK5 (MK5 L337A) ved en metode som kalles for transfeksjon. Disse plasmidene bærer et gen som koder for G418 resistens. Ved å dyrke cellene i nærvær av G418 vil en selektene kun de cellene som har tatt opp plasmidet. Plasmidet kan integreres i kromosomene til cellene. Når det skjer får en stabile transformanter. Seleksjon av stabile transformanter er en lang prosess som tar flere måneder. Vi har lukkes med å lage stabile linjer for A375 med MK5, MK5 T182A og MK5 L337A, mens vi har stabile linjer for WM-266-4 med MK5 og MK5 L337A. En linje med MK5 T182A er nesten ferdig. Vi har også SK-MEL-2 med MK5 og MK5 L337A. Disse cellelinjer har vært karakterisert for uttrykk av MK5, mutasjon av MK5 T182A eller L337A er bekreftet for A375 celler og vi holder på med Southern blot for å bekrefte at plasmidet som koder for MK5 (varianter) er integrert.

Etablering av metoder for å måle cellevekst

Vi har også jobbet med forskjellige metoder for å måle celledeling av våre melanoma celler og stabile cellelinjer. Vi har brukt mye tid på å etablere exCELLigence metoden, men det viser seg at våre celler er ikke egnet for dette instrumentet. Dermed har vi prøvd to andre metoder som er mye brukt av andre grupper for å måle deling av melanomaceller. Den ene metode er en MTT assay og den andre er en ELISA basert på BrdU innbygning i ny

syntetisert DNA. Disse metodene er nå etablert i vår gruppe og virker bra for å måle cellevekst av melanoma celler. Vi har nå begynt å teste våre stabile cellelinjer.

Etablering av metoder for sekvensering av Ras, B-raf og MK5 gener i biologisk materiale

Videre har vi begynt med å optimalisere PCR og sekvensering av B-raf og Ras gener. Vi har designet primere som tillater oss å amplifisere alle exoner av disse gener og deretter sekvensere PCR produktene. Deretter skal vi sekvensere disse gener i parafin støppt materiale fra forskjellige typer melanoma. Samme prøver undersøkes også for mutasjoner i MK5.

Effekt av MK5 på cellevekst av NIH3T3 celler med Ras mutasjon

MK5 sin hemmende funksjon på cellevekst ble opprinnelig påpekt i musefibroblast NIH3T3 celler som uttrykte mutert H-Ras. Det finnes to andre Ras gener: K- og N-ras. Siden mutasjoner i N-ras (~20%) er hyppigere enn mutasjoner i H-ras (1%) og K-ras (2%) i melanoma ønsket vi å undersøke om MK5 kunne forhindre celledeling av celler som uttrykker N-Ras. Derfor har vi begynt å studere effekten av MK5 in NIH3T3 celler som uttrykker mutasjoner i en av Ras genene. NIH3T3 celler egner seg til bruk av exCELLigence.

Klinisk betydning av prosjektet

Melanoma er en aggressiv type kreft. Per i dag finnes ingen god terapi. I 2011 ble to nye medikamenter for melanoma terapi godkjent av FDA. Den ene, PLX4032 eller vemurafenib, er en B-raf hemmer. PLX4032 ga gode resultater i pasientene men tumorcellene ble resistente 8-9 måneder etter behandlingen hadde begynt [Solit and Sawyers, 2010]. Den andre er Ipilimumab, et antistoff som stimulerer pasients egne immunsystem [Ledford, 2011]. En positiv respons hos 6 til 30% av pasientene ble observert i forskjellige studier [Hodi et al., 2010]. Kombinasjon av flere terapier kan være nødvendig og MK5 kan være en av dem.

Solit D and Sawyers CL. Drug discovery: How melanomas bypass new therapy. Nature 468: 902-903.

Ledford H. 2011. Melanoma drugs wins US approval. Nature 471:561.

Hodi FS, O'Day SJ, McDerrott DF et al. 2010. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 363: 711-723.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Kostenko Sergiy, Dumitriu Gianina, Lægreid Kari Jenssen, Moens Ugo
Physiological roles of mitogen-activated-protein-kinase-activated p38-regulated/activated
protein kinase.

World J Biol Chem 2011 May;2(5):73-89.

PMID: 21666810

Diagnostikk og behandling av gynekologisk kreft

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Diagnostikk og behandling av forstadioer til livmorkreft

Kreft i livmorslimhinnen som i dag er den vanligste gynekologiske krefttypen hos kvinner utvikles gjennom forstadier. Optimal diagnostikk og individualisert behandling av forstadier kan forebygge utvikling av livmorkreft

Forskningsgruppen for gynekologisk kreft ved Universitetssykehuset i Tromsø som ledes av professor Anne Ørbo, har i en årrekke arbeidet med hormonbehandling av forstadier til livmorkreft. I en prospektiv randomisert studie, der en lang rekke sykehus og gynekologspesialister i Norge har bidratt, sammenlignes resultater av hormonspiral med tablettbehandling. Studien er nå inne i sin avsluttende fase. Foreløpige tall viser at alle pasientene som har fått behandling med hormonspiralen er friske så lenge spiralen sitter på plass i livmoren. Behandlingen med tablettbehandling har til nå vist mye dårligere resultater. Noen pasienter kan ikke bruke spiral og daglige doser med hormoner som tas sammenhengende i et halvt år, kan ha god effekt hos noen.

Forebyggende tiltak mot utvikling av livmorkreft vil være : Tidlig optimal diagnostikk av forstadier som innebærer bedre markører for sykdomsutvikling, målrettet og individualisert behandling av hyperplasi og mer fokus på risikogrupper for utvikling av livmorslimhinnekreft.

Vi har utviklet og implementert ny objektiv diagnostisk metode som kan forutsi risiko for kreftutvikling med stor grad av sikkerhet. Vi er i gang med et utviklingsprosjekt i samarbeid med Innomed/TTO for å forenkle denne metoden og gjøre brukerterskelen lavere slik at den kan benyttes i alle patologiavdelinger. Vi er i siste fase av et prospektiv multisenter RCT studie der vi har sammenlignet tradisjonell behandling av forstadier med behandling med hormonspiral. Resultater fra to tidligere studier har vært meget lovende. Resultatene av denne RCT studien vil sannsynlig endre nasjonale rutiner for behandling av forstadier til livmorkreft. Vi har også vist at hormonspiralen kan forebygge kreftutvikling. Vi er i gang med en PhD studie der den molekylære effekten av hormonspiral undersøkes i detalj delvis i cellestudier og delvis i pasientmateriale. Med denne studien vil vi undersøke angrepspunkter for hormoner i livmoren for mulighet for mer skreddersydd behandling av forstadier. Vi er også i gang med et PhD prosjekt for å studere markører for kreftrisiko i polypper i livmoren. Polypper forekommer hos svært mange kvinner men man har i dag ingen sikre markører for kreftrisiko i disse.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Eggen Tormod, Sager Georg, Arnes Marit, Pettersen Inger, Ørbo Anne

Expression of iNOS--a favourable prognostic marker for early-stage carcinoma of the uterine cervix.

Anticancer Res 2011 Jun;31(6):2319-25.

PMID: 21737658

Human lupus nephritis: An acquired error of chromatin metabolism – clinical consequence and future therapy

Prosjektansvarlig: **Ole Petter Rekvig** (olepr@fagmed.uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Human lupus nephritis: An acquired error of chromatin metabolism – clinic/Therap

We have previously determined that the central factor that account for progressive lupus nephritis is an abrupt acquired shut-down of the major renal endonuclease DNaseI, and a consequent error of chromatin metabolis. This is our original observation.

The work in 2011 has been successful. We have further determined the origin and role of chromatin in the disease process.

We have observed that this process is unique for the kidney, as DNaseI is normally expressed in other organs. Furthermore, the pathogenicity of exposed chromatin in kidneys is highly dependent on presence of anti-chromatin autoantibodies, and that a similar chromatin-anti-chromatin immunocomplex process is occurring also in the skin of nephritic individuals. The skin disease is not linked to loss of DNaseI in the skin, and is probably secondary to the renal process. These data open for 2 different new therapeutic strategies:

1. to inhibit binding of chromatin-IgG complexes to membranes in the glomerulus, and
2. to inhibit the mechanisms that account for renal DNaseI downregulation.

We have already published a principial approach to point 1, and we have also identified two epigenetical mechanisms that can impose DNaseI shut-down: one caused by a miRNA, and the other by transcriptional interference linked to expression of a survival protein.

These penetrating studies were evaluated by an international panel of central scientists for the Norwegian Research Council, and they gave the following statements (fall 2011):

“Scientific quality”

“The Molecular Pathology group is performing high quality translational research and merits support”.

“The focus is on basic and translational studies of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis and the group contains leading figures in the field. The unit has shown that disease progression is due to an unusual exposure to undigested apoptotic and necrotic chromatin fragments caused by shut-down of renal Dnase1. The fragments are targeted by anti-chromatin antibodies (both anti dsDNA and anti-proteins). This is world leading research in this field which has changed the paradigm about the mechanism of the disease”.

Conclusion: The project is expanding, and the results provide us with highly valuable insight into disease mechanisms. This insight is currently translated into new and causal therapeutic principles.

3 doktorgrader er avlagt i 2011

Silje Fismen

Impact of chromatin in lupus nephritis and lupus dermatitis.

Disputert: Juni 2011

Hovedveileder: Elin Synnøve Mortensen

Annica Hedberg

Lupus nephritis and dermatitis: Pathogenesis and new therapeutic directions

Disputert: Januar 2011

10 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Fismen Silje, Mortensen Elin S, Rekvig Ole P

Nuclease deficiencies promote end-stage lupus nephritis but not nephritogenic autoimmunity in (NZB × NZW) F1 mice.

Immunol Cell Biol 2011 Jan;89(1):90-9. Epub 2010 jun 15

PMID: 20548325

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

Heparin exerts a dual effect on murine lupus nephritis by enhancing enzymatic chromatin degradation and preventing chromatin binding in glomerular membranes.
Arthritis Rheum 2011 Apr;63(4):1065-75.
PMID: 21190297

Gruber Franz X, Lundán Tuija, Goll Rasmus, Silje Aleksandra, Mikkola Ingvild, Rekvig Ole Petter, Knuutila Sakari, Remes Kari, Gedde-Dahl Tobias, Porkka Kimmo, Hjorth-Hansen Henrik
BCR-ABL isoforms associated with intrinsic or acquired resistance to imatinib: more heterogeneous than just ABL kinase domain point mutations?
Med Oncol 2011 Jan. Epub 2011 jan 8
PMID: 21221851

Radic Marko, Herrmann Martin, van der Vlag Johan, Rekvig Ole Petter
Regulatory and pathogenetic mechanisms of autoantibodies in SLE.
Autoimmunity 2011 Aug;44(5):349-56. Epub 2011 jan 14
PMID: 21231891

Mjelle Janne Erikke, Rekvig Ole Petter, van der Vlag Johan, Fenton Kristin A
Nephritogenic antibodies bind in glomeruli through interaction with exposed chromatin fragments and not with renal cross-reactive antigens.
Autoimmunity 2011 Aug;44(5):373-83. Epub 2011 jan 19
PMID: 21244336

Tveita Anders Aune, Rekvig Ole Petter
Alterations in Wnt pathway activity in mouse serum and kidneys during lupus development.
Arthritis Rheum 2011 Feb;63(2):513-22.
PMID: 21280006

Jørgensen Mariann H, Rekvig Ole Petter, Jacobsen Rasmus S, Jacobsen Søren, Fenton Kristin A
Circulating levels of chromatin fragments are inversely correlated with anti-dsDNA antibody levels in human and murine systemic lupus erythematosus.
Immunol Lett 2011 Aug;138(2):179-86. Epub 2011 apr 17
PMID: 21530588

Hedberg Annica, Mortensen Elin Synnøve, Rekvig Ole Petter
Chromatin as a target antigen in human and murine lupus nephritis.
Arthritis Res Ther 2011;13(2):214. Epub 2011 apr 18
PMID: 21542875

Seredkina Natalya, Rekvig Ole P
Acquired loss of renal nuclease activity is restricted to DNaseI and is an organ-selective feature in murine lupus nephritis.

Am J Pathol 2011 Sep;179(3):1120-8. Epub 2011 jun 30
PMID: 21723244

Rekvig Ole P, Putterman Chaim, Casu Cinzia, Gao Hua-Xin, Ghirardello Anna, Mortensen
Elin S, Tincani Angela, Doria Andrea
Autoantibodies in lupus: Culprits or passive bystanders?
Autoimmun Rev 2011 Oct. Epub 2011 okt 25
PMID: 22041579

Development of normative MRI-standards for the paediatric skeleton – to better understand pathology in Juvenile Idiopathic Arthritis

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforkning) (SFP).

Sikrere diagnostikk som følge av ny forskning

Uventede resultat fra forskning på MR-bilder av friske barn er nylig publisert av en forskergruppe på røntgenavdelingen på UNN.

Prosjektet har som formål å kartlegge normalfunn ved ulike MR-undersøkelser hos barn for å bruke dette som grunnlag for tolkning av undersøkelser av barn med sykdom. Prosjektet har som hovedformål å kartlegge MR-undersøkelser som brukes ved diagnostisering og oppfølging av barneleddgikt, men har også sett på en MR-sekvens som brukes ved kreftdiagnostikk. MR-undersøkelser ansees som svært nyttig, spesielt for å oppdage sykdom tidlig. Likevel, når man utvikler følsomme metoder for å oppdage patologi, er det også viktig å finne ut om metodene er nøyaktige. Tolkning av MR-undersøkelser hos barn kan være annerledes enn hos voksne. Dette gjelder spesielt undersøkelser av skjelettet som hos barn er i stadig vekst. Derfor er det viktig å kartlegge funn hos barn og ikke basere tolkning av MR-undersøkelser på erfaringer man har fra undersøkelser av voksne. Uventede resultater av vår forskning på 88 barn i alderen 5-15 år har vist at en del av funnene på MR som man tidligere trodde var fremkalt av sykdom også i stor grad er tilstede hos friske individer.

I 2011 publiserte vi to artikler med MR-funn av håndledd og bekkenskjelett hos friske individer og i 2012 ferdigstilles en artikkel hvor vi har sammenliknet MR-funn hos friske barn og barn med leddgikt for å se om vi kan finne markører for ekte sykdom.

Funnene har fått internasjonal oppmerksomhet denne nye kunnskapen er viktig for å utarbeide egne skåringssystemer for sykdomsaktivitet og utbredelse hos barn slik at man unngår overdiagnostikk og unødvendig behandling.

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Ording Müller Lil-Sofie, Avenarius Derk, Olsen Oystein E

High signal in bone marrow at diffusion-weighted imaging with body background suppression (DWIBS) in healthy children.

Pediatr Radiol 2011 Feb;41(2):221-6. Epub 2010 jul 23
PMID: 20652234

Müller Lil-Sofie Ording, Avenarius D, Damasio B, Eldevik O P, Malattia C, Lambot-Juhan
K, Tanturri L, Owens C M, Rosendahl K
The paediatric wrist revisited: redefining MR findings in healthy children.
Ann Rheum Dis 2011 Apr;70(4):605-10. Epub 2010 des 20
PMID: 21173014

Spread, persistence and novel strategies to combat antimicrobial resistance in *Enterococcus faecium*

Prosjektansvarlig: **Kristin Hegstad** (kristin.hegstad@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Spread, persistence and novel strategies to combat antimicrobial resistance

...

Sammendrag av oppnådde resultater

1. The predominance of a vanB *E. faecium* clone involved in the large Swedish outbreak is due to combinations of a successful lineage of *E. faecium* with persistent mobile genetic elements containing the vancomycin resistance determinant.

The selected vancomycin resistant (VRE) and susceptible *Enterococcus faecium* isolates from the dominant clone causing a widespread outbreak in Swedish hospitals in 2007-9 are ampicillin- and high-level ciprofloxacin resistant, belong to the successful genogroup CC17 and harbour 6-11 virulence genes associated with this genogroup. All VRE-isolates harbour the most predominant vanB subtype as an integral part of conjugative transposon Tn5382 on a ~70kb pRUM replicon including an axe-txe segregation stability module. The plasmid is transferable (rates 10⁻⁸ to 10⁻¹²) and transferability increases (rates 10⁻³-10⁻⁵) in retransfer experiments after the plasmid (~140kb) has picked up additional genetic material.

2. Anti-RNA strategies for regulation of gene expression in enterococci could be an innovative tool for functional genomic research with a therapeutic potential.

A gene-specific anti-RNA oligo shows promising results reducing the expression of vancomycin resistance (vanB2) 8-fold in *E. faecium*. The technology needs more testing with other concentrations, oligos and strains to get a larger reduction of expression and to resolve problems with toxicity of the tested unspecific anti-RNA oligo.

Konsekvenser for helsetjenesten

Våre preliminære data som viser at en gen-spesifikke anti-RNA oligo reduserer uttrykk av vancomycin resistens hos et enterokokk isolat 8-fold viser at anti-RNA strategier for regulering av genuttrykk i enterokokker og andre Gram-positive bakterier er mulig, men teknikken må selvfølgelig forbedres samt at problemet med levering av anti-RNA oligo til infeksjonsstedet må løses hvis teknikken skal kunne ha et potensiale i behandling av bakterielle infeksjoner.

Patient reported outcomes after coronary interventions

Prosjektansvarlig: **Tove Aminda Hanssen** (tove.aminda.hanssen@unn.no),
Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Pasientrapporterte utfallsmål etter koronar intervensjon

Hovedmålsetningen med prosjektet er å bedre kartlegging av pasientrapporterte resultatmål inkludert livskvalitet hos pasienter med koronarsykdom, utskrevet fra sykehuset etter gjennomgått behandling. I prosjektet inngår to studier.

I den første studien hvor data allerede er innsamlet og en randomisert kontrollert studie er gjennomført på 288 deltagere med 18-måneders oppfølging, vil effekt av tiltaket telefonoppfølging etter utskrivning på utfallsmålet pasienttilfredshet analyseres. Resultatene fra analysene er presentert på en vitenskapelig konferanse og en vitenskapelig artikkel er under utarbeidelse. Fra denne studien planlegges det å publisere ytterligere to artikler; en som undersøker hva pasienter gjennom telefonsamtaler rapporterer som største utfordringer tidlig og sent etter utskrivningen og en som sammenligner ulike skjema for å fange opp effekt av oppfølgingstiltak slik som telefonoppfølging prøvd ut i denne studien. Basert på resultat som allerede er publisert er prosjektleder invitert til å holde foredrag på Europrevent i regi av ESC i 2012.

I den andre studien er hensikten å måle sykdomsplager og helserelatert livskvalitet etter gjennomgått behandling med perkutan koronar intervensjon. Dette i en delstudie med 940 deltagere fra en stor norsk kohort med koronar pasienter. Målet er blant annet å kunne identifisere grupper som er over tid utsatt for å oppleve redusert helserelatert livskvalitet. Denne delstudien er del av den pågående Norske Stent Studien med 9013 inkluderte pasienter hvor hovedmålet er å sammenligne behandlingseffekt av vanlige versus medikamentavgivende stenter etter koronar intervensjon. Inklusjon i denne studien ble avsluttet februar 2010. Datainnsamling og databehandling samt klargjøring for analyse for både hovedstudien og en delstudien pågår fortsatt og første publikasjon basert på baselinedata i delstudien er under planlegging. Prosjektleder har også deltatt på internasjonalt velrenommert kurs for å bli ressursperson innen randomiserte kontrollerte studier.

Molekylære mekanismer ved neuroblastom

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Molekylære mekanismer i neuroblastom

Neuroblastom er den vanligste solide tumor utenfor hjernen hos barn. Den er ansvarlig for 7 % av all barnekreft og 20 % av kreftrelaterte dødsfall i denne aldersgruppen. Det er en sykdom med stor variasjon i forløpet hvor enkelte pasienter kan helbredes spontant uten behandling, mens andre ikke responderer på eksisterende behandlingsmuligheter

De mest aggressive svulstene har ofte en amplifikasjon i kreftgenet MYCN, det vil si et unormalt høyt antall kopier i arvematerialet. MYCN-amplifikasjon er den enkeltfaktoren som påvirker prognosen i størst grad. For å utvikle nye målrettede behandlingsformer er det viktig å forstå hvilken rolle MYCN utøver i kreftcellene, hvordan genet reguleres, og hvordan man terapeutisk kan gjenvinne kontrollen over genet.

Ved barneavdelingens neuroblastom-forskningsgruppe i Tromsø har vi utviklet en metode for å nedregulere uttrykket av MYCN i neuroblastom celledsystemer. Vi har undersøkt celler før og etter MYCN hemming og har vist at dette har store betydninger for hvor ondartede kreftcellene oppfører seg. Studier fra vår gruppe har vist at MYCN påvirker en mengde miRNA, dvs små molekyler av stor betydning i kreftutvikling. Ved å hemme MYCN får man et mer fordelaktig uttrykk av miRNA i neuroblastomcellene, som igjen påvirker tumoren på en gunstig måte. Enkelte av miRNAene vi fant høyest uttrykk av i de MYCN amplifiserte svulstene har vi vist at undertrykker det kreftbekjempende genet DKK3. Videre studier av vår gruppe har vist at man ved å hemme disse miRNAene kan gjenopprette uttrykket av dette prognostisk gunstige genet. Slik viser vi at MYCN fremmer kreftutvikling gjennom miRNA aktivering. Vi har også vist at andre miRNA igjen kan ha en beskyttende rolle gjennom å hemme uttrykket av MYCN. Ved å tilsette disse til neuroblastomceller har vi vist at de påvirker kreftcellenes egenskaper i gunstig retning, ved blant annet å hemme veksten av kreftcellene.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Jochen Büchner

MYCN and microRNAs in neuroblastoma

Disputert: September 2011

Hovedveileder: Trond Flægstad

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Buechner J, Tømte E, Haug B H, Henriksen J R, Løkke C, Flægstad T, Einvik C
Tumour-suppressor microRNAs let-7 and mir-101 target the proto-oncogene MYCN and inhibit cell proliferation in MYCN-amplified neuroblastoma.

Br J Cancer 2011 Jul;105(2):296-303. Epub 2011 jun 7

PMID: 21654684

Buechner Jochen, Henriksen Jørn R, Haug Bjørn Helge, Tømte Ellen, Flaegstad Trond, Einvik Christer

Inhibition of mir-21, which is up-regulated during MYCN knockdown-mediated differentiation, does not prevent differentiation of neuroblastoma cells.

Differentiation 2011 Jan;81(1):25-34. Epub 2010 okt 25

PMID: 20980091

Henriksen Jørn Remi, Buechner Jochen, Løkke Cecilie, Flægstad Trond, Einvik Christer
Inhibition of gene function in mammalian cells using short-hairpin RNA (shRNA).

Methods Mol Biol 2011;703():189-204.

PMID: 21125491

Henriksen Jørn R, Haug Bjørn Helge, Buechner Jochen, Tømte Ellen, Løkke Cecilie, Flaegstad Trond, Einvik Christer

Conditional expression of retrovirally delivered anti-MYCN shRNA as an in vitro model system to study neuronal differentiation in MYCN-amplified neuroblastoma.

BMC Dev Biol 2011;11():1. Epub 2011 jan 3

PMID: 21194500

Haug Bjørn Helge, Henriksen Jørn R, Buechner Jochen, Geerts Dirk, Tømte Ellen, Kogner Per, Martinsson Tommy, Flægstad Trond, Sveinbjørnsson Baldur, Einvik Christer

MYCN-regulated miRNA-92 inhibits secretion of the tumor suppressor DICKKOPF-3 (DKK3) in neuroblastoma.

Carcinogenesis 2011 Jul;32(7):1005-12. Epub 2011 mai 13

PMID: 21572098

Neuroblastoma treatment – targeting the eicosanoid signaling pathway

Prosjektansvarlig: **Baldur Sveinbjørnsson** (baldur.sveinbjornsson@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Neuroblastoma treatment - targeting eicosanoid signaling pathways

Målsetningen med dette prosjektet er å finne nye behandlingsformer for neuroblastom, nervecelletumorer hos barn.

Målsetningen med dette prosjektet er å finne frem nye behandlingsformer for neuroblastom, nervecelletumorer hos barn. Vi har tidligere vist at inflammatoriske mediatorer, fremfor alt eikosanoider, er viktige for at tumoren skal kunne vokse, invadere andre vev og spre seg. Ved å studere og forstå mekanismene bak syntesen av eikosanoider og andre inflammatoriske mediatorer og spesielt hvordan disse bidrar til cytostatika resistens har man et håp om å kunne utvikle nye droger som kan hemme denne syntesen effektivt og dermed minske tumorvekst. Potensialet ligger fremfor alt i å anvende slike droger som tilleggsbehandling til sammen med konvensjonell behandling med cytostatika med mål å kunne potensierte cytostatikans effekt og

samtidig minske senefekter som kan oppstå hos barn behandlet for kreft. Vår forskning går ut på å undersøke og forstå betydningen av inflammatoriske mediatorer i nervecelltumører hos barn med håp om å kunne senere tilby bedre behandling.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Lena-Maria Carlson

Interactions between neuroblastoma and the immune system-cellular pathways and mediators

Disputert: Mars 2011

Hovedveileder: Per Kogner

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Haug Bjørn Helge, Henriksen Jørn R, Buechner Jochen, Geerts Dirk, Tømte Ellen, Kogner Per, Martinsson Tommy, Flægstad Trond, Sveinbjørnsson Baldur, Einvik Christer
MYCN-regulated miRNA-92 inhibits secretion of the tumor suppressor DICKKOPF-3 (DKK3) in neuroblastoma.

Carcinogenesis 2011 Jul;32(7):1005-12. Epub 2011 mai 13

PMID: 21572098

Segerström Lova, Baryawno Ninib, Sveinbjörnsson Baldur, Wickström Malin, Elfman Lotta, Kogner Per, Inge Johnsen John

Effects of small molecule inhibitors of PI3K/Akt/mTOR signaling on neuroblastoma growth in vitro and in vivo.

Int J Cancer 2011 Dec;129(12):2958-65. Epub 2011 aug 29

PMID: 21717457

Rushfeldt Christian Fredrik, Sveinbjörnsson Baldur, Søreide Kjetil, Vonen Barthold

Risk of anastomotic leakage with use of NSAIDs after gastrointestinal surgery.

Int J Colorectal Dis 2011 Dec;26(12):1501-9. Epub 2011 aug 11

PMID: 21833507

Baryawno Ninib, Rahbar Afsar, Wolmer-Solberg Nina, Taher Chato, Odeberg Jenny, Darabi Anna, Khan Zahidul, Sveinbjörnsson Baldur, Fuskevåg O-M, Segerström Lova, Nordenskjöld Magnus, Siesjö Peter, Kogner Per, Johnsen John Inge, Söderberg-Nauclér Cecilia

Detection of human cytomegalovirus in medulloblastomas reveals a potential therapeutic target.

J Clin Invest 2011 Oct;121(10):4043-55. Epub 2011 sep 26

PMID: 21946257

Health behaviour and venous thromboembolism

Prosjektansvarlig: **John-Bjarne Hansen** (john.bjarne.hansen@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Livsstil og risiko for blodpropp

I denne studien ønsket vi å undersøke hvordan livsstilsfaktorer som blant annet overvekt, kaffe, og alkoholvaner påvirker risikoen for venøs blodpropp (VTE). Moderat inntak av kaffe og vin synes å redusere risikoen for VTE, mens overvekt og inntak av sprit eller drikkevaner med høyt inntak av alkohol på kort tid gir økt risiko for venøs blodpropp.

Blodpropp i kroppens dype vener kalles med et samlebegrep for venøs tromboembolisme (VTE). VTE omfatter diagnosene dyp venetrombose og lungeemboli, og er en vanlig sykdom med alvorlige kort- og langtidskomplikasjoner og potensielt dødelig utfall. Forekomsten av VTE har økt de siste tiårene. Man har i dag svært begrenset kunnskap om relasjonen mellom helseatferd og VTE. Det er derfor viktig å klargjøre hvordan livsstilsfaktorer som utdanningsnivå, fysisk aktivitet, overvekt, diett, kaffe, tobakk og alkoholvaner påvirker risikoen for VTE, slik at påfølgende modifisering av eventuelle risikofaktorer kan bidra til å forebygge VTE samt redusere sykdomsbyrden og bruk av helseressurser knyttet til VTE.

Vi har etablert en stor prospektiv kohortestudie med lang oppfølgingstid og godt validerte endepunkt på førstegangs VTE (Tromsøundersøkelsen). Selvrappertert informasjon om helsevaner er registrert via validerte spørreskjema, fysisk undersøkelse og blodprøver. I 2011 har vi publisert tre artikler relatert til helseatferd og venøs trombose. Vi har vist at et moderat kaffeinntak ser ut til å ha en beskyttende effekt mot VTE. Vi har også vist at ulike typer alkohol og drikkevaner har ulike effekter på risikoen for VTE. Et moderat vininntak ser ut til å ha beskyttende effekt mot VTE, mens et moderat til høyt inntak av sprit har skadelige effekter. Likeledes gir et drikkemønster med inntak av store mengder alkohol på kort tid økt risiko for VTE. I en annen studie har vi undersøkt hvordan kombinasjonen av kroppshøyde og kroppsvekt virker inn på risikoen for VTE. Vi fant at overvektige høye menn hadde mer enn 5 ganger økt risiko for VTE sammenliknet med lave normalvektige menn, mens tilsvarende risiko for kvinner var 3 ganger økt. Resultatene viser at det er viktig å holde seg slank, særlig når man er høy. Alle de publiserte studiene våre fikk betydelig oppmerksomhet i nasjonale og internasjonale medier.

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

Borch Knut H, Nyegaard Cecilie, Hansen John-Bjarne, Mathiesen Ellisiv B, Njølstad Inger, Wilsgaard Tom, Brækkan Sigrid K

Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011 Jun;31(6):1439-44. Epub 2011 apr 28

PMID: 21527750

Enga K F, Brækkan S K, Hansen-Krone I J, Wilsgaard T, Hansen J-B

Coffee consumption and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø study.

J Thromb Haemost 2011 Jul;9(7):1334-9.

PMID: 21592303

Hansen-Krone Ida J, Brækkan Sigrid K, Enga Kristin F, Wilsgaard Tom, Hansen John-Bjarne
Alcohol consumption, types of alcoholic beverages and risk of venous thromboembolism - the Tromsø Study.

Thromb Haemost 2011 Aug;106(2):272-8. Epub 2011 mai 26

PMID: 21614415

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 (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

Plasmid stabilization systems: a potential target for therapeutic intervention

Sammendrag av oppnådde resultater

I dette studiet var målet å kartlegge forekomsten av toksin-antitoksin (TA)-systemer i enterokokker og påvise og karakterisere klinisk relevante TA-kodende plasmider.

En høy forekomst av to ulike TA-loci (omega-epsilon-zeta og axe-txe) ble påvist i *Enterococcus faecium* ved hjelp av PCR og hybridiseringsanalyser. I et klinisk stammemateriale samlet fra blodkulturisolater fra norske pasienter i 2008, var 75 % av isolatene positive for en eller begge TA-loci. Forekomsten av både plasmider og TA-loci viste seg å være signifikant høyere i kliniske, sykehusadapterte *E. faecium* isolater enn i ikke-sykehusadapterte isolater.

HLGR ble påvist i 56 % av de kliniske *E. faecium* isolatene fra 2008. Våre studier viser at denne resistensen kodes av pLG1-type plasmider. Disse kunne overføres mellom ulike *E. faecium* stammer ved konjugasjon. 57 % av de HLGR kodende plasmidene var positiv for axe-txe TA-locus. Plasmidene varierte i størrelse fra 220 kb til 330 kb; de utgjør dermed om lag 10 % av det totale bakteriegenomet og betegnes ”megaplasmid”. Megaplasmider har de siste årene blitt funnet i kliniske enterokokker over hele verden og har blitt koblet til økt koloniseringsevne og virulens.

For videre studier av TA- og resistens-kodende megaplasmider, har vi overført interessante plasmider til en laboratoriestamme med kjent genetisk bakgrunn og isolert total-DNA for plasmid-DNA sekvens analyse.

Konsekvenser for helsetjenesten

Enterokokker er opportunistiske patogener og en av de mest vanlige kildene til sykehusinfeksjoner. Behandlingsalternativene begrenset på grunn av iboende resistens mot mange antibiotikatyper, men også på grunn en usedvanlig god evne til å tilegne seg nye resistensdeterminanter. Som en siste behandlingsmulighet ved alvorlige enterokokk-infeksjoner brukes vankomycin. Men med en raskt økende forekomst av vankomycin resistente enterokokker (VRE), er nye innfallsvinkler for utvikling av alternative antibakterielle medikamenter av stor viktighet.

Toksin-antitoksin systemer er utbredt i bakterier. De bidrar til plasmidstabilisering– bakterieceller som mister sitt TA-kodende plasmid vil uten det labile antitoksinet eksponeres for det stabile toksinet. Dette er foreslått som en interessant mekanisme for målretting av antibakterielle medikamenter; en hemming av antitoksinet vil føre til frigjøring av toksinet som angriper sitt molekylære mål og dermed bakteriehemming/død. For å kunne utnytte TA-systemer i fremtidig utvikling av målrettet antibiotika, trenger man økt kunnskap om forekomst og funksjon.

Dette studiet har vist høy forekomst av to ulike TA-loci i kliniske enterokokker. Videre har vi sett genetiske koblinger mellom TA-loci og resistensdeterminanter med stor klinisk betydning. Et målrettet medikament vil dermed, i tillegg til intracellulær toksisitet, også kunne hemme spredning og persistens av resistensplasmider.

Uric Acid in Heart and Kidney Disease

Prosjektansvarlig: **Ingrid Toft** (ingrid.toft@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram (inkludert tidligere senter for aldersforskning) (SFP).

URIC ACID IN HEART AND KIDNEY DISEASE

Prediktiv verdi av urinsyre for senere hjerte-kar sykdom, nyreskade, blodtrykksøkning og mortalitet

Dannelse av urinsyre kan være forbundet med okydativ skade i hjerte, karvegg og nyre. Epidemiologiske studier som har undersøkt betydning av økt urinsyrenivå viser sprikende resultater, trolig pga mangelfull justering for andre faktorer som både påvirker urinsyrenivå og senere utvikling av hjerte- eller nyresykdom. Det er således et ubesvart spørsmål om personer med høyt urinsyrenivå og i tillegg økt risiko for hjerte-kar sykdom eller nyresvikt bør få senket sitt urinsyrenivå i forebyggende hensikt.

Basert på Tromsøundersøkelsen i 1994/94, undersøker vi risiko ved økt urinsyrenivå for hjerneslag, hjerteinfarkt, og total dødlighet over en 12 års periode.

Vi finner at en økning i urinsyre på 87 $\mu\text{mol/L}$ øker risiko for død med 16%

hos kvinner og 11% hos menn. Risiko for hjerneslag øker med 14% hos kvinner og 42% hos menn. Risiko for hjerteinfarkt er økt med 17% for kvinner og 21% hos menn etter justering for alder, blodtrykk og vekt, men signifikans forsvinner når det også justeres for HDL- og total kolesterol.

Manuskriptet til denne artikkelen vil bli innsendt i løpet av januar 2012.

I en annen artikkel undersøkes

sammenheng mellom urinsyre-nivå og utvikling av nyreskade (målt som albuminutskelelse i urin og fall i nyrefunksjon, dvs glomerulær filtrasjons-rate) fra Tromsø 4 studien i 1994/95 til 2007/08 (Tromsø 6 studien).

Da årlig fall i nyrefunksjon er svært lav i en generell befolkning, trengs en stor studiepopulasjon for sikkert å kunne påvise slik endring. Derfor har vi slått sammen data fra Tromsøstudien og en stor befolkningsstudie fra Australia (AusDiab studien). Arbeidet med å

samordne variabelnavn og definisjoner i dette datasettet er ferdig, slik at analysene kan starte primo februar 2012.

I den 3. og siste artikkelen i dette PhD-prosjektet undersøkes sammenheng mellom urinsyrenivå og endring i blodtrykk og/eller nyoppstått hypertensjon i perioden mellom Tromsø 4 og Tromsø 6 studien (12 år). Forløpige resultater tyder på at høyt urinsyrenivå er forbundet med økning i blodtrykk og hypertensjon.

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 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 blant annet studert hvordan arbeidet med å utvikle nye tjenester har forløpt. Prosjekter som; Kjernejournal (Trondheim kommune), Elin-K (Sykepleieforbundet), eResept (Helsedirektoratet), Kjernejournal (Helsedirektoratet) og Medikasjonstjenesten (Nasjonal IKT) har vært i søkelyset for studien.

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.

Myndighetene har i den senere tid etablert en prosjektorganisasjon i Helsedirektoratet for på denne måten å få mer fart på utviklingen innen IKT i helsesektoren. Faren med en slik toppstyrt organisering av arbeidet er at det kan bli for stort gap mellom de som skal bruke tjenestene og de som skal utvikle tjenestene. Dette kan føre til utvikling av tjenester som er dårlig tilpasset sluttbrukerne av systemene.

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).

Nye telemed.tj ved en kirurgisk avdeling

Sammendrag av oppnådde resultater

- 1)RCT gjennomført CRC patient pathways
- 2)Clinical Decision Support (CDS) kirurgiske tilstander utviklet
- 3)Decision Analytic modell for coloncancer patient pathway etablert.
- 4)Internasjonalt samarbeid etablert for kommende forskningsprosjekter

Konsekvenser for helsetjenesten

RCT vil avgjøre om etterkontroll av ca coli pasienter kan gjennomføres av fastleger på en kostnadseffektiv måte.Dette kan spare helsevesenet for store summer årlig.

CDS kan strømlinjeforme pasientforløp. Videreutvikling av CDS vil fortsette etter avlagt PhD.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Augestad Knut M, Lindsetmo Rolv-Ole, Reynolds Harry, Stulberg Jonah, Senagore Anthony, Champagne Brad, Heriot Alexander G, Leblanc Fabien, Delaney Conor P

International trends in surgical treatment of rectal cancer.

Am J Surg 2011 Mar;201(3):353-7; discussion 357-8.

PMID: 21367378

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 16 000 brukere registrert seg på siden, og resultater fra en tidligere studie viser at mange av disse har klart å stumpe røyken, men at mange falt fra underveis. Dette 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. Nye slutta.no lansert i april 2010, med nytt design, forbedret funksjonalitet og med helt ny teknologi i bakgrunnen.

I mai 2010 begynte rekruttering til studien som rettet seg mot den generelle befolkningen, og ved utgangen av 2010 var over 1000 brukere inkludert i studien, mens det ved utgangen av 2011 var vel 2500. Vi vil fortsette å rekruttere brukere til studien til august 2012. Resultater fra studien vil være tilgjengelige i siste halvdel av 2012.

Doktorgradsstipendiaten har i 2011 administrert og driftet nettsiden i samarbeid med Røyketelefonen, Helsedirektoratet.

Den første artikkelen, "Effect of Tailoring in an Internet-Based Intervention for Smoking Cessation: Randomized Controlled Trial", som skal inngå i doktorgradsarbeidet, ble publisert i 2011. Denne er basert på et forskningsprosjekt med data fra en tidligere versjon av slutta.no. Her fikk den ene gruppen personlig tilpassede, datagenererte råd, basert på svar på spørreskjema, mens den andre gruppen ikke fikk slike råd. Begge gruppene hadde tilgang til nettstedet slutta.no. Her fikk de blant annet generelle råd og tilgang til diskusjonsforum. Resultatene viste at flere av røykerne i gruppen som fikk personlig tilpassede råd hadde klart å slutte etter 3 måneder, sammenlignet med den andre gruppen. Etter 12 måneder var det 11 % som rapporterte at de fortsatt var røykfrie i begge gruppene.

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2011

Wangberg Silje C, Nilsen Olav, Antypas Konstantinos, Gram Inger Torhild
Effect of tailoring in an internet-based intervention for smoking cessation: randomized
controlled trial.

J Med Internet Res 2011;13(4):e121. Epub 2011 des 15

PMID: 22169631

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).

Videobaserte pasientkonsultasjoner

Klinisk praksis er tradisjonelt organisert ut fra prinsippet om fysisk nærhet mellom lege og pasient. Fysisk nærhet er blant annet viktig for legens tilgang til sansebasert informasjon som ofte er en forutsetning for diagnostisering og behandling. Telemedisin introduserer imidlertid fysisk avstand i lege-pasient-relasjonen. Hvordan håndteres dette?

Bruk av videobaserte pasientkonsultasjoner forhindrer at legen har direkte fysisk kontakt med en pasient, for eksempel vil direkte fysisk berøring ikke være mulig. Legen er derfor i større grad avhengig av observasjoner og vurderinger gjort av pasienten selv og/ eller helsepersonell som er samlokalisert med pasienten. I tillegg vil introduksjonen av fysisk avstand betinge at arbeidsoppgaver og prosedyrer som tidligere ble utført av legen selv må utføres av og i samarbeid med pasienten og det samlokalisert helsepersonellet. Innføring og bruk av telemedisin utfordrer derfor etablerte arbeidsformer.

Forskningsprosjektet "Kompetanseutvikling i distribuerte kliniske behandlingsteam" skal bidra til kunnskap om hvordan videobaserte konsultasjoner endrer viktige forutsetninger for gjennomføringen av medisinske pasientkonsultasjoner, og hvordan helsepersonell og pasienter håndterer dette under gjennomføringen av videobaserte konsultasjoner. Kunnskap om dette er nødvendig for å utvikle kompetente telemedisinske behandlingsteam, som er en forutsetning for at telemedisin blir allment akseptert blant helsepersonell og pasienter.

Prosjektet tar utgangspunkt i to polikliniske spesialisttjenester (ortopedi og dermatologi) som er desentralisert fra et større sykehus til et distriktsmedisinsk senter ved hjelp av videokonferanseteknologi. Konsultasjonene er organisert slik at sykehuslegen befinner seg på sykehuset, og pasienten og en sykepleier befinner seg ved et lokalt distriktsmedisinsk senter.

Datamaterialet består av videopptak av tjue polikliniske pasientkonsultasjoner som er analysert i et fortolkende perspektiv. Tilnærmingen åpner for en forståelse for de konkrete og praktiske utfordringene helsepersonell og pasienter står overfor, og hvordan de håndterer dem i et samspill med den aktuelle teknologien.

Studien viser at i videobaserte pasientkonsultasjoner veksles det mellom bruk av oversiktsvideo og nærvideo. Nærvideo benyttes i eksaminasjonsfasen, og videokameraet er da maksimalt zoomet inn på en bestemt kroppsdel slik at legen skal få tilgang til detaljer, for eksempel et operasjonssår, et eksem etc. Bruk av nærvideo innebærer at deltakerne har

reduisert eller ingen tilgang til kontekstuelle markører i form av ansiktsuttrykk, blick og kroppsposisjon til deltakerne på den andre lokasjonen. Koordinert samspill mellom deltakerne er derfor en kontinuerlig utfordring, og relativt enkle handlinger som å peke på et objekt kan være komplisert. Bruk av nærvideo i eksaminasjonsfasen kan derfor betraktes som å bestå av to ulike aktiviteter. For det første anvendelse av legens medisinske kunnskap, og for det andre koordinerende aktiviteter som muliggjør anvendelsen av legens kunnskap. Disse aktivitetene er nært knyttet til hverandre, og skjer i et kontinuerlig samspill. I pasientkonsultasjoner hvor fysisk berøring av pasienten er nødvendig er legen avhengig av et samspill med pasienten og sykepleieren. Studien indikerer at når legen må overlate til sykepleien å utføre berøringen reduseres legens mulighet til å kontrollere hva som skjer på pasientsiden. Legen blir avhengig av sykepleierens (og pasientens) erfaringer og vurderinger. Samtidig bidrar legens verbalisering av hva det er viktig å observere til å styre hvordan sykepleieren utfører berøringen, og dermed gi legen kontroll over prosessen. Legens endelig vurdering kan slik sett forstås som resultatet av et samspill mellom sykepleierens subjektive erfaringer og vurdering, og legens medisinske kunnskap.

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 strengthening telemedicine assessments and the ethics of health...

Sammendrag av oppnådde resultater

This two-year postdoctoral work in translational research heeds calls for participatory approaches and the use of consistent theoretical frameworks in ehealth intervention adaptation, implementation and evaluation. Two case studies are used to design approaches transferable to multiple and diverse settings. The first case is from an ongoing NFR-project called Connect 2.0 conducted in collaboration with OUS, UNN and Balsfjord municipality. Here, the evidence-based Chronic Care Model (CCM) has been applied as a framework within which the ICT-system Connect 2.0 adapted and implemented locally. Our experience shows the necessity of translating CCM into the language and culture of users in order to capitalise on the collective potentials of the system and model. This is an iterative process similar to approaches in quality improvement, but informed through theory. The other case study was conducted in the field of mental health as a pre-project called PsyConnect. Here, Community-based participatory research (CBPR), an approach widely advocated in translational research, was applied in developing funding applications. This is a key requirement of CBPR in which local representatives (service users, clinicians, decision-makers) develop ownership to the research issues and approaches. This postdoc work has resulted in research funding from NFR and Helse Nord, thus also a broad groundwork for further research on these issues over the next 3 years.

Konsekvenser for helsetjenesten

The resulting protocol is a Norwegian adaptation of current models and approaches to the adaptation, implementation and evaluation of user-centered, and ICT-based, collaboration between municipal and specialist care. By pursuing practice-based knowledge in collaboration with service users, municipal and specialist providers, we further promote organisational and individual learning processes among participants and help to stimulate long-term development of new forms of organisation in the healthcare sector. This is key to the success of Norway's newly initiated Coordination Reform that places greater responsibilities on 430 municipalities to engage citizens in preventing illness and reducing needs for costly specialist services. Based on this work, we will be able to refine the models in the form of guidelines to assist

other communities in similar processes. Finally, the project contributes to Norwegian Centre for Integrated Care and Telemedicine's (NST) role as national competence center, as WHO collaborating center, and innovation based at Tromsø Telemedicine Laboratory (<http://www.telemed.no/index.php?cat=77933>) (TTL).

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).

Supporting lay bystanders during out-of-hospital cardiac arrest - compariso...

Sammendrag av oppnådde resultater

The main conclusion of these studies of dispatchers and bystanders during simulated cardiac arrest is that bystanders can receive better support from video calls than from audio calls during out-of-hospital cardiac arrest.

Our main findings are the following:

1. Video calls may improve the quality of dispatch according to dispatchers.
2. Video calls may improve the confidence of callers.
3. Video calls did not improve the measured quality of cardiopulmonary resuscitation in our setup.
4. Video calls may require dispatcher training in how to use video during dispatch.
5. Video calls may require development of new dispatcher protocols.

6. Implementation of video calls in dispatch centers is not likely to introduce unmanageable risks to information security.

Konsekvenser for helsetjenesten

It is possible to implement video calls for dispatch centers now. This thesis describes important benefits of video communication between dispatchers and lay people in medical emergencies. The published papers and the thesis also describe important areas for further work, and suggestions on how this service can be implemented in medical dispatch centers.

1 doktorgrad er avlagt i 2011

Stein Roald Bolle

Seksjonsleder/forsker

Disputert: Mai 2011

Hovedveileder: Mads Gilbert

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2011

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 2011;17(2):88-92. Epub 2010 des 7

PMID: 21139017

Bolle Stein R, Hasvold Per, Henriksen Eva

Video calls from lay bystanders to dispatch centers - risk assessment of information security.

BMC Health Serv Res 2011;11():244. Epub 2011 sep 30

PMID: 21958387

Prosjekttittel

A new therapeutic approach against melanoma	275
A well known antimalaria drug may improve treatment of severe diseases caused by polyomavirus BK and JC in an increasing number of immunocompromised patients.....	109
Aktivitetsskolen i Finnmark	99; 120; 179
Akuttpsykiatri i Barentsregionen	49
Aldersrelatert makuladegenerasjon - En delstudie innenfor Tromsøundersøkelsen	201; 204
Angiogenese og lungekreft - utenlandsopphold Oxford	270
Angiogenic and hypoxia markers in non-small cell lung cancers, evaluation of clinical and prognostic	141
Angiogenic markers in non-small cell lung cancer, evaluation of clinical and prognostic impacts.....	173
Approaches to strengthening telemedicine assessments and the ethics of health surveillance technologies ..	305
Astma blant skolebarn i Nordland 2008-2009	199
ATLET studien - kan personer med motorisk inkomplett ryggmargsskade lære å gå?	262
Atopic dermatitis and Psoriasis in relation to Metabolic Profile and Carriage of Staphylococcus Aureus- the Tromsø Staph and Skin Study.....	169
Strålebehandling av analcancer	171
Bekkenbunnsstrukturer, endringer i svangerskapet og ved inkontinens – en ultralydstudie	136
Betydning av depresjon og unnvikende mestring hos kvinner og menn med koronar hjertesykdom - kartlegging og intervensjon.....	65
Betydningen av komplementsystemet ved gram-negativ sepsis i en human fullblodsmodell	208
Betydningen av prøvetakingsbetingelser for potensielle nye sepsis-markører (cytokiner) hos mennesker	114
Biofilmassosierte infeksjoner, hvorfor er de så vanskelig å behandle og hva kan gjøres med det?	147
Bone marrow homeostasis, homing and cancer, the role of stabilin scavenging receptors	107
Brukermedvirkning i akuttpsykiatrisk sengepost i spesialisthelsetjenesten	55
C1-Inhibitor in Human Disease.....	246
Cardiac function and upper body blood flow in normal and growth restricted fetuses and neonates An observational study.....	177
Cardiometabolic effects of exercise training	260
CBT og elektronisk pasientkommunikasjon ved langvarig angst og depresjon	63
CHF Home Telemonitoring A home telemonitoring service for chronic heart failure patients on trial	12
Cognitive and emotional processing of social stimuli in children and youth with autism spectrum disorder	62
Connexin 43 og det iskemiske hjerte	188
Continuous e-rehab	122
Desentralisering av ortopediske konsultasjoner ved bruk av telemedisinske løsninger	29
Development of normative MRI-standards for the paediatric skeleton – to better understand pathology in Juvenile Idiopathic Arthritis.....	284
Diagnostikk og behandling av gynekologisk kreft	278
Diagnostikk, utfall og effektivitet av biologisk behandling ved Behkterevs sykdom (i Nord Norge)	151
Distributed knowledge in collaborative medical diagnosis The use of telemedicine to share knowledge across work settings	14
Dobbeltkompetanseløp. Er det en sammenheng mellom eksogene peptider og ADHD?	85
Dobbeltkompetanseløp. Kardiovaskulær sykdom og venøs tromboembolisme	266
Dobbeltkompetanseløp. Obesity and risk of venous thromboembolism	126
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.....	72

Early diagnostics of upcoming breast cancer in the Norwegian Women and Cancer postgenome cohort.....	274
Effekten på chondrocytter av anti-inflammatorisk lipidmediator	254
Effekter av nettbasert legemiddelkort.....	298
En norsk validering av The Diagnostic Interview for Psychosis (DIP)	
Endringer i forekomst og overlevelse av første gangs hjerteinfarkt i Tromsø 1974-2004.....	165
eRehab	44
Etterlatte ved brå død i Nord-Norge. Erfaringer med hjelpeapparatet og mestring i et kulturelt perspektiv.....	7
Feasibility of a regional COPD service -- a holistic approach to home management.....	4
Fetal vekstretardasjon. Hemodynamiske og metabolske konsekvenser hos fosteret.....	139; 181
Finansiering av IKT-utvikling i norsk helsevesen	96
Flått i Nord - Innsamling av flått fra hunder i Nord-Norge.....	210
Fra Toyota til UNN. En studie av implementering og effekter av LEAN-baserte pasientforløp ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF	26
Free plasma hemoglobin and thrombosis. Novel aspects of pathogenesis and treatment.	268
From basal molecular immunopathology to new strategies in the biological treatment of inflammatory bowel disease.....	224
Fruktose malabsorpsjon og irritable tarm syndrom i Nord Norege (FINN).....	137
Førstefase traumebehandling - stabiliseringsgruppe for kvinner utsett for menneskepårte traumer	76
Føto-maternel hemodynamikk og maternel endotelfunksjon i normale og kompliserte svangerskap	248
Genekspresjonsprofiler i malignt og benignt brystkjertellev - kvinner og kreftstudien.....	132
Gynekologisk kreft	164
Health behaviour and venous thromboembolism	292
High-throughput analysis of phospho-proteins in chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma at the single cell level	255
Human lupus nephritis An acquired error of chromatin metabolism – clinical consequence and future therapy	280
Humorens betydning for mestring, livskvalitet og helse etter kreftsykdom. En studie blant voksne kreftpasienter og deres pårørende.	74
Hva skaper ulike forbruksrater av sykehustjenester i Norge?	37
Å dele pasientinformasjon	42
Hvordan ivareta hjertepasienter med angst,depresjon og unnvikende mestring? En randomisert studie av en pasientsentrert intervensjon.....	83
Identification of host and microbe determinants for Staphylococcus aureus colonisation of healthy individuals - targets for intervention.....	183
Immunologi og klinikk ved neonatal alloimmun trombocytopeni	242
Immunomodulerende og klinisk effekt av vitamin D på remisjon induksjon hos pasienter med moderat og alvorlig ulcerøs kolitt under behandling med Infliximab.....	259
Immunterapeutiske effekter av LTX-315 - alene og i kombinasjon med kreftvaksinen GV1001.....	229
Impact of Experience Sharing on Type 2 Diabetes Self-Management	16
Intervensjonsstudie av effekten av kriseorientert konsultasjon ved fødselsangst og keisersnittønske	51
Irritable bowel syndrome and chronic wide-spread pain in adolescents relationship to negative affect, pain sensitivity and lifestyle	70
Adenosin kardioplegi.....	236
Kliniske og patobiologiske aspekter av proteolytiske enzymer i kreft	252
Koagulase negative stafylokokker - studier av virulensfaktorer og vertsrespons.....	218

Kompetanseutvikling i distribuerte kliniske behandlingsteam	303
Konsekvenser av pasienters innsyn i egen journal for samhandling og helhetlig pasientforløp	98
Kontroll og behandling av aortadisleksjoner	238
Kronisk nyresykdom og renal hyperfiltrasjon	155
Kvinnehelse. Fysisk aktivitet mot hetetokter i kvinners overgangsalder	257
Lifestyle, metabolic and hormonal host susceptibility factors to Staphylococcus aureus colonisation	222
Linking atherosclerotic plaque calcification and thrombosis, from basic research to clinical study	149
M3 - Mobile Medical Mentor.....	21
Mangel på komplementfaktor 5 (C5)	118
Mental health problems among paediatric out-patients in a university clinic in Northern Norway	60
Metallo-Beta-Lactamases an Emerging Threat to Beta-Lactam Antibiotics - Inhibitors for Diagnostic and Therapeutic Applications.....	189
Miljøgifter i svangerskap og ammeperioden. Oppfølging av nye miljøgifter	112
Miljøgifter og svangerskapsutfall i Nord-Norge. Etablering og oppfølging av en kohorte.....	186
Molekylærbiologisk studie av FKRP-relatert Limb Girdle Muskeldystrofi (LGMD type 2I).	145
Molekylære mekanismer ved neuroblastom	288
Neuroblastoma treatment – targeting the eicosanoid signaling pathway	290
Nevrokognitive og nevrofysiologiske karakteristika ved ADHD hos voksne.	47
New and improved methods for risk assessment of unruptured intracranial aneurysms	244
New strategies in the biological therapy of inflammatory bowel disease based on individual immunophenotypes	195
Norwegian Coronary Stent Trial - NorStent	211
Nye telemed.tj ved en kirurgisk avdeling.....	300
Oppmerksomhetsstrening for å mestre stress og bedre hjelperevner en randomisert to-senter studie for psykologi-og medisinstudenter	68
Oppmerksomt nærvær. Oppmerksomhetsstrening og utvikling av empatievne i behandlingsrelasjoner i en rusavdeling.	89
Optimalisering av kreftdiagnostikk og kreftbehandling i allmennpraksis	101
Oral cancer - kliniske og patobiologiske aspekter	197
Orofarynealt karsinom, kliniske og patobiologiske aspekter	250
Orofaryngialt karsinom, kliniske og patobiologiske aspekter	192
Osteoporotiske ryggbrudd - forekomst og konsekvenser.....	168
Outpatient clinics treating substance use disorders in Archangelsk and Northern Norway Characteristics, psychiatric comorbidity and screening for it	93
Pathogenesis of Bone Fragility - Cortical Porosity Target for Fracture Prevention.....	111
Patient pathways in cancer care	20
Patient reported outcomes after coronary interventions	287
Perinatal audit i Nordland 2008-09.....	143
Planlagte hjemmefødsler i Skandinavia - en prospektiv studie	167
Plasmid stabilization systems, a potential target for therapeutic intervention.....	220; 294
Populasjonsbaserte undersøkelser av nyrefunksjon og kardiovaskulær risiko i tromsø 6	130
Postoperativ insulinresistens - relasjoner til inflammasjon og immunmodulering	206
Postresectional Liver Failure	207
Practical Health Co-operation - a randomised controlled intervention study.....	22
Proangiogenic and antiangiogenic markers in non-small cell lung cancer Evaluation og clinical and prognostic impacts.....	231
Prognostic impact of micro-rna in non-small cell lung cancer	153

Prognostic Molecular Markers in Soft Tissue Sarcoma	128
Prognostic Value of Adaptive and Innate Immune System in Soft Tissue Sarcoma	161
Prosjekt tidlig intervensjon 2000	53
Proteases and protease-activated receptors in skin reactions to seafood	185; 200
Psychosocial predictors of an interest in cosmetic surgery	82
Psykisk helse ved svangerskap og fødsel	78; 80
Pårørende ved alvorlig traumatisk hjerneskade. En nasjonal multisenterstudie.	124; 264
Radiation sensitivity and hypoxia in isolated primary lung cancer cells	213
Relationships between osteoporosis, atherosclerosis and cardiovascular disease	157
Retinale mikrovaskulære forandringer. Prevalens, risikofaktorer og relasjon til makrovaskulære forandringer og kardiovaskulær sykdom	240
ROP - Nord. En studie av bedring og pasienttilfredshet blant innlagte til rusbehandling.	86
ROP-Nord. En studie av behandling for mennesker med samtidige rus- og psykiske lidelser.....	88
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.....	91
Samhandling om barn som pårørende	94
Seksualitet og klamydia blant elever i videregående skole i Finnmark.....	27
Sfinkterskader ved fødsel. En analyse av kliniske data og praksis før og etter en intervensjon	227
SMS as an adjunct to an Internet-based smoking cessation intervention in health care setting	301
Snow Disease Surveillance System.....	34
Spread, persistence and novel strategies to combat antimicrobial resistance in <i>Enterococcus faecium</i>	286
Stafylokokk infeksjoner – vert-mikrobe interaksjon og nye behandlingsstrategier	116
Statistical analysis and modeling of blood glucose and lifestyle data for type 1 diabetes patients	32
Straight to test and treatment, the STRATOS study.....	24
Studier av bedring ved spiseforstyrrelser i et helsepsykologisk perspektiv.....	58
Supporting lay bystanders during out-of-hospital cardiac arrest - comparison of video calls and audio calls for instructions and supervision	307
Søvn, døgnrytmer og helse i en sub-arktisk befolkning	67
Telecare CBT for Morbid Obesity	9
Telemedisinsk konsultasjon for hodepine. En randomisert studie blant hodepinepasienter henvist fra fastlege til nevrolog.....	39
Telephone screening of the elderly in a GP's practice	102
Telestroke in Nordlandssykehuset. Improved treatment of stroke patients in small hospitals	11
Termografi og brystkreft. Moderne infrarød termografi (IRT) for tidlig diagnostikk av brystkreft.....	202
The Ecology of Medical Care in a Norwegian Context	8
The role of complement in the inflammatory reaction	233
The Tromsø dementia study	105
Tidlig støttet utskrivelse av hjerneslagpasienter - UNN Tromsø.....	95
Troms og Ofoten som modell for samhandlingsreformen - studie på pasientforløp	103
Tvungent psykisk helsevern uten døgnopphold	45
Type I interferon as determinant of autoantibody production in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus	216
Undersøkelse av nivå av vitamin B/D, sink og cytokiner hos eldre ved psykiatrisk avdeling.....	81
Uric Acid in Heart and Kidney Disease	296
Utvikling av farmasøytisk oppfølgingstjeneste for pasienter med etablert koronarsykdom. Hvordan påvirker denne tjenesten forskrivning av legemidler og oppnåelse av anbefalte kliniske mål?	6
Veiledning av primærleger gjennom et nytt e-læringskonsept	36

Videokonferanse ved Stomi- og sårpoliklinikk. En randomisert, kontrollert studie	31
Virtual Clinic for Sexually Transmitted Diseases	
Use of Avatars and Social Networks in Public Health Interventions	18
Vitamin D og depresjon, blodtrykk, lipider og infeksjon	256
Å leve med barneleddgikt- åtte års oppfølging med fokus på uveitt, sykdomsforløp og selvopplevd helse.....	134
Å leve med stemmer og lydar	57

Health Research Classification System (HRCS) – Health Categories

Blood;107; 132; 268
Cancer;20; 74; 101; 128; 141; 153; 161; 164; 171;
173; 197; 202; 213; 229; 231; 250; 252; 255;
270; 274; 275; 278; 288; 290
Cardiovascular;6; 12; 65; 83; 126; 149; 165;
188; 211; 236; 238; 260; 266; 287; 292; 307
Eye;201; 204; 240
Generic Health Relevance;29; 36; 37; 44;
96; 98; 103; 257; 298; 301; 303; 305
Infection;27; 34; 109; 114; 183; 189; 210; 218;
220; 222; 286; 294
Inflammatory and Immune System;22;
116; 118; 134; 147; 185; 200; 208; 216; 224;
233; 242; 246; 254; 259
Injuries and Accidents;26; 264
Mental Health;7; 8; 45; 47; 49; 53; 55; 57; 58;
60; 62; 63; 67; 68; 69; 70; 72; 76; 81; 82; 85; 86;
88; 89; 91; 93; 94; 102
Metabolic and Endocrine;16; 32; 99; 120;
157; 179; 206; 256
Musculoskeletal;111; 151; 168; 284
Neurological;39; 105; 124; 145; 262
Oral and Gastrointestinal;9; 21; 24; 31;
137; 192; 195; 207; 300
Renal and Urogenital;18; 130; 155; 280;
296
Reproductive Health and
Childbirth;51; 78; 80; 112; 136; 139; 143;
167; 177; 181; 186; 227; 248
Respiratory;4; 199
Skin;42; 169
Stroke;11; 14; 95; 122; 244

Prosjektansvarlig

AG Talseth;55; 57
Aksel Hagen Tjora;303
Ann Ragnhild Broderstad;22
Anne Granstrøm Ekeland;42
Anne Husebekk;255
Anne Silviken;7
Anne Ørbo;164; 278
Anne-Kristin Solbakk;47
Anne-Sofie Furberg;169; 222
Arnfinn Sundsfjord;220; 294
Arthur Revhaug;207
Artur Serrano;9; 12; 18
Audny Anke;124; 264
Baldur Sveinbjørnsson;290
Berit Bang;185; 200
Bjørn Odvar Eriksen;130; 155
Brita Elvevaag;102
Christine Hanssen Rinaldo;109
Claus Klingenberg;116; 147
Dag Hvidsten;210
Dag Sørli;236
Deede Gammon;305
Eiliv Lund;274
Elena Kamycheva;259
Ellen Blix;167
Ellen Aasum;260
Ellisiv Bøgeberg Mathiesen;240
Erik Waage Nielsen;246
Ganesh Acharya;139; 177; 181;
248
Georg Høyer;45
Grigory Rezvy;49
Gro Berntsen;20; 37; 103
Gunnar Ellingsen;96; 298
Gunnar Hartvigsen;16
Gunnar Skov Simonsen;27
H. Schirmer;105
Inger Marie Skeibrok Dahl;107
Inger Njølstad;120; 201; 204
Inger Torhild Gram;301
Ingrid Toft;296

Ingunn Skre;69
J.A. Rønning;60
Jan Holt;143; 199
Jan Rosenvinge;58; 68; 76
Johan Gustav Bellika;21; 34
Johanna Ericson Sollid;183
Johannes Nossent;151; 216
John A. Rønning;53
John-Bjarne Hansen;126; 149;
266; 268; 292
Jon Florholmen;137; 195; 224
Jon Øyvind Odland;112; 186
Kirsti Ytrehus;188
Kjell Arne Røvik;26
Knut Høltedahl;101
Knut Tore Lappgård;118
Knut W. Sørgaard;72; 94
Kristin Hegstad;286
Kaare Harald Bønaa;165; 211
Lars Uhlin-Hansen;197; 250;
252
Lill-Tove R. Busund;128; 153;
161
Line Lundvoll Nilsen;14
Lise Balteskard;171
Lone Jørgensen;157
M.A. Flaten;62
Mads Gilbert;307
Marite Rygg;134
Martin Eisemann;91
Mary Nivison;88
Mette Kjær Killie;242
Nina Emaus;168
O. Petter Eldevik;284
Olav Helge Førde;8
Ole Petter Rekvig;280
Ole-Lars Brekke;114; 208
Per Egil Kummervold;98
Petter Eldevik;132
Pål Øian;51; 227
Richard Wootton;4; 122

Roald Bolle;36
Rolf Jorde;256
Rolf Salvesen;11
Rolf Wynn;63; 81; 86
Rolv-Ole Lindsetmo;24; 31; 300
Roy M. Bremnes;141; 173;
213; 231
S. Bergvik;65
Sameline Grimsgaard;257
Silje Camilla Wangberg;44
Siv Kvernmo;85
Sonja Eriksson Steigen;192
Stein Olav Skrøvseth;32
Svein Bergvik;83
Svein Ivar Bekkelund;39
Synnøve Fønnebø Knutsen;262
T. Bratlid;67
Tom Dønnem;270
Tom Eirik Mollnes;233
Tor B. Stuge;229
Tor Ingebrigtson;244
Tordis Sørensen Høifødt;89
Tore Sørli;74; 78; 80; 82
Torgeir Engstad;95
Torvid Kiserud;136
Tove Aminda Hanssen;287
Trond Flægstad;70; 99; 179;
218; 288
Trude Giverhaug;6
Truls Myrmed;238
Ugo Moens;275
Wilsgaard, Tom;29
Yngve Figenschau;254
Øiesvold, Terje;93
Øivind Irtun;206
Øivind Nilssen;145
Ørjan Samuelson;189
Åshild Bjørnerem;111
Åshild Odden Miland;202

Manglende rapportering

Følgende 16 prosjekter har ikke levert eRapport for 2011. Ved gjennomgang viser oversikten at det reelt er 12 prosjekter som ikke har levert e-rapport for 2011.

HST957-10 The significance of electronic media for adolescent mental health and services: Analyses related to the SUSS-service.

Kortidsprosjekt, prosjektleder Jan-Are Johnsen, UNN

PFP854-09 The role of attachment and crisis resolution in the development of early maladaptive schemas in personality disorders.

Ph.d. prosjekt, prosjektleder Hans Nordahl, NTNU,

SAT544-06 Intensiv trening av arm og håndfunksjon.

Ph.d. prosjekt, prosjektleder Audny Anke, UiT

SAT779-08 Underernæring hos eldre.

Flerårig prosjekt, prosjektleder, Bjarne K. Jacobsen, UiT

SFP727-08 Risikofaktor for utvikling av aortastenose i en generell befolkning. Tromsø Studien.

Flerårig prosjekt, prosjektleder Knut Rasmussen, UNN

SFP808-08 Pårørendes erfaringer fra beslutningsprosesser ved begrensnig og avslutning av intensivbehandling.

Flerårig prosjekt, prosjektleder Olav Hevrøy, St.Olavs hospital

SFP863-09 Kronisk postoperativ smerte.

Prosjektleder.Audun Stubhaug, Oslo Universitetssykehus

SFP890-09 Hiv og tuberkulose i Norge: Epidemiologi og studier av nye diagnostiske metoder og immunitet hos hiv-positive personer med latent og aktiv tuberkulose.

Flerårig prosjekt, prosjektleder Johan Bruun har informert om at kandidaten har svangerskapspermisjon. Det er ikke aktivitet i prosjektet i permisjonstiden.

SFP914-10 CD14 and complement in inflammation.

Postdoktorprosjekt, prosjektleder Corinna Lau, Nordlandssykehuset

SFP930-10 SFP562-06 En randomisert, kontrollert, klinisk studie av biofeedback og anale injeksjoner som første alternativ ved anal inkontinens.

Flerårig prosjekt, prosjektleder Barthold Vonen, tidligere UNN, nå NLSH.

SFP994-11 Molecular profiling of resected prostate cancer: prognostic impact of immune cells in the tumor microenvironment.

Prosjektleder Roy Bremnes, UNN Flerårig 2011-2017

TFP745-08 Economic evaluation of using telemedicine in a direct patient care.

Flerårig prosjekt, prosjektleder Knut Reidar Wangen, Universitetet i Oslo

PFP1011-11 Internet-based cognitive therapy as a part of standard care for depression in a community mental health centre (DPS).

Prosjektet stod på tildelingslisten, men ble ikke tildelt midler fordi ph.d. ikke var innlevert innen frist for tildeling

PFP816-08 Nevrofysiologi og atferd hos voksne med ADHD. Gir QEEG og nevropsykologiske mål bedre diagnostikk?

Prosjektet har rapporter sammen med hovedprosjekt PFP1012-11

SFP804-08 Medisinsk behandling av kardiogent sjokk.

Prosjektet er avsluttet, og 2010-rapport er sluttrapport

SFP880-09 Human Liver Regeneration.

Flerårig prosjekt, prosjektleder Arthur Revhaug, UNN

Utgitt av Helse Nord RHF

Sats ved Klinisk forskningsenter, UNN