

## Faglig rapportering 2014

**Delrapport:  
Års- og sluttrapporter  
fra prosjektene**



Dato: 20. mars 2014

Forsidebildet viser utflukt til Sandfjellet på Sørøya med prosjektet Aktivitetsskolen i Finnmark. Baksidebildet er fra samme prosjekt med Hammerfest som bakgrunn. Ane Kokkvoll disputerte på bakgrunn av dette prosjektet i 2014.

Foto: Aktivitetsskolen



Ane Kokkvoll disputerte i 2014, med avhandlingen *Managing childhood obesity. The Finnmark Activity School*.

Søketips:

Denne prosjektoversikten er kun distribuert elektronisk i PDF-format.

Du kan søke opp enkeltprosjekter ved å trykke Ctrl+F og søke på for eksempel prosjektleders navn, fagfelt eller ord i prosjektittelen. Søkefunksjonen avhenger av hvilke PDF-leser du bruker.

Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST) 13

Effekter av nettbasert legemiddelkort .....	14
Straight to test and treatment, the STRATOS study .....	16
Fra Toyota til UNN: en studie av implementering og effekter av LEAN-baserte pasientforløp ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF .....	17
Desentralisering av ortopediske konsultasjoner ved bruk av telemedisinske løsninger .....	18
Snow Disease Surveillance System .....	19
Telemedisinsk konsultasjon for hodepine. En randomisert studie blant hodepinepasienter henvist fra fastlege til nevrolog .....	21
Telecare CBT for Morbid Obesity.....	22
Distributed knowledge in collaborative medical diagnosis:The use of telemedicine to share knowledge across work settings.....	23
M3 - Mobile Medical Mentor.....	24
Practical Health Co-operation - a randomised controlled intervention study.....	25
Barn som pårørende til foreldre med psykisk sykdom, rusmisbruk og alvorlig somatisk sykdom: En studie av helseforetakenes implementering av lovendringen. ....	26
Model driven diabetes care .....	27
Etnisk diskriminering i relasjon til fysisk og mental helse i samiske bosetningsområder .....	28
Moving pre-surgical planning from the hospital to the patient at home through electronic collaboration (eTeam-Surgery).....	29
Long-Term Integrated Telerehabilitation of COPD Patients. A Multi-Center Randomized Controlled Trial.....	31
Long-Term Integrated Telerehabilitation of COPD Patients (delprosjekt).....	33
Moving pre-surgical planning from the hospital to the patient at home through electronic collaboration - Postdoctoral fellowship 1 (eTeam-Surgery PostDoc #1).....	34
Snow disease surveillance system .....	36
Archetype-Based Modeling of Symptom Based Decision Support Systems .....	37
eRehabilitation.....	38
Where is it and how do we get there: Patients and carers and recovery after surgery. ....	39
Modelling VC cooperation: conditions, mechanisms and outcome – a multi methodological study.....	40
Moving pre-surgical planning from the hospital to the patient at home through electronic collaboration, Postdoctoral fellowship 2 (eTeam-Surgery PostDoc #2).....	41
I skjæringspunktet mellom lindring og helbredelse – utredning og behandling av Ikke-småcellet lungecancer stadium III.....	43
Tailoring Diabetes Type 2 Self-Management.....	44

Collaboration in Surgical Training (CoaST): Videoconferencing as a Tool for Knowledge Sharing .....	45
Data Driven Decision Support for Clinical Information Systems .....	46
Scaling the effects of Lean through generative Electronic Patient Records (genEPR) .....	47
Study on STDs prevention .....	48
Bruk av kommunikasjons hjelpemidler ved Kreftpoliklinikken.....	49
Promoting health and work-engagement in the public health sector in northern norway.....	50
Data Driven Decision Support for Clinical Information Systems .....	51
Factors associated with medication safety and health related outcomes in geriatric patients	52
Smartphones in Type-2 Diabetes Group Education Programs .....	53
Development of a survey and a web tool to bridge the communication gap between different professions of health care providers and patients in cancer care .....	55
Samhandling	56
Videokonferanse ved Stomi- og sårpoliklinikk. En randomisert, kontrollert studie.....	57
Å dele pasientinformasjon; Hvilken betydning har web basert sårjournal for integrert forståelse av sykdom og behandling? .....	58
eRehab.....	59
Feasibility of a regional COPD service -- a holistic approach to home management .....	60
CHF Home Telemonitoring : A home telemonitoring service for chronic heart failure patients on trial .....	61
Patient pathways in cancer care .....	62
VIDEOCARE: Decentralized Psychiatric Emergency Care Through Videoconferencing .....	63
Fysioterapeuter i finnmarkskommuner: erfaringer med forholdet mellom innbyggernes behov, tilgjengelige ressurser og egen kompetanse.....	64
Føflekk eller melanom? Nevus doctor - et dataprogram for beslutningsstøtte i primærhelsetjenesten .....	66
Semantic interoperability to support the development of process oriented EPR systems towards integrated care .....	67
Kvalitet og pasientsikkerhet	68
Validering av Global Trigger Tool som målemetode for kartlegging av pasientskader .....	69
Tidlig støttet utskrivelse av hjerneslagpasienter- UNN Tromsø.....	70
QUAKE: Quality control of medical performance with unstructured EMR data .....	71
Metodologiske utfordringer ved måling av pasientsikkerhet hos kreftpasienter.....	73
Pasienttilfredshet med videokonsultasjon i spesialisthelsetjenesten. En randomisert studie blant hodepinepasienter henvist fra fastlege til nevrolog .....	74
Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU)	75

Akuttpsykiatri i Barentsregionen .....	76
Brukermedvirkning i akuttpsykiatrisk sengepost i spesialisthelsetjenesten .....	77
Å leve med stemmer og lydar .....	78
Mental health problems among paediatric out-patients in a university clinic in Northern Norway .....	79
Cognitive and emotional processing of social stimuli in children and youth with autism spectrum disorder .....	80
CBT og elektronisk pasientkommunikasjon ved langvarig angst og depresjon.....	81
Oppmerksomhetsstrening for å mestre stress og bedre hjelperevner: en randomisert to-senter studie for psykologi-og medisinstudenter .....	82
Irritable bowel syndrome and chronic wide-spread pain in adolescents: relationship to negative affect, pain sensitivity and lifestyle .....	83
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 .....	84
Humorens betydning for mestring, livskvalitet og helse etter kreftsykdom. En studie blant voksne kreftpasienter og deres pårørende.....	85
Førstefase traumebehandling - stabiliseringsgruppe for kvinner utsett for menneskepåførte traumer .....	86
Undersøkelse av nivå av vitamin B/D, sink og cytokiner hos eldre ved psykiatrisk avdeling ..	87
Hvordan ivareta hjertepasienter med angst,depresjon og unnvikende mestring? En randomisert studie av en pasientsentrert intervensjon.....	88
Tvungent psykisk helsevern uten døknopphold .....	90
Nevrokognitive og nevrofysiologiske karakteristika ved ADHD hos voksne.....	92
Children with birthweight.....	93
Depression and culture; a qualitative study of illness narratives among Sami and Norwegian depressed patients .....	94
Online collaboration tools for user involvement and continuity of care: Implementation research in community mental health.....	95
Gender Based Violence, Ethnicity and Mental Health. A sub-project in SAMINOR II.....	96
Antidepressiva (SSRI) og kreftrisiko .....	97
Evaluerer av en korttidsbehandling for ungdom med emosjonelle lidelser ved fem Barne-og ungdomspsykiatriske poliklinikker- En kontrollert randomisert studie .....	98
Påvirker en sensitiviserende intervensjon av foreldre til premature barn med FV.....	99
Evaluerer av en korttidsbehandling for ungdom med emosjonelle lidelser ved fem barne-og ungdomspsykiatriske poliklinikker- En kontrollert randomisert studie .....	100
Kjønnsforskjeller og endringer over tid i dødelighet hos pasienter med alvorlige psykiske lidelser.....	101

Reindriftas hverdag. En undersøkelse av faktorer som kan påvirke psykisk helse til samiske reindrifftsutøvere i Norge .....	102
Kognitive og cerebrale endringer hos pasienter med anorexia nervosa .....	104
Tvunget psykisk helsevern uten døgnopphold .....	105
The effect of repeated transcranial direct current stimulation on cognitive functioning in Alzheimer's disease.....	107
Psykisk helse og kognitiv funksjon: En multisenterstudie i Barnehabiliteringer i Helse Nord .....	108
<b>Rusforskning 109</b>	
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.....	110
Outpatient clinics treating substance use disorders in Archangelsk and Northern Norway: Characteristics, psychiatric comorbidity and screening for it.....	111
ROP - Nord. En studie av bedring og pasienttilfredshet blant innlagte til rusbehandling. ....	112
Nettbasert rusbehandling. En randomisert klinisk kontrollert studie av nettbasert versus tradisjonell behandling for rusproblematikk .....	113
Alcohol use and sleeping problems in the general population: The Tromsø Study.....	114
<b>Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP) 115</b>	
Genekspresjonsprofiler i malignt og benignt brystkjertelvev - kvinner og kreftstudien .....	116
Fruktose malabsorpsjon og irritable tarm syndrom i Nord Norege (FINN).....	117
Fetal vekstretardasjon: Hemodynamiske og metabolske konsekvenser hos fosteret. ....	118
Molekylærbiologisk studie av FKR-relatert Limb Girdle Muskeldystrofi (LGMD type 2I)....	119
Gynekologisk kreft.....	120
Kronisk postoperativ smerte.....	121
Endringer i forekomst og overlevelse av første gangs hjerteinfarkt i Tromsø 1974-2004 .....	122
Planlagte hjemmefødsler i Skandinavia - en prospektiv studie.....	123
Atopic dermatitis and Psoriasis in relation to Metabolic Profile and Carriage of Staphylococcus Aureus- the Tromsø Staph and Skin Study. ....	124
Fetal vekstretardasjon: Hemodynamiske og metabolske konsekvenser hos fosteret. ....	126
Proteases and protease-activated receptors in skin reactions to seafood .....	127
Miljøgifter og svangerskapsutfall i Nord-Norge. Etablering og oppfølging av en kohorte.....	128
Metallo-Beta-Lactamases an Emerging Threat to Beta-Lactam Antibiotics - Inhibitors for Diagnostic and Therapeutic Applications.....	129
Orofaryngialt karsinom, kliniske og patobiologiske aspekter.....	130
Astma blant skolebarn i Nordland 2008-2009.....	131
Postoperativ insulinresistens - relasjoner til inflammasjon og immunmodulering.....	132

Hiv og tuberkulose i Norge: Epidemiologi og studier av nye diagnostiske metoder og immunitet hos hiv-positive personer med latent og aktiv tuberkulose. ....	134
Proteases and protease-activated receptors in skin reactions to seafood .....	136
Termografi og brystkreft. Moderne infrarød termografi (IRT) for tidlig diagnostikk av brystkreft .....	137
Postresectional Liver Failure .....	138
Flått i Nord - Innsamling av flått fra hunder i Nord-Norge.....	139
Norwegian Coronary Stent Trial - NorStent.....	140
Lifestyle, metabolic and hormonal host susceptibility factors to Staphylococcus aureus colonisation.....	141
Sfinkterskader ved fødsel. En analyse av kliniske data og praksis før og etter en intervensjon .....	143
Proangiogenic and antiangiogenic markers in non-small cell lung cancer: Evaluation of clinical and prognostic impacts .....	144
Kontroll og behandling av aortadisseksjoner .....	145
New and improved methods for risk assessment of unruptured intracranial aneurysms.....	146
Føto-maternell hemodynamikk og maternell endotelfunksjon i normale og kompliserte svangerskap .....	147
Orofarynealt karsinom, kliniske og patobiologiske aspekter .....	148
Kliniske og patobiologiske aspekter av proteolytiske enzymer i kreft.....	150
Kvinnehelse: Fysisk aktivitet mot hetetokter i kvinners overgangsalder .....	151
Cardiometabolic effects of exercise training.....	152
Early diagnostics of upcoming breast cancer in the Norwegian Women and Cancer postgenome cohort.....	153
Patient reported outcomes after coronary interventions.....	154
Molecular profiling of resected prostate cancer: prognostic impact of immune cells in the tumor microenvironment.....	156
Neuroblastoma treatment – targeting the eicosanoid signaling pathway.....	158
Uric Acid in Heart and Kidney Disease .....	159
Bone marrow homeostasis, homing and cancer: the role of stabilin scavenging receptors ...	160
A well known antimalaria drug may improve treatment of severe diseases caused by polyomavirus BK and JC in an increasing number of immunocompromised patients.....	161
Miljøgifter i svangerskap og ammeperioden. Oppfølging av nye miljøgifter.....	163
Stafylokokk infeksjoner – vert-mikrobe interaksjon og nye behandlingsstrategier .....	165
Aktivitetsskolen i Finnmark .....	166
Risk factors and gene expression in endometrial cancer .....	167

Prevention of type 2 diabetes with vitamin D supplementation in subjects with reduced glucose tolerance detected in the Tromsø study.....	168
Barneleddgikt i Norden- en kohortstudie med fokus på regnbuehinnebetennelse, livskvalitet og prognose.....	169
Human lupus nephritis in transplanted kidneys on lupus background – the same pathogenic process as in autologous kidneys? .....	170
Epigenetic and genetic alterations in non-small cell lung cancer .....	172
Biologiske aspekter av intracellulær matrix metalloprotease 2 i homeostase og kreft.....	174
Biofilmassosierte infeksjoner; Vert-mikrobe interaksjoner og nye behandlingsstrategier ....	175
Triggers of Immunopathology in Inflammatory Bowel Disease.....	177
MikroRNA og kjemoresistens ved neuroblastom.....	178
Overt cancer and risk of venous thrombosis in the general population .....	179
Lipid conjugated derivatives of cidofovir and specific siRNA may improve treatment of severe diseases caused by polyomavirus BK and JC in immunocompromised patients.....	180
Alternative pathway therapy in acute liver failure.....	181
Proteolytiske enzymer og utvikling av munnhulekreft .....	182
Molecular Mechanisms in non-small cell lung cancer .....	183
Production of reactive oxygen species – a possible cause of postoperative insulin resistance .....	185
Kirurgisk behandling av anal inkontinens .....	186
Molecular mechanisms related to necrosis and inflammation in breast cancer.....	187
Investigation of treatment options for infections caused by multidrug-resistant $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae .....	188
Tannhelse, kosthold, inflammasjon og biomarkører ved akutt intermitterende porfyri .....	189
Adolescents lifestyle and bone health. The Tromsø Study, Fit Futures.....	190
The significance of PAX6 in lung cancer and sarcoma.....	191
Blandbarhet av total parenteral ernæring (TPN) og legemidler som y-infusjon til barn.....	192
Strain and strain rate imaging: clinical implementations of global and regional myocardial function .....	193
Uric acid and Xanthine Oxidase in Heart Disease.....	194
Forskerlinjestudent A.B. Kildal sitt prosjekt om mikrosirkulasjon ved akutt hjertesvikt.....	195
Mediators of endothelial activation in sepsis .....	196
The Role of Microparticles in the Pathogenesis of Venous Thromboembolism (VTE).....	197
The role of CD14 in inflammation and its cross talk with complement .....	198
Respirasjon og risiko for venøs tromboembolisme.....	199
The role of complement in the inflammatory reaction .....	200



Early diagnostics of upcoming breast cancer from blood and tumor tissue .....	202
Genomic analysis of Staphylooccus haemolyticus .....	203
Mekanistiske undersøkelser av forskjeller mellom hann og hunn hjerter ved hypertrofi og hjertesvikt.....	204
Livsstil og overvektsproblematikk i en ungdomsgruppe.....	205
Cortical Porosity - Target for Fracture Prevention: The Tromsø Study .....	206
Favorable and unfavorable cardiovascular outcomes of physical activity.....	207
Langvarig bruk av smertestillende legemidler i befolkningen. Forekomst og betydning av risikofaktorer, smertefølsomhet og kontraindikasjoner.....	208
Den globale vitamin D studien.....	209
Angiogenesis and immunological markers in non-small cell lung cancer.....	210
Atopisk sykdom hos ungdom i Nord-Norge .....	211
MikroRNA og kjemoresistens ved neuroblastom.....	212
Uric acid and novel renal markers in heart and kidney disease.....	213
Munnhulekreft, - patobiologiske aspekter .....	215
Investigation into some genetic aspects of preeclampsia: Role of Laeverin in the pathophysiology of preeclampsia and genome copy number variations in maternal and umbilical cord blood .....	216
MicroRNAs and age-related loss of kidney function – part II.....	217
Human and murine lupus nephritis – molecular biology, genetics and epigenetics .....	218
Biomarker for early Inflammatory events and future Clinical outcomes in Inflammatory bowel disease based on a Systems biological Approach (BICISA) .....	220
Cortical Porosity - Target for Fracture Prevention: The Tromsø Study .....	221
Molecular immunopathology and translation to clinical practice in inflammatory bowel disease.....	222
Role of tumor stromal fibroblasts in the overall response of NSCLC tumors to radiotherapy .....	224
Ceramide metabolism and intrinsic radiation response of NSCLC tumors.....	225
Lekfolk ved akutt skade: Passiv tilskuer eller aktiv førstehjelper? .....	226
Gene variants and risk of venous thromboembolism - the replication study .....	227
The role of growth hormone in ageing and memory consolidation.....	228
Betydning av mikroRNA og komplementsystemet for inflammasjon i en human fullblodsmodell for sepsis.....	229
Cardioprotection by hormone targeting of autophagy .....	230
The impact of regulatory RNA as diagnostic factors and therapeutic targets in breast cancer .....	231

DIASHOCK.....	232
The Renal Iohexol-clearance Survey Follow-Up Study (RENIS-FU): A longitudinal study of age-related loss of kidney function.....	233
Modulating hepatic blood flow after major hepatectomy.....	234
Hiv og tuberkulose i Norge: Epidemiologi og studier av nye diagnostiske metoder og immunitet hos hiv-positive personer med latent og aktiv tuberkulose.....	235
Risikofaktorer for utvikling av aortastenose i en generell befolkning. Tromsøstudien.....	237
When the normal flora becomes hostile - Novel virulence factors in Staphylococcus haemolyticus and Staphylococcus epidermidis .....	238
Molecular mechanisms of PAX6 survival impact in soft tissue sarcomas and other solid tumors.....	239
Novel signature miRNAs for upcoming breast cancer - identification of molecular targets and pathways .....	240
Oxidative stress and inflammation as risk factors for chronic kidney disease in old age - The Renal Iohexol-clearance Survey Follow-Up Study (RENIS-FU) .....	241
LncRNA og kjemoresistens i aggressive neuroblastomer .....	242
Adaption mechanisms and novel virulence factors in Staphylococcus haemolyticus .....	243
Bad bugs demand new drugs .....	244
Proton beam therapy in treatment of breast cancer.....	245
Tverrfaglig, gruppebasert behandling av pasienter med kroniske smerter.....	246
The influence of birth weight and obesity on fractures and peak bone mass in Norwegian boys and girls between 16-19 years of age. The Tromsø Study: Fit Futures .....	247
What are the molecular consequences of BRCA1 and BRCA2 variants of unknown clinical significance in a Norwegian breast cancer population? .....	248
Maternelle HLA klasse I antistoff hos mor og blodplatemangel hos foster og nyfødt .....	249
Molecular markers in non-small cell lung cancer .....	250
Innate immune responses and microbial involvement in the pathogenesis in hidradenitis suppurativa .....	251
The role of growth hormone in ageing and memory consolidation.....	252
Betydning av mikroRNA og komplementsystemet for inflammasjon i en human fullblodsmodell for sepsis.....	253
Psoriasis and cardiovascular disease - The Tromsø Study.....	254
Mechanisms for the spread of transferable multidrug-resistance: the role of sublethal concentrations of antibiotics and consequences.....	255
Self-reported myocardial infarction in Sami and non-Sami populations in Northern Norway. The SAMINOR study.....	256

Targeting the signaling pathway defined by the atypical MAP kinases ERK3 - a potential therapeutic approach for lung and breast cancer. ....	257
Inkubatorstøtte. Development and validation of gonadotropin releasing hormone PET radioligands .....	258
Mangel på komplementfaktor 5 (C5): Kartlegging av den genetisk defekten og betydningen av komplementfaktor 5 for inflammasjonsprosessen og infeksjonsforsvaret. ....	259
Uric acid in heart and kidney disease. Exogenous and endogenous regulation of purine metabolism.....	260
Ny behandling av kirurgisk sepsis .....	261
Effekt av omega-3 flerumettet fett på blodplater, endotel-funksjon og inflammatoriske parametre hos personer med familiær hyperkolesterolemi .....	262
Why do some women break their bones, while others do not? The Tromsø Study .....	263
Hypothalamus and Migraine .....	264
Stress hormone modulation of emotional and mnemonic processing in the hippocampus ...	265
Epigenetics in inflammatory bowel disease (IBD).....	266
Behandling av irritabel tarmsykdom gjennom fekal mikrobiotisk transplantasjon .....	267
Munnhulekreft,- en multisenterstudie for påvisning og verifisering av biomarkører som verktøy for mer personrettet behandling. ....	268
Renal Sympathetic Denervation for Treatment Resistant Hypertension and Potential Effects on Glucose Metabolism and Cardiovascular Risk-Factors (Re-Shape CV-Risk) .....	269
Prostate cancer: The impact of inverse expression of the anti-apoptotic Trap 1 and pro-apoptotic DNaseI genes on prognosis and therapy resistance .....	270
Hvem har nytte av hjerte CT undersøkelse? Seleksjon, diagnostisk presisjon og behandlingseffekt .....	271
Aldersforskning 272	
The Tromsø dementia study.....	273
Aldersrelatert makuladegenerasjon -En delstudie innenfor Tromsøundersøkelsen1 .....	274
Hjerneslag, risikofaktorer og prognose Helse-Nord og Helse-Midt .....	275
Tidstrender i insidens og letalitet av hjerneslag og betydningen av nye biomarkører og subklinisk aterosklerose i risikoprediksjon av hjerneinfarkt .....	276
Psychomotor and cognitive changes in early Alzheimer's disease and their association with white matter degeneration .....	277
Prediction of outcome after transcatheter or open conventional surgery for severe aortic stenosis in elderly patients with echocardiography .....	278
Genetic polymorphisms related to calcium homeostasis and thyroid function in association with the risk of osteoporosis and low energy fractures in the subjects > 65 years old. The Tromsø Study .....	279
Rehabilitering 280	

Intensiv trening av arm og håndfunksjon .....	281
ATLET studien - kan personer med motorisk inkomplett ryggmargsskade lære å gå? .....	282
Continuous e-rehab.....	283
Pårørende ved alvorlig traumatisk hjerneskade. En nasjonal multisenterstudie. ....	284
Pårørendes erfaringer: Omsorgsbelastning, helsetilbud og livstilfredshet ved traumatisk hjerneskade. En norsk multisenterstudie .....	285
Cognitive and emotional functions in sick listed patients going through occupational rehabilitation: A multiregional study.....	286
Sammenheng mellom rehabiliteringstilbud og livskvalitet ett år etter hjerneslag i Nord-Norge og Danmark. En mixed method studie.....	287
Sammenheng mellom funksjon etter hjerneslag og behandlings- og rehabiliteringstiltak i en norsk og en dansk kohort. En internasjonal sammenlignende prospektiv multisenterstudie. ....	288
<b>Dobbetkompetanseløp 289</b>	
SMS as an adjunct to an Internet-based smoking cessation intervention in health care setting .....	290
Kompetanseutvikling i distribuerte kliniske behandlingsteam .....	291
Improving surgical training using telementoring in laparoscopic surgery: A randomized single-blinded prospective trial. ....	292
Attenuation of Renal Ischemia-Reperfusion Injury.....	293
FRURIPRO - Fødselsrelatert urininkontinens og prolaps .....	294
"ADHD and nutrition; The influence of omega-3 fatty acid supplementation on ADHD related symptoms/ ADHD og ernæring:hvordan vil omega-3 påvirke symptombildet ved ADHD " ..	295
Obesity and risk of venous thromboembolism .....	296
Kirurgisk behandling av anal inkontinens .....	297
Tannhelse, kosthold, inflammasjon og biomarkører ved akutt intermitterende porfyri .....	298
Exploration of signal transduction events in antigen-specific immune cells associated with platelet alloimmunization in pregnancy. ....	299
Kardiovaskulær sykdom og venøs tromboembolisme.....	300
<b>Forskerlinjestudenter 301</b>	
Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: The role of Placenta-derived Human Platelet Antigen-1a in Alloimmunization. ....	302
Forskerlinjestudent. Studier av virkningsmekanismen til korte lytiske antitumorale peptider .....	303
Forskerlinjestudent. Tidlige markører på metabolsk sykdom hos pasienter med fedme .....	304
Forskerlinjestudent - White blood cells, platelets and risk of venous thromboembolism in overt cancer.....	305

Forskningsprogram for  
helsetjenesteforskning,  
samhandling og telemedisin,  
inkludert kvalitet og  
pasientsikkerhet (HST)

## 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, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

Health care practitioners lead busy and challenging professional lives and their work depends on sound information systems because these enable them to document important information and co-operate with other practitioners. What the current work particularly shows is that five main factors are responsible for the difficulties that health care institutions encounter in serving as influential customers in purchasing cooperative information systems. First, the health care institutions are diverse, with different owners that complicate coordinated order placement. Second, the development of collaborative ICT products frequently depends on two or more vendors who are also often competitors. Such a backdrop presents challenges in the collaboration amongst providers. Third, public procurement must adhere to regulations that are based on competition. This regulation ensures that the public make purchases under the best possible conditions. The purchase of an ICT system is therefore based on transparency and should be publicly advertised. This compels the public to pre-define how a product should function because such specification guarantees that the public receive the desired products/services. Fourth, health care workers find pre-defining how collaborative ICT services should function a difficult task because envisioning the manner by which a service works in correspondence with existing information infrastructures is challenging. The fifth factor is that considerable financial risk arises from the development of inter-organisational services given the long period required for development and the reality of uncertain outcomes. Neither customers nor suppliers are willing to bear this risk.

A recurring point in the study is that the EPR enjoys a dominant status in the healthcare sector. EPRs contain an enormous amount of data, and the system is intertwined with existing work methods. The present research examined the challenges that arise when different organisations co-operate and reveals that co-operation-related information must be channelled through the EPR because co-operation mostly revolves around patient information and because health care workers want to direct information into their existing information systems. Under this approach, co-operation amongst health care organisations becomes highly dependent on EPRs not only in terms of functionality, but also in terms of vendor-related factors and to what degree a vendor is able to customise a product. The public healthcare information infrastructure, therefore, should not be viewed as a growing infrastructure, but as a structure

on which limitations are strongly imposed during the development and connection of new services. This study shows that EPR vendors encounter challenging situations when they develop a functionality that is intended to function across institutions at different levels of the healthcare chain. These challenges are attributed to several factors. The specifications that the vendors receive from the projects have been difficult or impossible to understand. The vendors have repeatedly experienced modifications to specifications during development. The different projects that are initiated tend to escalate, overlap with one another and increasingly become mutually interdependent. Another challenging task is co-operation with competing vendors. The extent of work involved in development is therefore difficult to predict by vendors and users and causes difficult order placement processes that a public purchaser needs to deal with. This complex vendor situation must be considered during the development of new electronic services for healthcare. I propose that breaking a complex service down to small manageable steps, will significantly reduce some of the problems discussed in this study.

Considerable demand for co-operation in the healthcare sector has arisen, and a promising measure for satisfying this demand is to support inter-organisational co-operation with electronic services. Norwegian authorities support this reason and have accordingly exerted efforts in this regard for the two last decades. This study illustrates how the strategies of the authorities have changed, especially during the last 10 years. The previous strategy revolved around invigorating the sector through the funding of public projects that formulate specifications which vendors can use in developing new services. These types of funding cover expenses on public project groups but do not include expenditure for the end-users that pilot a new service and the vendors who develop the service. This strategy represents a philosophy that recognises customers as the ones who are most knowledgeable about their needs; when these needs are expressed, vendors strive to comply to expand their market share. Many projects were launched and specifications were created without software development of new co-operational services, thereby resulting in considerable wastage of funding on failed or delayed projects. This study provides a composite picture of the situation that explains the difficulties that this strategy represents. First, health care users are caught in a very difficult situation when they order or specify a service in advance without close co-operation with vendors. Because of deficient results,

the authorities have carried out new measures and have introduced a top-down approach by establishing considerable project organisation in the Directorate of Health, which operates several dedicated projects. These projects are of such a substantial scale that they require earmarked funding out of the state budget. This allocation means that projects are prioritised in a political process and not based on extensive deliberation in the healthcare sector. This study shows how the authorities have now become a significant stakeholder in Norwegian healthcare by acting both as legislator and project manager. They have also become customers in a highly dedicated ICT market and have affected the information systems that are the core ICT tools used by health care personnel. Additionally, this shift in roles has affected a vendor's position in the dedicated market.

The use of purely bottom-up and top-down approaches for large-scale projects on healthcare information systems will present serious obstacles to success. Therefore a middle positions, such as networked governance , have been introduced. In networked governance the role of governments 'is to steer action within complex social systems rather than control solely through hierarchy or market mechanisms'. This directive role requires co-operation amongst diverse and sovereign units that have no formal authority over one another. The role of public managers is to orchestrate the interests of different stakeholders. This approach focuses on overall design goals and plans; it also enables the development of individual applications in close collaboration with users on the basis of emerging demands.

#### **Deltagere:**

Eli Larsen (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN)

#### **1 doktorgrad er avlagt i 2014**

Eli Larsen  
Designing national electronic services in the public healthcare sector  
Disputert: Desember 2014  
Hovedveileder: Gunnar Ellingsen

#### **1 forskningspublikasjon i 2014**

Larsen E, Ellingsen G  
Nothing free about free market  
Proceedings of the 11th International Conference on the Design of Cooperative Systems, 2014

## 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, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

Prosjektet er avsluttet. Implementering er tidkrevende og ressurskrevende. Hele prosjektet ble overlappet av FIKS og pakkeforløpsimplementeringen igangsatt av Hdir hvor ressurstilgjengelighet ikke har vært noe problem.

Flaskehalsen i colorectalca pasientforløp har blitt identifisert og implementert i FIKS og de reviderte pakkeforløpene for colorectalcancerpasienter.

### **Deltagere:**

Knut Magne Augestad (Prosjektleder, UNN, UIT), Rolv-Ole Lindsetmo (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT), Uwe Agledahl (Prosjektdeltaker, UNN)



## 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, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**UNN HF har siden 2008 brukt lean som metodikk for å forbedre kvaliteten ved sine pasientforløp. Etter 5 års erfaring ser vi at effekten varierer i form av at noen forbedrede pasientforløp har varige, betydelige effekter, mens andre har få resultater å vise til. Hvordan kan vi forklare en slik variasjon, eller; hva er det som skal til for å lykkes?**

Studien tar utgangspunkt i en paraply-review av all forskningslitteratur om implementering av lean intervensjoner i sykehus 2000-2012. Litteraturgjennomgangen viste at det er divergerende forskningsresultater mht om lean virker; kvantitative studier viser liten effekt, mens kvalitative studier kan vise til gode effekter, men er preget av "storytelling" og har ofte relativt store svakheter mht forskningsdesign og metode.

Forskningen på området er vridd bort fra om lean har effekt til å se på hvilke faktorer som påvirker et godt resultat, såkalte suksessvariable. I vår review ble 18 reviewer inkludert, og vi identifiserte 23 fasilitatorer for lean; herunder var det ledelse, støttende kultur, opplæring, datatilfang, lege-engasjement og team sammensetning i forbedringsarbeidet som var rapportert hyppigst. Funnene fra paraply-reviewen er publisert i *BMJ Open* 2014; 4:e003873.

Den neste delen av studien omfatter lokal implementering av lean intervensjoner ved UNN. UNN har siden 2008 implementert mer enn 30 forbedrede pasientforløp under "lean-fanen", og de 17 første av disse var implementert i løpet av 2012 og inngår i mitt forskningsmateriale. For å dukke dypere i hvorfor resultatene fra de implementerte lean-forløpene varierer, gjennomførte jeg fokusgruppeintervjuer med ledere, leankonsulenter og ansatte som hadde deltatt i lean-prosjekter lokalt på sykehuset (n=34). Deltakerne ble bedt om å identifisere faktorer som fremmer lean. Det ble også gjennomført en spørreundersøkelse blant ansatte som hadde befatning med lean (n=165) der de ble spurt om å identifisere de 12 viktigste suksessvariablene. Her fant vi igjen de fasilitatorer vi hadde identifisert i litteraturen, med ett unntak, UNN-ansatte hadde ingen tro på at ekstern støtte (konsulenter) kunne bidra til bedre resultat. I tillegg fant vi mer enn 20 nye, tidligere ukjente fasilitatorer, som gjorde seg gjeldende lokalt. 2/3 av de viktigste fasilitatorene var lokale. De lokale fasilitatorene var pragmatisk, praktisk, og mer skeptisk enn de vi fant i litteraturen. Herunder var det problemet som skulle løses, ikke lean som metode som var viktig. Og videre,

det at det ble etablert en møteplass for fagfolk, var viktigere enn om vi brukte lean eller ikke. De var opptatt av at initiativet måtte komme nedenfra, at målene var troverdige, og at det handlet om pasientene, ikke forklede nedbemanninger og kutt. Funnene resulterte i en artikkel om lokal oversettelse av lean, der vi viser at lean "reider" innad i organisasjonen, noe som resulterer i en eller flere lokale versjoner, som igjen kan forklarer variasjon i resultatene. Denne artikkelen ligger til beslutning hos redaktøren i *BMC Health services research*.

Siste del av studien er en lineær "mixed model"-regressjonsanalyse av hvordan måter å organisere prosjekter på, mål for prosjektet, ressurs- og tidsbruk påvirker sannsynligheten for å lykkes. Her har vi brukt longitudinale data for de 17 første prosjektene. Prosjektene er rangert etter grad av vellykkethet av et erfarent panel (11 personer) som ved hjelp av likertskalaer har gradert deres innvirkning, varighet mht resultater og vellykkethet. 30 pst av prosjektene er vurdert som vellykket, 10 pst mislykket, og resten delvis vellykket. Analysen viser at en omfattende prosjektorganisasjon, tverrfaglige team, deltakelse fra tillitsvalgte og verneombud, klinikkovergripende prosjekter, pasient-fokus og investering i tid har effekt. Artikkelen er til vurdering i et internasjonalt tidsskrift.

### Deltagere:

Kjell Arne Røvik (Prosjektleder, UIS, UIT), Hege Andersen (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Andersen Hege, Røvik Kjell Arne, Ingebrigtsen Tor  
Lean thinking in hospitals: is there a cure for the absence of evidence? A systematic review of reviews.  
*BMJ Open* 2014;4(1):e003873. Epub 2014 jan 15  
PMID: 24435890  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

## Desentralisering av ortopediske konsultasjoner ved bruk av telemedisinske løsninger

Prosjektansvarlig: **Tom Wilsgaard** (tom.wilsgaard@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**En ønsker i dette studiet å finne ut om desentralisering av ortopediske konsultasjoner ved hjelp av videokonferanse og digitalt overførte røntgenbilder gir et likeverdig eller bedre helsetilbud til pasienter sammenlignet med tradisjonell poliklinisk konsultasjon ved UNN. Vurdert på faglig kvalitet, pasienttilfredshet og kostnader.**

Pasienter fra de fire kommunene Skjervøy, Nordreisa, Kåfjord og Kvæangen, 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 2014:

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 gjeldende refusjonsordning for offentlig poliklinikk ble tolket slik at man ikke fikk bruke vanlige polikliniske takster, tilleggsktakster, 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 konsultasjoner. Spørreskjemaene ble gjennomgått og revidert. Erfaringene fra pilotdelen var svært positive slik at vi startet med inklusjon av pasienter for hoveddelen av prosjektet i november 2007. Det har vært noe langsommere inklusjon av pasienter som har medført at prosjektet har strukket

seg utover de først planlagte 3 år. Ut fra styrkeberegning av prosjektet skal totalt 400 pasienter inkluderes, hvilket ble oppnådd i oktober 2012. Data samles inn ved spørreskjema til pasienter etter hver konsultasjon, til legen etter hver konsultasjon, samt spørreskjema til pasient 3 og evt. 12 måneder etter avsluttet konsultasjon. Det pågår nå gjennomgang av databasene og analyseringen er godt i gang. Studiet ble innvilget ekstra midler for 2015 etter søknad til HN om midler for ferdigstilling av doktorgraden. Det er søkt og innvilget tillatelse om forlengelse for lagring av data til 2018 fra personvernombudet (PVO) og REK.

Preliminære analyseresultat og erfaring fra studiet har vært presentert med innlegg ved Artic Frontier i Tromsø 23. jan 2014 og Norsk Pasientreisere kongress i Tromsø 5.juni 2014

### Deltagere:

Tom Wilsgaard (Prosjektleder, UIT, UNN), Astrid Synnøve Buvik (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Arvid Småbrekke (Prosjektdeltaker, UNN), Gunnar Knutsen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Jan Abel Olsen (Prosjektdeltaker, UIT, NOKC, UIO)

## Snow Disease Surveillance System

Prosjektansvarlig: **Johan Gustav Bellika** (gustav@cs.uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

### **Snow prosjektet ønsker å undersøke om deling av epidemiologiske data mellom primærleger, laboratorier og sykehus endrer klinisk praksis med hensyn til testing for, diagnostisering og behandling av smittsomme sykdommer.**

Snow systemet, som prosjektet har utviklet, er oppkalt etter den moderne epidemiologens far, Dr. John Snow. Snow systemet gjør statistisk informasjon om forekomst av smittsomme sykdommer tilgjengelig for pasienter, primærleger, sykehusleger, laboratorier, smittevernleger, kommuneleger og helsesøstre ved å sammenstille og visualiserer data fra primærhelsetjenesten og mikrobiologilaboratorier. Dette gjør det mulig å oppnå tidlig varslings av sykdomsutbrudd. Vi har også utvidet systemet (i relatert forskningsprosjekt) slik at vi nå også kan få symptomdata direkte fra pasientene via vår symptombaserte søkemotor. Våre hypoteser om effekter av å benytte Snow-systemet er: 1) dette muliggjør tidligere varslings 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.telemed.no>. Her publiseres daglig en oppdatert oversikt over forekomst av smittsomme sykdommer i Nordland, Troms og Finnmark fordelt pr. kommune og fylke. Prosjektet distribuerer også en ukentlig epost med en liknende oversikt. Basert på data om forekomst av smittsomme sykdommer har prosjektet utviklet en symptombasert søkemotor til hjelp for pasienter og helsepersonell som gir tilgang til relevant og validert selvhjelpsinformasjon om smittsomme sykdommer. Denne tjenesten er tilgjengelig på <http://www.erdusyk.no>. Symptomene som pasientene registrerer her kan også enkelt overføres til primærleger. Oversiktene er basert på anonymiserte data fra legekantor og Mikrobiologilaboratoriet på UNN og Mikrobiologilaboratoriet ved Nordlandsykehuset i Bodø.

Snow systemet dekker i dag respirasjon og gastrointestinale sykdommer. Vi håper å utvide dette med data om seksuelt overførbare sykdommer i 2015. På nettstedene ovenfor kan primærleger og befolkningen generelt finne ut hvilke sykdommer som er vanligst, og hvilke sykdommer som stemmer overens med deres symptomer.

Prosjektet lyktes endelig med å få med mikrobiologilaboratoriet i Bodø. Vi håpet også å få med flere legekantor i 2014, men har på grunn av bemanningssituasjonen ikke lyktes med å inkludere flere. Nå er imidlertid bemanningssituasjonen bedre og prosjektet har igjen fremdrift. Vi håper også å kunne inkludere flere mikrobiologilaboratorier i Snow systemet i løpet av 2015.

Prosjektet er et samarbeidsprosjekt som involverer deltagere fra Institutt for Klinisk Medisin, Institutt for Matematikk og Statistikk og Institutt for Informatikk ved Universitetet i Tromsø, Nasjonalt Senter for Telemedisin, Helse Nord-IKT, Mikrobiologisk laboratorium ved Universitetssykehuset i Nord Norge og Mikrobiologilaboratoriet ved Nordlandsykehuset. Samarbeidspartnere i prosjektet er Helse Nord IKT, Norsk Helsenett, ProfDoc, Dips ASA og IBM Norge. Prosjektet er også veldig glad for å ha etablert et tett samarbeid med Mediata AS om uttrekk av data alle primærlegesystemene i Norge. Vi er også veldig glade for det tette samarbeidet vi har etablert med Skansen legekantor i Tromsø som hjelper prosjektet med å forbedre systemene vi ønsker å utplassere.

Prosjektet er/har vært finansiert av Telemedisinsk forskningsutvalg i Helse Nord, Tromsø Telemedicine Laboratory (Norges forskningsråds finansiering til SFI senter), Nasjonalt Senter for Telemedisin, Norsk Helsenett, Helse Nord, Mediata AS og Universitetet i Tromsø.

**Deltagere:**

Kassaye Yitbarek Yigzaw (Doktorgradsstipendiat, UIT), Erlend Bønes (Prosjektdeltaker, UNN), Frank Atle Larsen (Prosjektdeltaker, UNN), Gro Berntsen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Gunnar Skov Simonsen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Liisa Mortensen (Prosjektdeltaker, HELSENS), Nils Kolstrup (Prosjektdeltaker, UIT), Stein Olav Skrøvseth (Prosjektdeltaker, UNN, NTNU), Tore Jarl Gutteberg (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

**3 forskningspublikasjoner i 2014**

Yigzaw, Kassaye Yitbarek; Bellika, Johan Gustav  
A communicable disease prediction benchmarking platform.  
IEEE conference proceedings 2014 ISBN 978-1-4799-2131-7.s 564 - 568.

Yigzaw, Kassaye Yitbarek; Bellika, Johan Gustav.  
Evaluation of Secure Multi-Party Computation for Reuse of Distributed Electronic Health Data.  
IEEE conference proceedings 2014 ISBN 978-1-4799-2131-7.s 219 - 222.

Bellika, Johan Gustav; Henriksen, Torje Starbo; Yigzaw, Kassaye Yitbarek.  
The Snow System - a Decentralized Medical Data Processing System.  
Springer 2014; Volum 1246 (15) ISBN 978-1-4939-1984-0. ISSN 1064-3745.

# 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, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**I løpet av et år vil omtrent halvparten av befolkningen få hodepine. Av disse vil ca. 12 % ha migrene, mens 3 % vil ha kronisk hodepine. Hodepine er en vanlig årsak til at pasienter oppsøker hjelp i primærhelsetjenesten. Det er en av de hyppigste årsaker til at pasienter henvises til nevrolog.**

Dette prosjektet med prosjektnummer HST959-10 er identisk med prosjektet med prosjektnummer HST1216-14. Den første tildelingen (HST959-10) er tillegnet lønnsmidler til forskningskonsulent og driftsmidler. Per i dag har prosjektet en forskningskonsulent som er ansatt i 50 % stilling.

Hodepine er en vanlig årsak til at pasienter oppsøker hjelp i primærhelsetjenesten, og er en av de hyppigste årsaker til at pasienter henvises til nevrolog. Diagnosen kan som regel avklares ved en strukturert og grundig anamnese hos spesialist. En tidligere spørreundersøkelse blant pasienter undersøkt hos nevrolog viste at ca. halvparten var fornøyd med konsultasjonen i vår helseregion. Avklaring av diagnose og oppstart av behandling medførte økt pasienttilfredshet. På bakgrunn av utfordrende geografiske og værmessige forhold i vår region tar vi sikte på å undersøke om pasienter med den hyppigste nevrologiske tilstanden kan diagnostiseres og behandles via telemedisin. Formålet er altså å sammenligne telemedisinsk konsultasjon med tradisjonell konsultasjon hos spesialist. Studiepopulasjonen utgjøres av pasienter henvist til nevrolog pga. hodepine. Studien har et åpent, non-inferiørt randomisert design. Den tar sikte på å undersøke om telemedisinsk konsultasjon ikke er dårligere enn tradisjonell konsultasjon. Bortsett fra bruk av telemedisin i den ene gruppen, er konsultasjonene vi utfører identiske, dvs. de foregår på samme kontor, og pasientene ivaretas av samme personell før og etter konsultasjonene. For å ta med pasientenes preferanser har vi valgt fornøydhet som primært endepunkt. I tillegg vil vi sammenligne helsemessige parametere i de to gruppene, samt vurdere egnethet, sikkerhet og økonomiske aspekter ved telemedisinsk konsultasjon jfr. tradisjonell konsultasjon. For å få dette til har vi utarbeidet 5 registreringsark: ett registreringsark om informasjon fra henvisningen som fylles ut av undersøker, ett spørreskjema som pasienten fyller ut før konsultasjonen, ett registreringsark som undersøker

yller ut under selve konsultasjonen, ett oppfølgings skjema etter 3 måneder og ett oppfølgings skjema etter 12 måneder. For ytterligere informasjon om prosjektet vises det til WHO registreringsbanken ClinicalTrials.gov. Prosjektet er registrert med id: NCT02270177. Prosjektmedarbeidere er Kai Ivar Müller (stipendiat), Karl Bjørnar Alstadhaug (veileder) og Svein Ivar Bekkelund (veileder/prosjektleder). Prosjektet har dessverre blitt noe forsinket på grunn av alvorlig sykdom hos prosjektleder. Vi regner likevel med å kunne bli ferdig innenfor normert tid. Prosjektstatus per 1.1. 2015: 1. 512 pasienter har blitt screenet for deltagelse i studien. 147 takket enten nei til deltagelse, besvarte ikke henvendelse, eller utgikk pga. ikke oppfylte kriterier. Av disse takket 43 pasienter direkte nei til videre deltagelse under intervjuet. 2. 365 pasienter er inkludert 3. 341 konsultasjoner er utført 4. 24 pasienter er satt på venteliste 5. 9 pasienter er ikke intervjuet 6. 287 spørreskjema er sendt ut etter 3 måneder (239 svar) 7. 136 spørreskjema er sendt ut etter 12 måneder (102 svar) Fremdriftsplan: - Inkludering av pasienter planlegges avsluttet innen mars 2015. - Konsultasjoner planlegges avsluttet innen slutten av mars 2015. - En planlegger å skrive utkast til 2 artikler i 2015, en basert på baseline data og en fra 3 måneders oppfølgingen. - En 3. artikkel basert på 12 måneders oppfølgingsdata planlegges ferdigstilt i 2016.

## Deltagere:

Svein Ivar Bekkelund (Prosjektleder, UNN, UIT), Kai Ivar Müller (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Karl Bjørnar Alstadhaug (Prosjektdeltaker, UIT, HELSENS)

## 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, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**The NST together with the rehabilitation clinic Evjeklinikken, in Evje, will conduct a RCT where telecare is used to deliver CBT (Cognitive Behavioural Therapy) based on tablets with video calling for obesity treatment.**

For reference a summary of the study is given below. The full study protocol can be delivered if requested.

Under the coordination of NST (Norwegian Centre for Integrated Care and Telemedicine), a RCT will be conducted at the Evjeklinikken premises where telecare will be used to deliver CBT based on tablets with video calling for obesity treatment. The study which aims at finding if it is possible to achieve: 1) Better clinical outcomes with no increase of cost; 2) An improvement of weight reduction success rates. Due to the increase in the communication between the patients and healthcare staff introduced by the project, the new intervention will improve care and is foreseen to create a context of extra safety for the patients.

As mentioned in last year's report, the study is ready for starting with recruitment of patients. A total of 120 patients, randomly distributed into an intervention arm and a control arm, will be recruited. During 2014 the main collaborator in this Project, Konstaninos Antypas, was not able to work in the Project. During the first months he was finalizing his doctoral thesis and after defending he quit his position at NST. For this reason the Project has been in a pause. At the moment there are no available Resources at NST to replace Konstantinos. A solution is being searched by involving external resources specially in the collection and treatment of data. Whatever the solution will be, the Research protocol will not be changed. An extension of the Project duration will have to be approved by REK.

### **Deltagere:**

Jose Artur F S Vale Serrano (Prosjektleder, UIT, UNN), Nils Kolstrup (Prosjektdeltaker, UIT), Paolo Zanaboni (Prosjektdeltaker, UNN)

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

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

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

**Bruk av videokonferanse (VK) gjør det mulig for helsepersonell med ulik geografisk lokalisering å samarbeide om diagnoser og behandling. Dette prosjektet forsker på samarbeid mellom helsepersonell på to sykehus som benytter VK i akutt slagbehandling.**

**Organiseringen av bruk av VK som et verktøy for å utveksle medisinske diagnoser påvirker innholdet i samarbeidet. Planlagte og akutte (spontane) møter har ulike egenskaper som påvirker innholdet og samhandlingen mellom helsepersonellet.**

Regelmessige, planlagte møter skiller seg fra de spontane møtene ved at både diskusjoner om generelle medisinske problemstillinger diskuteres, så vel om mer spesifikke problemer. De planlagte møtene gir også mulighet til å utveksles generell informasjon om pasienter som tidligere har vært diskutert mellom helsepersonellet på de to sykehusene. Hyppighet og kunnskap til hverandre, og pasienten, fremmer deling av informasjon om de pasientene som er diskutert tidligere.

Bruk av akutt (spontan) VK, som det forskes på i dette prosjektet, er organisert som en begrenset tjeneste, som kun tilbys i et spesielt tidsrom i løpet av en dag. Konsultasjonene er fagspesialiserte (slagbehandling), der helsepersonell med fordypende kunnskap møtes. Akutt kunnskap er «kunnskap i øyeblikket», som krever uplanlagt tilgang til VK som et verktøy for å dele kunnskapsressurser 24 timer i døgnet. Dersom helsepersonellet fikk tilgang til å bruke VK 24 timer i døgnet kan både innholdet og hyppigheten i samhandlingen påvirkes. Dette er en problemstilling som det gjenstår å forskes på, i denne konteksten.

På grunn av svangerskapspermisjon i 2014 var aktiviteten i prosjektet begrenset. Prosjektet er forlenget til mars 2015.

Warth, Line Lundvoll.

Organising Videoconferencing for Collaborative Medical Diagnosis: Pre-Planned and Acute Practice. I: eTELEMED 2014, The Sixth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine. International Academy, Research and Industry Association (IARIA) 2014 ISBN 978-1-61208-327-8. s. 29-34.

### Deltagere:

Line Lundvoll Nilsen (Postdoktorstipendiat, UNN)

### 1 forskningspublikasjon i 2014

Warth, Line Lundvoll  
Organising Videoconferencing for Collaborative Medical Diagnosis: Pre-Planned and Acute Practice  
eTELEMED 2014, The Sixth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine. International Academy, Research and Industry Association (IARIA) 2014 ISBN 978-1-61208-327-8. s. 29-34.

## M3 - Mobile Medical Mentor

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

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

### **Reviews of the published research results on the use of telementoring systems identified major inconsistencies in the way experiments and reporting are handled. There is a need for standardization of the infrastructure supporting telementoring and integrating it into clinical workflows to deliver sound and comparable results among the researchers.**

The project is focused around the technical part of telementoring systems, striving to provide sustainable and scalable infrastructure into the use in clinical practices. A novel architecture for developing clinical video conferencing (VC) services, utilizing modern web technologies as a backbone was proposed. A prototype of a generic service was developed, validated and used by a surgical telementoring service. Experimental results demonstrated the validity of the implemented architecture and provided an infrastructure for in depth experiments on telementoring.

Two non-clinical randomized controlled trials in cooperation with Gastro Surgery department and Skill Simulation Center (FOSS) at the University Hospital of North Norway (UNN) were completed last year, providing numerous findings on the usability aspects and assessing the potential impact of telestration while mentoring. Non-clinical settings of the studies were selected in order to comply with the international regulations, concerning the introduction of safety-critical surgery-influencing systems into the operating room [1]. Clinical evaluation and formalization of the proposed telementoring solution as a medical device is out the scope of the phd project.

The presented generic architecture and the prototypical implementation opened a wider outlook at the development of video conferencing services in the healthcare network. It has already become a reusable infrastructure, employed in collaborating projects. Exposing the open interfaces to integration in other scenarios added another level of quality assurance for the surgical telementoring service, helped coping with networking challenges and provided proof for the conceptual architecture.

Two international conference papers were published and presented last year [2], [3]. Results from the randomized controlled trials are submitted as 2 journal publications.

### References

[1] European Commission, "Guidelines on the Qualification and Classification of Stand Alone Software Used in Healthcare Within the Regulatory Framework of Medical Devices," MEDDEV 2.1/6, Jan. 2012.

[2] Andrius Budrionis, Per Hasvold, Gunnar Hartvigsen, and Johan Gustav Bellika, "Moving Telementoring to the Web," in International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, Fukuoka, Japan, 2014, vol. Volume 9, Issue 1 Supplement, pp. 279–280.

[3] A. Budrionis, G. Hartvigsen, and J. G. Bellika, "Are Mobile Devices Ready for Telementoring? A Protocol Design for Randomized Controlled Trials," presented at the eTELEMED 2014, The Sixth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine, 2014, pp. 197–200.

### Deltagere:

Andrius Budrionis (Doktorgradsstipendiat, UIT), Gunnar Hartvigsen (Prosjektdeltaker, UIT, NTNU, UNN), Kim Erlend Mortensen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Per Erlend Hasvold (Prosjektdeltaker, UNN), Rolv-Ole Lindsetmo (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

### 2 forskningspublikasjoner i 2014

Budrionis A, Hasvold P, Hartvigsen G, Bellika J G  
Moving Telementoring to the Web  
Proceedings of Computer Assisted Radiology and Surgery 2014, Fukuoka, Japan, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, vol. Volume 9, Issue 1 Supplement, pp. 279–280.

Budrionis A, Hartvigsen G, Bellika J G  
Are Mobile Devices Ready for Telementoring? A Protocol Design for Randomized Controlled Trials  
Proceedings of The Sixth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine (eTELEMED2014), 2014, Barcelona, Spain, pp. 197–200



# 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, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**Health care is organised with the sharpest divide between primary care and hospital based medicine. This project was designed to investigate whether improved referral quality could lead to improved delivery of high quality care to each individual patient.**

In this Research Project the intervention and subsequent quality measurement was focused on patients referred within four common clinical areas in the ambulatory care setting. All represent clinical areas With some diagnostic difficulty in primary care.; Dyspepsia, Suspected colonic malignancy, chest pain, chronic obstructive pulmonary disease.

With this background in mind the current project was designed to investigate whether improvement referral quality could lead to improved delivery of high quality care to each individual patient.

First article is already published in Trials in 2013. Second article; Impact of referral templates on the quality of referral from primary to secondary care. A cluster randomized trial. This article is now under review for the second time and expected to be accepted. The third article is a questionnaire article ready to be sent to a journal.

This cluster randomized study to assess the impact of dissemination of referral templates coupled With intermittent clinic visits by study personnel suggest a clear improvement in the measured quality of referrals in the intervention Group. Further analysis is currently progressing to assess whether this improvement in observed referral quality will relate to an increase in the quality of care for individual patient. For future studies it seems prudent to utilise simple referral guidance, development in collaboration between primary and secondary care. In addition the referral guidance will need to be embedded in the patient record system to ensure its implementation.

## Deltagere:

Henrik Wåhlberg (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Siri Malm (Prosjektdeltaker, NTNU, UIT, UNN)

## 1 forskningspublikasjon i 2014

Henrik Wåhlberg, Per Christian Valle, Siri Malm, Ann Ragnhild Broderstad

Practical health co-operation - the impact of a referral template on quality of care and health care co-operation.

2013 Jan 7. doi: 10.1186/1745-6215-14-7

## Barn som pårørende til foreldre med psykisk sykdom, rusmisbruk og alvorlig somatisk sykdom: En studie av helseforetakenes implementering av lovendringen.

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

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

**Denne studien undersøker hvordan helseforetakene har implementert nytt lovverk og nye prosedyrer for å følge opp barn som pårørende. Hvordan har foretakene organisert arbeidet og lært opp helsepersonell? Gir arbeidet resultater? Mottar foreldre og barn forebyggende hjelp slik lovverket krever?**

2010 ble det innført en lovendring som gir barn som pårørende økte rettigheter. Helsepersonell skal bidra til at barna får nødvendig informasjon og støtte når foreldre er syke. Barn med psykisk syke foreldre har dobbelt så stor risiko for selv å bli syke. Metanalyser av ulike forebyggende familierettede tiltak, viser at man kan redusere risikoen med 40 %. Spesialisthelsetjenesten skal oppnevne barneansvarlig personell for å sette lovendringen i system.

Denne studien, inngår som del av en multisenterstudie i samarbeid mellom 5 helseforetak, med avdelingssjef/ professor Torleif Ruud, Akershus universitetssykehus HF, som prosjektleder.

Nordlandssykehuset har 2 PhD- stipendiater tilknyttet studien, den ene finansiert av Helse Nord RHF, den andre av Norges Forskningsråd.

Flere erfarne klinikere og mastergradsstudenter deltar i datainnsamling og den lokale delen av prosjektet. Studien gjennomføres fra 2013-2016.

Målet med multisenterstudien er å utvikle ny kunnskap om prevalens, situasjon og tilpasning til barn som er pårørende til foreldre som mottar hjelp i spesialisthelsetjenesten. Rekrutteringen ved de 5 helseforetakene har vært krevende. Del 1 ble avsluttet 31.12.2014, med over 500 rekrutterte familier. Foreldre, barn, lærere og helsepersonell besvarer spørsmål.

Implementering av lovendringen; denne delstudien som er finansiert av Helse Nord RHF, undersøker hvordan ledelse, barneansvarlig personell og helsepersonell arbeider med å sette lovendringen i system, og barrierer for at helsepersonell lykkes med å arbeide mer familiefokusert. Datainnsamlingen er avsluttet, og vil nå bli analysert i forhold til hvordan implementeringsgraden påvirker hvilken informasjon

og hjelp familier mottar. Delstudien inngår i PhD-grad ved Universitetet i Tromsø.

PhD-stipendiaten er også lokal koordinator for Nordlandssykehusets bidrag i multisenterstudien.

Del 2 i multisenterstudien,- etterundersøkelsen er noe forsinket, med oppstart februar 2015.

Denne PhD-stipendiaten er i likhet med øvrige stipendiater og forskere som arbeider med studien, påbegynt arbeidet med sine første artikler.

Resultatene vil bli analysert og skrevet ut i 2015-2016.

Det planlegges en konferanse høsten 2015, der de første resultatene fra multisenterstudien vil bli presentert.

### **Deltagere:**

Bjørg Eva Skogøy (Doktorgradsstipendiat, UIT)

## Model driven diabetes care

Prosjektansvarlig: **Stein Olav Skrøvseth** (stein.olav.skrovseth@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

### **Egenbehandling av diabetes type 1 er utfordrende for pasientene, og innebærer blandt annen krevende beslutningsprosesser flere ganger daglig. Samtidig gjør digitale hjelpemidler som dagbøker at mye data samles inn som en del av egenbehandlingen.**

Når pasienter med diabetes type 1 håndterer sin egen sykdom med bruk av elektroniske hjelpemidler, lagrer de ofte mye digitale data om sin egen sykdom og behandling. Denne datakilden utnyttes i liten grad til egen læring eller overordnet aggregering av data.

Vi utviklet et applikasjon – "Diabetesdagboka" – for bruk i egenbehandling av diabetes og en modul i denne kalt Diastat. Diastat bruker de data som samles av brukeren, nemlig blodsukkerverdier, inntak av insulin og karbohydrater samt fysisk aktivitet, for å gi brukeren spesialtilpasset tilbakemelding og hjelp i beslutningsprosessen. Modulen bestod av tre deler: Trendanalyse for å se om blodsukkeret går opp eller ned over tid; Periodisitet for å finne mønstre i blodsukker gjennom døgn eller uke; og Lignende situasjoner som lar brukeren få et oppslag med tilsvarende situasjoner som den aktuelle for beslutningsstøtte. Alle modulene er basert på brukerens egne data, og vil være til nytte etter en innkjøringsperiode fram til brukeren har registrert tilstrekkelig data.

I løpet av 2012-2013 ble det kjørt en randomisert studie med 30 pasienter der halvparten fikk Diabetesdagboka med Diastat, og halvparten uten. Over seks måneder ble endringer i langtidsblodsukker (HbA1c) og blodsuktermålinger utenfor det ønskede området målt og sammenlignet mellom gruppene. Hovedresultatene fra studien er nå under review i tidsskriftet Diabetes Technology and Therapeutics. I hovedsak viser disse liten forskjell mellom gruppene, men en betydelig forbedring for gruppen som helhet. Videre resultater fra studien vil publiseres i 2015.

### **Deltagere:**

Stein Olav Skrøvseth (Prosjektleder, UNN, NTNU), Eirik Årsand (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Fred Godtliebsen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Ragnar Martin Joakimsen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

### **1 forskningspublikasjon i 2014**

Skrøvseth SO, Årsand E, Andersson N, Hallgren D, Blixgård H, Varmedal R, Joakimsen RM  
Utilizing data gathered through mobile apps for self-management of type 1 diabetes  
Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Wien, Østerrike, Februar 2014

## Etnisk diskriminering i relasjon til fysisk og mental helse i samiske bosetningsområder

Prosjektansvarlig: **Ketil Lenert Hansen** (ketil.lenert.hansen@uit.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

### **Funn fra befolkningsundersøkelsen "Helse og levekårsundersøkelsen i områder med samisk og norsk bosetning –SAMINOR viser at en stor del av den samiske befolkningen i Nord-Norge opplever diskriminering. Respondenter som rapporterte diskriminering var mer tilbøyelig til å rapportere dårligere helsestatus.**

Dette prosjektet har gitt mulighet til ytterligere å studere hvordan diskriminering påvirker helse. I oppfølgingen av den første SAMINOR studien (2003-04), som ble gjennomført i 2012 (SAMINOR 2), svarte 2496 (21,5%) respondenter (av 11600) at de hadde opplevd diskriminering. Denne diskriminering delte seg inn i 4 ulike typer: diskriminering grunnet funksjonsnedsettelse, diskriminering grunnet lærevansker i skolen, etnisk diskriminering (hovedsakelig grunnet sin samiske bakgrunn) og kjønnsdiskriminering i arbeidslivet. (to artikler blir publisert på dette materialet i løpet av høsten 2015).

Prosjektet har også sett på hvordan diskriminering er knyttet til fysisk helse. Hovedfunnene her er at det er en sterk assosiasjon mellom etnisk diskriminering og flere helseutfall (hjertekarsykdom (samiske menn som bor på kysten), diabetes, overvekt og kronisk muskelsmerte), særlig for den samiske befolkningen som bor i samiske minoritetsområder (denne artikkel vi bli publisert 20 februar).

I tilknytning til helsetjenesteforskning fant man at de samer som opplevd diskriminering gikk oftere til sin fastlege (>enn 4 ganger i året), de var mer misfornøyd med den kommunale helsetjenesten, de var også mer misfornøyd med fastlegens språkferdigheter (i samisk) og hans/hennes forståelse av deres kulturell bakgrunn i konsulasjonen. Funnene i denne delstudien aktualiserer behovet for å utvikle kultursensitive helsetjenester for den samiske befolkningen (denne artikkel blir publisert i løpet av våren 2014).

Sommeren 2014 ble grunnlagsartikkel på SAMINOR 2: A population-based study on health and living conditions in areas with mixed Sami and Norwegian settlements - the SAMINOR 2 questionnaire study; publisert i Internasjonal Journal of Circumpolar Health. Denne artikkel beskriver studien og innsamlingen som ble gjort i 2012, i tillegg drøfter ulike måter å definere samiske etnisitet på, i tillegg til å gjøre en enkel frafallundersøkelse.

I løpet av 2015 vil flere artikler bli skrevet, som sammenligner helsestatus ( både somatisk- og mental helse), selvopplevd diskriminering og resiliens (beskyttelsesfaktor) i et semi-longitudinalt design ( der både data fra SAMINOR 1 og 2 inngår).

I løpet av 2014 har jeg deltatt på to store konferenser; en i Canada og en i Alaska:

- Moving Forward. Building Culturally Safe Organizations. Mars 24-26, 2014, Vancouver.

- The 20th IEA World Congress of Epidemiology (17-21 August 2014, Anchorage, Alaska).

Det er behov for mer epidemiologisk forskningsbasert kunnskap både om art og omfang av diskriminering av samer og ikke-samer på ulike samfunnsområder og om årsakene til diskriminering. Dette prosjektet har bidratt til meir vitenskapelig kunnskap på dette området.

I løpet av 2015 vil flere av artiklene fra dette prosjektet bli publisert i internasjonale tidsskrifter.

#### **Deltagere:**

Ketil Lenert Hansen (Prosjektleder, UIT)

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014**

Brustad Magritt, Hansen Ketil Lenert, Broderstad Ann Ragnhild, Hansen Solrunn, Melhus Marita

A population-based study on health and living conditions in areas with mixed Sami and Norwegian settlements - the SAMINOR 2 questionnaire study.

Int J Circumpolar Health 2014;73(2):23147. Epub 2014 jun 18

PMID: 24971230

## Moving pre-surgical planning from the hospital to the patient at home through electronic collaboration (eTeam-Surgery)

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

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

**Prosjektet eTeam-Surgery har som mål å redusere antall kanselleringer av elektiv kirurgi ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Basert på observasjoner og intervjuer ved UNN er mangel på informasjon i løpet av pre-operative planleggingen blitt identifisert som den viktigste årsaken til elektiv kirurgi-avbestillinger.**

Kirurgiske avdelinger er svært kostnadsintensive samtidig som de representerer den største inntektskilden for de fleste sykehus. Likevel blir mellom 10-40% av planlagt kirurgi kansellert. I vestlige land blir opp til 20% av planlagte kirurgiske inngrep avlyst operasjonsdagen. Videre er det rapportert at 50% av disse kanselleringer kan unngås. Slike kanselleringer resulterer i økte kostnader, redusert produktivitet og effektivitet, økte ventelister samt har direkte innvirkning på pasienten. Betydelige ressurser anvendes til planlegging av drift av operasjonssalene. Til tross for all planlegging er avbestillingsfrekvensen av elektiv kirurgi høy. Slike avbestillinger kan ha betydelig ulempe for pasienter og pårørende. Det er også rapportert at pasienter kan oppleve psykisk stress og økonomiske vanskeligheter som følge av slike kanselleringer.

Årsakene til kansellering av elektiv kirurgi er varierte og kan deles i to hovedkategorier: a) sykehus-relaterte, og b) pasient-relaterte årsaker, avhengig av hvem som besluttet å kansellere inngrepet. Sykehus-relaterte årsaker er den hyppigste grunnen til kansellering og omfatter årsaker som utilgjengelighet av kirurgisk team, ufullstendig pre-operativ undersøkelse/behandling, mangel på kirurgisk/anestesi beredskap og mangel på operasjonsstuer på grunn av forlenget varighet av planlagte operasjoner. På den annen side så skyldes pasient-relaterte årsaker til kansellering ofte at pasienten ikke møter opp eller ikke ønsker å gjennomføre operasjonen.

Prosjektet så langt avdekket at mangelfull planlegging på grunn av mangel på informasjon er en viktig årsak til kanselleringer av elektive inngrep ved UNN. UNN har rapportert at mer enn 50% av alle avbestillinger er knyttet til mangelfull pre-operativ planlegging. Det er forventet at den pre-operative planprosessen kan bli bedre hvis tilstrekkelig pasientinformasjon blir samlet på et tidligere stadium, før pasienten er innlagt på sykehuset.

Prosjektet har som mål å flytte planleggingen av kirurgiske inngrep fra sykehuset hjem til pasienten. For å få dette til undersøkes om internett-baserte kommunikasjonsverktøy kan være egnet for å sikre en slik organisering av planleggingen. Hvis slike verktøy viser seg å være effektiv kan omorganiseringen bidra til å redusere antallet kansellerte operasjoner og på den måten oppnå bedre ressursutnyttelse.

Alle pasienter planlagt for elektive inngrep ved UNN planlegges inkludert i prosjektet. Pasientene skal utveksle informasjon med helsepersonell ved hjelp av det nye elektroniske kommunikasjonssystemet mens pasienten fortsatt er hjemme. Foreldre/foresatte har ofte utfordringer i forbindelse med kirurgiske inngrep hos barn. For å kunne forbedre helsetjenesten for disse sårbar gruppen skal en også undersøke barns og foreldres/foresattes erfaringer. Pasienter og helsepersonell vil bli intervjuet om erfaringene med systemet. Det skal hentes ut aggregerte rapporter fra elektronisk pasientjournal. Det antas at undersøkelsen kan komme til å omfatte 12000 pasienter.

I 2014 har prosjektet

- testet tre løsninger for elektronisk kommunikasjon med pasient, og valgt å gå videre med en av disse. Pga flere andre store IT-prosjekter i helseregionen har det imidlertid vært utfordrende å få på plass nødvendig integrasjon med andre IT-løsninger. Dette har medført at prosjektet er noe forsinket.
- etablert system for å overvåke kanselleringer av kirurgiske inngrep ved UNN.
- bidratt til en masteroppgave.
- Flere publikasjoner

### Deltagere:

Gunnar Hartvigsen (Prosjektleder, UIT, NTNU, UNN), Stein Roald Bolle (Prosjektleder, UNN), Conceicao Granja (Postdoktorstipendiat), Kari Dyb (Postdoktorstipendiat, UNN)

#### **4 forskningspublikasjoner i 2014**

Begna PE

Home-Based Health Monitoring for Pre-surgical Patients  
Tromsø: Masteroppgave. Institutt for informatikk (trykkeri:  
Tromsprodukt) Tromsø 2014 90 s.

Granja C, Dyb K, Bolle SR, Hartvigsen G

Reduced Elective Surgery Cancellations Through Patient  
Involvement In Pre-Operative Planning In Norway  
eTELEMED 2014, The Sixth International Conference on  
eHealth, Telemedicine, and Social Medicine. International  
Academy, Research and Industry Association (IARIA) 2014.  
s. 164-169

Granja C, Dyb K, Bolle SR, Hartvigsen G

Methodology for Care Processes Modelling: Bringing the  
Health Care Complexity into Health IT Development  
Scandinavian Conference on Health Informatics; August 22;  
2014; Grimstad; Norway. Linköping University Electronic  
Press 2014. s. 17-21

Granja C, Dyb K, Bolle SR, Hartvigsen G

Towards The Modelling of Health Care Processes'  
Complexity Within Health IT System Development  
Abstract at HelsIT 2014 (14-15. October, 2014, Trondheim,  
Norway)

# Long-Term Integrated Telerehabilitation of COPD Patients. A Multi-Center Randomized Controlled Trial

Prosjektansvarlig: **Paolo Zanaboni** (paolo.zanaboni@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

**The iTrain-study is a three-arm multi-center RCT on telerehabilitation for patients with COPD. The overall purpose is to demonstrate whether long-term telerehabilitation involving training at home, telemonitoring and self-management will prevent hospital readmissions, thus reducing healthcare costs, and improve patient's status and quality of life.**

## PURPOSE

The iTrain-study aims to compare long-term telerehabilitation of COPD patients consisting of exercise training at home, telemonitoring and self-management with standard care.

## HYPOTHESIS

Long-term telerehabilitation will prevent hospital readmissions, thus reducing healthcare costs, for patients with COPD and will improve patient's status and quality of life.

## PRIMARY OUTCOME

- combined number of COPD-related hospitalizations and ED admissions.

## SECONDARY OUTCOMES

- COPD-related hospitalizations;
- COPD-related ED presentations;
- cost-effectiveness;
- mortality;
- time free from first event;
- quality of life;
- anxiety and depression;
- self-efficacy;
- physical performance;
- level of physical activity;
- subjective impression of overall change;
- experiences in telerehabilitation.

## STUDY DESIGN

The iTrain-study is an international multi-center prospective RCT in which 120 COPD patients recruited from Norway, Denmark and Australia are

randomly assigned to 3 arms in a 1:1:1 ratio and participate for 2 years. Patients in the main intervention arm (GROUP A) are offered telerehabilitation. They are provided with a treadmill, a pulse oximeter, a tablet computer and a holder for the tablet computer. Patients in GROUP A have access to a website to access an individual training programme, to fill in a daily diary and a training diary, and to access historical data. They also use videoconferencing to communicate with physiotherapists. Patients in the second intervention arm (GROUP B) are offered a treadmill to perform unsupervised exercise training at home. Patients in the control arm (GROUP C) are offered standard care. All patients have visits at baseline, 6 months, 1 year and 2 years after recruitment. After each visit all patients are required to wear for 1 week after an activity monitor to measure physical activity.

## STUDY PROGRESS

The period January-September 2014 was used for the preparation of the RCT. Collaboration agreements were defined between the project manager and the project partners. Each project partners brought in the project clinical collaborators. The NST invited LHL-klinikkene Skibotn, UNN Tromsø, UNN Harstad, Finnmarkssykehuset Kirkenes and Nordlandssykehuset Bodø, Aalborg University invited Esbjerg Municipality and Sydvestjysk Hospital, La Trobe University invited Alfred Health. Project equipment was selected, tested and purchased in all the involved countries. The website used by patients in GROUP A was developed by the NST, tested and released in August 2014. Cisco Jabber accounts linked to the Norwegian Health Network were set up for all patients and project personnel. Tests were performed in all the involved countries. All tablets were set up identically in the three countries following a detailed technical installation manual released to all partners. Case report forms (CRFs) were prepared in collaboration with NTNU through WebCRF, a web-based system for randomization and data collection. A test version was developed and tested, and a final version was ready in August 2014. Applications to the Ethics Committees in Norway, Denmark and Australia were all sent and approved by April. The study protocol was submitted for registration to clinicaltrials.gov. Recruitment of patients started in October 2014. 22 patients are currently included and recruitment is expected to end by June 2015. PhD

student Hanne Hoaas participated to all the project activities, included recruitment and data collection.

**Deltagere:**

Paolo Zanaboni (Prosjektleder, UNN), Hanne Hoaas (Doktorgradsstipendiat), Audhild Hjalmarsen (Prosjektdeltaker, UIT), Richard Wootton (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Siri Skumlien (Prosjektdeltaker, GLITTRE)



## Long-Term Integrated Telerehabilitation of COPD Patients (delprosjekt)

Prosjektansvarlig: **Paolo Zanaboni** (paolo.zanaboni@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

**The iTrain-study is a three-arm multi-center RCT on telerehabilitation for patients with COPD. The overall purpose is to demonstrate whether long-term telerehabilitation involving training at home, telemonitoring and self-management will prevent hospital readmissions, thus reducing healthcare costs, and improve patient's status and quality of life.**

### PURPOSE

The iTrain-study aims to compare long-term telerehabilitation of COPD patients consisting of exercise training at home, telemonitoring and self-management with standard care.

### HYPOTHESIS

Long-term telerehabilitation will prevent hospital readmissions, thus reducing healthcare costs, for patients with COPD and will improve patient's status and quality of life.

### PRIMARY OUTCOME

- combined number of COPD-related hospitalizations and ED admissions.

### SECONDARY OUTCOMES

- COPD-related hospitalizations;
- COPD-related ED presentations;
- cost-effectiveness;
- mortality;
- time free from first event;
- quality of life;
- anxiety and depression;
- self-efficacy;
- physical performance;
- level of physical activity;
- subjective impression of overall change;
- experiences in telerehabilitation.

### STUDY DESIGN

The iTrain-study is an international multi-center prospective RCT in which 120 COPD patients recruited from Norway, Denmark and Australia are randomly assigned to 3 arms in a 1:1:1 ratio and participate for 2 years. Patients in the main intervention arm (GROUP A) are offered

telerehabilitation. They are provided with a treadmill, a pulse oximeter, a tablet computer and a holder for the tablet computer. Patients in GROUP A have access to a website to access an individual training programme, to fill in a daily diary and a training diary, and to access historical data. They also use videoconferencing to communicate with physiotherapists. Patients in the second intervention arm (GROUP B) are offered a treadmill to perform unsupervised exercise training at home. Patients in the control arm (GROUP C) are offered standard care. All patients have visits at baseline, 6 months, 1 year and 2 years after recruitment. After each visit all patients are required to wear for 1 week after an activity monitor to measure physical activity.

### STUDY PROGRESS

The period January-September 2014 was used for the preparation of the RCT. Collaboration agreements were defined between the project manager and the project partners. Each project partners brought in the project clinical collaborators. The NST invited LHL-klinikkene Skibotn, UNN Tromsø, UNN Harstad, Finnmarkssykehuset Kirkenes and Nordlandssykehuset Bodø, Aalborg University invited Esbjerg Municipality and Sydvestjysk Hospital, La Trobe University invited Alfred Health. Project equipment was selected, tested and purchased in all the involved countries. The website used by patients in GROUP A was developed by the NST, tested and released in August 2014. Cisco Jabber accounts linked to the Norwegian Health Network were set up for all patients and project personnel. Tests were performed in all the involved countries. All tablets were set up identically in the three countries following a detailed technical installation manual released to all partners. Case report forms (CRFs) were prepared in collaboration with NTNU through WebCRF, a web-based system for randomization and data collection. A test version was developed and tested, and a final version was ready in August 2014. Applications to the Ethics Committees in Norway, Denmark and Australia were all sent and approved by April. The study protocol was submitted for registration to clinicaltrials.gov. Recruitment of patients started in October 2014. 22 patients are currently included and recruitment is expected to end by June 2015. PhD student Hanne Hoaas participated to all the project activities, included recruitment and data collection.

### Deltagere:

Paolo Zanaboni (Prosjektleder, UNN), Hanne Hoaas (Doktorgradsstipendiat)

## Moving pre-surgical planning from the hospital to the patient at home through electronic collaboration - Postdoctoral fellowship 1 (eTeam-Surgery PostDoc #1)

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

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

**Prosjektet eTeam-Surgery har som mål å redusere antall kanselleringer av elektiv kirurgi ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Basert på observasjoner og intervjuer ved UNN er mangel på informasjon i løpet av pre-operative planleggingen blitt identifisert som den viktigste årsaken til elektiv kirurgi-avbestillinger.**

Kirurgiske avdelinger er svært kostnadsintensive samtidig som de representerer den største inntektskilden for de fleste sykehus. Likevel blir mellom 10-40% av planlagt kirurgi kansellert. I vestlige land blir opp til 20% av planlagte kirurgiske inngrep avlyst operasjonsdagen. Videre er det rapportert at 50% av disse kanselleringer kan unngås. Slike kanselleringer resulterer i økte kostnader, redusert produktivitet og effektivitet, økte ventelister samt har direkte innvirkning på pasienten. Betydelige ressurser anvendes til planlegging av drift av operasjonssalene. Til tross for all planlegging er avbestillingsfrekvensen av elektiv kirurgi høy. Slike avbestillinger kan ha betydelig ulempe for pasienter og pårørende. Det er også rapportert at pasienter kan oppleve psykisk stress og økonomiske vanskeligheter som følge av slike kanselleringer.

Årsakene til kansellering av elektiv kirurgi er varierte og kan deles i to hovedkategorier: a) sykehus-relaterte, og b) pasient-relaterte årsaker, avhengig av hvem som besluttet å kansellere inngrepet. Sykehus-relaterte årsaker er den hyppigste grunnen til kansellering og omfatter årsaker som utilgjengelighet av kirurgisk team, ufullstendig pre-operativ undersøkelse/behandling, mangel på kirurgisk/anestesi beredskap og mangel på operasjonsstuer på grunn av forlenget varighet av planlagte operasjoner. På den annen side så skyldes pasient-relaterte årsaker til kansellering ofte at pasienten ikke møter opp eller ikke ønsker å gjennomføre operasjonen.

Prosjektet så langt avdekket at mangelfull planlegging på grunn av mangel på informasjon er en viktig årsak til kanselleringer av elektive inngrep ved UNN. UNN har rapportert at mer enn 50% av alle avbestillinger er knyttet til mangelfull pre-operativ planlegging. Det er forventet at den pre-operative planprosessen kan bli bedre hvis tilstrekkelig pasientinformasjon blir

samlet på et tidligere stadium, før pasienten er innlagt på sykehuset.

Prosjektet har som mål å flytte planleggingen av kirurgiske inngrep fra sykehuset hjem til pasienten. For å få dette til undersøkes om internett-baserte kommunikasjonsverktøy kan være egnet for å sikre en slik organisering av planleggingen. Hvis slike verktøy viser seg å være effektivt kan omorganiseringen bidra til å redusere antallet kansellerte operasjoner og på den måten oppnå bedre ressursutnyttelse.

Alle pasienter planlagt for elektive inngrep ved UNN planlegges inkludert i prosjektet. Pasientene skal utveksle informasjon med helsepersonell ved hjelp av det nye elektroniske kommunikasjonssystemet mens pasienten fortsatt er hjemme. Foreldre/foresatte har ofte utfordringer i forbindelse med kirurgiske inngrep hos barn. For å kunne forbedre helsetjenesten for disse sårbare gruppene skal en også undersøke barns og foreldres/foresattes erfaringer. Pasienter og helsepersonell vil bli intervjuet om erfaringene med systemet. Det skal hentes ut aggregerte rapporter fra elektronisk pasientjournal. Det antas at undersøkelsen kan komme til å omfatte 12000 pasienter.

Arbeidet i 2014 omfattet deltakelse på flere konferanser samt skriving av flere vitenskapelig artikler (noen blir publisert i 2015). I løpet av året ble feltarbeid utført både med sykehusansatte og potensielle brukere: 1) Intervjuer med helsepersonell (leger, sykepleiere og sekretærer) knyttet til deres rolle i preoperativ planlegging, 2) Evaluering av to ulike tilnærminger til eTeam-kirurgi løsning, og 3) Brukertesting av grensesnittet til eTeam-løsningen.

### Deltagere:

Gunnar Hartvigsen (Prosjektleder, UIT, NTNU, UNN), Stein Roald Bolle (Prosjektleder, UNN), Kari Dyb (Postdoktorstipendiat, UNN)

#### **4 forskningspublikasjoner i 2014**

Granja C, Dyb K, Bolle SR, Hartvigsen G  
Methodology for Care Processes Modelling: Bringing the Health Care Complexity into Health IT Development  
Scandinavian Conference on Health Informatics; August 22; 2014; Grimstad; Norway. Linköping University Electronic Press 2014. s. 17-21

Granja C, Dyb K, Bolle SR, Hartvigsen G  
Reduced Elective Surgery Cancellations Through Patient Involvement In Pre-Operative Planning In Norway  
eTELEMED 2014, The Sixth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine. International Academy, Research and Industry Association (IARIA) 2014. s. 164-169

Granja C, Dyb K, Bolle SR, Hartvigsen G  
Towards The Modelling of Health Care Processes' Complexity Within Health IT System Development  
Abstract at HelsIT 2014 (14-15. October, 2014, Trondheim, Norway)

Dyb K, Andreassen HK  
Telemedisin: et maktperspektiv  
Tidsskrift for forskning i sykdom og samfund 2014 (21) s. 37-55

## Snow disease surveillance system

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

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

### **Prosjektet undersøker effektene av å dele informasjon om smittsomme sykdommer mellom pasienter, primærleger, smittevernleger, legevakt og mikrobiologiske laboratorier. Vi vil undersøke om antall konsultasjoner hos primærlegen og legevakt reduseres som følge av pasienters tilgang til epidemiologiske data og god selvhjelpsinformasjon.**

Snow disease surveillance system II prosjektet er en videreføring av et prosjekt som har mottatt støtte fra Helse Nords forskningsmidler fra 2007 til 2012. Snow systemet, som prosjektet har utviklet, er oppkalt etter den moderne epidemiologens far, Dr. John Snow. Snow systemet gjør statistisk informasjon om forekomst av smittsomme sykdommer tilgjengelig for pasienter, primærleger, sykehusleger, laboratorier og andre helseinstitusjoner ved å sammenstille og visualiserer data fra primærhelsetjenesten og mikrobiologilaboratorier. Snow systemet er tilgjengelig i helsenettet på adressen <http://snow.nhn.no> og på Internett på adressene <http://snow.telemed.no>.

I dette prosjektet benyttes de epidemiologiske dataene sammen med en søkemotor som kobler symptomer til mulige sykdommer som kan være årsak til symptomene. Søkemotoren benyttes til å gi befolkningen kvalitetsikret selvhjelpsinformasjon via informasjonstjenesten på [www.erdustryk.no](http://www.erdustryk.no). Den epidemiologiske informasjonen bidrar til å gi befolkningen informasjon om hvilke årsaker til symptomene som er de mest sannsynlige, noe vanlige søkemotorer på Internett ikke kan gi.

Personer som registrerer sine symptomer ved hjelp [www.erdustryk.no](http://www.erdustryk.no) kan nå dele sine symptomer og sykehistorie med sin fastlege. Dette hjelper primærlegen med å dokumentere symptomene. Vi har også testet videreføring av denne informasjonen til laboratorielegene, via DIPS sin løsning for elektronisk rekvirering. Via løsningen på [www.erdustryk.no](http://www.erdustryk.no) kan fastlegen også sette en diagnose som pasienten kan finne selvhjelpsinformasjon om og på denne måten hjelpe pasienten med tilgang til god og kvalitetssikret informasjon om sin tilstand. Vi har i 2014 kartlagt og evaluert web sider for selvhjelpsinformasjon som gjøres tilgjengelig av løsningen.

Via websidene på [www.erdustryk.no](http://www.erdustryk.no) vil vi rekruttere personer til vår studie om effekter av søkemotoren og tilgang til god selvhjelpsinformasjon. 2 Telemedisin

Master studenter har i 2014 utviklet prototypeløsinger for web basert videokonferanse mellom pasient og fastlege. Disse vil i fremtiden integreres med [erdustryk.no](http://erdustryk.no) slik at vi i fremtiden øker mulighetene for samhandling mellom pasient og helsetjenesten via internet. For å kunne analysere effektene er vi avhengig av et samarbeid med legevakter og fastleger, og vi oppfordrer disse til å kontakte oss om deltagelse i prosjektet.

I 2014 fikk vi begge mikrobiologilaboratoriene i Nord Norge med i Snow systemet. Vi har også fått en avtale med mikrobiologilaboratoriene som dekker Helse Midt og kan derfor dekke en befolkning på rundt 1,2 millioner med Snow systemet når disse laboratoriene også blir inkludert i Snow systemet. Vi har også fått klarsignal fra personvernombudet ved UNN til å starte opp begrenset pilotdrift av løsningen på [www.erdustryk.no](http://www.erdustryk.no). Prosjektet har blitt forsinket på grunn av bemaningssituasjonen i prosjektet. Denne ble bedret mot slutten av 2014 og prosjektet har nå raskere fremdrift.

Prosjektet ledes av NST og er et samarbeid mellom UNN, Helse Nord IKT, Mediata AS, Tromsø Telemedicine Laboratory (TTL), Mikrobiologilaboratoriet på UNN, Mikrobiologilaboratoriet ved Nordlandssykehuset, Mikrobiologilaboratoriet ved St. Olavs Hospital og Universitetet i Tromsø. Prosjektet er/har vært finansiert av Helse Nords forskningsmidler, Tromsø Telemedicine Laboratory (Norges forskningsråds finansiering til SFI senter) og våre samarbeidspartnere.

#### **Deltagere:**

Johan Gustav Bellika (Prosjektleder, UNN, NTNU, UIT), Rune Hetta (Prosjektdeltaker)

# Archetype-Based Modeling of Symptom Based Decision Support Systems

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

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

**This project generate knowledge on self help tools to empower health consumers to make informed decisions and to promote more efficient use of health care services. The project introduces clinical data collection from patients that promotes high completeness and reduced ambiguity, which also enables processing by machines.**

Decision support systems are tools that are used to support complex and difficult decision making. This project aims to validate and extend a decision support system called the Disease Query Engine (DQE). DQE basically match symptoms to likely diseases. We also explore archetype based modeling of symptoms for the DQE system to enable collection of high quality and structured data from patients and semantic interoperability between patient reported information and electronic health records (EHR) systems used in the health service.

We have designed a pilot study to measure the accuracy of the DQE in suggesting the right disease agents for the patient symptoms. The study uses unidentifiable patient symptoms, the corresponding clinician diagnoses and the lab result of each study participant. This research proposal is dependent of availability of the Snow system and the disease statistics provided by he Snow system. We have completed the data acquisition tool that we assume will generate data for benchmarking and validation of the DQE and new decision support algorithms in 2015.

In 2014 we organized an international workshop: Arctic Conference on Dual-Model based Clinical Decision Support and Knowledge Management, gathering national and international experts on archetype based systems and clinical decision support in Tromsø. The project has used the acquired national and international network in modelling the symptom archetype, which is the core clinical information model (archetype) used in the project.

The project have also hosted two international visiting researchers and generated broad national and international collaboration on the research topic.

The project has published one international conference paper, one international workshop publication. The project already have several

international conference papers and posters accepted that will be published in 2015.

## Deltagere:

Johan Gustav Bellika (Prosjektleder), Luis Marco Ruiz (Doktorgradsstipendiat), David Moner (Prosjektdeltaker), Einar Fosse (Prosjektdeltaker, UIT), Fabian Borut (Prosjektdeltaker), Gro Berntsen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Gunnar Skov Simonsen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Hallvard Lærum (Prosjektdeltaker, NTNU), Heather Leslie (Prosjektdeltaker), Ian McNicoll (Prosjektdeltaker), Jose Alberto Maldonado (Prosjektdeltaker), Nils Kolstrup (Prosjektdeltaker, UIT), Randi Karlsen (Prosjektdeltaker, NTNU, UIT), Silje Ljosland Bakke (Prosjektdeltaker), Tore Jarl Gutteberg (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Vicente Traver Salcedo (Prosjektdeltaker)

## 1 forskningspublikasjon i 2014

Marco Ruiz, Luis; Maldonado, Jose Alaberto; Traver, Vicente; Karlsen, Randi; Bellika, Johan Gustav  
Meta-architecture for the interoperability and knowledge management of archetype-based clinical decision support systems  
IEEE conference proceedings 2014 ISBN 978-1-4799-2131-7.s 517 - 521.

## eRehabilitation

Prosjektansvarlig: **Silje C Wangberg** (siljecw@gmail.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

Hovedmålet med prosjektet var å tilby en effektiv Internet- og mobiltelefonbasert støtte til opprettholdelse av fysisk aktivitet hos hjerte-kar pasienter etter et rehabiliteringsopphold. For å få laget et godt støtteprogram som både var effektivt i forhold til å støtte livsstilsendring og meningsfullt å bruke ble innspill fra brukerne kombinert med et sterkt teoretisk rammeverk (modeller for helseatferd). En fokusgruppe på elleve pasienter ble intervjuet om behov, tanker og ideer om fysisk aktivitet etter rehabiliteringsoppholdet og om hvordan teknologien kunne hjelpe dem. Pasienter fra Skibotn Rehabiliteringssenter ble tilfeldig fordelt i to grupper – én som fikk individuell skreddersydd oppfølging og én som fikk en generisk versjon av programmet (kontrollgruppe). Mengde av fysisk aktivitet ble målt ved hjelp av spørreskjema etter hhv én måned og tre måneder. I tillegg ble mestringsforventning, endringsstadium, sosial støtte, angst og depresjon målt. Resultatet viste at gruppen med skreddersydd oppfølging i gjennomsnitt gikk signifikant mer enn de i kontrollgruppen tre måneder etter rehabiliteringsoppholdet. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller for de andre variablene.

Internett- og mobiltelefonbaserte intervensjoner kan brukes for å støtte tradisjonell rehabilitering. Kanskje kan de også brukes som et selvstendig rehabiliteringstilbud for de som står på venteliste eller ikke får et tradisjonelt rehabiliteringstilbud, dette blir neste skritt å finne ut av.

### Deltagere:

Konstantinos Antypas (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN)

#### 1 doktorgrad er avlagt i 2014

Konstantinos Antypas  
Design and effectiveness of a tailored Internet- and m- based int to supp maint of phys act aft cardiac rehab  
Disputert: Mai 2014  
Hovedveileder: Silje Camilla Wangberg

#### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Antypas Konstantinos, Wangberg Silje C  
Combining users' needs with health behavior models in designing an internet- and mobile-based intervention for physical activity in cardiac rehabilitation.  
JMIR Res Protoc 2014;3(1):e4. Epub 2014 jan 10  
PMID: 24413185

Antypas Konstantinos, Wangberg Silje C  
An Internet- and mobile-based tailored intervention to enhance maintenance of physical activity after cardiac rehabilitation: short-term results of a randomized controlled trial.  
J Med Internet Res 2014;16(3):e77. Epub 2014 mar 11  
PMID: 24618349

## Where is it and how do we get there: Patients and carers and recovery after surgery.

Prosjektansvarlig: **Kristoffer Lassen** (lassen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

Prosjektet resulterte i to artikkler, begge ble publisert våren 2014 i fagfelleverderte, indekserte tidsskrift. Prosjektet ble til gjennom et multinasjonalt samarbeid innenfor forskning på rekonvalesens etter kirurgi. Dette samarbeidet er pågående og vil resultere i nye prosjekter og ideer. Resultatene er formidlet på en internasjonal rekonvalesensforskning konferanse i Valencia og på høstmøtet til Norsk kirurgisk forening. Resultatene er også formidlet i avisen Dagens Medisin.

Resultatene i prosjektet viste at det slående enighet blandt fagpersoner og pasienter internasjonalt om hvilke elementer og målsetninger som er viktigst for å oppnå rask rekonvalesens etter kirurgi. Dette kan føre til økt fokus på disse elementene/målsetningene og således føre til forbedret pasientbehandling.

### Deltagere:

Arthur Revhaug (Forskningsgrupeleder, UNN, UIT), Eirik Kjus Aahlin (Doktorgradsstipendiat, UIT)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Aahlin Eirik K, von Meyenfeldt Maarten, Dejong Cornelius Hc, Ljungqvist Olle, Fearon Kenneth C, Lobo Dileep N, Demartines Nicolas, Revhaug Arthur, Wigmore Stephen J, Lassen Kristoffer

Functional recovery is considered the most important target: a survey of dedicated professionals.

Perioper Med (Lond) 2014;3():5. Epub 2014 jul 30

PMID: 25089195

### 1 forskningspublikasjon i 2014

Hughes M, Coolson MM, Aahlin EK, Harrison EM, McNally SJ, Dejong CH, Lassen K, Wigmore SJ

Attitudes of patients and care providers to enhanced recovery after surgery programs after major abdominal surgery.

J Surg Res. 2015 Jan;193(1):102-10. doi: 10.1016/j.jss.2014.06.032. Epub 2014 Jun 23.

# Modelling VC cooperation: conditions, mechanisms and outcome – a multi methodological study

Prosjektansvarlig: **Trine Strand Bergmo** (trine.bergmo@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

**Som et ledd i arbeidet med å nå målene i samhandlingsreformen og å redusere kostnadene i spesialisthelsetjenesten har UNN bestemt å øke bruken av videokonferanse i oppfølging og behandling av pasienter. Dette prosjektet ser på hvordan klinisk bruk av VK er integrert i behandlingkjeden og hva dette betyr for kvalitet, effektivitet og kostnader.**

Så langt i prosjektet har vi samlet inn data, gjort foreløpige analyser og laget modeller for videokonferansebruk.

Den organisatoriske delen av prosjektet har publisert en artikkel som presenterte teoretiske modeller for samhandling med videokonferanse (VK), med bruk av empiri fra Helse Nord. Det er videre gjennomført datainnsamling og analyser and videokonferansetjenesten i ortopedi mellom Universitetssykehuset Nord Norge HF (UNN) og Distriktsmedisinsk Senter for Nord Troms, Sonjatun. Tjenesten ble etablert av en ortoped som også tar doktorgrad på medisinske effekter, økonomi og pasient tilfredshet. Møtereferat, mailer, presentasjoner og artikler om videokonferanse i ortopedisk praksis, spesielt på UNN ble studert. Det er også gjort observasjoner og intervjuer med ortoped på UNN og sykepleiere på Sonjatun. Analysene så på de samlede betingelsene for at tjenesten ble etablert og endringene som lå til grunn for en utvidelse til nye pasientgrupper og videreføring etter at datainnsamlingen for PhD prosjektet var avsluttet. Analysen fokuserer på de samlede betingelsene (assemblages) for de tre utviklingsfasene, og reflekterer over framtids-scenarier i lys av disse. En kombinasjon av erfaring for at tjenesten var god for pasientene, teknologi, mulighet for utvidelse av egen institusjons tjenestetilbud og økonomisk/organisatoriske, delvis kreative tilpasninger, kan forklare (motivasjonen for) at tjenesten ble utvidet og videreført. Resultatene skal presenteres på en internasjonal konferanse i 2015. Det skal gjennomføres avsluttende datainnsamling for analyse av samarbeid i klinisk virksomhet med VK i 2015.

Denne økonomiske delen av prosjektet ser på hvordan man kan bruke data fra litteraturen kombinert med lokal kostnadsdata for å analysere kostnader og gevinster ved å bruke klinisk videokonferanse på

UNN. I 2014 har fokus vært på datainnsamling og modellbygging. Foreløpige resultater viser at videokonferanse ser ut til å være nyttig for 70% av pasientene (i gjennomsnitt). Dette tallet varierer i forhold til hvilke medisinske fagområde som benytter videokonferanse. Antall pasienter som blir henvist til en oppfølgingskonsultasjon er også større for pasienter som ses over videokonferanse sammenlignet med en ansikt til ansikt konsultasjoner. Modellene som nå er under utarbeidelse bygger på hypotetiske forsøk med to og tre armer (tre armer dersom ambulerende til lokale helsesenter inkluderes). Modellene vil bruke enkel beslutningstreverkøy for å analysere bruk, kostnader, gevinster og terskelverdier for gitte videokonferansescenarier. Resultatene vil bli oppsumert i en artikkel og presentert på konferanser i 2015.

## Deltagere:

Trine Strand Bergmo (Prosjektleder, UNN), Anne G. Ekeland (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

## 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Bergmo Trine S  
Using QALYs in telehealth evaluations: a systematic review of methodology and transparency.  
BMC Health Serv Res 2014;14():332. Epub 2014 aug 3  
PMID: 25086443

## 2 forskningspublikasjoner i 2014

Bergmo, Trine S  
Economic Impact of Remote Specialist Consultations Using Videoconferencing: an Economic Model Based on Data From Randomised  
eTELEMED 2014, The Sixth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine. International Academy, Research and Industry Association (IARIA). ISBN: 978-1-61208-327-8. 2014; p 285-291.

Ekeland, Anne G  
Assembling Goal Attainment and Collaboration - Videoconference in Clinical Practice  
eTELEMED 2014, The Sixth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine. International Academy, Research and Industry Association (IARIA). ISBN: 978-1-61208-327-8. 2014; p 302-307



## Moving pre-surgical planning from the hospital to the patient at home through electronic collaboration, Postdoctoral fellowship 2 (eTeam-Surgery PostDoc #2)

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

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

**Prosjektet eTeam-Surgery har som mål å redusere antall kanselleringer av elektiv kirurgi ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Basert på observasjoner og intervjuer ved UNN er mangel på informasjon i løpet av pre-operative planleggingen blitt identifisert som den viktigste årsaken til elektiv kirurgi-avbestillinger.**

Kirurgiske avdelinger er svært kostnadsintensive samtidig som de representerer den største inntektskilden for de fleste sykehus. Likevel blir mellom 10-40% av planlagt kirurgi kansellert. I vestlige land blir opp til 20% av planlagte kirurgiske inngrep avlyst operasjonsdagen. Videre er det rapportert at 50% av disse kanselleringer kan unngås. Slike kanselleringer resulterer i økte kostnader, redusert produktivitet og effektivitet, økte ventelister samt har direkte innvirkning på pasienten. Betydelige ressurser anvendes til planlegging av drift av operasjonssalene. Til tross for all planlegging er avbestillingsfrekvensen av elektiv kirurgi høy. Slike avbestillinger kan ha betydelig ulempe for pasienter og pårørende. Det er også rapportert at pasienter kan oppleve psykisk stress og økonomiske vanskeligheter som følge av slike kanselleringer.

Årsakene til kansellering av elektiv kirurgi er varierte og kan deles i to hovedkategorier: a) sykehus-relaterte, og b) pasient-relaterte årsaker, avhengig av hvem som besluttet å kansellere inngrepet. Sykehus-relaterte årsaker er den hyppigste grunnen til kansellering og omfatter årsaker som utilgjengelighet av kirurgisk team, ufullstendig pre-operativ undersøkelse/behandling, mangel på kirurgisk/anestesi beredskap og mangel på operasjonsstuer på grunn av forlenget varighet av planlagte operasjoner. På den annen side så skyldes pasient-relaterte årsaker til kansellering ofte at pasienten ikke møter opp eller ikke ønsker å gjennomføre operasjonen.

Prosjektet så langt avdekket at mangelfull planlegging på grunn av mangel på informasjon er en viktig årsak til kanselleringer av elektive inngrep ved UNN. UNN har rapportert at mer enn 50% av alle avbestillinger er knyttet til mangelfull pre-operativ planlegging. Det er forventet at den pre-operative planprosessen kan bli bedre hvis tilstrekkelig pasientinformasjon blir

samlet på et tidligere stadium, før pasienten er innlagt på sykehuset.

Prosjektet har som mål å flytte planleggingen av kirurgiske inngrep fra sykehuset hjem til pasienten. For å få dette til undersøkes om internett-baserte kommunikasjonsverktøy kan være egnet for å sikre en slik organisering av planleggingen. Hvis slike verktøy viser seg å være effektivt kan omorganiseringen bidra til å redusere antallet kansellerte operasjoner og på den måten oppnå bedre ressursutnyttelse.

Alle pasienter planlagt for elektive inngrep ved UNN planlegges inkludert i prosjektet. Pasientene skal utveksle informasjon med helsepersonell ved hjelp av det nye elektroniske kommunikasjonssystemet mens pasienten fortsatt er hjemme. Foreldre/foresatte har ofte utfordringer i forbindelse med kirurgiske inngrep hos barn. For å kunne forbedre helsetjenesten for disse sårbare gruppene skal en også undersøke barns og foreldres/foresattes erfaringer. Pasienter og helsepersonell vil bli intervjuet om erfaringene med systemet. Det skal hentes ut aggregerte rapporter fra elektronisk pasientjournal. Det antas at undersøkelsen kan komme til å omfatte 12000 pasienter.

Arbeidet i 2014 omfattet deltakelse på flere konferanser samt skriving av flere vitenskapelig artikler (noen blir publisert i 2015). I løpet av året ble feltarbeid utført både med sykehusansatte og potensielle brukere: 1) Intervjuer med helsepersonell (leger, sykepleiere og sekretærer) knyttet til deres rolle i preoperativ planlegging, 2) Evaluering av to ulike tilnærminger til eTeam-kirurgi løsning, og 3) Brukertesting av grensesnittet til eTeam-løsningen.

### Deltagere:

Gunnar Hartvigsen (Prosjektleder, UIT, NTNU, UNN), Stein Roald Bolle (Prosjektleder, UNN), Conceicao Granja (Postdoktorstipendiat)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Granja C, Almada-Lobo B, Janela F, Seabra J, Mendes A  
An optimization based on simulation approach to the patient admission scheduling problem using a linear programming algorithm.  
J Biomed Inform 2014 Dec;52(4):427-37. Epub 2014 sep 3  
PMID: 25194680

### **3 forskningspublikasjoner i 2014**

Granja C, Dyb K, Bolle SR, Hartvigsen G  
Methodology for Care Processes Modelling: Bringing the Health Care Complexity into Health IT Development  
Scandinavian Conference on Health Informatics; August 22; 2014; Grimstad; Norway. Linköping University Electronic Press 2014. s. 17-21

Granja C, Dyb K, Bolle SR, Hartvigsen G  
Reduced Elective Surgery Cancellations Through Patient Involvement In Pre-Operative Planning In Norway  
eTELEMED 2014, The Sixth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine. International Academy, Research and Industry Association (IARIA) 2014. s. 164-169

Granja C, Dyb K, Bolle SR, Hartvigsen G  
Towards The Modelling of Health Care Processes' Complexity Within Health IT System Development  
Abstract at HelsIT 2014 (14-15. October, 2014, Trondheim, Norway)

# I skjæringspunktet mellom lindring og helbredelse – utredning og behandling av Ikke-småcellet lungecancer stadium III.

Prosjektansvarlig: **Ulf Aasebø** (ulf.aasebo@unn.no), Helgelandssykehuset HF

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

Hans Henrik Strøm disputerte på dette prosjektet 10.12.14

Prosjektet har medført et paradigmeskifte i behandlingen av pasienter med lokalavansert ikke småcellet lungekreft, med dårlige prognostiske tegn, og bidratt til forskningskompetanse ved lokalsykehus

Studien har ført til et paradigmeskifte for behandlingen av pasienter med ISCLC og dårligere prognostiske tegn, som har medført mer aggressiv behandling

## Deltagere:

Ulf Aasebø (Prosjektleder, UIT), Hans Henrik Strøm (Doktorgradsstipendiat, UIT, HELSEHELG)

## 1 doktorgrad er avlagt i 2014

Hans Henrik Strøm  
The Conrad Study  
Disputert: Desember 2014  
Hovedveileder: Ulf Aasebø

## 2 forskningspublikasjoner i 2014

HH Strøm, RM Bremnes, SH Sundstrøm, N Helbekkmo, Ø Fløtten, U Aasebø  
Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits  
British Journal of Cancer (2013) 109, 1467-1475

HH Strøm, RM Bremnes, SH Sundstrøm, N Helbekkmo, U Aasebø  
Poor prognosis patients with inoperable locally advanced NSCLC and large tumors benefit from palliative chemoradiotherapy  
J Thorac Oncol 2014;9: 825-833

## Tailoring Diabetes Type 2 Self-Management

Prosjektansvarlig: **Eirik Årsand** (eirik.arsand@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**Diseases such as Type 2 diabetes forms an increasingly larger part of the burden for the health care sector. Samhandlingsreformen is promoting disease prevention, earlier treatment and more tailored patient support, and Helse Nord is emphasizing the needed efforts to strengthen the services to people with diabetes in their action plan for diabetes.**

Eirik Årsand (Prosjektleder, UNN, UIT), Alain Giordanengo (Prosjektdeltaker), Daniel Hallgren (Prosjektdeltaker), Ida Rystad (Prosjektdeltaker), Silje Camilla Wangberg (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

A tailored intervention is one that is adapted to the characteristics of the individual, typically based on responses to interviews and questionnaires. Tailored health messages are in general perceived as more interesting and personally relevant, liked better, read more thoroughly, discussed more, and remembered better compared to non-tailored educational material. Tailoring relies on three main methods: personalization, adaptation, and feedback. Personalization involves referring to the recipient in the text on the basis of details such as first name, age, gender, and hometown. Adaptation concerns the content of the text itself, which can be tailored according to a variety of theories. And feedback is a widely used feature in which the recipient is informed about scores on a scale, and how to interpret the results. We aim to combine these features in the system we currently are designing, something often referred to as more complex tailoring.

The first year of this project has been used to recruit and gather data about how the target group, i.e. a sub-group of people with Type 2 diabetes, want to use a self-management system. They have been interviewed about their perspectives on a tailored support tool in form of a mobile phone-based patient diary and services around it. The information has been transcribed and documented. Initial feedback from this patient-interaction has been used to prototype basic tailoring functionalities as additions to the Diabetes Diary (Diabetesdagboka), and these functionalities are currently under development and test. The results from the feedback from the patient sub-group and key medical personnel will in 2015 inform and be used to build the test-ready prototype and the trial will start later in 2015. No publications directly related to the project have been made in 2014, due to the early phase nature of the project, but related publications can be found on the project manager's home page: [www.telemed.no/arsand](http://www.telemed.no/arsand).

**Deltagere:**

## Collaboration in Surgical Training (CoaST): Videoconferencing as a Tool for Knowledge Sharing

Prosjektansvarlig: **Line Lundvoll Warth** (line.lundvoll.warth@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

Line Lundvoll Warth (Prosjektleder)

**Dette forskningsprosjektet fokuserer på samarbeid i kirurgisk opplæring, der bruk av videokonferanse (VK) benyttes som et verktøy for kunnskapsdeling og for å redusere den geografiske avstanden mellom kirurger.**

Store deler av den kirurgiske opplæringen foregår som læring i arbeidspraksis. Kirurger under utdanning trenes stegvis på prosedyrer i operasjonssalen, under veiledning av en spesialist. Dette krever regelmessig tilgang på spesialister som kan være en mentor og guide kandidatene under utdanning/ de kirurgiske inngrepene.

Svært mange sykehus har ikke den nødvendige ekspertkompetansen for å foreta veiledning i operasjonssalen. For at kandidatene og/ eller mentorene skal slippe å reise, og være fraværende fra det sitt daglige arbeid ved sykehuset, gir bruk av VK tilgang til kunnskap på tross av geografisk avstand. Ved Universitetssykehuset Nord- Norge (UNN) har man tatt i bruk VK slik at mentor kan veilede kandidater under kirurgutdanningen. Kandidatene ved UNN, som utfører kikkhullskirurgi, har tilgang til mentor ved bruk av VK i operasjonssalen. Mentoren som ikke er tilstede i operasjonssalen følger kandidatens inngrep og veileder kandidatene gjennom prosedyren. Et slikt samarbeid fremhever også viktigheten av de ikke-tekniske ferdighetene hos kirurgene. Det kirurgiske håndverket består både av den kirurgiske teknikken og av evnen til beslutningstaking og kommunikasjon i teamet.

Dette studiet (CoaST) skal utforske organiseringen av dagens kirurgutdanning og hvordan bruk av VK kan forbedre den kirurgiske utdanningen. Når VK benyttes skal det forskes på hvordan kunnskap deles og konstrueres for å trene og fullføre kirurgiske prosedyrer lokalt, og betydningen av samarbeidet og kommunikasjon mellom mentorer og kandidater.

Studiet er eksplorerende, og både videoobservasjoner av interaksjon mellom kirurger og intervjuer vil bli gjennomført.

Prosjektet ble innvilget 3 års finansiering fra juni 2014. På grunn av svangerskapspermisjon ble prosjektoppstart forskjøvet til 2015.

Prosjektperiode: mars 2015- mars 2018.

**Deltagere:**

## Data Driven Decision Support for Clinical Information Systems

Prosjektansvarlig: **Stein Olav Skrøvseth** (stein.olav.skrovseth@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

### **Prosjektet skal bruke data generert under pasientbehandling for å forbedre behandlingen og berede grunnen for beslutningsstøtte basert på komplekse og ustrukturerte data.**

Ved sykehus genereres rutinemessig store mengder data som del av pasientbehandlingen, særlig registrert i den elektroniske pasientjournalen. Mye av disse dataene er ustrukturerte og komplekse å analysere som en del av automatisert beslutningsstøtte. Prosjektet skal systematisere og bruke denne informasjonskilden for ny innsikt i pasientbehandlingen og gi beslutningsstøtte i utøvelsen av klinisk praksis. Særlig vil fokus være på å bruke ustrukturerte data i journalen for å predikere og forhindre uønskede hendelser som reinnleggelser. Ustrukturert innhold, særlig i form a fritekst gir særlige utfordringer for analyse. Ved bruk av enkle modeller som f.eks. "Bag of words", som vi har nyttet tidligere, vil mye kontekstuell informasjon gå tapt. Derfor er det et behov for å utnytte teknikker innen "Natural Language Processing" (NLP) for å bedre presisjonen.

Prosjektet arbeider tett med Gastrokirurgisk avdeling ved UNN for å sikre klinisk relevans og nytte. Her er det også store muligheter til å bruke datakildene til å personliggjøre behandling og forhindre store og alvorlige komplikasjoner. Vi har tidligere sett på prediksjon av anastomoselekkasje som er en kritisk komplikasjon basert på fritekst og funnet at det er mulig å finne egenskaper i teksten som knyttes til reoperasjon. Dette arbeidet og andre relevante kliniske problemstillinger vil vi jobbe videre med.

Prosjektet hadde oppstart sommeren 2014, men hadde mindre aktivitet enn forventet ettersom den tilhørende postdoktorstillingen (prosjekt HST1187-14) ikke ble besatt før Januar 2015.

Aktiviteten i prosjektet har vært videreføring av tidligere, relatert aktivitet og har derfor allerede resultert i flere publikasjoner og konferansebidrag.

#### **Deltagere:**

Stein Olav Skrøvseth (Prosjektleder, UNN, NTNU), Fred Godtliebsen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Knut Magne Augestad (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Robert Jenssen (Prosjektdeltaker, UIT), Rolv-Ole Lindsetmo (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Skrøvseth Stein Olav, Augestad Knut Magne, Ebadollahi Shahram

Data-driven approach for assessing utility of medical tests using electronic medical records.

J Biomed Inform 2014 Dec 4. Epub 2014 des 4

PMID: 25481626

Soguero-Ruiz Cristina, Hindberg Kristian, Rojo-Alvarez Jose, Skrovseth Stein Olav, Godtliebsen Fred, Mortensen Kim, Revhaug Arthur, Lindsetmo Rolv-Ole, Augestad Knut Magne, Jenssen Robert

Support Vector Feature Selection for Early Detection of Anastomosis Leakage from Bag-of-Words in Electronic Health Records.

IEEE J Biomed Health Inform 2014 Oct 8. Epub 2014 okt 8

PMID: 25312965

### **1 forskningspublikasjon i 2014**

Skrøvseth SO, Perer A, Delaney CP, Revhaug A, Lindsetmo R, Augestad KM

Detecting Novel Associations for Surgical Hospital Readmissions in Large Datasets by Interactive Visual Analytics

Visual Analytics in Healthcare, 2014

## Scaling the effects of Lean through generative Electronic Patient Records (genEPR)

Prosjektansvarlig: **Gunnar Ellingsen** (gunnar.ellingsen@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**In this project we will develop knowledge on how to apply generative EPR systems for scaling the effects of Lean projects. As a part of this, we will also develop strategies for exploiting a generative EPR system for designing standardized patient pathways across institutional boundaries.**

Several attempts to reorganize health service provision have been based on concern about rising healthcare expenditures and a wish to improve quality and efficiency. In this regard, one promising management approach is Lean, a quality improvement philosophy. Unfortunately many Lean projects in healthcare have not achieved their potential due to a lack of support from the Electronic Patient Record (EPR). A new type of EPR capability is therefore needed. Using theories from the information systems field on generative technologies and information infrastructures, we study how these healthcare reforms demand a completely new type of EPR in order to work seamlessly together. Empirically, we focus on the extremely important FIKS project in the Northern Norway Regional Health Authority. The project is on the threshold of implementing a newly designed EPR technology (DIPS Arena) in the 11 hospitals in the northern healthcare region.

While the expected high degree of user-led customization of DIPS Arena apparently fits in well with a Lean approach, crucial questions arise on how to integrate generative EPR systems and Lean initiatives, how to scale Lean and how to exploit a generative EPR for standardizing patient pathways. And finally, how to organise technical and functional governance around these issues that cuts across institutional and professional boundaries.

Currently we are approaching these questions through a qualitative longitudinal study and we are collecting data from key actors in FIKS, Lean projects and clinical departments.

### **Deltagere:**

Gro-Hilde Ulriksen (Doktorgradsstipendiat)

## Study on STDs prevention

Prosjektansvarlig: **Artur Serrano** (artur.serrano@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**Chlamydia is the most common reportable sexually transmitted disease (STD) in Norway. To assess the impact of the game-based appointment system on both, clinical settings and use of the educational web app, an A/B testing methodology is used. Users from Tromsø will be randomized to one of the two versions web app [www.sjekkdeg.no](http://www.sjekkdeg.no).**

Background: Chlamydia is the most common reportable sexually transmitted disease (STD) in Norway, and its incidence in the two northernmost counties has been nearly twice the Norwegian average. Last publically available rates showed that 85,6% of new diagnosed cases are on people under 29 years old.

The information and communication technologies are among the most powerful influences in the lives of young people and, can potentially represent a way to educate on sexual health, and encourage them to be tested for STDs if those websites include an easy and anonymous system for obtaining appointments with the clinic.

Methods: To assess the impact of the game-based appointment system on both, clinical settings and use of the educational web app, an A/B testing methodology is used. Users from the city of Tromsø will be randomized to one of the two versions of the gamified web app on sexual health [www.sjekkdeg.no](http://www.sjekkdeg.no). Group A consisting on educative content; and Group B consist on the same educative content, and a game-based appointment functionality with an automatic prioritization system. After one year of the trial, we will analyze if the game-based appointment system can increase the number of consultancies at the venereology unit; and if the health professionals can get a benefit from it.

Discussion: This study will examine if to facilitate the access to health services for youth through the use of a game-based appointment system integrated in a gamified web app on sexual health education including social media, can have an impact on clinical setting services.

Trial registration: The trial is registered at [clinicaltrials.org](http://clinicaltrials.org), under the identifier NCT:02128620

### Deltagere:

Jose Artur F S Vale Serrano (Prosjektleder, UIT, UNN), Elia Dolores Gabarron Hortal (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Luis Fernandez luque (Prosjektdeltaker, NORUT), Richard Wootton (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Rolf Wynn (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Thomas Roger Griesbeck Schopf (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Gabarron Elia, Serrano J Artur, Wynn Rolf, Lau Annie Y S  
Tweet content related to sexually transmitted diseases: no joking matter.

J Med Internet Res 2014;16(10):e228. Epub 2014 okt 6  
PMID: 25289463

- Inngår i doktorgradsavhandlingen



## Bruk av kommunikasjonshjelpemidler ved Kreftpoliklinikken

Prosjektansvarlig: **Tone Nordøy** (tone.nordoy@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

### I denne studien ønsker vi å teste ut to kommunikasjonshjelpemidler på nyhenviste pasienter som kommer til konsultasjon ved Kreftpoliklinikken.

Det første kommunikasjonshjelpemidlet; "Question prompt list" (QPL) er en liste med forslag til spørsmål som kreftpasienter kan ønske svar på ved konsultasjon. QPL finnes i flere varianter og vi har tatt utgangspunkt i en versjon som er utviklet ved Universitetet i Sydney. Studier viser at pasienter som mottar QPL i forkant av konsultasjon i større grad stiller spørsmål under konsultasjon, spesielt om prognose (1). Det andre kommunikasjonshjelpemidlet er lydopptak av konsultasjon, som tilbys pasient i etterkant av timen. Lydopptak av konsultasjonen blir godt mottatt blant pasienter i internasjonale studier og mange pasienter som mottar lydopptak angir å ha blitt bedre informert under konsultasjon(2).

Vi ønsker å teste ut kombinasjonen av QPL og lydopptak i en RCT. Endepunktene vi ønsker å se på er antall spørsmål pasienten stiller til sin lege, i hvor stor grad pasienter deltar i avgjørelser som angår egen behandling og om disse kommunikasjonshjelpemidlene i kombinasjon fører til endring i tilfredshet med konsultasjon/QoL/angst/depresjon.

I løpet av 2014 er den Australske QPL oversatt til norsk på standardisert måte. For å sikre at QPL også tar hensyn til eventuelle kulturelle forskjeller mellom Australske og norske kreftpasienter er det avholdt fokusgrupper der erfarne norske kreftpasienter har gitt innspill til den oversatte versjonen. Etter endringer i QPL er 31 norske erfarne kreftpasienter bedt om å evaluere hvert spørsmål i lista med tanke på om det er nyttig, forståelig eller ubehagelig. Arbeidet med å ferdigstille den norske versjonen er i ferd med å avsluttes.

For å vite litt mer om hvor mange spørsmål den jevne kreftpasient stiller lege under konsultasjon er det tatt lydopptak av 31 konsultasjoner mellom nyhenviste pasienter og lege. Disse er transkribert og klar til å kodes.

Neste steg vil være å gjennomføre en pilot der begge kommunikasjonshjelpemidler testes ut på norske kreftpasienter.

1. Dimoska, A., Tattersall, M. H., Butow, P. N., Shepherd, H., & Kinnersley, P. (2008). Can a "prompt list" empower cancer patients to ask relevant

questions? *Cancer*, 113(2), 225-237. doi: 10.1002/cncr.23543

2. Pitkethly, M., Macgillivray, S., & Ryan, R. (2008). Recordings or summaries of consultations for people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD001539. doi: 10.1002/14651858.CD001539.pub2

#### Deltagere:

Tone Nordøy (Prosjektleder, UNN, UIT), Anita Amundsen (Doktorgradsstipendiat)

## Promoting health and work-engagement in the public health sector in northern norway

Prosjektansvarlig: **Joar Vittersø** (joar.vitterso@uit.no), Universitetet i Tromsø

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

### **Prosjektet har enda ikke startet opp**

#### **Deltagere:**

Joar Vittersø (Prosjektleder, UIT), Benedicte Emilie Langseth-Eide (Doktorgradsstipendiat)

## Data Driven Decision Support for Clinical Information Systems

Prosjektansvarlig: **Stein Olav Skrøvseth** (stein.olav.skrovseth@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

### **Prosjektet skal bruke data generert under pasientbehandling for å forbedre behandlingen og berede grunnen for beslutningsstøtte basert på komplekse og ustrukturerte data.**

Ved sykehus genereres rutinemessig store mengder data som del av pasientbehandlingen, særlig registrert i den elektroniske pasientjournalen. Mye av disse dataene er ustrukturerte og komplekse å analysere som en del av automatisert beslutningsstøtte. Prosjektet skal systematisere og bruke denne informasjonskilden for ny innsikt i pasientbehandlingen og gi beslutningsstøtte i utøvelsen av klinisk praksis. Særlig vil fokus være på å bruke ustrukturerte data i journalen for å predikere og forhindre uønskede hendelser som reinnleggelser. Ustrukturert innhold, særlig i form a fritekst gir særlige utfordringer for analyse. Ved bruk av enkle modeller som f.eks. "Bag of words", som vi har nyttet tidligere, vil mye kontekstuell informasjon gå tapt. Derfor er det et behov for å utnytte teknikker innen "Natural Language Processing" (NLP) for å bedre presisjonen.

Prosjektet arbeider tett med Gastrokirurgisk avdeling ved UNN for å sikre klinisk relevans og nytte. Her er det også store muligheter til å bruke datakildene til å personliggjøre behandling og forhindre store og alvorlige komplikasjoner. Vi har tidligere sett på prediksjon av anastomoselekkasje som er en kritisk komplikasjon basert på fritekst og funnet at det er mulig å finne egenskaper i teksten som knyttes til reoperasjon. Dette arbeidet og andre relevante kliniske problemstillinger vil vi jobbe videre med.

Prosjektet hadde oppstart sommer 2014, men ble forsinket pga utfordringer knyttet til å rekruttere kandidat. Postdoktorkandidaten ble ansatt fra 5/1 2015, og prosjektet er derfor ca 6 måneder forsinket.

#### **Deltagere:**

Stein Olav Skrøvseth (Prosjektleder, UNN, NTNU), Kasper Jensen (Postdoktorstipendiat), Fred Godtliebsen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Knut Magne Augestad (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Robert Jenssen (Prosjektdeltaker, UIT), Rolv-Ole Lindsetmo (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

# Factors associated with medication safety and health related outcomes in geriatric patients

Prosjektansvarlig: **Beate H. Garcia** (beate.garcia@uit.no), Sykehusapotek Nord HF

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

## **Prosjektet ble startet opp høsten 2014 og skal på ulike måter studere legemiddelbruk hos eldre i sykehus, sykehjem og hjemme. Det vil være fokus på ulikheter mellom gruppene, utfall som sykehusinnleggelser og rapporterte bivirkninger hos eldre.**

Post Doc startet med prosjektet 1. September 2014 og i tida etter har det blitt søkt om tilgang til data fra reseptregister og det europeiske legemiddelverket. I tillegg har det blitt sendt søknad til REK om tillatelse til å utføre datakoblinger mellom ulike helseregistre slik som reseptregisteret og pasientregisteret. Prosjektplan har blitt videreutviklet og samarbeid med eksterne partnere (RELIS og SLV) er blitt initiert.

Prosjektet er delt inn i 3 deler som beskrevet her;

### 1. Bivirkningsrapportering og eldre

Vi vet at det for eldre meldes mange bivirkninger. I Norge har vi en unik mulighet til å vurdere meldingsfrekvens opp mot den faktiske bruken av legemidlene målt i reseptregisteret. Vi kan dermed se på for hvilke legemidler det meldes hyppigere bivirkninger på hos eldre, og hvilke bivirkninger eldre er mer utsatt for, justert for deres legemiddelbruk. Databasen vi lager vil da kunne brukes til å se på mange ulike problemstillinger knyttet til ulike aldersgrupper og ulike legemiddelgrupper. Søknader om data er sendt og planen er at de første resultatene vil komme i første halvdel av 2015.

### 2. Hvem er pasientene på geriatriske sengeposter i Norge og hvilke legemidler bruker de?

Eldre pasienter som blir innlagt på sykehus kan enten havne på en generell sengepost knyttet til deres primære diagnose ved innleggelse (hjerne-kar, lunge, nevrologi osv.), men de kan også legges inn på en egen sengepost for eldre, altså på geriatrisk avdeling. Hva skiller eldre pasienter på geriatriske avdelinger i Norge fra eldre innlagt på sykehuset generelt og er det noen forskjell mellom de ulike universitetssykehusene i Norge? Vi har sendt søknad til REK og venter på svar. Deretter må registereiere (reseptregisteret og pasientregisteret) samt datatilsynet kontaktes før vi kan få data til å starte analysene. Her regner vi med at vi vil få data i andre halvdel av 2015.

### 3. Eldre på sykehjem, eldre med hjemmetjeneste og eldre som klarer seg selv -Hvilke legemidler bruker disse og hva er forskjellene mellom gruppene?

Vi vet at eldre generelt bruker mange legemidler, dette gjelder både hjemmeboende eldre og de som bor på sykehjem. Hva som egentlig skiller disse er derimot mer ukjent. Vi skal samle data om pasientenes legemiddelbruk og diagnoser på sykehjem i Tromsø og sammenligne dette med eldre som får medisin fra hjemmetjeneste og pasienter som klarer seg selv. Vi skal også se på om pasientens legemiddelbruk korresponderer med pasientens diagnoser i sykehjem. Data vil samles inn tidligst fra høsten 2015 av en masterstudent i farmasi og planen her er at data skal være tilgjengelig for analysering første halvdel i 2016.

Resultater per dags dato:

Da ingen data er tilgjengelig for analyse er det ingen resultater å vise til i 2014.

### **Deltagere:**

Beate Hennie Garcia (Prosjektleder, APOTEKNORD, UIT), Kristian Svendsen (Postdoktorstipendiat, NTNU), Anne Gerd Granås (Prosjektdeltaker, UIO, HIOA), Elena Kamycheva (Prosjektdeltaker, UIT), Kjell H. Halvorsen (Prosjektdeltaker, UIO, UIT), Patrik Midløv (Prosjektdeltaker), Torgeir Engstad (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## Smartphones in Type-2 Diabetes Group Education Programs

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

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

**This project investigates the benefits of using smartphones and mobile devices in improving the lives of people with diabetes. We hypothesize that adding smartphones to group-based education and motivation programs could improve these programs, and make them comparable to tailored and individualized regimens.**

The postdoc student (Dr. Taridzo Chomutare) defended his PhD dissertation in May 2014 and started work on the postdoc in June. Therefore the reported work pertains research done in about half a year. Initial work involved internal meetings to identify synergies with local, national and European projects that are on-going at NST.

We studied the literature and held methodology deliberations. The literature study was scoping in nature; investigating subjects that are closely related to the project, namely diabetes self-management, electronic-based health communities and groups, and diabetes mobile applications. In one study, we found that we could predict outcomes, based on how patients interact in online groups. In another, we experimented with informatics tools to automatically flag vulnerable patients in internet groups. These findings inform our design of the mobile application that will be used in the randomized trial. Also, project members participated in national and international conferences, with the intent of soliciting discussion on topics related to the postdoc fellowship.

Most of the work thus far has been concerned with designing of the mobile application. Since the mobile application is a key tool in the project, we spent time developing mockup designs and drawing from several years of user feedback in our group (Diabetes Group at NST). Having a diabetes mobile application already deployed on the Android and Apple markets means we can get a lot of feedback relevant for informing our design processes.

There are three main functionalities that are related to this project:

(i) Self-monitoring features for blood glucose, weight, BP, diet, and physical activity. We already have a successful mobile application, and the work was to determine how we can improve the application. This work was in collaboration with another project that seeks to make the application more personalized.

(ii) Social features such as polls, quizzes or discussion forums. Findings from our previous studies, also

consistent with the literature, suggest that only a small percentage is very active in online forums. Therefore, the main tenet of our current design is the use of alternative forms of electronic engagement using shared polls and quizzes.

(iii) Health service feature is the final functionality. We designed a feature that enables the patient to provide summaries of the mobile health data at the point of care; during contact with GP or specialist. This means isolating only the important data for discussion during the visit, such as the previous and current HbA1c, Blood glucose variability, and other lifestyle data. Previously, members of the Diabetes Group administered questionnaires to physicians in order to determine the important elements of the data.

In 2015, we plan to finalize development activities of the mobile application and start recruiting of participants. Our target is to have upto 60 participants in a randomized trial (RCT). We also plan to engage more international collaborative partners who have close research interests to ours.

**Deltagere:**

Gunnar Hartvigsen (Prosjektleder, UIT, NTNU, UNN), Eirik Årsand (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT), Taridzo Chomutare (Postdoktorstipendiat, UNN)

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014**

Xu Anna, Chomutare Taridzo, Iyengar Sriram  
Persuasive attributes of medication adherence interventions for older adults: a systematic review.  
Technol Health Care 2014 Jan 1;22(2):189-98.  
PMID: 24837055

**4 forskningspublikasjoner i 2014**

Chomutare T  
Text classification to automatically identify online patients vulnerable to depression  
In: Pervasive Computing Paradigms for Mental Health. Springer International Publishing, 2014, pp. 125–130

Chomutare T  
Patient similarity using network structure properties in online communities  
In: Biomedical and Health Informatics (BHI), 2014 IEEE-EMBS International Conference on. IEEE, 2014, pp. 809–812.

Xu A, Chomutare T, Iyengar S  
Systematic review of behavioral obesity interventions and their persuasive qualities  
Proceedings of the 9th International Conference, PERSUASIVE 2014, Padua, Italy, May 21-23, 2014. Springer International Publishing, 2014, pp. 291–301.

Chomutare T, Xu A, Iyengar S  
Social network analysis to delineate interaction patterns that predict weight loss performance  
In: Computer-Based Medical Systems (CBMS), 2014 IEEE 27th International Symposium on. IEEE, 2014, pp. 271–276.

## Development of a survey and a web tool to bridge the communication gap between different professions of health care providers and patients in cancer care

Prosjektansvarlig: **Gro Karine Rosvold Berntsen** (gro.berntsen@telemed.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

### **Halvparten av Norske kreftpasienter bruker alternativ behandling i løpet av et behandlingsforløp. Mange av disse pasientene ønsker å diskutere bruken av alternativ behandling med offentlig godkjent helsepersonell og med alternative utøvere. En samtale om pasientenes bruk av alternative behandling kan imidlertid være utfordrende.**

Halvparten av kreftpasienter i Norge bruker en eller annen form for alternativ behandling. Mange ønsker å diskutere bruken av alternativ behandling med sin fastlege eller kreftlege/sykepleier. Pasienter setter pris på helsepersonells vurderinger av og kunnskap om alternativ behandling, og vil gjerne høre deres mening. En samtale om alternativ behandling, som behandler bør ta initiativ til, vil styrke forholdet mellom pasient og behandler. Imidlertid viser forskning at helsepersonell ikke ønsker å diskutere dette med sine pasienter, ofte på grunn av mangel på kunnskap om alternativ behandling. Mange synes også det er vanskelig å anbefale behandlingsformer med mangelfull vitenskapelig dokumentasjon på effekt. I en travelt hverdag kan det også være utfordrende å sette av tid til en slik samtale. Det kan være risikofyllt for pasienter å kombinere alternativ behandling og cellegift. Det er spesielt phyto-østrogener og Johannes urt som ikke skal brukes samtidig med konvensjonelle kreftbehandlinger. (Dette beskrives som direkte risiko.) Det er derfor viktig at helsepersonell spør pasientene om dette, åpent og fordomsfritt, og inkluderer slike opplysninger i pasientjournalen, for å unngå uheldige hendelser. Svært lite forskning er gjort på hvordan og om alternative utøvere kommuniserer med sine kreftpasienter om fordeler og ulemper ved å kombinere alternativ og konvensjonell behandling. Alternative utøvere har andre forklaringsmodeller om sykdom og en annen behandlingsfilosofi enn konvensjonelle behandlere. Dette kan være utfordrende for alle involverte og kan være med på å opprettholde kommunikasjonsgapet mellom profesjonene. Videre er det uklart hva alternative utøvere har av medisinsk fagkunnskap. Det å evaluere pasientenes symptomer og sende pasientene videre til konvensjonell behandling når det er nødvendig, fordrer at utøveren har basiskunnskaper i medisin. Mangel på slik fagkunnskap kan være forbundet med

risiko for pasientene. (Dette betegnes som indirekte risiko.)

I dette prosjektet ønsker vi å undersøke hvordan de forskjellige helseprofesjonene kommuniserer med sine kreftpasienter om deres bruk av alternativ behandling, og hvordan de vurderer risiko for kreftpasienter som ønsker å kombinere alternativ og konvensjonell behandling i sitt sykdomsforløp.

Dette vil vi undersøke på følgende måte:

1. Designe et spørreskjema for å vurdere og kartlegge kommunikasjon og risikooppfatninger, kliniske erfaringer med direkte og indirekte risikosituasjoner for pasienter som kombinerer alternativ og konvensjonell behandling. Målgruppen er fastleger, kreftleger/sykepleiere, samt alternative behandlere i Norge.
2. Utføre en pilotundersøkelse, dernest en større nasjonal undersøkelse.
3. Designe og utvikle en betaversjon av et web-verktøy som helsepersonell kan bruke for å veilede pasienter til å ta trygge valg om alternativ behandling som er i tråd med deres helsemål.

Artikler:

1. A meta-synthesis of direct and indirect health risk understandings in CAM cancer care: Different stakeholders' perspectives:

Det har blitt gjort litteratursøk i 7 forskjellige databaser. Det ble funnet 82 relevante artikler som har blitt grundig lest og evaluert. 74 av artiklene ble inkludert, og disse dataene har blitt analysert og kategorisert i henhold til "level of Evidence". Holder nå på med å avslutte analysene (januar, 2015).

2. Artikkel av Protokollen:

Vi er i god gang med å skrive om protokollen til en publikasjon, men vil fortsette dette arbeidet våren 2015.

**Deltagere:**

Gro Berntsen (Prosjektleder, UNN, UIT), Trine Stub (Postdoktorstipendiat, UIT), Frauke Musial (Prosjektdeltaker, UIT)

# Samhandling



## 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, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

### **Siste pasient ble innkludert i januar 2015. Vi har 6 pasienter som skal ha 12 mnd oppfølging 2015. Så er prosjektet avsluttet.**

Prosjektet randomiserer pasienter med nyanlagt stomi (utlagt tarm) til oppfølging via tradisjonell oppmøte ved stomipoliklinikk versus oppfølging via telekonferanse til nærmeste distriktsmedisinske senter/lokalsykehus. Vi har to spesialutdannede stomisykepleiere som har drevet prosjektet og fortløpende innhentet brukertilfredshetskjema og kostnadsoverslag. De har også stått for opplæringen av de lokale deltakersentra i bruk av videokonferanse, men også opplæring av lokale sykepleiere i stomiutstyr. Pasientene har kommet fra Troms og Finnmark. Pasienter fra Nordland har vi av praktiske/etiske/kostnadmessige årsaker henvist til stomioppfølging ved eget lokalsykehus eller hos stomisykepleier i Bodø. Den lange inklusjonstiden i forhold til opprinnelig beregnet, skyldes at vi har klart å redusere antall anastomoselekkasjer fra ca 15% til

under 5% for colorectalkirurgi pga flere kvalitetsforbedringstiltak. Anastomoselekkasje vil svært ofte medføre utlagt tarm(stomi). Se tidligere års innleverte rapporter. Mange pasienter har også trukket seg fra studien fordi de ikke er blitt randomisert til videokonferanse, selv om det ikke er noe etablert tilbud til stomipasienter i HN/Norge.

Vi har dessverre også møtt på problemer med lokale distriktsmedisinske sentre og lokalsykehus som heller vil sende pasientene med stomiplager til UNN og ikke bruke tid på videokonferanse fordi personalet ikke har tid eller blir tilbudt opplæring/overtid. Brukertilfredshet og ressursbruk er hovedendepunktene som skal beskrives når prosjektet avsluttes med en endelig artikkel til et "high impact" kirurgisk tidsskrift.

#### **Deltagere:**

Rolv-Ole Lindsetmo (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT),  
Knut Magne Augestad (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

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

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

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

Prosjektet avsluttes med to publikasjoner. Den ene omhandler hjemmeboende sårpasienters erfaringer med bruk av web-basert sårjournal. De trekker fram sine opplevelser av autonomi og kontroll over egen situasjon. Artikkelen analyserer erfaringene blant annet i lys av empowerment begrepet.

Den andre artikkelen omhandler sårsykepleiernes erfaringer med bruk av den web-baserte sårjournalen i hjemmene til eldre sårpasienter. De påpekte at den ble brukt på måter som styrket deres faglige kunnskap. De opplevde også å gjøre en bedre jobb. Erfaringene er analysert og forklart blant annet som resultat av etisk engasjement og innsats for å utvikle faglige relasjoner og kompetanse.

Sårjournalen har i hovedsak gode virkninger for kvaliteten på helsetjenestene til de som brukte den. Den ble imidlertid lite brukt i perioden som prosjektet har pågått. Det er lansert mange forklarings- og forståelseshypoteser som bør undersøkes videre. For eksempel var tjenesten avhengig av enkeltpersoner som gjorde en formidabel innsats, både i spesialisthelsetjenesten og kommunehelsetjenesten. Tjenesten var ikke integrert i den elektroniske journalen og det ble ikke iverksatt omfattende opplæring eller organisatoriske endringer som del av

implementeringen. Prosjektet har ført til innovasjon i samhandlingen mellom hjemmesykepleierne og spesialistene på UNN gjennom et elektronisk verktøy. Denne innovasjonstypen kan forståes som teknososial og faglig innovasjon og passer ikke med noen av de innovasjonstypene som er foreslått i rapportskjemaet.

## Deltagere:

Anne G. Ekeland (Prosjektleder, UNN, UIT), Beate Nyheim (Prosjektdeltaker, UNN), Kari Dyb (Prosjektdeltaker, UNN), Marianne Vibeke Trondsen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## 2 forskningspublikasjoner i 2014

Ekeland, Anne G.

The Significance of Emotions and Professional Relations for Accommodating a Web-Based Ulcer Record and Improving Home-Based Care  
Healthcare 2015, 3, 20-35; doi:10.3390/healthcare3010020

Trondsen, Marianne V.

Managing Everyday Life: A Qualitative Study of Patient's Experiences of a Web-Based Ulcer Record for Home-Based Treatment  
Healthcare 2014, 2, 492-504;  
doi:10.3390/healthcare2040492

## eRehab

Prosjektansvarlig: **Silje Camilla Wangberg** (siljecw@gmail.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

Hovedmålet med prosjektet var å tilby en effektiv Internet- og mobiltelefonbasert støtte til opprettholdelse av fysisk aktivitet hos hjerte-kar pasienter etter et rehabiliteringsopphold. For å få laget et godt støtteprogram som både var effektivt i forhold til å støtte livsstilsendring og meningsfullt å bruke ble innspill fra brukerne kombinert med et sterkt teoretisk rammeverk (modeller for helseatferd). En fokusgruppe på elleve pasienter ble intervjuet om behov, tanker og ideer om fysisk aktivitet etter rehabiliteringsoppholdet og om hvordan teknologien kunne hjelpe dem. Pasienter fra Skibotn Rehabiliteringssenter ble tilfeldig fordelt i to grupper – én som fikk individuell skreddersydd oppfølging og én som fikk en generisk versjon av programmet (kontrollgruppe). Mengde av fysisk aktivitet ble målt ved hjelp av spørreskjema etter hhv én måned og tre måneder. I tillegg ble mestringsforventning, endringsstadium, sosial støtte, angst og depresjon målt. Resultatet viste at gruppen med skreddersydd oppfølging i gjennomsnitt gikk signifikant mer enn de i kontrollgruppen tre måneder etter rehabiliteringsoppholdet. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller for de andre variablene.

Internett- og mobiltelefonbaserte intervensjoner kan brukes for å støtte tradisjonell rehabilitering. Kanskje kan de også brukes som et selvstendig rehabiliteringstilbud for de som står på venteliste eller ikke får et tradisjonelt rehabiliteringstilbud, samt som et verktøy for mer sammenhengende

pasientforløp og bedre samhandling. Dette blir neste skritt å finne ut av.

### **Deltagere:**

Silje Camilla Wangberg (Prosjektleder, UIT, UNN),  
Konstantinos Antypas (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN)

### **1 doktorgrad er avlagt i 2014**

Konstantinos Antypas  
e-Rehab. Design and effectiveness of a tailored Internet- and mobile-based int to supp maintenance of phy act aft cardiac rehab  
Disputert: Mai 2014  
Hovedveileder: Silje Camilla Wangberg

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Antypas Konstantinos, Wangberg Silje C  
Combining users' needs with health behavior models in designing an internet- and mobile-based intervention for physical activity in cardiac rehabilitation.  
JMIR Res Protoc 2014;3(1):e4. Epub 2014 jan 10  
PMID: 24413185  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Antypas Konstantinos, Wangberg Silje C  
An Internet- and mobile-based tailored intervention to enhance maintenance of physical activity after cardiac rehabilitation: short-term results of a randomized controlled trial.  
J Med Internet Res 2014;16(3):e77. Epub 2014 mar 11  
PMID: 24618349  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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

Prosjektansvarlig: **Paolo Zanaboni** (Paolo.Zanaboni@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

**Denne forskningsstudien gir pasienter med KOLS mulighet til å bli instruert, veiledet og fulgt opp av en fysioterapeut gjennom trening hjemme. 10 deltakere fra Nord-Norge deltok i en pilotstudie i to år.**

### MÅL

Målet er å utføre en gjennomførbarhetsundersøkelse av langsiktig telerehabilitering av KOLS-pasienter. Dette forskningsstudien gir 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) og Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), i samarbeid med LHL-klinikkene Skibotn. 10 deltakere fra Nord-Norge deltok i en pilotstudie i to år.

### PROSJEKTBEKRIVELSE

Forskningsteamet skaffet til veie utstyr til treningsøker hjemme, og for å følge med deltakerens helsetilstand. Utstyret som fulgte med hver deltaker var en tredemølle, et pulsoksymeter og en iPad med videokonferansesystem. Fysioterapeuten veiledet deltakerne under trening med ukentlige videokonferanser. Deltakerne fikk tilgang til en internettside som kurset dem og motiverte dem. Deltakerne var bedt om å fylle ut verdier på internettsida daglig og etter hver treningsøkt. Opplysningene som deltakerne fylte inn via internettsiden ble tolket av fysioterapeuten. Hver deltaker fikk skreddersydd et individuelt treningsprogram som inkluderte utholdenhetstrening på tredemølla og styrketreningsøvelser. Som oftest var anbefalingen tre økter i uken. Treningsprogrammet justerte alt etter hvordan deltakerens kapasitet endrer seg.

### STATUS

Prosjektet startet i juni 2011 og avsluttet i mai 2014. 10 deltakerne ble skrevet inn av en lungespesialist under en konsultasjon på LHL-klinikkene Skibotn og rekruttert i studien fra februar 2012 til mai 2012. 6 deltakere bor i Troms fylke og 4 i Finnmark fylke. Deltakerne ble skrevet ut av prosjektet etter en

fellesmøte ved LHL-klinikkene Skibotn i mai 2014 der de siste data var samlet inn. Alle deltakerne samtykket til å bli fulgt opp ett år fram til mai 2015. Målet er å undersøke langtidseffekter ett år etter deltakelse om livskvalitet, egenmestring og grad av fysisk aktivitet vedlikeholdes det påfølgende året etter prosjektperioden uten at deltakerne blir fulgt opp av en fysioterapeut gjennom telemedisinske løsninger, men av vanlig standard oppfølging fra helsetjenesten.

I 2013 publiserte forskningsgruppen resultatene etter 6 måneder på Journal of Telemedicine and Telecare. Artikkelen viser at alle deltakerne trente regelmessig på tredemølla hjemme, hadde ukentlige videokonferanser med fysioterapeuten og registrerte målinger på internettsida. Data viser også at det var en 27% reduksjon av KOLS-relatert kostnader for sykehuset. Resultatene var også presentert på konferansen Successes and Failures in Telehealth, 11-12 November 2013, Brisbane, Australia. Studien var også presentert på flere andre arrangementer nasjonalt. Forskningsgruppen jobber foreløpig med resultatene etter 2 år deltakelse i studien. En abstract skal sendes til European Respiratory Society (ERS) Conference og 2 artikkler vil inkludere kvantitative analysen av kliniske resultatene og kvalitative analysen av intervjuer.

Ingen drop-out var registrert frem til sluttet av prosjektet. Studien viser at langsiktig telerehabilitering av pasienter med KOLS er gjennomførbart. Dette var hovedmål av forskningsprosjektet. De positive resultater vist av denne pilotstudie rettferdiggjør en størreskala implementering. Fra januar 2014 startet NST en internasjonal multisenter randomisert kontrollert studie om langsiktig og helhetlig telerehabilitering av KOLS-pasienter finansiert av Norges Forskningsråd og Helse Nord.

### Deltagere:

Paolo Zanaboni (Prosjektleder, UNN), Audhild Hjalmarson (Prosjektdeltaker, UIT), Linda Aaroen Lien (Prosjektdeltaker), Richard Wootton (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## 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, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**Å gi pasienter med kronisk hjertesvikt tilgang til fjernmonitorering med bruk av trådløs teknologi reduserer dødsfall og sykehusinnleggelseser og kan gi fordeler i forhold til helsekostnader og livskvalitet. Studien består av fjernovervåking av pasienter fra hjemmet ved bruk av trådløs teknologi som sender anonymisert data til sykehuset.**

In North Norway no routine home telemonitoring services for chronic heart failure has yet been established and hence no investigations in the field have been published, although large distances and a sparse population are causes for extra public and private expenditure on travelling for patients when they make a visit to the hospital. In this project we are using wireless and web-based technologies for telemonitoring patients from their own homes. In cooperation with ePoint in Belgium, a platform for home telemonitoring of patients with chronic heart failure (CHF) has been fully developed. The core of the platform is a dashboard, which is accessible through a browser window. Integrated with the dashboard are a blood pressure meter, a weight scale and a web-based patient questionnaire. ePoint.telemed, the telemonitoring platform, is a fully automatic internet based system meant for early warning in a CHF rehabilitation program. Unlike traditional remote medical technologies (RMT) building on dedicated medical equipment, we are applying easy-to-use personal health system (PHS) components geared towards the wellness and sports market. A Randomized Controlled Trial (RCT) has now started using the platform. At the moment there are 2 patients

involved in the study. In total, 50 patients will be involved in the study with the aim of finding out if the home telemonitoring of CHF is clinically effective in Northern Norway and if it is cost-effective.

NST has been leading the project in cooperation with the Hjerter- og kardioklinikk at the UNN. During 2014 we conducted many tests of the platform with colleagues at NST and a real patient. Several rounds of development took place until we found the ePoint.telemed platform to be stable and satisfying all functional requirements. The Hjerter- og kardioklinikk is responsible for the recruitment of patients to this study. The first two patients have been involved at the end of 2014. They live in Tromsdalen which, due to the proximity to UNN, has made possible to give local assistance when necessary. The two patients have now been in the study for over two months and the platform is working as expected. We are now ready to include patients from longer distances within the region. We expect to include the remaining patients until June 2015.

### **Deltagere:**

Jose Artur F S Vale Serrano (Prosjektleder, UIT, UNN), Anne G. Ekeland (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Halgeir Holthe (Prosjektdeltaker, UNN), Paolo Zanaboni (Prosjektdeltaker, UNN), Ragnhild Jonassen (Prosjektdeltaker)

### **1 forskningspublikasjon i 2014**

Serrano A, Holthe H  
ePoint.telemed - A web-based open platform for home monitoring of chronic heart failure patients  
MIE 2015, Madrid, to appear as full paper in proceedings of the conference

## Patient pathways in cancer care

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

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

**An individual Patient Pathway (iPP) 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. We seek to develop better concepts and theoretical models to understand and evaluate iPPs.**

Our project addresses what an iPP is, how it can be described, classified and whether some pathways are associated with better health outcomes. The insights offered through the qualitative work is used to develop quantitative methodology.

### Methods:

We recruited 10 cancer patients to phase 1 of the study, 1 dropped out. We have qualitative one-year follow-up of 9 patients with interviews, diaries and questionnaire data. All interviews have been transcribed ad verbatim, and translated to English for the purpose of sharing them with our international research partners in Canada and the USA. In phase II (2014) we have focused on the development of quantitative tools for iPPs evaluation.

### Analyses:

The preliminary analyses clarified that theoretical concepts for understanding and evaluating the Patient Pathway are lacking. It is unclear how health care packages should be evaluated, how the patients context should be understood, and which forces shape the patient pathway. We have continued our work on theoretical and methodological understanding as reported in 2014 according to the following main themes:

1. Evaluation of the Patient pathway A theoretical work on 1) the goals of the patient pathway, and 2) how health care ought to proceed towards those goals. Lead. G Berntsen.

o Berntsen GKR, Gammon D, Steinsbekk A, Salamonsen A, Foss N, Ruland C, Fønnebø V, What are the goals of care in individual Patient Pathways? An analysis of how different health concepts may affect goals for care. Submitted BMC-health services research

2. "Supportive care for patients with disrupted lives before cancer diagnosis". Patients who have experienced disruptive life events before cancer diagnosis is a special sub-group with different needs. Based on interview- and work-shop data we explore these patients' accounts of how they shaped their individual patient pathways. Lead: A Salamonsen, under work.

3. Complementary and alternative medicine (CAM) in cancer patients' care: Patients' stories about their ongoing work to shape as good a life as possible during cancer illness and treatment with CAM":

o Foss, Berntsen, Salamonsen. Cancer patients' trajectories in complementary therapies. Submitted to Qualitative Health Research jan 2015

o Mulkins, Andrea ; McKenzie, Emily; Balneaves, Lynda; Salamonsen, Anita; Verhoef, Marja; From the conventional to the alternative: Exploring patients' pathways of cancer treatment and care. Lead M Verhoef. Submitted to: Journal of Complementary and Integrative Medicine, under review

Quantitative patient pathways methods: Patient workshop in sept 2013. Patients gave input on 1) How would they like their patient pathway to be visually presented to them? 2) What questions were important about their own pathway? Based on theoretical and workshop input we created a web-survey for patient evaluation of their own iPP.

The online tool has in 2014 been tested in two patient groups in a close collaboration with the PASTAS-study (NFR-grant # 213973): 1) The PATH study group with extensive review and feedback from patients on the questionnaire. 2) A group of 13000 patients with chronic conditions.

This study is part of an international collaboration of four research groups situated at universities of Trondheim in Norway, Calgary and Vancouver in Canada, and Arizona and Michigan in USA.

We still have funding left from the original Helse Nord RHF grant which will be spent to finalize the above points of work in 2015.

### Deltagere:

Frank Hansen (Doktorgradsstipendiat), Anita Salamonsen (Prosjektdeltaker, UIT), Nina Foss (Prosjektdeltaker, UIT), Vinjar Magne Fønnebø (Prosjektdeltaker, HELSENORD, UIT)

# VIDEOCARE: Decentralized Psychiatric Emergency Care Through Videoconferencing

Prosjektansvarlig: **Aksel Tjora** (aksel.tjora@svt.ntnu.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
 Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**Videocareprosjektet viser at videokonferanse innen akuttpsykiatri kan bedre tillit i behandlingsskjeden ved styrket pasientinvolvering, redusere usikkerhet, dele ansvar mellom klinikere bedre og fungere som et sikkerhetsnett også når det ikke tas i bruk.**

Første resultatartikkel fra prosjektet er publisert i BMC Health Service Research, og viser betydelig potensial i videokonferanse (VK) i akuttpsykiatri. Særlig trekkes i denne artikkelens analyse fram hvordan tillit i behandlingsskjeden fremmes ved en annen sosial dynamikk mellom pasient, lege og lokalt helsepersonell. Artikkelen beskriver i detalj hvordan de fire prosessene oppstår både ved bruk av VK og når VK står som en mulighet som ikke tas i bruk.

## ABSTRACT

### BACKGROUND

In psychiatric emergencies in rural areas the availability of psychiatrists are limited. Therefore, tele-psychiatry, via real-time videoconferencing (VC), has been developed to provide advanced consultative services to areas that lack psychiatrists. However, there is limited research on the use of VC for psychiatric emergencies. The University Hospital of North Norway has been the first hospital in Norway to implement this type of service by developing a new on-call system for psychiatric emergency practice through which psychiatrists are accessible by telephone and VC 24 hours a day for consultations with patients and nurses at three regional psychiatric centres. This study explores patients', psychiatrists' and nurses' experiences of using VC for psychiatric emergencies, as well as how the technology influenced their confidence.

### METHODS:

In this study, we used a qualitative explorative research design. With a particular focus on users' experiences of VC, we conducted 29 semi-structured interviews with patients, psychiatrists and nurses

who had participated in a VC consultation in at least one psychiatric emergency.

### RESULTS:

Our findings show that access to the VC system increased the experience of confidence in challenging psychiatric emergencies in four ways: (1) by strengthening patient involvement during the psychiatric specialist's assessment, (2) by reducing uncertainty, (3) by sharing responsibility for decisions and (4) by functioning as a safety net even when VC was not used.

### CONCLUSIONS:

This study has demonstrated that an emergency psychiatric service delivered by VC may improve the confidence of psychiatrists, nurses and patients in challenging psychiatric emergencies. VC can serve as an effective tool for ensuring decentralised high-quality psychiatric services for emergency care.

I prosjektet skrives nå to ytterligere artikler, hvor den første handler om hva slags type pasienter/diagnoser som passer for VK og den andre presenterer en mer detaljert analyse av triaden mellom pasient, lege og lokalt helsepersonell, og hvordan VK trigger en annen dynamikk i her.

I 2014 har vi også arrangert konferanse med mange norske og internasjonale deltakere i Tromsø/Hurtigruta i august, samt vært medarrangør for ehelsedag ved den 10. norske konferansen i helsesosiologi i Trondheim i april.

### Deltagere:

Aksel Hagen Tjora (Prosjektleder, UIO, UNN, HIST, NTNU), Geir Øyvind Stensland (Prosjektdeltaker, UNN), Marianne Vibeke Trondsen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Stein Roald Bolle (Prosjektdeltaker, UNN)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Trondsen Marianne Vibeke, Bolle Stein Roald, Stensland Geir Øyvind, Tjora Aksel

Video-confidence: a qualitative exploration of videoconferencing for psychiatric emergencies.

BMC Health Serv Res 2014;14():544. Epub 2014 okt 31  
 PMID: 25359404

# Fysioterapeuter i finnmarkskommuner: erfaringer med forholdet mellom innbyggernes behov, tilgjengelige ressurser og egen kompetanse

Prosjektansvarlig: **Siri Moe** (siri.moe@uit.no), Helse Finnmark HF

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

Fysioterapeuter tilknyttet kommunehelsetjenesten i finnmarkskommuner, både privatpraktiserende med kommunal avtale og kommunalt ansatte, ble strategisk utvalgt. Totalt 21 fysioterapeuter deltok i til sammen fem fokusgruppeintervju. Studien viser at fysioterapeutene mente at kommunenes ressurser til fysioterapi ikke var i samsvar med deres oppgaver og innbyggernes behov. Dermed ble prioriteringer innenfor begrensede ressursrammer et sentralt tema. Noen av hovedresultatene er at:

- Prioriteringsarbeid i stor grad overlates til fysioterapeutene, med lite involvering fra kommunene.
- Tilknytningsform og innbyggertall preger prioritering og fordeling.
- Ulike rammer og ulike fokus hos privatpraktiserende og fastlønte preger prioriteringer og resonnementer.

Funnene diskuteres i et profesjonsteoretisk perspektiv, som inkluderer forståelse for hvordan faglige tradisjoner preger skjønnsutøvelse og valg. I tillegg trekkes etiske prinsipper om likebehandling og individualisering inn, samt betydningen av profesjonelle praksisers institusjonelle rammer (økonomiske og organisatoriske betingelser).

Materialet viser bl.a. forskjeller i kompetanse- og samarbeidsbehov mellom fysioterapeuter i kommunene med færrest fysioterapeuter/innbyggere og de med flest. Det fremkommer også at kurs og hospitering er kilder til kunnskap og også samarbeid med andre fagpersoner, særlig andre fysioterapeuter og (fast)leger. Flere av informantene kom med interessante betraktninger om/potensielle løsninger på utfordringer knyttet til det å befinne seg i små fagmiljøer, langt unna nærmeste kollega.

I tillegg til publisert artikkel skal det videre skrives en artikkel om kompetanse og samarbeid for internasjonal publisering.

Prosjektets tema er tett knyttet til fysioterapi i kommunehelsetjenesten i Norge. Ved at studien er gjennomført i Finnmark, settes utfordringer knyttet til geografi, samferdsel, lav befolkningstetthet, begrensede ressurser og små fagmiljøer på spissen. Imidlertid finnes også kommuner med lav befolkningstetthet og store avstander andre steder i landet. Materialet består også av synspunkter fra fysioterapeuter i noen større kommuner med mange

fysioterapiårsverk; kommuner som kan sammenlignes med tilsvarende kommuner i andre fylker. Ut fra vår strategiske utvelgelse av informanter, mener vi at mønstre i datamaterialet representerer kategorier som er gyldige også i andre lignende kontekster, og vi vil argumentere for at våre funn har analytisk gyldighet.

Samhandlingsreformen og lovendringene som har fulgt innebærer muligheter for å styrke og videreutvikle fysioterapifaget i kommunene, da mange av kommunens oppgaver faller inn under fysioterapeuters kjernekompetanse. Men siden fysioterapi ikke er en lovpålagt tjeneste, kan det føre til at tjenesten svekkes. Foreløpig har det ikke kommet noen merkbar vekst i antall stillinger, men kommunenes oppgaver blir flere og mer omfattende. Våre funn tyder på at dette fører til stadig mer utfordrende prioriteringer for fysioterapeuter. Særlig i kommuner med små fagmiljøer, hvor samme person må prioritere mellom mange og vidt forskjellige oppgaver, synes dette å være utfordrende. Fysioterapitjenesten settes på prøve. Forutsetning for at kommuner skal ta ansvar og øke fysioterapitjenesten, er at fysioterapeuter ovenfor kommunens faglig og politisk ledelse synliggjør sine faglige vurderinger når det gjelder behov for fysioterapiressurser, hvilke oppgaver det ikke er ressurser til å gjennomføre og hvem som ikke får dekket sine behov for fysioterapi.

Studien viser også at det er liten interkommunal faglig kontakt mellom fysioterapeuter, og særlig fysioterapeuter som har et bredt arbeidsfelt beskriver et sterkt behov for å ha noen å kommunisere med om faglige utfordringer de har begrenset kompetanse på. Her kan spesialisthelsetjenesten bistå; den har et ansvar for oppfølging og veiledning. Materialet viser at kommunikasjonen med spesialisthelsetjenesten ikke er systematisk og den er personavhengig. Særlig i små kommuner samarbeider fysioterapeuter med andre yrkesgrupper, og dette kan være en hjelp til løse faglige problemstillinger når en ikke har andre fysioterapeuter å diskutere med.

Vi ser at lovens intensjoner om oppfølging og samarbeid på tvers av nivå ikke er oppfylt i fysioterapitjenesten, og at det er viktig å etablere faglige møtepunkt for fysioterapeuter, både nettbaserte og fysiske. Her bør faglig ledelse i både spesialist- og kommunehelsetjeneste kjenne sitt ansvar for å legge til rette for at befolkningen får



dekket sine behov for faglig god og tilstrekkelig fysioterapitjeneste.

Videre viser vårt materiale at hvilke tilknytningsformer kommunen velger når det gjelder fysioterapitjenester får konsekvenser for hva slags fysioterapifaglige oppgaver som blir dekket.

Gjennom artikler og muntlige presentasjoner i ulike faglige sammenhenger mener vi vår studie vil bidra til å vekke debatt og bevisstgjøre både fysioterapeuter og helsefaglig ledelse om viktige spørsmål av betydning for fysioterapifaget og tjenestens innhold.

#### **Deltagere:**

Siri Moe (Prosjektleder, UIT), Cathrine Arntzen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Morten Nikolaisen (Prosjektdeltaker, UIT, HELSEFINNM)

#### **1 forskningspublikasjon i 2014**

Nikolaisen, M; Arntzen, C; Moe, S  
Fysioterapeuters prioriteringer - en  
fokusgruppeundersøkelse i finnmarkskommuner.  
Fysioterapeuten 2015;82,1:18-23.

## Følekk eller melanom? Nevus doctor - et dataprogram for beslutningsstøtte i primærhelsetjenesten

Prosjektansvarlig: **Thomas Roger G. Schopf** (thomas.roger.schopf@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

**Nevus doctor er et dataprogram som kan hjelpe legen til å oppdage føflekkreft (malignt melanom). Programmet er utviklet ved Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin i samarbeid med Universitetet i Tromsø. Det skal prøves ut i en studie der noen leger skal bruke programmet i sin praksis, mens andre leger ikke har programmet tilgjengelig.**

Føflekkreft (malignt melanom) er en alvorlig kreftsykdom som kan ramme personer i alle aldre. Hos voksne under 50 år er dette den nest hyppigste kreftformen i Norge. Muligheten for å overleve sykdommen er i høy grad avhengig av diagnosetidspunkt. Tidlig i sykdomsforløpet er 5-års overlevelsen opptil 97%, mens den senere gradvis synker til under 50%. Tidlig diagnostikk av melanom er en utfordring. I tidlig fase vil et melanom se ut som en godartet pigmentforandring, for eks. en vanlig føflekk (nevus). De fleste pasienter som har oppdaget en pigmentert hudforandring vil først oppsøke fastlegen. Det viktigste diagnostiske hjelpemiddelet for allmennlegen er ABCD-regelen. Denne regelen egner seg dog lite til å påvise melanomer som er mindre enn 5-6 mm i diameter. Når føflekker eller andre pigmentforandringer ikke sikkert lar seg klassifisere klinisk, må de biopses eller pasienten henvises til hudlege. Ikke alle suspekterte lesjoner viser seg å være melanom, slik at man fjerner et visst antall føflekker "unødvendig" for ikke å overse et melanom. De fleste hudleger benytter rutinemessig dermatoskop for lettere å kunne vurdere mistenkelige forandringer. Det er et forstørrelsesglass med innebygd spesialbelysning som gjør det mulig å identifisere langt flere strukturer i huden sammenlignet med ordinær inspeksjon av huden. Denne metoden har så langt ikke etablert seg blant allmennleger. Man har sett at dermatoskopi kan redusere antallet godartede føflekker som fjernes. Det er krevende å lære seg dermatoskopi, selv for hudleger, og i Norge anbefales allmennleger så langt ikke å tilegne seg denne ferdigheten. Det finnes flere elektroniske støtteverktøy på markedet som baserer seg på dermatoskopi. Vanligvis analyserer en datamaskin et digitalt bilde av en pigmentforandring fotografert gjennom dermatoskop. Så langt har det ikke blitt publisert noen kliniske studier som viser hvordan slike programmer fungerer i praksis, spesielt mtp den diagnostiske nøyaktigheten. Det kan tenkes

at man gjennom et bildebasert støtteverktøy til bruk i allmennpraksis kan forbedre diagnostikken av pigmentforandringer og dermed redusere antall biopsier og henvisninger til hudlege. Beslutningsstøtteprogrammet Nevus doctor er utviklet gjennom prosjektet „Melanor“ ved Tromsø Telemedicine Laboratory (TTL), Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin i samarbeid med Universitetet i Tromsø. Programmet skal installeres på vanlige PCer hos allmennleger som deltar i studien. Legene bruker programmet på vanlige pasienter som har en uavklart pigmentflekk eller føflekk og som samtykker til å delta i studien. Prosjektet skal undersøke om legene som bruker programmet Nevus doctor blir mer nøyaktig i diagnostikken av føflekker og melanom.

### Deltagere:

Thomas Roger Griesbeck Schopf (Prosjektleder, UNN, UIT)

## Semantic interoperability to support the development of process oriented EPR systems towards integrated care

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

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

### **Realisering av hovedmålene i Stortingsmelding 9 gjennom fokus på semantisk interoperabilitet. Midlet er fokus på produksjon av nasjonale arketyper for strukturert journal, og dertil blivende prosess- og beslutningsstøtte.**

Postdoktor stipendiat Rune Pedersen (framtidig prosjektleder) følger nasjonale og regionale prosesser mot realiseringen av budskapet i Stortingsmelding 9. Fokuset for arbeidet er at man gjennom følgeforskning bidrar til utvikling av ikt systemene i regionen. Hovedområder for forskningen er begrenset til bruk av såkalte arketyper for strukturering av EPJ innhold, opprettelsen av et nasjonalt bibliotek for arketyper, samt den kliniske relevans disse variablene får for den regionale EPJ utviklingen.

Siden prosjektets start i April 2014 har postdoktor Rune Pedersen vært en del av et regionalt/nasjonalt miljø som arbeider med å produsere arketyper for framtidig bruk i EPJ. Det er dannet et nasjonalt sekretariat som Pedersen og andre ressurser i Helse Nord samarbeider med. Parallelt med dette pågår utviklingen av DIPS Arena i Helse Nord, en utvikling som i økende grad, jevnstidig med et stadig voksende antall konsensus baserte arketyper bidrar til realiseringen av strukturert journal. I tillegg arbeides det med tiltak og problemstillinger for å understøtte disse prosessene. Pedersen har gjennom sitt engasjement i Nasjonal IKT bidratt til tiltak og rapporter som omhandler strukturert journal, kunnskapsbasert prosess- og beslutningsstøtte, og begrepsavklaringer på et nasjonalt nivå. I tillegg er Pedersen engasjert i et nasjonalt arbeid for å etablere bruk av kliniske terminologier gjennom EPJ. Dette arbeidet styres fra Sosial og Helsedirektoratets e-helse divisjon og fokuserer på bruk av klinisk terminologi for å bedre semantikken i og interoperabiliteten av systemene.

Til sammen utgjør dette kunnskap som er omsatt til statusrapporter og Informasjons System baserte vitenskapelige rapporter og vitenskapelige publikasjoner. Det er per 01.02.15 sendt inn 4 konferanse bidrag som ved godkjenning vil publiseres og PubMed registreres, hvorav to er godkjent for publisering.

Arbeidet som utføres gjøres i samarbeid med Professor Gunnar Ellingsen og Gro-Hilde Ulriksen som er stipendiat ved Nasjonalt Senter for Telemedisin.

Pedersen er biveileder for kandidaten som arbeider med relaterte problemstillinger på regionalt og nasjonalt nivå. I tillegg har Gunnar Ellingsen lang erfaring med EPJ relaterte problemstillinger i forskningssammenheng.

I tillegg til det overstående har det vært viktig å delta på nasjonale og internasjonale arenaer hvor disse problemstillingene diskuteres. I 2014 har Pedersen deltatt på DIPS forum, HelsIT av nasjonale konferanser, samt vært i Port Portugal og samarbeidet med et forskningsmiljø som arbeider med praktisk bruk av arketyper i sykehus.

#### **Deltagere:**

Rune Pedersen (Postdoktorstipendiat, UIT)

# Kvalitet og patientsikkerhet

## Validering av Global Trigger Tool som målemetode for kartlegging av pasientskader

Prosjektansvarlig: **Barthold Vonen** (bvo001@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

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

**Basert på gransking av 20 opphold hver måned kartlegges pasientskader/liggedøgn, pasientskader/innleggelser og pasient opphold med minst en pasientskade med GTT. Prosjektet har funnet at ett større utvalg finner en høyere skaderate, og skal undersøke betydningen av utskiftning av granskere og dataverktøyet ASJs evne til å kartlegge pasientskader.**

Alle norske helseforetak ble i 2011 pålagt å bruke metoden Global Trigger Tool (GTT) for å kartlegge pasientskader i norske sykehus. Det finnes data på kartlagte pasientskader med metoden i norske sykehus fra mars 2010. Kravet fra Pasientsikkerhetskampanjen, nå Pasientsikkerhetsprogrammet, var at minst 10 opphold fra hver 14 dagers periode skulle granskes. Av ulike årsaker valgte noen sykehus å granske flere enn disse 20 månedelige oppholdene. Dette, og at flere var kritiske til metodens validitet, gjorde at undersøkelse av metodens evne til å kartlegge pasientskader var nødvendig. Ett utvalg på 140 opphold per mnd i ett år, totalt 1680 opphold, ble sammenlignet med standard utvalget på 20 opphold, totalt 240 opphold, for samme periode. Vi fant en signifikant forskjell i antall pasientskader per 1000 liggedøgn for de to utvalgene, hvor det største utvalget fant 40 skader per 1000 liggedøgn mens standard utvalget fant 26 skader per 1000 liggedøgn. Dette legger grunnlaget for at standard utvalget bør tilpasses antall utskrivelser foretaket har slik at utvalget for de største sykehusene blir større enn hva utvalgsstørrelsen for de mindre sykehusene skal være. Resultater ble presentert på 27th Annual National Forum on Quality Improvement in Health Care Orlando 2014 og skal presenteres på 20th Annual International Forum on Quality & Safety in Healthcare London 2015. Artikkel er under utarbeidelse.

Metoden krever 2 primærgranskere som undersøker oppholdene etter gitte kriterier for å kartlegge eventuelle pasientskader. Deres funn blir verifisert av en lege. Det anbefales at disse teammedlemmene er de samme i minst 1 år. Flere foretak sliter med å oppfylle dette. Prosjektet vil derfor teste hvilken betydning det har for resultatet om 1 eller 2 medlemmer i teamet byttes. Hvis resultatet ikke påvirkes i stor grad betyr det at foretakene kan lære opp flere som kan bytte på å granske for å minke belastningen på hvert enkelt

medlem. Analysen er snart ferdigstilt og artikkel vil bli utarbeidet i løpet av våren 2015.

Videre har Nordlandssykehuset utviklet ett dataverktøy, ASJ, som gjør den manuelle granskningen av opphold for 41 triggere automatisk. Dette gjør selve granskingsarbeidet betydelig lettere og raskere. Resultatene som ASJ finner vil bli sammenlignet med manuell gransking av 140 opphold. Analyse av dette vil bli gjennomført i løpet av våren 2015.

### Deltagere:

Kjersti Mevik (Doktorgradsstipendiat, UIT, HELSENSS)

## Tidlig støttet utskrivelse av hjerneslagpasienter- UNN Tromsø

Prosjektansvarlig: **Torgeir Engstad** (torgeir.a.engstad@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

Tidlig støttet utskrivelse fra slagenheten, UNN-Tromsø

Prosjektets mål var å gjennomføre en randomisert kontrollert studie for å vurdere effekten av tidlig støttet utskrivelse av hjerneslagpasienter fra slagenheten ved UNN-Tromsø.

Prosjektet har møtt store organisatoriske utfordringer. Intervensjonsprogrammet er avhengig av tjenester og strukturer internt på UNN og i Tromsø Kommune som fortsatt ikke er etablert. Internt kreves etablering av et tverrfaglig mobilt slagteam bestående av fysioterapeut, ergoterapeut og sykepleier, samt lege og logoped etter behov. I kommunen vil det være behov for frigjøring av ressurser for tidligere overtagelse av slagpasienter enn det som er vanlig.

Nøkkelpersoner i gruppen som var tiltenkt rollen som mobilt slagteam ved slagenheten har siden søknadstidspunktet falt fra. Årsak til dette er omstrukturering av slagenheten etter sammenslåing med andre seksjoner. Utlyst terapeutstillinger for tilknytning til prosjektet har ikke ført fram. Ulik klinikktilhørighet av slagenheten (Nevro-Orto-klinikken) og terapeutene (Rehabklinikken) har medvirket til dette. Det er gjort forsøk på å knytte personell fra geriatrisk daghospital (medisinsk klinikk) til prosjektet. Samtidig forbereder medisinsk klinikk et større prosjekt med målsetting å gjøre en større del av tjenestetilbudet ambulant eller poliklinisk (Pasientsentrert helsetjeneste). Det var derfor naturlig å legge prosjektet 'Tidlig støttet utskrivelse fra slagenheten, UNN-Tromsø' under dette større prosjektet i håp om et enklere samarbeid med Tromsø kommune. Da slagenheten ikke har et mobilt slagteam på plass, har det ikke vært mulig å følge opp nødvendige samarbeidsrutiner med tanke på tidlige støttet utskrivning til Tromsø kommune.

Vi må innrømme at det gjenstår et betydelig arbeid før et nødvendig intervensjonsprogram er etablert. Ettersom det ikke har lyktes å komme videre med et intervensjonsprogram i løpet av et halvår er det lite sannsynlig at studien lar seg gjennomføre innenfor planlagt tid. Vi har derfor valgt å avbryte studien, i stedet for å bruke mer av tildelte midler på et prosjekt som ikke lenger har nødvendig framdrift.

Selv om studien ikke lar seg gjennomføre mener vi bestemt at det arbeid og de ressurser som er lagt ned i studien på ingen måte er bortkastet. Tjenesten 'Tidlig støttet utskrivelse' er fortsatt besluttet innført ved slagenheten, UNN-Tromsø. Bakgrunns materialet som er samlet i forbindelse med arbeidet med prosjektet vil være til hjelp i det videre arbeidet med å utvikle en

effektiv og god behandlingsskjede for personer med akutt hjerneslag.

### Deltagere:

Torgeir Engstad (Prosjektleder, UIT, UNN), Bjarte Skille (Doktorgradsstipendiat)

# QUAKE: Quality control of medical performance with unstructured EMR data

Prosjektansvarlig: **Knut Magne Augestad** (knut.magne.augestad@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

**I QUAKE prosjektet vil vi bruke data som er generert i den elektroniske pasientjournal til forskning og kvalitetssikrings formål. Vi har ilet av de 3 siste årene etablert en database basert på Gastrokirurgiske EPJ data generert fra 2004 frem til dd. Vi vil ta i bruk tradisjonelle statistiske metoder i kombinasjon med innovative statistiske metoder**

Etablering av database basert på EPJ data:

Dette arbeidet har foregått i nært samarbeid med Helse Nord IKT og har vært til dels svært tid og resurskrevende. Datasettet er knyttet til alle pasienter ved Gastrokirurgisk avdeling ved UNN i perioden 2004 til utgangen av 2012. For alle pasientene består datasettet av de fem datasiloene: 1) Blodprøvesvar, 2) Radiologi, 3) ICD 10- og NCSP-koder, 4) Fritekst i journalnotater, 5) Histologi/patologi (Sympathy-data) 6) Operasjonsmeldinger. Den store datamengden er en styrke, men også en utfordring. Feks har vi 1,5 millioner blodprøvesvar og over 1,8 millioner ulike journalnotater. Journalnotatene tilhører flere hundre svært ulike dokumentkategorier med ulik grad av struktur i dokumentene. ICD 10- og NCSP-kodene utgjør et datasett på flere hundre tusen koder. Disse siloene vil i ulik grad være ustrukturert, der friteksten i journalnotatene er tilnærmet fullstendig ustrukturert, mens blodprøvesvar er fullstrukturert. De siste delene av databasen kom på plass høsten 2014.

Etablering av sub database langtidsoppfølging:

Postdoc Kristian Hindberg har ilet av det siste året etablert en sub-database av pasienter som vi kan følge opp i opptil 6 år etter elektiv kirurgisk behandling. Databasen består kun av pasienter hjemmehørende i Troms fylke (n=7700), og danner et komplett bilde av en kohort med pasienter som man har mulighet til å følge opp mtp ressursforbruk (reinnleggelser, komplikasjoner) i opptil 6 år etter elektiv kirurgi.

Workshops:

I August arrangerte vi et workshop i data driven analytics og var så heldige å kunne invitere flere gjester fra utlandet.

Konferanser

I Oktober deltok vi (Liavåg, Gran, Augestad) på American College of Surgeons Annual Conference med en poster:

"Long Term Readmissions and Complications in Open and Laparoscopic Surgery. A Propensity Score Matched Analyses".

Stein Olav Skrøvseth deltok på American Medical Informatics Associations Annual Symposium med bade muntlig fremlegg og konferansepaper innen visual analytics (readmissions). Videre deltok vi i programkomiteen på Pattern Recognition and Healthcare Analytics Stockholm 2015.

Ansettelse

Ila av sommeren lyste vi ut en stilling med 50% forskning-50% klinisk virksomhet. Vi fikk 25 meget sterke søkere. Olav Liavåg ble ansatt i prosjektet fra 1/9-2014 og 5 år fremover.

Temaene Liavåg skal arbeide med er:

1) Epidemiology of Adverse Events After Elective General Surgery. Her tar vi tak i det datasettet som Kristian Hindberg har etablert (kohort med 6 års oppfølging etter elektiv kirurgi).

2) Klassifisering av reinnleggelser etter kirurgi. Det foreligger svært lite litteratur og data på hva langtidseffektene av elektiv kirurgi er på reinnleggelser, komplikasjoner og ressursforbruk i helsevesenet. I denne delen av prosjektet skal vi arbeide med å utarbeide et klassifiseringssystem av reinnleggelser. Eks: 30 dagers vs. lang tids. Øyeblikkelig hjelp vs planlagt. Reinnleggelser som kan forhindres. Kronikere vs ikke kronikere. Tilbakefall av kreft. Ect ect Denne delen av arbeidet vil foregå i samarbeid med Dr Delaneys gruppe i Cleveland.

3) Visualisering av pasientstrømmer/adverse events etter kirurgi. Vil foregå i samarbeid med Stein Olav Skrøvseth og Kasper Jensen (ny postdoc i datadriven analytics gruppa). Vi tenker oss her at man kan bruke dataverktøy for å visualisere tid til død, overflytting til intensiv, reinnleggelser mm.

**Deltagere:**

Knut Magne Augestad (Prosjektleder, UNN, UIT), Olav Magnus Ivar Liavåg (Doktorgradsstipendiat, UIT), Arthur Revhaug (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Fred Godtliebsen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Kim Erlend Mortensen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Kristian Hindberg (Prosjektdeltaker, UIT), Robert Jenssen (Prosjektdeltaker, UIT), Rolv-Ole Lindsetmo (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Stein Olav Skrøvseth (Prosjektdeltaker, UNN, NTNU)

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Skrøvseth Stein Olav, Augestad Knut Magne, Ebadollahi Shahram

Data-driven approach for assessing utility of medical tests using electronic medical records.

J Biomed Inform 2014 Dec 4. Epub 2014 des 4

PMID: 25481626

Soguero-Ruiz Cristina, Hindberg Kristian, Rojo-Alvarez Jose, Skrovseth Stein Olav, Godtliebsen Fred, Mortensen Kim, Revhaug Arthur, Lindsetmo Rolv-Ole, Augestad Knut Magne, Jenssen Robert

Support Vector Feature Selection for Early Detection of Anastomosis Leakage from Bag-of-Words in Electronic Health Records.

IEEE J Biomed Health Inform 2014 Oct 8. Epub 2014 okt 8

PMID: 25312965



# Metodologiske utfordringer ved måling av pasientsikkerhet hos kreftpasienter

Prosjektansvarlig: **Barthold Vonen** (bvo001@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

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

**Studiens hovedformål er å videreutvikle skademålingsverktøyet Global Trigger Tool for å avdekke flest mulige reelle pasientskader hos kreftpasienter i spesialisthelsetjenesten. Utvikling av pålitterlige måleverktøy er avgjørende for å letter kunne identifisere områder for forebyggende tiltak som bedrer pasientsikkerheten.**

Hovedmålet med studien er å videreutvikle metoder som kan benyttes for systematisk overvåking av pasientsikkerhet og danne grunnlaget for målrettede forbedringstiltak. Delmål er å undersøke om kreftpasienter er mere utsatt for pasientskader, avklare om et tillegg av kreftrelaterede triggere ved Global Trigger Tool (GTT) påviser flere skader enn ved bruk av standard GTT, om antall skader påvist økes ytterligere ved tillegg av andre metoder, avklare om GTT onkologi er et egnet måleverktøy for kartlegging av pasientskader ved en kreftpoliklinikk og se på metoder for registrering av overbehandling av kreftpasienter.

Metode: studien vil se på hvordan man kan tilpasse GTT metoden til kreftpasienter ved å legge til onkologiske triggere. Det undersøkes også om tillegg av andre metoder som gjennomgang av interne skademeldinger, gjennomgang av dødsfall i sykehus og død innen 30 dager etter sist mottatt tumorrettet behandling kan øke sensitiviteten av påviste pasientskader, og om dette lar seg benytte i driften ved en kreftavdeling for systematisk overvåking av pasientsikkerhet.

Følgende studier er planlagt:

1. Er kreftpasienter mere utsatt for pasientskader enn andre pasienter?
2. Påvises det flere pasientskader hos kreftpasienter ved å tilføre onkologiske triggere til GTT?
3. Påvises det flere alvorlige skader ved bruk av GTT metoden på alle dødsfall i sykehuset?
4. Egner GTT onkologi metoden seg til bruk poliklinisk?
5. Hvilke metoder kan benyttes for å kartlegge død innen 30 dager etter sist mottatt tumorrettet behandling?

6. Oppsummerende artikkel om bruk av forskjellige metoder for kartlegging av pasientskader hos kreftpasienter.

Arbeidet med studien startet i januar 2014 og har det første året bestått av:

- litteratursøk
- knytting av kontakter innen feltet i Danmark og Storbritannia
- oversettelse og tilpassing av Global Trigger Tool onkologi (GTT) til norsk
- punshing av GTT materialet til Nordlandssykehuset for perioden 2010 - 2013
- opplæring i GTT onkologi metoden til to studiesykepleiere
- uttrekk av pasienter til studie 1 og 3
- utføring av GTT onkologi på pasienter i studie 3

Progresjon av arbeidet forløper som planlagt. I løpet av 2015 vil det bli gjennomført analyser av materialet i studie 1 og 3, og det forventes at resultater fra disse studiene vil være klar til publisering mot slutten av 2015.

#### Deltagere:

Elinor Haukland (Doktorgradsstipendiat, HELSENSS), Carsten Nieder (Prosjektdeltaker, HELSENSS, UIT), Christian von Plessen (Prosjektdeltaker, UIB), Tonje Elisabeth Hansen (Prosjektdeltaker, HELSENSS, UIT)

# Pasienttilfredshet med videokonsultasjon i spesialisthelsetjenesten. 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, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

## **I løpet av et år vil omtrent halvparten av befolkningen få hodepine. Av disse vil ca. 12 % ha migrene, mens 3 % vil ha kronisk hodepine definert som hodepine mer enn 15 dager per måned i mer enn 3 måneder.**

Hodepine er en vanlig årsak til at pasienter oppsøker hjelp i primærhelsetjenesten. Det er også en av de hyppigste årsaker til at pasienter henvises til nevrolog. I Global Burden of Disease studien fra 2004 utgjorde migrene 1,3 % av tapte år grunnet nedsatt funksjonsevne. Hodepine har stor betydning for befolkningens helse og samfunnets økonomi. Diagnosen kan som regel avklares ved en strukturert og grundig anamnese hos spesialist. En tidligere spørreundersøkelse blant pasienter undersøkt hos nevrolog viste at ca. halvparten var fornøyd med konsultasjonen i vår helseregion. Avklaring av diagnose og oppstart av behandling medførte økt pasienttilfredshet.

På bakgrunn av utfordrende geografiske og værmessige forhold i vår region tar vi sikte på å undersøke om pasienter med den hyppigste nevrologiske tilstanden kan diagnostiseres og behandles via telemedisin. Formålet er altså å sammenligne telemedisinsk konsultasjon med tradisjonell konsultasjon hos spesialist. Studiepopulasjonen utgjøres av pasienter henvist til nevrolog pga. hodepine. Studien har et åpent, non-inferiørt randomisert design. Den tar sikte på å undersøke om telemedisinsk konsultasjon ikke er dårligere enn tradisjonell konsultasjon. Bortsett fra bruk av telemedisin i den ene gruppen, er konsultasjonene vi utfører identiske, dvs. de foregår på samme kontor, og pasientene ivaretas av samme personell før og etter konsultasjonene. For å ta med pasientenes preferanser har vi valgt fornøydhet som primært endepunkt. I tillegg vil vi sammenligne helsemessige parametere i de to gruppene, samt vurdere egnethet, sikkerhet og økonomiske aspekter ved telemedisinsk konsultasjon jfr. tradisjonell konsultasjon. For å få dette til har vi utarbeidet 5 registreringsark: ett registreringsark om informasjon fra henvisningen som fylles ut av undersøker, ett spørreskjema som pasienten fyller ut før konsultasjonen, ett registreringsark som undersøker fyller ut under selve konsultasjonen, ett oppfølgings skjema etter 3 måneder og ett

oppfølgings skjema etter 12 måneder. For ytterligere informasjon om prosjektet vises det til WHO registreringsbanken ClinicalTrials.gov. Prosjektet er registrert med id: NCT02270177. Prosjektmedarbeidere er Kai Ivar Müller (stipendiat), Karl Bjørnar Alstadhaug (veileder) og Svein Ivar Bekkelund (veileder/prosjektleder). Prosjektet har dessverre blitt noe forsinket på grunn av alvorlig sykdom hos prosjektleder. Vi regner likevel med å kunne bli ferdig innenfor normert tid.

Prosjektstatus per 1.1. 2015:

1. 512 pasienter har blitt screenet for deltagelse i studien. 147 takket enten nei til deltagelse, besvarte ikke henvendelse, eller utgikk pga. ikke oppfylte kriterier. Av disse takket 43 pasienter direkte nei til videre deltagelse under intervjuet.
2. 365 pasienter er inkludert
3. 341 konsultasjoner er utført
4. 24 pasienter er satt på venteliste
5. 9 pasienter er ikke intervjuet
6. 287 spørreskjema er sendt ut etter 3 måneder (239 svar)
7. 136 spørreskjema er sendt ut etter 12 måneder (102 svar)

Fremdriftsplan:

- Inkludering av pasienter planlegges avsluttet innen mars 2015.
- Konsultasjoner planlegges avsluttet innen slutten av mars 2015.
- En planlegger å skrive utkast til 2 artikler i 2015, en basert på baseline data og en fra 3 måneders oppfølgingen.
- En 3. artikkel basert på 12 måneders oppfølgingsdata planlegges ferdigstilt i la. 2016.

**Deltagere:**

Svein Ivar Bekkelund (Prosjektleder, UNN, UIT), Kai Ivar Müller (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Karl Bjørnar Alstadhaug (Prosjektdeltaker, UIT, HELSENS)

# Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU)

## Akuttpsykiatri i Barentsregionen

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

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Prosjektets datafilen inkluderer 983 akutte innleggelser (495 russiske og 488 norske) og har sammenlignbar informasjon om akutt psykiatrisk virksomhet i begge modeller. Samarbeidspartnere har analysert data og har skrevet 4 artikler. Dataanalysen fortsetter ifm videreutvikling av forskningssamarbeid mellom landene, nye 2 artikler er startet.**

Etter at datainnsamling i Arkhangelsk ble avsluttet i desember 2009 har man kontrollert data-kvalitet og punchet data i felles datafil med allerede kvalitetssikret MAP-data fra den norske studien. Datafilen inkluderer til sammen 983 innleggelser (495 russiske og 488 norske) og har sammenlignbar informasjon om akutt psykiatrisk virksomhet i bestemte territorier i begge land. Den data er unik for den gir detaljert og sikret informasjon om to akuttpsykiatriske modeller: den ene - vesteuropeisk godt kjent norsk modell med over 40 års erfaring av gjennomførte reformer og den andre - russisk modell i begynnelse av reformer, fortsatt nesten ukjent i europeisk sammenheng.

Samarbeidspartnere i prosjektet har analysert data siden 2010 og har skrevet 4 artikler med hoved-målet å sammenligne den akuttpsykiatriske tilbud for pasienter med alvorlige psykiske lidelser i Nord Norge og Nordvest Russland for å få dypere forståelse av ulike tjenestemodeller ("før og etter" reformer) i flere sammenhenger. Følgende områder har vært belyst eller blir belyst i påfølgende publikasjoner: komparativ analyse av akuttpsykiatrisk pasientpopulasjon i begge land, med hovedfokus på alvorlige sinnslidelse; sammenligning av tjenester; samarbeid mellom ulike helsetjenestetilbud; "veien til akuttpost": sammenligning av forskjellige faktorer på veien til akuttpost i disse to modeller; frivillig versus tvangsinnleggelse: sammenligning av avgjørelsesprosessen, hvilke faktorer som bestemmer; lovmessige regler/ rutiner ved tvangsinnleggelser og bruk av tvang i akuttavdelinger i begge modeller; lange opphold versus flere korte opphold med retur: ulemper og fordeler for pasienter og behandlingsrelevanse; sammenligning av det akuttpsykiatriske tilbudet for innlagte pasienter: behandlingsprofil og tiltak, korrelasjoner med god bedring og andre kliniske faktorer under oppholdet; suicidalitet og vold: hvilke faktorer har klinisk eller prognostiske betydning, hva som øker/ minsker risiko i begge modeller; rus og psykiatri: gir behandling av alvorlige rusrelaterte sykdommer i separate avdelinger (som i Russland) bedre resultat/prognose? Er den russiske mer kontrollerte

behandlingsmodell mer effektiv enn den norske? I tillegg vil det bli publisert flere artikler i de russiskspråklige tidsskrifter.

Vår prosjekt har utviklet seg i tett samarbeid med flere andre prosjekter i psykiatri som etterhvert dattet omfattende forskningsnettverk som videreutviklet seg til helsetjenesteutviklings- og forskningssamarbeid i psykiatri og første linjetjeneste mellom Nord Norge og Arkhangelsk fylke (har vært finansiert både av Helse Nord, Helse- og Omsorgsdepartement, Nordlandssykehuset og Universitetssykehuset i Nord-Norge). Samarbeidet har bidratt til utvikling av stabil og resultativ forskningsnettverk som har allerede produsert doktorgrad, over 20 vitenskapelige publikasjoner i engelskspråklige tidsskrifter og god del presentasjoner på nasjonale/ internasjonale kongresser i Russland, Norge og andre land. Hovedmålene ved framtidig drift av prosjektene er å bidra til videreutvikling av vår forskningsnettverk basert på pågående helse reformer i Norge og Russland, forbedre forskningsrutiner i vårt samarbeid, gi støtte til flere doktorgrader, sørge for at utvikling av klinisk kompetanse og samarbeidsrutiner vil bli evidensbasert gjennom vårt forskningssamarbeid.

### Deltagere:

Grigory Rezvy (Prosjektleder, UIT, HELSENS), Knut Sørgaard (Prosjektdeltaker, HELSENS, UIT), Tore Sørli (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Trond Bratlid (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

### 1 forskningspublikasjon i 2014

Rezvy GG, Popov VV, Sørli T.

"The possibility of providing medical care to patients with mental disorders by general practitioners".

????????? ???? ???? ???????. 2014. ? 3. ? 19-22.

# Brukermedvirkning i akuttpsykiatrisk sengepost i spesialisthelsetjenesten

Prosjektansvarlig: **Anne-Grethe Talseth** (anne.g.talseth@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Brukermedvirkning er et kvalitetsmål i den psykisk helsetjeneste. Brukermedvirkning er lite integrert og undersøkt i akutt psykisk helsetjeneste til mennesker med psykoselidelser og akutt psykose. I denne studien intervjues mennesker med psykoselidelser om sin erfaring som pasient i behandling og omsorg i psykiatriske akuttposter.**

Brukermedvirkning er en lovfestet rettighet for pasienter og sikrer deltakelse i utforming av eget behandlings- og omsorgstilbud. Pasientens forståelse for helse, sykdom og behov inngår i utformingen. Brukermedvirkning innebærer gjensidig respekt og samarbeid mellom pasient og helsepersonell. Det finnes lite forskningskunnskap om brukermedvirkning i behandlings- og omsorgstilbudet til mennesker med akutte psykoser i akuttpsykiatriske sengeposter.

Akutte psykoser er alvorlige livskriser for mennesker og uttrykkes ved psykisk stress, intense symptomer, angst og forvirring. Mange har problemer med å tenke, å forstå og å artikulere seg. Tilstanden krever oftest behandling og omsorg i akuttpsykiatriske sengeposter som tilbyr en kortvarig intensiv omsorg, trygghet og sikkerhet, og behandling rettet mot å redusere symptomer og øke tilfriskning. Tilbudet i akuttpsykiatriske poster har over år vært gjenstand for kritikk. Gjennom forskning rapporteres det at det økende antall pasienter med komplekse behov for sikkerhet, trygghet og omsorg og kravet om effektiv og kort behandlingstid medfører at helsepersonell ikke utøver god behandling og omsorg rettet mot den enkelte pasients behov. Pasienter beskriver innleggelse ofte som uønsket, men for de fleste som nødvendig. De ønsker helsepersonell som møter dem med innlevelse og kunnskap, som personer som er psykisk syk, og med behov for behandling og omsorg. Pasienter ber om mindre bruk av kontroll og tvang i behandling og mer medvirkning i behandling. Relasjoner til helsepersonell er viktig for pasienter.

Denne studien undersøker hvordan mennesker med psykoselidelse erfarer å bli akutt psykotisk og å motta behandling og omsorg i akuttpsykiatrisk sengepost. Studien startet i 2008 og ferdigstilles i 2015. Åtte kvinner og fire menn med alvorlige psykiske lidelser, som har erfart akutt psykose og er i omsorg og behandling ved akuttposter ved to sykehus i Norge ble rekruttert til studien. Deres alder er fra 18 år til 64 år. De hadde vært innlagt ved akuttposter tidligere og har hatt psykoselidelse fra et år til flere tiår. De mottok

helsetjeneste i kommune og ved distriktpsikiatriske sentre i varierende grad. Deltakerne ble intervjuet av forsker under innleggelsen på sykehuset. Deltakerne fortalte detaljert sin erfaring med å bli akutt psykotisk og hvordan de opplevde å motta behandling og omsorg. Intervjutekstene ble analysert med innholdsanalyse, og resultatene presenteres i tre vitenskapelige artikler. Deres erfaringer belyser viktige aspekt ved brukermedvirkning i denne konkrete sammenheng.

Første artikkel fokuserer på deltakernes erfaring med å bli akutt psykotisk og etableringen av akutt psykisk helsetilbud; andre artikkel omhandler deltakerne erfaring med omsorg og behandling som hjalp dem til en sterkere psykiske helse; og tredje artikkel formidler hva deltakerne erfarer som essensielt i forberedelsen til utskrivning fra sengeposten. Resultater i studien formidler hvordan mennesker med psykoselidelser erfarer og forstår sin helse- og sykdomstilstand og behovet for omsorg og behandling som bevegelig gjennom faser fra den kritiske akutte tilstand til de frisknet til og følte seg sterkere. Denne forståelse bringer kunnskap om en nødvendig bevegelighet og fleksibilitet i helsepersonells behandlings- og omsorgsutøvelse og en nyansering av brukermedvirkning i praksis. Resultatene har betydning for utvikling av behandling og omsorg til mennesker med psykoselidelser. Prosjektet avsluttes i 2015.

## Deltagere:

Anne-Grethe Talseth (Prosjektleder, UIT), Karina Sebergesen (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Astrid Norberg (Prosjektdeltaker, UIT)

## 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Sebergesen K, Norberg A, Talseth A-G  
Being in a process of transition to psychosis, as narrated by adults with psychotic illnesses acutely admitted to hospital. J Psychiatr Ment Health Nurs 2014 Dec;21(10):896-905. Epub 2014 mai 1  
PMID: 24784573  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

## Å leve med stemmer og lydar

Prosjektansvarlig: **Anne-Grethe Talseth** (anne.g.talseth@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

### **Kva inneber det å leva med stemmer og lydar ein er åleine om å høyre? Denne studien ser nærare på korleis personar som høyrer stemmer og lydar erfarer og klarer dagleglivet.**

Det har vore vanleg å kalla erfaringar med å høyre stemmer som andre ikkje kan høyre for høyrselshallusinasjonar. Det har også vore vanleg å sjå desse erfaringane, når dei skjer saman med funksjonsfall, som sikre teikn på schizofreni. Helsepersonell og forskarar har i hovudsak retta merksemda si mot å behandle den psykiske lidinga. Helsepersonell har difor stort sett samtalt om erfaringane med stemmer med tanke på å stilla ein diagnose eller justera medisindosar. Helsepersonell har ofte unngått utforskande samtalar om stemmeerfaringane, fordi ein har tenkt at det kunne forverre pasienten sin tilstand.

Dette bilete har endra seg. Nyare forskning syner at ein stor del av folkesetnaden (meir enn 5%) har høyrte stemmer som dei er åleine om å erfare. Det er aukande interesse for kva som gjer at mesteparten klarer seg utan hjelp frå helsevesenet, og korleis ein best kan hjelpe dei som treng psykisk helsehjelp. Krav om brukarmedverknad har også ført til auka merksemd for det brukarane sjølv opplever som utfordrande og kva dei meiner kan vere til hjelp. Stadig fleire stemmehøyrarar har t.d. kravd at dei skal få hjelp til å forstå og forhalde seg til stemmeerfaringane sine og ikkje berre få medisinar som dempar dei. Stadig fleire helsearbeidarar gir helsehjelp med utgangspunkt i den einskilde sine uttrykte behov. Kognitive terapi kan vere eit døme på dette.

I denne studien, vil me bidra til forståing av korleis den einskilde sjølv erfarer og forhold seg til det å høyre stemmer eller lydar i dagleglivet. Me har gjort intervju med personar som har fleire års erfaring: ei kvinne utan psykiatrisk diagnose og 14 personar med ei psykoseliding og erfaring med psykisk helsehjelp. Viktige tema om utfordringane dei erfarte i dagleglivet var: uvissa om stemmene og lydane var nokon andre eller noko i dei sjølv, sjølv når dei forsto at ingen andre høyrde det. Frykta for at dei heldt på å bli gal, at dei var i ferd med å miste all fornuft, eller at dei var alvorleg sjuke. Uroa for kva tid stemmene og lydane ville koma tilbake og kor sterke dei då ville vera, hindra dei fleste i å hente seg inn i rolege periodar. Dagleglivet stoppa opp med ujamne mellomrom på grunn av stemmehøyninga. Stemmene og lydane var samanfiltra med vanskar dei hadde opplevd tidlegare, som dei sto i no og deira otte for framtida. Funna framhevar at utforskning og forståing av folk sine

erfaringar med å høyre stemmer eller lydar kan vere viktig for den det gjeld, deira familie og for at helsearbeidarar kan å yte god helsehjelp.

Studien vert gjennomført som eit doktorgradsprosjekt.

#### **Deltagere:**

Anne Martha Kalhovde (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN)

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014**

Kalhovde Anne Martha, Elstad Ingunn, Talseth Anne-Grethe  
"Sometimes I walk and walk, hoping to get some peace."  
Dealing with hearing voices and sounds nobody else hears.  
Int J Qual Stud Health Well-being 2014;9():23069. Epub  
2014 mar 26

PMID: 24674764

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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

Prosjektansvarlig: **John A. Rønning** (john.ronning@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

Om lag 50% flere mentale helseproblemer enn i befolkningen for øvrig. Stort sett emosjonelle problemer og hyperaktivitet som gikk igjen, men sistnevnte kan være forårsaket av førstnevnte da forhøyet aktivitet er høyt korrelert med emosjonelle problemer. Legene sensitive på de mest alvorlige problemer, men dette var også som regel nevnt i henvisning fra fastlege. Ingen somatiske diagnoser viste prediktiv verdi. En bør imidlertid være klar over at prosjektet er beheftet av metodiske problemer som lav deltakelse.

Det foreslås enkel screening av mentale helseproblemer og at BUP og Barneavdeling samarbeider som om de var en klinikk.

### **Deltagere:**

Arild Leknessund (Prosjektdeltaker, UNN), Bjørn Helge Handegård (Prosjektdeltaker, UIT), Hans Petter Fundingsrud (Prosjektdeltaker)

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

Prosjektansvarlig: **Magne Arve Flaten** (magne.flaten@uit.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**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. Personer med autisme 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. For å undersøke hypotesen brukes støkkereflexmodifisering (startle reflex modification). Støkkereflexen 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 reflexen som påvirker øyeblikket. Øyeblikket (til en høy, plutselig lyd) blir kraftigere under påvirkning av frykt og kan dermed anvendes som et mål på frykt, for eksempel i kombinasjon med presentasjon av sosiale stimuli. Støkkereflexen 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 støkkereflexen. 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 støkkereflex til bilder av ansikter i forhold til kontrollgruppen. De ser heller ikke ut til å ha forhøyet støkkereflexrespons 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. To andre studier har undersøkt reaksjonen til bilder av emosjonelle ansiktsuttrykk i friske frivillige. Disse reagerer med høyere støkkereflex til bilder av ansikter som viser frykt i forhold til bilder som viser et nøytralt uttrykk, glede eller sinne. I eksperiment 2 ble blikkretning manipulerte og her fant man en interaksjon mellom ansiktsuttrykk og blikkretning, der bilder som var tvetydige i forhold til signalet de sender ut ga høyere respons. Denne interaksjonen er, så vidt vi kjenner til, ikke blitt vist før når det gjelder støkkereflexen og er av interesse med tanke på vår kunnskap om

prosessering av ansikter generelt, og av blikkretning og emosjonelle ansiktsuttrykk spesielt.

**Deltagere:**

Ole Åsli (Prosjektleder, UIT)



# CBT og elektronisk pasientkommunikasjon ved langvarig angst og depresjon

Prosjektansvarlig: **Rolf Wynn** (rolf.wynn@gmail.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

## 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 (3t/uke), med datalærer tilstede, 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.

Det ble 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 enn 11 uker mestringstrening med adekvat støtte. Noen følte seg imidlertid tilstrekkelig rustet til å fortsette med mestringstrening på egen hånd på andre yrkesretta tiltak.

Det arbeides nå videre med skriving og publisering, for å gjøre klar en doktoravhandling i løpet av 2015.

### Deltagere:

Hildegard Dorothea Löhr (Doktorgradsstipendiat, UiT, UNN)

### 2 forskningspublikasjoner i 2014

Löhr H, Wynn R

Combining a computer skills course and psychoeducation reduced symptoms for people suffering from social anxiety  
Studies in Health Technology and Informatics  
2014;205:1198-1198

Löhr H, Wynn R, Rosenvinge J

E-therapy as an adjunct to face-to-face therapy in the treatment of patients suffering from chronic psychiatric disorders

J Inform Technol Healthcare 2007;5:67-79

# 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 Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

## All hjelpekunst er avhengig av kvaliteten på møtet mellom den som yter hjelp og den som mottar. Forskning dokumenterer utbrenthet og psykisk besvær blant helsepersonell. Kan trening i oppmerksomt nærvær/ mindfulness forebygge psykiske plager og sette kommende leger/psykologer bedre i stand til å håndtere påkjenningen som ligger i hjelpeyrkene?

Helsetjenesten for studenter rapporterer om økende henvendelser om hjelp til å takle stress og psykiske plager, og flere studier har dokumentert høye nivåer av stress hos psykologi- og medisinstudenter. En langtidsstudie av norske leger fant en økning i selvrapporterte psykiske plager som de ønsket hjelp for, fra 11 % ett år etter avsluttet eksamen, til 17% fire år senere.

Når legen/psykologen sliter med stress og psykisk besvær, går det ut over kvaliteten på tjenestene, og det øker sykefraværet hos yrkesgruppene. De fleste klager på helsepersonell skriver seg fra at pasienter ikke føler seg sett, hørt og forstått.

Målet med prosjektet er å prøve ut en metode for å motvirke den økning av psykiske plager og stress som er dokumentert hos medisin- og psykologistudenter, og derigjennom sette disse i bedre stand til å håndtere hjelperollen. Den primære målgruppe er studenter ved medisin og profesjonsstudiet i psykologi ved Universitetene i Oslo og Tromsø. Den sekundære målgruppen er pasienter, hvis helsehjelp avhenger av kvaliteten av møtet med legen/psykologen.

Metoden som prøves ut, Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR), eller oppmerksomhetstrening på norsk, er en gruppebasert metode for stresshåndtering og personlig utvikling. Evne til empati og medfølelse, til å være helt og fullt tilstede, og til å tåle følelser som oppstår i en selv og pasienter er egenskaper som er avgjørende for både god pasientpleie og for egenomsorg. Alle disse personlige kvaliteter knyttes til oppmerksomhetstrening / mindfulness. Studier av MBSR for medisinstudenter har vist signifikant reduksjon i humørsvingninger, utmattelse, angst og stress samt økt livskvalitet og evne til empati i intervensjonsgruppene. Studier av MBSR for helsearbeidere har vist redusert jobbrelatert stress, psykologiske symptomer og utbrenthet, og økt selv-omsorg.

Metoden har i løpet av 2009 og 2010 blitt prøvd ut som et randomisert, kontrollert forsøk for 1.- og 2.års studenter på medisin- og psykologiprofesjonsstudiet

ved universitetet i Oslo og Tromsø (N=290). Disse vil bli fulgt gjennom studiet og i 3 år etter kvalifisering for å se hvilken effekt metoden har på fremtidig evner til å takle arbeidet som lege og psykolog. Intervensjonsgruppen har mottatt et 7- ukers program i oppmerksomhetstrening a 1,5 timer pr. uke samt én heldagssamling i løpet av 1.,2. eller 3.semester, og får tilbud om oppfølgings-sesjoner 1,5 time to ganger årlig gjennom studieforløpet. Kontrollgruppen fortsetter studiet som vanlig og mottar ingen kurs. Undersøkelsens primære effektvariabler er mentalt stress, studierelatert stress, påfølgende jobbrelatert stress, utbrenthet, empati, subjektivt velvære og mindfulness. De kvantitative mål har blitt supplert med kvalitative intervju både i forkant og etterkant av intervensjonen.

En artikkel er akseptert for publisering i 2014: Halland E, de Vibe M, Solhaug I, Friborg O, Rosenvinge J, Tyssen R, Sørli T, Bjørndal A. Mindfulness training influences coping positively in psychology and medical students, but some effects depend on personality. *College Student Journal*. 2-årsdata og 4-årsdata er innsamlet og analyser av materialet pågår, og artikler på resultatet av 2- og 4-årsoppfølgingen forventes innsendt i løpet 2014. I tillegg er analyser av det kvalitative delmaterialet gjennomført, og en artikkel basert på disse resultatene forventes innsendt i løpet av 2014.

### Deltagere:

Oddgeir Friborg (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT), Ida Solhaug (Doktorgradsstipendiat, UIT), Michael de Vibe (Doktorgradsstipendiat, NOKC, UIO), Arild Bjørndal (Prosjektdeltaker, RBUP, UIO), Reidar Tyssen (Prosjektdeltaker, UIO), Tore Sørli (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

### 1 forskningspublikasjon i 2014

Halland E, de Vibe M, Solhaug I, Friborg O, Rosenvinge J, Tyssen R, Sørli T, Bjørndal A . Mindfulness training influences coping positively in psychology and medical students, but some effects depend on personality. *College Student Journal*, 2014

# 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 Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

Hovedfunn: Funn av økt utbredt smertefølsomhet blant individer med Irritabel Tarm Syndrom/IBS i en befolkningsstudie (måling av smertefølsomhet for varme, trykk og kulde blant > 10 000 voksne og 1000 ungdom). Sammenhengen mellom økt smertefølsomhet og IBS var uavhengig av kjønn, alder, andre kroniske smerter samt angst og depresjons symptomer.

Økt forståelse av sammenhengen mellom IBS og smertefølsomhet. Støtter teorier om sentral smertesensitivisering ved IBS, som kan bidra til kroniske IBS smerter og komorbide kroniske smerter.

## Deltagere:

Niklas Bernhard Stabell (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN)

## 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Stabell Niklas, Stubhaug Audun, Flægstad Trond, Mayer Emeran, Naliboff Bruce D, Nielsen Christopher S  
Widespread hyperalgesia in adolescents with symptoms of irritable bowel syndrome: results from a large population-based study.

J Pain 2014 Sep;15(9):898-906. Epub 2014 jun 4

PMID: 24905280

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

## 1 forskningspublikasjon i 2014

Stabell N, Flægstad T, Stubhaug A, Nielsen CS  
Associations between abdominal pain symptom dimensions and depression among adolescents

Scandinavian Journal of Pain 2014; Volum 5 (3). ISSN 1877-8860.s 184 - 190.s doi: 10.1016/j.sjpain.2014.04.003.

## Duration of untreated psychosis (DUP) and pathways to care in patients with first- and multiple episodes of psychosis in Nordland - a study of the components of DUP in a rural mental health system

Prosjektansvarlig: **Knut W. Sørgaard** (kso@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**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.**

Internasjonale studier har vist av 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.

- Det er samlet inn data blant fastleger i Nordland om deres behandlingspraksis med pasientgruppen.

- Det er gjennomført fokusgrupper blant ansatte ved DPSene i Nordland. I sistnevnte undersøkelse ble det brukt en temaguide med spørsmål relevant for å oppdage eventuelle kilder for forsinkelser for pasientgruppen.

- 62 pasienter med psykoselidelse er intervjuet om sykdomsutvikling og behandlingsvei. Det er også gjennomført intervjuer med pårørende til de som har samtykket til dette.

Datainnsamling ble gjennomført i tidsrommet 2010 - 2013 ved Nordlandssykehuset HF, Bodø. Dataanalyse, manuskript og publisering i tidsrommet 2014 - 2015. Resultatene fra de tre delstudiene vil publiseres som tre ulike artikler i fagfelleurderte tidsskrifter. Studien inngår i en phd grad ved Universitetet i Tromsø.

Preliminære resultat fra pasientundersøkelsen er presentert i en poster ved International Early Psychosis Association konferansen i San Fransisco i 2012.

### Deltagere:

Erling Inge Kvig (Doktorgradsstipendiat, UIT, HELSENSS)

# 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 Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**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 undersøker vi hva humor betyr for mestring og helse blant mennesker som lever med en kreftdiagnose.**

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 komité 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.

Studien retter seg mot voksne og belyser deres erfaringer i dagliglivet etter kreftdiagnosen. Datasamlingen ble foretatt med hjelp av kvalitative intervjuer, og pågikk fra juni 2010 til oktober 2011. Høsten 2011 ble prosjektet styrket med biveileder Geir F. Lorem, førsteamanuensis ved Institutt for helse- og omsorgsfag (IHO), UiT Norges arktiske universitet. Forskningsmaterialet består av 1030 sider tekst av unike og innholdsrike fortellinger. For å kunne nytte empiriens potensiale og egenart besluttet forskningsgruppen i 2012 å fullføre prosjektet som tre kvalitative delstudier og med en narrativ analyse av tekstene.

Ulike deler av forskningsmaterialet er presentert og drøftet ved følgende fora på UiT: Forskningsforum for PhD kandidater, Forskningsforum for pasientnær sykepleieforskning, Forskningsgruppe psykiatri, Forskerskolens HEL – 8016 og PhD seminaret 'Making sense of stories' ved UiO. Obligatoriske studiepoeng er innhentet. Primo november 2014 ble den første artikkelen fra studien akseptert i tidsskriftet Scandinavian Journal of Caring Sciences. Artikkelen har fått tittelen: "Cancer survivors' experiences of humour while navigating through challenging landscapes - a socio-narrative approach" og vil bli publisert online i løpet av kort tid. Arbeidet med artikkel to og tre er påbegynt. Fremdriften er

forsinket på grunn av uforutsette hendelser i forløpet, blant annet sykemelding. Stipendiaten er derfor fra årsskiftet, tilbake i full stilling som oversykepleier ved Kreftavdelingen på UNN grunnet utløpt permisjonstid.

## Deltagere:

Tore Sørli (Prosjektleder, UiT, UNN), Bente Lisbet Roaldsen (Doktorgradsstipendiat, UNN, UiT), Geir F Lorem (Prosjektdeltaker, UiT)

## 1 forskningspublikasjon i 2014

Bente Lisbet Roaldsen, Tore Sørli, Geir F Lorem  
Cancer survivors' experiences of humour while navigating through challenging landscapes - a socio-narrative approach  
Akseptert november 2014, publiseres online primo 2015 i Scandinavian Journal of Caring Sciences

## Førstefase traumebehandling - stabiliseringsgruppe for kvinner utsett for menneskepåførte traumer

Prosjektansvarlig: **Signe Hjelen Stige** (signestige@hotmail.com), Helse Finnmark HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Forskningsprosjektet 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 lidningar, 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 lidningar, som vart starta opp ved DPS Vest-Finnmark i januar 2008. Behandlingstilbodet er tilpassa eit breitt 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 2013 leverte Signe H. Stige inn doktorgradsavhandlinga si, og disputerte for PhD-graden i Alta 04.11.13. Materialet ein brukte i doktorgraden var basert på intervju med klientar rett etter avslutta gruppebehandling. På grunn av klinisk spesialisering har det vore eit opphold i aktiviteten på prosjektet. Det har difor ikkje vore nokon aktivitet på prosjektet i 2014. Frå januar 2015 er det igjen aktivitet på prosjektet, der ein vil analysere intervjudata innsamla eit år etter avslutta behandling. Planen er å skrive to internasjonale artiklar på dette materialet.

### **Deltagere:**

Signe Hjelen Stige (Prosjektleder, UIT)

# 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 Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

I denne studien har vi funnet vitamin D mangel hos 71.6 % av eldre som ble henvist til psykiatrisk avdelinger ved Universitetssykehuset Nord-Norge. Til sammenligning fant vi vitamin D mangel hos kun 20 % i en kontrollgruppe av eldre fra Tromsøundersøkelsen. I pasientgruppen fant vi ikke forskjell i vitamin D mangel mellom ulike diagnosegrupper (for eksempel depresjon og psykose). Videre har vi funnet sinkmangel hos 41% i samme pasientgruppe, sammenlignet med kun 14% i en kontrollgruppe fra Tromsøundersøkelsen. I pasientgruppen fant vi lavere forekomst av sinkmangel i pasientgruppen med depresjon sammenlignet med andre diagnosegrupper. I en undersøkelse av 1521 eldre fra Tromsøundersøkelsen fant vi økt risiko for sinkmangel hvis det var samtidig underernæring. Sammenheng mellom kostfaktorer og psykiatrisk sykdom er fortsatt ikke fullt ut forstått og man kan ikke trekke den slutning fra våre studier at vitamin D mangel eller sinkmangel nødvendigvis er årsak til psykiatrisk sykdom. Flere kontrollerte studier er nødvendig for å finne ut om disse kostfaktorene kan være av betydning i behandling av psykiatrisk sykdom.

Resultatene bidrar til fortsatt fokus på blant annet vitamin D og sink som mulig adjuvant behandling ved psykiske lidelser og bidrar til økt kunnskap innen feltet. Det er første gang disse faktorene er kartlagt på denne måten i en alderspsykiatrisk populasjon og sammenlignet med en normalpopulasjon. Resultatene har blitt presentert for det alderspsykiatriske miljøet i Norge og funnene kan bidra til økt oppmerksomhet på betydningen av å måle blant annet vitamin D hos eldre som behandles ved psykiatriske institusjoner. Doktorgradsstipendiat/overlege Ole Grønli har, i forlengelsen av denne studien, et ønske om å gjennomføre en RCT-studie som skal undersøke betydningen av vitamin D for depresjon hos eldre, om mulig i samarbeid med andre alderspsykiatriske avdelinger i landet.

## Deltagere:

Rolf Wynn (Prosjektleder, UIT, UNN), Ole Kristian Grønli (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT)

## 1 doktorgrad er avlagt i 2014

Ole Kristian Grønli  
A study of some biological factors of importance to geriatric psychiatry  
Disputert: September 2014  
Hovedveileder: Rolf Wynn

## 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Grønli Ole, Kvamme Jan Magnus, Jorde Rolf, Wynn Rolf  
Vitamin D deficiency is common in psychogeriatric patients, independent of diagnosis.  
BMC Psychiatry 2014;14():134. Epub 2014 mai 8  
PMID: 24884774

Kvamme Jan-Magnus, Grønli Ole, Jacobsen Bjarne K, Florholmen Jon  
Risk of malnutrition and zinc deficiency in community-living elderly men and women: the Tromsø Study.  
Public Health Nutr 2014 Nov 6. Epub 2014 nov 6  
PMID: 25373445

# Hvordan ivareta hjertepasienter med angst, depresjon og unnvikende mestring? En randomisert studie av en pasientsentrert intervensjon.

Prosjektansvarlig: **Svein Bergvik** (svein.bergvik@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

Hvordan ivareta hjertekirurgiske pasienter med angst, depresjon og unnvikende mestring?

Angst og depresjon er hyppig forekommende, men også sterke prediktorer for forverret sykdomsutvikling, dårlig prognose og økt risiko for tilbakefall blant personer med hjertesykdom. Behandlingsmessig synes det også å være særlige utfordringer i forhold til informasjonsformidling og ivaretagelse av engstelige og deprimerede pasienter.

Hjerte/karsykdom er hyppigste hoveddiagnose ved sykehusinnleggelse og viktigste dødsårsak i Norge. Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep er ofte bekymret og usikre i forhold til sin sykdom, behandlingen de får og hvordan det blir i tiden etter inngrepet. Angst og depresjon er hyppig forekommende i denne pasientgruppen. I tillegg til å være belastende i seg selv, øker også angst og depresjon risikoen for dårlig prognose for hjertesykdommen.

Det er en økende forståelse for at informasjon til pasienter og pårørende er av betydning for behandlingsresultat og tilfredshet, og at dette må tilpasses den enkelte pasients forutsetninger og behov. Vektlegging av pasientinformasjon er også nedfelt i helselovgivningen. I praksis er det ofte 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.

I denne studien har vi undersøkt pleier-pasientkommunikasjonen i utskrivningssamtalene ved hjertekirurgisk avdeling, UNN.

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.

Professor Tore Sørli ved UiT 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.

I dette prosjektet har prosjektleder veiledet en gruppe sykepleiere ved Hjerteklinikken i denne pasientinformasjonsmetoden. Datamateriale fra studien inkluderer spørreskjema og lydopptak av utskrivningssamtaler med pasienter som har samtykket i å delta i prosjektet. Data er analysert med systematiske metoder for å undersøke kommunikasjon og samspill mellom behandler og pasient. Metoden har vi utviklet i samarbeid med et europeisk forskningsnettverk; Verona Network on Sequential analysis in clinical communication (inngår i EACH - European Association of Communication in Health). Metoden avdekker hvordan pasientens bekymringer og informasjonsbehov kommer til uttrykk, og hvordan behandler fanger opp og responderer på dette. Vi har også benyttet kvalitative analyser basert på Conversational Analysis, som muliggjør mer detaljerte undersøkelser av kommunikasjonen mellom pleier og pasient.

Erfaringene fra prosjektet tyder på at pleierne i stor grad fanger opp og responderer på pasientenes ulike uttrykk for bekymringer, ofte umiddelbart. Men også at de senere i samtalen tar opp ting pasienter har nevnt tidligere. Ikke uventet synes åpne spørsmål å stimulere og invitere pasienten til å utdype og klargjøre sine bekymringer. Materialet gir grunnlag for videre analyser og en rekke ulike problemstillinger knyttet til pleier-pasientkommunikasjon i en utskrivningssituasjon ved en hjertekirurgisk avdeling.

Det er en økende forståelse for at informasjon til pasienter og pårørende er av betydning for behandlingsresultat og tilfredshet, og at dette må tilpasses den enkelte pasients forutsetninger og behov. Vektlegging av pasientinformasjon er også nedfelt i helselovgivningen. I praksis er det ofte 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. Konsekvenser for helsetjenesten

Prosjektet har vektlagt et nært samarbeid med Hjerteklinikken, UNN. Det ble etablert en gruppe sykepleiere som har deltatt i prosjektet gjennom hele datainnsamlingsperioden. Gjennom veiledning med gjennomgang av lydopptak av pasientsamtalene, har vi forsøkt å aktivt bidra til å styrke sykepleierne



kommunikasjonsferdigheter og øke forståelsen for hvordan de selv kan aktivt bidra til en bedre kommunikasjonen med pasientene, en økt oppmerksomhet og forståelse for hvordan pasientenes informasjonsbehov og bekymringer kan komme til uttrykk, og hvordan praktisk og konkret kunne formidle viktig informasjon til pasientene på en måte som er tilpasset deres forutsetninger og behov. Det er et klart ønske både fra prosjektleder, sykepleierfaglig ledelse og avdelingsledelse å søke å integrere disse ferdighetene i avdelingens rutiner. Prosjektet kan også ses i nær sammenheng med øvrig arbeid ved avdelingen med å styrke pasientinformasjonen, blant annet gjennom utarbeiding av en ny informasjonsbrosjyre for alle hjertepasienter ved avdelingen. Prosjektet må også ses i sammenheng med prosjekt PFP-852-09 som var et postdoktorprosjekt for prosjektleder for dette prosjektet.

**Deltagere:**

Svein Bergvik (Prosjektleder, UIT)

**1 forskningspublikasjon i 2014**

Berg Gundersen A, Sørli T, Bergvik S.  
Women with Coronary Heart Disease - A Qualitative Study  
of their Experiences of Symptoms and Treatment  
Submitted to BMC Women's Health.

## Tvungent psykisk helsevern uten døknopphold

Prosjektansvarlig: **Georg Høyer** (georg.hoyer@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Lovgivningen for psykisk helsevern i Norge åpner for at pasienter kan bo og oppholde seg utenfor behandlingstilstanden, men samtidig være underlagt tvang. Gjennom et formelt vedtak forpliktes pasienten til å ha kontakt med psykisk helsevern og motta behandling poliklinisk. Det er ikke mulig for pasienten å velge bort oppfølgingen.**

Siden den første moderne psykisk helsevern loven ble innført i 1961 har man i Norge hatt mulighet til å bruke tvunget psykisk helsevern uten døgnopphold (TUD). Det ser ut til at TUD brukes i økende grad både i Norge og internasjonalt, til tross for at kunnskapen om effekten og hvordan ordningen fungerer er mangelfull og uklar. Fra innføringen av TUD, og frem til den nye loven trådte i kraft i 1999 var ordningen forbeholdt pasienter som hadde vært innlagt med tvang på sykehus. Med den nye loven ble bruken av TUD utvidet og det stilles ikke lenger krav om en forutgående innleggelse på sykehus. For å etablere TUD skal pasienten oppfylle de samme vilkårene som ved tvangsinnleggelse på institusjon. Dette innebærer at pasienten må ha en alvorlig psykisk lidelse, samtidig som det enten må være fare for at pasienten vil bli sykere eller vil kunne representere en fare for seg selv eller andre dersom vedkommende ikke får behandling. Kliniske erfaringer viser at TUD i hovedsak etableres etter utskrivelse fra tvunget døgnopphold hvor hensikten er å sikre videre medisiner og struktur etter utskrivelse. Dagens omfang av TUD er ukjent, og historisk sett finnes det ingen oversikt over bruken av ordningen. De siste offisielle tallene er fra 2009 og estimerer at 1 av 3 som ble innlagt med tvang på sykehuset ble utskrevet med vedtak om TUD.

Intensjonen er at TUD gir mulig til å gjennomføre behandling selv om det ikke er behov for døgnbehandling, hvor formålet er å sikre at pasienter med svingende eller fraværende behandlingsmotivasjon ikke faller ut av behandling. I praksis har ordningen to kliniske konsekvenser. Den ene er at TUD gir en lettere vei til sykehusinnleggelse på tvang, hvor det ikke er krav om en ny formell klinisk vurdering av uavhengig lege. Den andre er at TUD er en forutsetning dersom en pasient skal tvangsbehandles med antipsykotisk medikasjon utenfor institusjon, men om pasienten aktivt motsetter seg medikamentell behandling, må det i tillegg fattes et eget tvangsbehandlingsvedtak. Den eneste lovlige fysiske tvangen som ordningen åpner for er begrenset til at pasienten kan hentes tilbake til den ansvarlige institusjon enten fordi pasientens tilstand er blitt vesentlig forverret eller at

bestemmelser om medisiner og kontakt med behandlingsapparatet ikke blir fulgt fra pasientens side. Tilbakehenting kan om nødvendig gjennomføres med makt.

Prosjektet består av to deler; en registerstudie og en intervjustudie. Registerstudien inkluderer alle pasienter med vedtak om TUD truffet ved Universitetssykehuset Nord-Norge fra 1. jan. 2008 – 31. des. 2012. Registreringen omfatter omfang og varighet av TUD og tvangsbehandling. For pasienter som i løp av 2008 og 2009 fikk sitt første TUD vedtak er det i tillegg gjort en utvidet registrering som omfatter vedtaksprosedyrer, anker, tentativt innhold i behandlingen, og forbruk av helsetjenester tre år før og tre år etter at vedtaket om TUD ble fattet første gang. Intervjustudien inkluderer elleve pasienter som er underlagt TUD og ni av pasientenes faglig ansvarlige. Intervjuene med pasientene fokuserer på hvordan det oppleves å være på TUD, hvilke erfaringer pasientene har og hvilken innvirkning ordningen har i dagliglivet mens intervjuene med de faglig ansvarlige fokuserer på hvordan vedtak om TUD begrunnes, hvordan pasientene inkluderes i behandlingen og hvordan TUD gjennomføres.

Innsamling av data både for registerstudien og intervjustudien er gjennomført og avsluttet, og innenfor prosjektets periode vil det bli skrevet tre artikler basert på de innsamlede dataene. Den første artikkelen er publisert i tidsskriftet *Health and Social Care in the Community* og har tittelen; "When coercion moves into your home" – a qualitative study of patient experiences with outpatient commitment in Norway. Artikkelen er basert på intervjuene med pasientene og gir kunnskap om hvordan TUD påvirker deres dagligliv, og hvordan ordningen påvirker deres opplevde grad av frihet. Artikkelen er i skrivefasen, og ferdigstilling er beregnet til februar/mars. Artikkelen handler om hvordan de faglig ansvarlige avveier og vurderer ulike hensyn når de foretar beslutninger om TUD, og hvordan pasientens perspektiv tas inn i vurderingene. Datagrunnlaget for den tredje artikkelen er fra registerstudien og vil beskrive hvordan TUD praktiseres i studiens opptaksområde. Arbeidet med artikkelen er påbegynt og planlegges ferdigstilt ved utgangen av mai.

Prosjektperioden startet i februar 2011, og hadde opprinnelig en varighet på tre år. Det ble søkt om ferdigstillingsstipend hos Helse Nord for 2014 som ble innvilget, og prosjektet har derfor seks ekstra måneder med finansiering. Prosjektet var planlagt ferdigstilt i 2014, men grunnet foreldrepermisjon fra april til desember 2014, er prosjektperioden utvidet og planlegges avsluttet i 2015.

Opplæringsdelen til ph.d.-studiet er godkjent.

**Deltagere:**

Henriette Riley (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN)

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014**

Riley Henriette, Høyer Georg, Lorem Geir F  
'When coercion moves into your home'--a qualitative study  
of patient experiences with outpatient commitment in  
Norway.  
Health Soc Care Community 2014 Sep;22(5):506-14. Epub  
2014 apr 6  
PMID: 24703340  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

# Nevrokognitive og neurofysiologiske karakteristika ved ADHD hos voksne.

Prosjektansvarlig: **Anne-Kristin Solbakk** (annesolbakk@gmail.com), Helgelandssykehuset HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**ADHD er en nevroutviklingsforstyrrelse kjennetegnet ved uoppmerksomhet, hyperaktivitet og impulsivitet. Studiens hovedmål er å identifisere nevrokognitive karakteristika ved bruk av kognitiv og neurofysiologisk undersøkelse på oppmerksomhetskontroll, samt belyse hvordan ulike metoder og analysenivå kan bedre funksjonsdiagnostikken ved ADHD hos voksne.**

ADHD er en sammensatt tilstand karakterisert ved oppmerksomhetsvansker, hyperaktivitet og impulsivitet som ofte varer inn i voksen alder. Tilstanden medfører funksjonsvansker og betydelige menneskelige og samfunnsmessige belastninger og kostnader. Forskning har fokusert på kartlegging av det nevrobiologiske grunnlaget for ADHD, men det er fremdeles begrenset empirisk fundert kunnskap om voksne hva angår symptomuttrykk og nevrokognitiv funksjon. Hvilke demografiske, nevrokognitive og/eller nevrobiologiske faktorer som modererer symptomene er fortsatt ikke klarlagt.

Uoppmerksomhet og impulsivitet antas å være relatert til forstyrrelser i hjernens hemming av irrelevante stimuli. Nyere nevrokognitive modeller inkluderer også energimobilisering som forklaring på funksjonsvanskene ved ADHD. Oppmerksomhetsvansker og impulsivitet blir sjelden studert fra mange metodologiske innfallsvinkler. Studien inkluderer en bredspektret kartlegging med detaljert undersøkelse av oppmerksomhetskontroll; fra elektrofysiologiske responser i hjernen til observerbar atferd. Forskingen 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.

Studien inkluderer 36 voksne med ADHD og 35 friske kontrollpersoner. En omfattende forskningsprotokoll inkluderer semistrukturert diagnostisk intervju, anamnese, symptomscreening, nevropsykologiske tester, samt elektrofysiologisk måling. Prosjektgruppen inkluderer prosjektleder, PhD kandidat, forskningsassistent, veiledere og samarbeidspartnere fra anerkjente forskningsmiljø ved Helgelandssykehuset, UiO, NTNU, Oslo Universitetssykehus, St.Olav Hospital, og Helen Wills Neuroscience Institute, UC Berkeley. Prosjektet er finansiert fra Helse Nord og Helgelandssykehuset.

I 2014 er artikkel med tittel: "Attentional Control and Subjective Executive Function in Treatment-Naive Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder" publisert i tidsskriftet PLoS ONE. Arbeid for formidling av resultatene internt i Helgelandssykehuset, samt i regionale media er startet. Utskriving av artikkel med tittelen "ERP correlates of cognitive control in adult ADHD" har i 2014 vært et av hovedmålene. Manuskriptet klagjøres for submission til International Journal of Psychophysiology. Det er arbeidet med databearbeiding og statistiske analyser for tredje artikkel med arbeidstitel: Working memory function related to general IQ index in women and men with ADHD. Grane formidlet resultater fra studien gjennom muntlig presentasjon og poster ved Norges Forskningsråds nasjonale konferanse, Psykisk helse og rus i Trondheim 3-5 februar.

Grane og Solbakk deltar i en klinisk studie for norsk validering av et selv- og informant rapport skjema (BRIEF-A) som brukes i vurdering av eksekutiv funksjon. Studien er et samarbeid mellom flere helseforetak, samt UiO. Data fra Helgelandssykehuset er inkludert og resultater planlegges formidlet ved poster og internasjonalt publisert artikkel.

Prosjektet er evaluert med henblikk på fremdrift og prosjektperioden er forlenget. Prosjektet ble likevel vurdert å ha tilfredsstillende fremdrift hva angår ferdigstilling av doktorgradsprogrammet, databearbeiding, statistiske analyser og formidling av resultater. Milepælsplan inkluderer utskrivning av resultat for internasjonalt publisering, doktoravhandling, og videre resultatformidling.

## Deltagere:

Anne-Kristin Solbakk (Prosjektleder, OUS, UIO), Venke Arntsberg Grane (Doktorgradsstipendiat, UIO, HELSEHELG), Ira Hebold Haraldsen (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Jan Ferenc Brunner (Prosjektdeltaker, NTNU, STOLAV), Juri Kropotov (Prosjektdeltaker), Robert Thomas Knight (Prosjektdeltaker), Tor Endestad (Prosjektdeltaker, UIO, OUS)

## 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Grane Venke Arntsberg, Endestad Tor, Pinto Arnfrid Farbu, Solbakk Anne-Kristin  
Attentional control and subjective executive function in treatment-naive adults with attention deficit hyperactivity disorder.

PLoS One 2014;9(12):e115227. Epub 2014 des 29  
PMID: 25545156

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

## Children with birthweight

Prosjektansvarlig: **John A. Rønning** (john.ronning@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**85% av et utvalg barn født for tidlig og deres familier følges opp når de er 12 år med et bredspektret undersøkelsesbatteri. Det finnes ingen studier som har fulgt opp premature så lenge. Når barna som befant seg i gruppen som hadde fått tiltak var 9 kunne ikke lærere se forskjell på de premature og et utvalg født til termin.**

For tidlig fødte barn har stor risiko for forsinket kognitiv utvikling, og for utvikling av atferdsmessige, emosjonelle og sosiale problemer. For tidlig fødte er mer uklare i sitt uttrykk, noe som kan øke foreldrestress og forstyrre utviklingen av en sunn transaksjon mellom foreldre og spedbarn (goodness-of-fit). Høye nivå av stress, depresjon og angst er vanlig i familier med et prematurt barn. Dette kan redusere livskvaliteten i hele familien. Livskvalitet er vurdert av mange som viktigere enn graden av funksjonssvikt hos barnet. En må derfor redusere funksjonssvikter og øke livskvalitet. De mest effektive intervensjoner har vist seg å være de som styrker foreldresensitivitet med færrest mulig sessjoner og som har et klart fokus på atferd. Imidlertid er vår kunnskap om langtidsvirkninger svært begrenset. Bare et studie har fulgt opp disse barna og familiene til barna var 9 år. Selv om dette studiet kunne dokumentere svært gode resultater var det belemret med flere store metodiske svakheter. Hovedstudiet er en modifikasjon av dette studiet hvor de metodiske svakheter er "tettet igjen". Studiet har ti hovedspørsmål. 1. I hvilken grad reduserer intervensjonen forsinkelser i kognitiv utvikling og atferdsmessige, emosjonelle og sosiale problemer. 2: I hvilken grad medfører intervensjonen positive/negative effekter på omsorgsmiljøet? I og med at det er et longitudinallt studie vil langtidseffekter også modelleres prospektivt for å vurdere hvorvidt utviklingen er kvalitativt forskjellig mellom barn født for tidlig og barn født til normal tid.

Når disse data er samlet inn vil prosjektet søke etter p.h.d. student som kan besvare prosjektets spørsmål og øke egen kompetanse til det beste for de for- tidlig fødte barna. Denne ph.d studenten har vært på plass siden 2012, og en regner med disputas desember 2015.

### Deltagere:

Bjørn Helge Handegård (Prosjektdeltaker, UIT), Jorunn Tunby (Prosjektdeltaker, UIT), Per Ivar Kaaresen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

# Depression and culture; a qualitative study of illness narratives among Sami and Norwegian depressed patients

Prosjektansvarlig: **Anne Cecilie Jávo** (a-cecili@online.no), Nordlandssykehuset HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Studien kartlegger om det er kvalitative forskjeller mellom hvordan samer og nordmenn opplever og forstår det å være deprimert. Flere internasjonale studier viser at symptombylde og forklaringsmodeller er kulturavhengige. Vårt prosjekt er det første i Norge som kartlegger disse temaene i forhold til den samiske og norske befolkning.**

Depresjon er en vanlig psykisk lidelse og 5-15 % av oss blir deprimerte i løpet av livet. I et globalt perspektiv utgjør depresjon sammen med andre psykiske lidelser vår tids største helseutfordring. Alvorlig depresjon er den enkeltsykdom som belaster økonomiene i Europa mest, vesentlig mer enn henholdsvis hjerte-karlidelser, kreftsykdom, veitrafikkulykker og alkoholskader. Slik er det også i Norge.

Vi tar for gitt at deprimerte mennesker, er det på en "vestlig" måte. Diagnosesystemene som brukes over hele verden bygger på undersøkelser av pasienter i Europa og USA. Tidligere forskning viser at etniske og kulturelle faktorer overses, faktorer som påvirker hvorfor og hvordan folk er deprimerte.

Hensikten med prosjektet er å finne ut om det er kvalitative ulikheter mellom samer og nordmenns erfaringer og beskrivelser av symptomer ved depressive tilstander. Forklaringsmodeller, mestringsstrategier og møtet med helsevesen og/eller med tradisjonelle/alternative behandlere undersøkes også. I tillegg utforsker vi om det finnes kulturspesifikke sykdomsbegreper i den ene eller begge etniske grupper.

Resultater fra prosjektet kan gi økt forståelse av depresjon i en norsk og samisk virkelighet. Undersøkelsen kan belyse om behandlingstilbudet vi har i dag er tilstrekkelig kulturtilpasset, og eventuelt hvilke endringer vi bør gjennomføre.

Selve studien omfatter dybdeintervjuer av pasienter etterfulgt av en kort psykiatrisk undersøkelse. For å oppnå fylldige beskrivelser benyttet vi intervjuguiden "The McGill Illness Narrative Interview" (MINI). MINI er en teoretisk orientert, semistrukturert og kvalitativ intervjuguide designet for å få frem sykdomsnarrativer i et helseforskningsperspektiv. I 2011 oversatte vi guiden til norsk og samisk, den ble også validert av erfarne behandlere i regionen. Et pilotprosjekt ble utført i 2011 hvor syv informanter ble intervjuet. Erfaringen fra denne undersøkelsen var at intervjumetoden er hensiktsmessig og ga god informasjon relevant for forskningsspørsmålene. I

perioden januar 2012 til desember 2013 ble tjuette deltakere rekruttert til studien fra Nord-Trøndelag i sør til og med Finnmark i nord, hovedsaklig fra det samiske forvaltningsområdet og tilgrensende kommuner. Sytten kvinner og elleve menn i alderen 19-67 år, med pågående depressiv episode eller tidligere depressiv episode (siste år) - har deltatt i studien. Femten deltakere definerte seg som samisk, elleve som norske og to som tilhørende til begge etniske grupper. Intervjuene er tatt opp på lydband, overført til tekst og kodet induktivt (fritt) og deduktivt (fastlagte koder). Vi har benyttet tematisk innholdsanalyse som metode. Fremtredende temaer og mønstre i datamaterialet er kartlagt, med fokus på forskningsspørsmålene og mulige ulikheter og likheter mellom de to etniske gruppene. Prosjektet er i en avsluttende fase - hvor det arbeides parallelt med tre artikler som planlegges publisert i løpet av 2015.. Artiklene omhandler 1) Depresjon - erfaringer og kommunikasjon, 2) Forståelse og forklaringsmodeller og 3) Møte med helsesystemer - og sammenheng mellom disse erfaringer og resiliens og mestring.

Prosjektet er et samarbeid mellom Nordlandssykehuset, Samisk nasjonalt kompetansesenter - psykisk helsevern og rus, UiT - Norges arktiske universitet og McGill University, Montreal, Canada. Studien er godkjent av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, og planlegges avsluttet i løpet av 2015.

## Deltagere:

Anne Cecilie Jávo (Prosjektleder), Hilde Thørnquist (Doktorgradsstipendiat, UIT), Allan Young (Prosjektdeltaker), Danielle Groleau (Prosjektdeltaker), Laurence Kirmayer (Prosjektdeltaker), Tore Sørli (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Vigdis Stordahl (Prosjektdeltaker, UIT)

## Online collaboration tools for user involvement and continuity of care: Implementation research in community mental health

Prosjektansvarlig: **Deede Gammon** (deede.gammon@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

**Pasienter og brukere med langvarige og sammensatte helseproblemer opplever ofte utfordringer med kontinuitet, oversikt og forutsigbarhet i tjenestene. Ph.d.-prosjektet omfatter kvalitative studier av brukererfaringer, samt av utvikling og innføring av personrettede koordinatorordninger i helsefaglig praksis med og uten bruk av IKT-støtteverktøy.**

Delstudie 1: Brukerperspektiv på koordinerte tjenester og «continuity of care»

Delstudien bygger på resultatene fra den kvalitative studien «Helsetjenesten fra pasientens ståsted - pasientforløp ved langvarige og komplekse behov i Troms og Ofoten». Datamaterialet skal analyseres videre, blant annet i lys av resultater fra litteraturstudie omkring «continuity of care» i et pasientperspektiv, som er gjennomført i 2014.

Delstudie 2: Koordinering i spesialisthelsetjenesten omkring pasienter med langvarige og komplekse behov: Det er etablert flere personrettede koordinatorordninger i spesialisthelsetjenesten de siste årene. Blant annet: koordinator etter spesialisthelsetjenesteloven (med eller uten individuell plan), forløpskoordinator for kreft, i tillegg til ny ordning med kontaktleger som er til høring. Studiens formål er å utvide kunnskapen om hvordan fagfolk i spesialisthelsetjenesten fanger opp og forholder seg til pasienter som trenger bistand til kontinuitet og sammenheng i sine forløp, hvordan koordineringsarbeid utføres i praksis, og hvilke utfordringer fagfolk erfarer i forbindelse med innføring av nye koordineringsordninger i eksisterende arbeidspraksiser. Studien har et praksisperspektiv og bygger på fokusgruppeintervju med erfarne fagfolk og dokumentstudier av koordineringsverktøy og policydokumenter.

Sommeren 2014 ble gjennomførte Audhild Høyem en kartleggingsundersøkelse omkring ordningen koordinator i spesialisthelsetjenesten i samarbeid med regionale koordinerende enheter i helseregionene. Alle helseforetakene har besvart, og resultatene inngår i datagrunnlaget for delstudie 2. Øvrig datainnsamling iverksettes januar 2015 med påfølgende analyse og artikkelskriving.

Delstudie 3: Nettstøtte for egenmestring og koordinerte tjenester. I den tredje delstudien

vektlegges fagfolks erfaringer med et webbasert støtteverktøy for egenmestring, kommunikasjon og planlegging mellom bruker og tjenesteytere. Verktøyet «Re-connect» er utviklet i hovedprosjektet, i nært samarbeid med brukere. (Brukerperspektivet ivaretas av den andre stipendiaten i prosjektet.)

Aktiviteter i 2014:

Audhild Høyem har i 2014 gjennomført og bestått følgende kurs ved UiT:

Hel-8011 Kvalitative metoder, Hel-8016 Challenges and Opportunities for Qualitative Approaches of Clinical Research in Mental Health, Hel-8010 Research Ethics and Theory of Science, og Hel-8008 Kvalitative studier og forskningsdesign. Totalt 20 studiepoeng.

Et fagfelleurdert bokkapittel er akseptert for publisering våren 2015. Tittel: «Koordinatorordning med kontinuitet som mål - diskusjon av ordningen koordinator i spesialisthelsetjenesten i lys av forskning omkring continuity of care».

Et abstrakt basert på litteraturstudien omkring «continuity of care» er akseptert for presentasjon på internasjonal konferanse våren 2015.

Audhild Høyem har fra høsten 2014 vært assosiert medlem i forskningsgruppa Helsefaglig profesjonsutøvelse ved Universitetet i Tromsø.

Vitenskapelige artikler:

Det er ikke publisert vitenskapelige artikler i prosjektet i 2014

Forskningspublikasjoner:

Berntsen, G., Høyem, A., Gammon, D. 2014. Helsetjenesten fra pasientens ståsted; Pasientforløp ved langvarige og komplekse behov i Troms- og Ofoten. Forskningsrapport, Universitetssykehuset Nord-Norge, Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin.

**Deltagere:**

Deede Gammon (Prosjektleder, UNN, HIBU), Audhild Høyem (Doktorgradsstipendiat), Gro Berntsen (Prosjektdeltaker, UNN, UiT)

## Gender Based Violence, Ethnicity and Mental Health. A sub-project in SAMINOR II

Prosjektansvarlig: **Anne Cecilie Jávo** (a-cecili@online.no), Helse Finnmark HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Internasjonalt har man funnet store forskjeller på forekomsten av kjønnsbasert vold (emosjonell, fysisk og seksuell). Hittil har ikke kjønnsbasert vold vært undersøkt i den samiske befolkningen.**

I den første nasjonale studien i Norge om vold mot kvinner, rapporterte en av fem kvinner partnervold en eller annen gang i livet. 9 % rapporterte at de hadde vært utsatt for livstruende vold. Kvinner i Nord-Norge rapporterte den høyeste forekomsten. Det er rapportert høyere voldsrater for urbefolkning i Canada, New Zealand, Australia og USA. Eksempelvis i Grønland har 47 % av kvinner og 48 % av menn vært utsatt for vold, derav 25 % av kvinner/jenter og 6% av menn/gutter vært utsatt for seksuell vold. Vi kjenner verken forekomsten, sammenhengen med helsemessige faktorer eller hvordan kjønnsbasert vold er relatert til sosial ulikhet og etnisk bakgrunn. Svar på disse spørsmålene vil være viktig for utviklingen av tjenestetilbud til befolkningen.

Prosjektet er et underprosjekt av SAMINOR 2 – en helse- og levekårsundersøkelse i områder med samisk og norsk bosetning. Undersøkelsen baseres på epidemiologisk forskningsmetodikk og er tilrettelagt med generell relevans for befolkningen bosatt i rurale områder i nord og i relasjon til den samiske befolkningens helse og levekår spesielt. Dette underprosjektet kartlegger forekomsten av kjønnsbasert vold, type vold og assosiasjoner til psykisk helse blant samer og etnisk norske. Prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK Nord).

Type vold (psykisk, fysisk, seksuell), alvorlighetsgrad, og varighet vil kunne ha konsekvenser for helsen. Når det gjelder sammenhengen med psykisk helse, er depresjon ansett som den vanligst forekommende lidelse knyttet til kjønnsbasert vold. Ulike somatiske tilstander og symptomer har også vært knyttet til kjønnsbasert vold.

I løpet av 2014 er det skrevet en vitenskapelig artikkel som nå er under vurdering i et internasjonalt tidsskrift. Artikkel nr. to om vold relatert til psykisk helse er under arbeid. Vår 2015 og høst 2015 er satt av til analyser, skriving og publisering av to artikler, samt skrivning av sammendraget.

I forhold til opprinnelig tidsplan er studien noe forsinket på grunn av kraftig forsinkelse i utlevering av data.

### Deltagere:

Cecilie Jávo (Prosjektleder), Astrid Eriksen  
(Doktorgradsstipendiat, UIT)



## Antidepressiva (SSRI) og kreftrisiko

Prosjektansvarlig: **Marit Waaseth** (marit.waaseth@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Legemidler mot depresjon i form av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) brukes av et stort antall norske kvinner. Dette forskningsprosjektet undersøker om det er sammenheng mellom bruk av SSRI og risiko for bl.a. brystkreft.**

SSRI er såkalt andregenerasjons antidepressiva og har færre og mindre alvorlige bivirkninger sammenlignet med førstegenerasjonen. Bruken av antidepressiva har derfor økt kraftig siden SSRI ble introdusert omkring 1990. SSRI er nå en av de mest brukte legemiddelgruppene blant middelaldrende kvinner i Norge.

Forskning på en mulig sammenheng mellom SSRI-bruk og kreftrisiko viser så langt motstridende resultater. Målet med prosjektet er i første omgang å beskrive SSRI-bruk blant norske kvinner og å validere selvrapportert bruk av SSRI. Sistnevnte vil si at vi undersøker om det er overensstemmelse mellom hva kvinnene sier de bruker av disse legemidlene, hva Reseptregisteret viser når det gjelder reseptuttak, og hva vi finner i plasma. Dernest skal vi undersøke om det er sammenheng mellom SSRI-bruk og risiko for kreft, og om vi ser noen sammenheng mellom SSRI-bruk og hvilke gener som er uttrykt i blod. Informasjonen fra deltakerne i Kvinner og kreft – studien kommer fra spørreskjema, plasmakonsentrasjon og genuttrykk i fullblod. Data analyseres ved hjelp av anerkjente statistiske metoder. Kvinner og kreft –data er koblet mot Kreftregisteret og i denne studien vil vi også koble mot Reseptregisteret.

En beskrivelse av SSRI-bruken blant norske kvinner vil bli publisert innen kort tid. Det samme gjelder resultatene fra studien på sammenheng mellom SSRI-bruk og kreft. Det har vært problemer med gjennomføring av analyser av SSRI i blodprøver, men dette ser nå ut til å løse seg slik at vi kan få resultater i løpet av februar/mars 2014. Så snart dette er på plass, skal opplysningene kobles sammen med Reseptregisteret slik at de kan sammenlignes. Analysene av om SSRI har innvirkning på hvilke gener som er aktive, ligger noe lenger fram i tid.

Dette prosjektet er et samarbeid mellom ansatte ved Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø (Institutt for farmasi, Institutt for samfunnsmedisin og Institutt for klinisk medisin) og Universitetssykehuset Nord-Norge. Prosjektet er finansiert av Helse-Nord.

### Deltagere:

Marit Waaseth (Prosjektleder, UIT), Eiliv Lund (Forskningsgruppeleder, UIT), Tomas Log (Postdoktorstipendiat, UIT), Einar Jensen (Prosjektdeltaker, UIT), Vidje Hansen (Prosjektdeltaker, UIT)

# Evaluering av en korttidsbehandling for ungdom med emosjonelle lidelser ved fem Barne-og ungdomspsykiatriske poliklinikker- En kontrollert randomisert studie

Prosjektansvarlig: **Ingunn Skre** (Ingunn.skre@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

## **SMART er korttids kognitiv atferdsterapi for ungdom med angst og depresjonsproblemer. I dette prosjektet blir SMART prøvd ut på ungdom (14-18 år) som er henvist til 5 BUP-er i NordNorge ved en randomisert kontrollert studie med ventelistekontroll.**

Inntil nylig er angst og depresjon hos ungdom viet liten oppmerksomhet, både fra forskere og fra det kliniske feltet. Det er ikke kjent at det er gjort eller gjøres kontrollerte studier på kognitiv atferdsterapi for slike emosjonelle lidelser hos ungdom i Norge. Da det mangler effektivitetsstudier, vet vi lite om behandlingen som tilbys ungdommer ved BUP er virksom, og enda mindre om hva som er virksomt for hvem.

Prosjektet er et samarbeid mellom fem BUPer i tre helseforetak i Nord-Norge. Prosjektet skal bygge kompetanse i behandling av angst og depresjon hos ungdom innen det forskningssvake BUP-feltet, samt fremme regionalt forskningssamarbeid om denne store populasjonen. SMART er unikt da programmet inkluderer behandling både for depresjon og angst og for å fremme sosial kompetanse. Tidligere forskning er gjort på separate programmer for depresjonsbehandling og angstbehandling.

Hovedformålet med studien er å undersøke effekten av SMART for ungdommer fra og med 14 til og med 18 år med angstlidelser og/eller depresjon som henvises til BUP.

Deltagere rekrutteres blant barn i alderen 14-18 år som henvises til BUP.

Alle som henvises til BUP får tilsendt screeninginstrumentet DAWBA, som inneholder Strength and difficulties questionnaire (SDQ). Dersom ungdommen scorer over 6 på emosjonelle vansker på SDQ vil de inviteres til å delta i studien. De blir undersøkt med et generelt klinisk intervju for livshistorie og diagnose og fyller ut spørreskjema, hvorav de viktigste målene er BDI (depresjon), MASC (angst) og CORE (generell psykisk tilstand). Disse spørreskjemaene er resultatmålene i studien.

En tredjedel av alle pasienter som oppfyller inklusjonskriteriene blir etter utredning satt på venteliste. Venteperioden for kontrollgruppen er 6 uker, slik at den er like lang som behandlingsperioden. Etter at venteperioden er over, vil ungdommene gjennomgå en ny utredning (T1) med en kliniker som er blind for diagnosene som ble observert ved (T0).

Ungdommer som ikke lengre oppfyller inklusjonskriteriene vil få hensiktsmessig tilbud fra BUP. De pasienter fra ventelistegruppen som etter T1 tilfredstiller inklusjonskriteriene vil fortløpende starte opp terapien med SMART programmet. Underveis i behandlingen gjøres det målinger etter hver avsluttet modul på CORE og kunnskapsmål. Etter endt behandling gjennomgår ungdommene en etterundersøkelse (T2). Etterundersøkelser gjennomføres av klinikere som er blinde for utfallet av tidligere undersøkelser. En oppfølgingsundersøkelse vil finne sted et halvår etter avsluttet behandling. Ved 6mnd oppfølging, vil vi også innhente data for tidsomfanget og hva slags intervensjoner barnet har fått etter endt behandling gjennom prosjektet. Frafall vil dokumenteres fortløpende i henhold til CONSORT-erklæringen. Intervjuer og terapitimer vil tas opp på video/dvd for kvalitetssikring, reliabilitetssjekk og bedømming av troskap til behandlingsprotokollen.

Oppstart av prosjektet er av ulike grunner blitt forsinket i forhold til opprinnelig tidsplan og noen av BUPene er kommet forsinket med i prosjektet, men rekrutteringen og gjennomføringen av SMART går meget bra, om enn noe langsommere enn opprinnelig plan. Status i prosjektet ved årsskiftet 2014/2015 er at det gjennomført SMART-terapi for rundt 60 pasienter i denne studien, og målet er 150.

### **Deltagere:**

Ingunn Skre (Prosjektleder, UIT), Kenneth Fagermo (Doktorgradsstipendiat), Veronica Lorentzen (Doktorgradsstipendiat), Bjørn Helge Handegård (Prosjektdeltaker, UIT), Simon-Peter Neumer (Prosjektdeltaker, RBUP, UIT)

# Påvirker en sensitiviserende intervensjon av foreldre til premature barn med FV

Prosjektansvarlig: **John A. Rønning** (john.ronning@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Early intervention influences positively the development of pre-term children up to the age of 9, specifically less parenting stress, better school adaptation and significantly less behavior problems. In fact, at age nine Teachers were not able to distinguish between the intervention Group, and a Control Group born at term.**

The intervention was administered standardized as a 11 hr. program, 1 hr. per day 7 days before discharge from hospital (four home visits the first 6 months after discharge from hospital) in the beginning of the life to 72 preterms, while 74 preterms and 75 fullterms formed control-groups. The present study reports longitudinal development and results at 7 and 9. 1. There were no difference regarding IQ between preterm Groups. 2. Long term development were qualitatively similar in the three Groups, albeit delayed in the preterm Groups. 3. At age 7 and 9, fewer attention problems and better adaptation to School were reported from parents and Teachers of the intervention-group compared to preterm controls. At age 9 Teachers reported fewer difficulties in the intervention-group compared to pre-term Controls. In these areas they were reported as being at the statistically same Level as term-controls. A follow-up to age 15 will confirm whether normalization has taken place in the pre-term intervention group. In a Third study on the same Group on reductions in parenting stress it was concluded that the amount of stress reported was significant lower in the intervention Group, and that this early intervention reduces stress among parents to prematurely born children to a Level reported by parents of term born children. In a fourth study on evaluation of "QUALITY OF LIFE" it was concluded: this early intervention appears to have generated long-lasting positive effects, improving perceived physical well-being among prematurely born children and parent's perception of these children's QoL in middle childhood.

## Deltagere:

Inger Pauline Landsem (Doktorgradsstipendiat, UIT), Bjørn Helge Handegård (Prosjektdeltaker, UIT), Jorunn Tunby (Prosjektdeltaker, UIT), Per Ivar Kaaresen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Stein Erik Ulvund (Prosjektdeltaker)

## 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Landsem Inger Pauline, Handegård Bjørn Helge, Tunby Jorunn, Ulvund Stein Erik, Rønning John A  
Early intervention program reduces stress in parents of preterms during childhood, a randomized controlled trial.  
Trials 2014;15():387. Epub 2014 okt 4  
PMID: 25282345  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

# Evaluering av en korttidsbehandling for ungdom med emosjonelle lidelser ved fem barne-og ungdomspsykiatriske poliklinikker- En kontrollert randomisert studie

Prosjektansvarlig: **Ingunn Skre** (Ingunn.skre@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

## **SMART er korttids kognitiv atferdsterapi for ungdom med angst og depresjonsproblemer. I dette prosjektet blir SMART prøvd ut på ungdom (14-18 år) som er henvist til 5 BUP-er i NordNorge ved en randomisert kontrollert studie med ventelistekontroll**

Inntil nylig er angst og depresjon hos ungdom viet liten oppmerksomhet, både fra forskere og fra det kliniske feltet. Det er ikke kjent at det er gjort eller gjøres kontrollerte studier på kognitiv atferdsterapi for slike emosjonelle lidelser hos ungdom i Norge. Da det mangler effektivitetsstudier, vet vi lite om behandlingen som tilbys ungdommer ved BUP er virksom, og enda mindre om hva som er virksomt for hvem.

Prosjektet er et samarbeid mellom fem BUPer i tre helseforetak i Nord-Norge. Prosjektet skal bygge kompetanse i behandling av angst og depresjon hos ungdom innen det forskningssvake BUP-feltet, samt fremme regionalt forskningssamarbeid om denne store populasjonen. SMART er unikt da programmet inkluderer behandling både for depresjon og angst og for å fremme sosial kompetanse. Tidligere forskning er gjort på separate programmer for depresjonsbehandling og angstbehandling.

Hovedformålet med studien er å undersøke effekten av SMART for ungdommer fra og med 14 til og med 18 år med angstlidelser og/eller depresjon som henvises til BUP.

Deltagere rekrutteres blant barn i alderen 14-18 år som henvises til BUP.

Alle som henvises til BUP får tilsendt screeninginstrumentet DAWBA, som inneholder Strength and difficulties questionnaire (SDQ). Dersom ungdommen scorer over 6 på emosjonelle vansker på SDQ vil de inviteres til å delta i studien. De blir undersøkt med et generelt klinisk intervju for livshistorie og diagnose og fyller ut spørreskjema, hvorav de viktigste målene er BDI (depresjon), MASC (angst) og CORE (generell psykisk tilstand). Disse spørreskjemaene er resultatmålene i studien.

En tredjedel av alle pasienter som oppfyller inklusjonskriteriene blir etter utredning satt på venteliste. Venteperioden for kontrollgruppen er 6 uker, slik at den er like lang som behandlingsperioden. Etter at venteperioden er over, vil ungdommene gjennomgå en ny utredning (T1) med en kliniker som er blind for diagnosene som ble observert ved (T0).

Ungdommer som ikke lengre oppfyller inklusjonskriteriene vil få hensiktsmessig tilbud fra BUP. De pasienter fra ventelistegruppen som etter T1 tilfredstiller inklusjonskriteriene vil fortløpende starte opp terapien med SMART programmet. Underveis i behandlingen gjøres det målinger etter hver avsluttet modul på CORE og kunnskapsmål. Etter endt behandling gjennomgår ungdommene en etterundersøkelse (T2). Etterundersøkelser gjennomføres av klinikere som er blinde for utfallet av tidligere undersøkelser. En oppfølgingsundersøkelse vil finne sted et halvår etter avsluttet behandling. Ved 6mnd oppfølging, vil vi også innhente data for tidsomfanget og hva slags intervensjoner barnet har fått etter endt behandling gjennom prosjektet. Frafall vil dokumenteres fortløpende i henhold til CONSORT-erklæringen. Intervjuer og terapitimer vil tas opp på video/dvd for kvalitetssikring, reliabilitetssjekk og bedømming av troskap til behandlingsprotokollen.

Oppstart av prosjektet er av ulike grunner blitt forsinket i forhold til opprinnelig tidsplan og noen av BUPene er kommet forsinket med i prosjektet, men rekrutteringen og gjennomføringen av SMART går meget bra, om enn noe langsommere enn opprinnelig plan. Status i prosjektet ved årsskiftet 2014/2015 er at det gjennomført SMART-terapi for rundt 60 pasienter i denne studien, og målet er 150.

### **Deltagere:**

Ingunn Skre (Prosjektleder, UIT), Kenneth Fagermo (Doktorgradsstipendiat), Veronica Lorentsen (Doktorgradsstipendiat, UIT), Bjørn Helge Handegård (Prosjektdeltaker, UIT), Simon-Peter Neumer (Prosjektdeltaker, RBUP, UIT)

# Kjønnsforskjeller og endringer over tid i dødelighet hos pasienter med alvorlige psykiske lidelser

Prosjektansvarlig: **Anne Høye** (anne.hoye@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Målsetting med studien er å undersøke somatisk sykkelighet og dødelighet hos pasienter med alvorlige psykiske lidelser. I studiens første del kobles informasjon om pasienter innlagt ved UNN HF 1980-2012 med Dødsårsaksregisteret, i andre del undersøkes somatisk sykkelighet og dødelighet på landsbasis ved å koble nasjonale registerdata.**

Prosjektleder er endret fra Vidje Hansen til Anne Høye.

## Hovedmål 1:

I 2014 er det HF-interne registeret ferdig kvalitetssikret fram til og med 2013. Registeret er koblet med data fra Dødsårsaksregisteret (2007-2012), slik at det nå er mulig å analysere data fra 1980-2012 (mot tidligere 2006). Det er gjennomført analyser av dødelighet for pasienter med affektive lidelser, artikkel er under utarbeidelse og er planlagt innsendt i begynnelsen av 2015.

## Hovedmål 2:

Se rapport fra 2013, og hovedmål 4.

## Hovedmål 3:

Prosjektbeskrivelse for bruk av data fra NPR psykiatri (databehandler SKDE) er utarbeidet, konsesjon er innvilget fra Datatilsynet men prosjektet venter fortsatt på svar på søknad om fritak fra taushetsplikt fra Helsedirektoratet (sendt august 2014).

## Hovedmål 4:

Prosjektet "Cardiovascular mortality and morbidity in patients with severe mental disorders - a national, multigenerational register study" har i 2014 fått tildelt midler fra Helse Nord RHF til PhD-kandidat (høst 2015), med Anne Høye som hovedveileder. Prosjektet utføres i samarbeid med FHI, hovedmålsettinger er å undersøke dødelighet og somatisk sykkelighet (hovedfokus hjerte- og karlidelser), samt assosiasjon med uforklarte familiære faktorer og sosiøkonomiske faktorer. Datakilde er The Norwegian Life Course Database, som består av koblinger mellom blant annet FD-trygd, Dødsårsaksregisteret og CONOR. FHI er databehandlingsansvarlig for koblingen. Dette prosjektet vil både ivareta behovet for å framskaffe nasjonale data for dødelighet/sykkelighet for den aktuelle pasientgruppen, samt gjennomføre viktig forskning som gir ny kunnskap om familiære sammenhenger. Prosjektet gjennomføres i tett samarbeid mellom UNN/UiT, FHI og SKDE.

I tillegg er prosjektet "Dødelighet hos pasienter med alvorlige psykiske lidelser" (databehandlingsansvarlig SKDE) igangsatt, dette er basert på en kobling mellom NPR og Dødsårsaksregisteret. Prosjektet ble godkjent i 2014, og data mottatt desember 2014. Dette prosjektet vil belyse lignende problemstillinger som over, men fordi datakilden er en annen gis mulighet til bredere analyse av somatisk sykkelighet. I dette prosjektet vil datakvalitet i NPR også belyses (tidligere Hovedmål 2).

## Hovedmål 5:

Nasjonalt samarbeid er betydelig styrket i flere ulike prosjekter knyttet til bruk av registerdata i psykiatri. Samarbeidet omfatter forskningsmiljøer i alle fire helseforetak, universiteter og FHI. Utover prosjekt beskrevet under målsetting 4 er det skrevet felles søknad til NFR/helseforetakene (gjennom nettverket Norwegian Research Network on Severe Mental Disorders), beslutning er ikke fattet p.t. I tillegg til prosjekter beskrevet under Målsetting 4 er prosjektleder involvert i ett prosjekt basert på kobling mellom NPR og Reseptregisteret (databehandlingsansvarlig FHI), og ett der komorbiditet psykiatri/rus og kjønnsforskjeller undersøkes (anonyme data NPR, databehandlingsansvarlig FHI). Gjennom det nasjonale prosjektet beskrevet under 4 er det innledet samarbeid med Karolinska Institutet, i tillegg til innledende kontakt med flere andre europeiske forskningsmiljøer med formål å utarbeide søknad om EU-midler.

## Hovedmål 6:

Se hovedmål 3.

## Deltagere:

Bjarne Koster Jacobsen (Prosjektdeltaker, HELSENORD, UIT), Ragnar Nesvåg (Prosjektdeltaker, DIAKONSYK, FHI, UIO), Ted Reichborn-Kjennerud (Prosjektdeltaker, UIO, FHI), Vidje Hansen (Prosjektdeltaker, UIT)

## Reindriftas hverdag. En undersøkelse av faktorer som kan påvirke psykisk helse til samiske reindriftsutøvere i Norge

Prosjektansvarlig: **Snefrid Møllersen** (snefrid.mollersen@helse-finnmark.no), Helse Finnmark HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Hovedaktivitet i 2014 har vært avslutning av datainnsamling, rensking, kvalitetssikring og innledende analyser. Parallelt er det arbeidet med artikler knyttet til prosjektets anvendelse av Community Based Participatory Research og etiske guidelines for helseforskning på urfolk. Samarbeidet med brukerne/målgruppen har fortsatt gjennom hele perioden.**

Datainnsamling ble avsluttet 01.09. Tidsrom for innlevering av spørreskjembesvarelses ble tilpasset aktiviteten i reindrifta i ulike områder. Data ble kvalitetssikret, og representativitet ble beregnet. Det ble gjennomført fokusgruppeintervju med reindriftsutøvere som grunnlag for å integrere reindriftskunnskap i den analytisk tilnærming til data.

Samarbeid med brukerne, integrering av urfolkskunnskap i forskning.

Prosjektet benytter CBPR, en arbeidsmodell som har til formål å sikre at forskningen utføres i henhold til urfolksetikk og at forskningen har nytteverdi for urfolket det forskes på. Prosjektet er derfor organisert i styringsgruppe, referansegruppe og prosjektgruppe med forskere og reindriftsutøvere sammen. Her drøftes planer, progresjon, resultat og formidling løpende. Det rapporteres jevnlig til Norske Reindriftsamers Landsforbund (NRL). Forskerne deltar på lokallagsmøter, styremøter og landsmøte i NRL for gjensidig informasjon og drøftinger. Det legges ut oppdatert informasjon på hjemmesidene til SANKS/ Finnmarksykehuset og NRL og på egen facebook-side. Prosjektet har vært omtalt både i i NRKSápmi, samiske aviser og lokalaviser i Sápmi. I tillegg har prosjektgruppa hatt møter med aktuelle forsknings- og reindriftsmiljøer i Sverige.

Vitenskapelige artikler har hittil fokusert på utprøving av og erfaringer med CBPR i samisk helseforskning.

"Developing an adequate questionnaire addressing psychosocial distress in a reindeer herding population: Some lessons learned". (submitted for publication in the Vaartoe-CeSam scientific book series, Umeå University).

"Ethical guidelines for Sami research: the issue that disappeared from the Norwegian Sami Parliament's agenda?" (submitted for publication in international journal).

Vitenskapelige presentasjoner.

1. International Workshop. Ethics in Indigenous Research – Past Experience, Future Challenges. 3. – 5. Mars 2014, Umeå (Center for samiske studier, Cesam, Umeå Universitet). "Developing an adequate questionnaire addressing psychosocial distress in a reindeer herding population: Some ethical considerations."

2. International Workshop (som ovenfor): 15 siders draft i workshop-compendium.

3. Finnmarkssykehuset, forskningsseminar, 6. – 7. mai, Karasjok. "Reindriftas hverdag" – forskning i et sosialpolitisk spenningsfelt.

Populærvitenskapelige presentasjoner.

1. Diehtojuoahkincoahkkkin Boazodoalu árgabeaivvi birra 30.jan, Kautokeino,

2. Lars Thomasson-symposium, Samiska veckan, 6.mars, Umeå. "Reindriftas hverdag" – erfaringer fra et partnerskap mellom reindrift og forskning. To-språklig fremførelse.

3. UR Samtidens program, Kunskapskanalen, (samme foredrag som pkt 2) Sveriges Utbildningsradio AB. På nett 2014-2019.

4. Årsmøte i Nord-Trøndelag avd. av NRL, mars.

5. Årsmøtet i Troms avd. av NRL, mai, Lødingen.

6. Informasjon om prosjektet i "Reindriftnytt" nr 1, 2014.

7. Årsmøte i reinbetedistrikt, mai, Karasjok.

8. Årsmøte i Kautokeino flyttsamslag, juni, Kautokeino.

9. Landsmøte i NRL, juni, Vadsø.

10. Møte med reindriftskvinner, sept., Karasjok.

11. Forskningsdagene i Finnmark, Poster, sept., Hammerfest.

12. Verdensdagen for psykisk helse, okt., Kautokeino,

13. Seminar for sørsamisk helse- og sosialnettverk, nov., Stjørdal.

Forespørsel/endring fremlagt for REK. (i) endringer i purrebrev godkjennes 14.02.14. (ii) Underprosjekt, evaluering av CPBR er ikke fremleggingspliktig, 12.11.14.

Avvik. Forsinkelser rapportert i 2013 har forskjøvet planene for 2014.

**Deltagere:**

Snefrid Møllersen (Prosjektleder), Alf Johansen (Prosjektdeltaker), Anne Jannok Eira (Prosjektdeltaker), Grete Tørres (Prosjektdeltaker), Gunn Kristin Heatta (Prosjektdeltaker), Inga Kristina Jonsson Eira (Prosjektdeltaker), Inger Marit Eira-Åhren (Prosjektdeltaker), Karen Anette Anti Oskal (Prosjektdeltaker), Kristen Ringdal (Prosjektdeltaker, SAMFORSK, UIO, NTNU), Lars Jacobsson (Prosjektdeltaker), Nils Henrik Sara (Prosjektdeltaker), Nils Oskal (Prosjektdeltaker, SA/SH), Per John Anti (Prosjektdeltaker), Ruth Marie Persen (Prosjektdeltaker), Svanhild Guttorm (Prosjektdeltaker), Vigdis Stordahl (Prosjektdeltaker, UIT)

## Kognitive og cerebrale endringer hos pasienter med anorexia nervosa

Prosjektansvarlig: **Per M. Aslaksen** (per.aslaksen@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Dette prosjektet undersøker hvordan hjernen og kognitive funksjoner endres som følge av anoreksi hos jenter i alderen 15-18 år. Prosjektet er et samarbeid mellom UiT, UNN og OuS. Pasienter rekrutteres fra UNN og OuS. Friske kontroller rekrutteres fra videregående skoler i Tromsø og Oslo.**

Det er tilsatt ph.d kandidat i prosjektet med støtte fra Norges Forskningsråd. Ph.d kandidaten startet i november 2014, og hun har startet arbeidet med inklusjon av pasienter og friske kontroller. Prosjektets samarbeidsinstitusjon, RASP ved Oslo Universitetssykehus, har også startet inklusjon av pasienter. Pasientene og kontrollene undersøkes med Magnet Resonans (MR) for å kartlegge hjerneanatomi og funksjonelle nettverk i hjernen, samt nevropsykologisk undersøkelse. Pasientene forespørres om å delta i prosjektet ved innleggelse, og undersøkes første gang senest to uker etter innleggelse. Deretter undersøkes pasientene 10 måneder etter første undersøkelse. Tidligere studier har funnet at pasienter med anoreksi presterer svakere på spesifikke kognitive oppgaver som eksekutive tester og spesielle aspekter av visuell bearbeiding. Vi forventer å finne forskjeller i både nevropsykologiske mål og mål på funksjonelle forhold i hjernen mellom friske og pasienter. Videre forventer vi å finne at eventuell bedring i nevropsykologisk fungering er assosiert med endringer i hjernens funksjonelle nettverk. Prosjektet vil også undersøke om pasienter med anoreksi får strukturelle endringer og reduksjoner i hjernevolum som følge av redusert matinntak. Dette prosjektet er implementert i klinikk på UNN, og prosjektets prosedyrer er også blitt standard klinisk utredning av pasientene. Det har vært stor pågang av friske jenter i alderen 15-18 år som ønsker å delta som forsøkspersoner. Prosjektet er i rute i henhold til oppsatte planer.

### Deltagere:

Anna Myrvang (Doktorgradsstipendiat), Jan H Rosenvinge (Prosjektdeltaker, UiT), Torgil Vangberg (Prosjektdeltaker), Øyvind Rø (Prosjektdeltaker, OUS)



## Tvunget psykisk helsevern uten døgnopphold

Prosjektansvarlig: **Georg Høyer** (georg.hoyer@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Lovgivningen for psykisk helsevern i Norge åpner for at pasienter kan bo og oppholde seg utenfor behandlingstilstanden, men samtidig være underlagt tvang. Gjennom et formelt vedtak forpliktes pasienten til å ha kontakt med psykisk helsevern og motta behandling poliklinisk. Det er ikke mulig for pasienten å velge bort oppfølgingen.**

Siden den første moderne psykisk helsevern loven ble innført i 1961 har man i Norge hatt mulighet til å bruke tvunget psykisk helsevern uten døgnopphold (TUD). Det ser ut til at TUD brukes i økende grad både i Norge og internasjonalt, til tross for at kunnskapen om effekten og hvordan ordningen fungerer er mangelfull og uklar. Fra innføringen av TUD, og frem til den nye loven trådte i kraft i 1999 var ordningen forbeholdt pasienter som hadde vært innlagt med tvang på sykehus. Med den nye loven ble bruken av TUD utvidet og det stilles ikke lenger krav om en forutgående innleggelse på sykehus. For å etablere TUD skal pasienten oppfylle de samme vilkårene som ved tvangsinnleggelse på institusjon. Dette innebærer at pasienten må ha en alvorlig psykisk lidelse, samtidig som det enten må være fare for at pasienten vil bli sykere eller vil kunne representere en fare for seg selv eller andre dersom vedkommende ikke får behandling. Kliniske erfaringer viser at TUD i hovedsak etableres etter utskrivelse fra tvunget døgnopphold hvor hensikten er å sikre videre medisiner og struktur etter utskrivelse. Dagens omfang av TUD er ukjent, og historisk sett finnes det ingen oversikt over bruken av ordningen. De siste offisielle tallene er fra 2009 og estimerer at 1 av 3 som ble innlagt med tvang på sykehuset ble utskrevet med vedtak om TUD.

Intensjonen er at TUD gir mulig til å gjennomføre behandling selv om det ikke er behov for døgnbehandling, hvor formålet er å sikre at pasienter med svingende eller fraværende behandlingsmotivasjon ikke faller ut av behandling. I praksis har ordningen to kliniske konsekvenser. Den ene er at TUD gir en lettere vei til sykehusinnleggelse på tvang, hvor det ikke er krav om en ny formell klinisk vurdering av uavhengig lege. Den andre er at TUD er en forutsetning dersom en pasient skal tvangsbehandles med antipsykotisk medikasjon utenfor institusjon, men om pasienten aktivt motsetter seg medikamentell behandling, må det i tillegg fattes et eget tvangsbehandlingsvedtak. Den eneste lovlige fysiske tvangen som ordningen åpner for er begrenset til at pasienten kan hentes tilbake til den ansvarlige institusjon enten fordi pasientens tilstand er blitt vesentlig forverret eller at

bestemmelser om medisiner og kontakt med behandlingsapparatet ikke blir fulgt fra pasientens side. Tilbakehenting kan om nødvendig gjennomføres med makt.

Prosjektet består av to deler; en registerstudie og en intervjustudie. Registerstudien inkluderer alle pasienter med vedtak om TUD truffet ved Universitetssykehuset Nord-Norge fra 1. jan. 2008 – 31. des. 2012. Registreringen omfatter omfang og varighet av TUD og tvangsbehandling. For pasienter som i løp av 2008 og 2009 fikk sitt første TUD vedtak er det i tillegg gjort en utvidet registrering som omfatter vedtaksprosedyrer, anker, tentativt innhold i behandlingen, og forbruk av helsetjenester tre år før og tre år etter at vedtaket om TUD ble fattet første gang. Intervjustudien inkluderer elleve pasienter som er underlagt TUD og ni av pasientenes faglig ansvarlige. Intervjuene med pasientene fokuserer på hvordan det oppleves å være på TUD, hvilke erfaringer pasientene har og hvilken innvirkning ordningen har i dagliglivet mens intervjuene med de faglig ansvarlige fokuserer på hvordan vedtak om TUD begrunnes, hvordan pasientene inkluderes i behandlingen og hvordan TUD gjennomføres.

Innsamling av data både for registerstudien og intervjustudien er gjennomført og avsluttet, og innenfor prosjektets periode vil det bli skrevet tre artikler basert på de innsamlede dataene. Den første artikkelen er publisert i tidsskriftet *Health and Social Care in the Community* og har tittelen; "When coercion moves into your home" – a qualitative study of patient experiences with outpatient commitment in Norway. Artikkelen er basert på intervjuene med pasientene og gir kunnskap om hvordan TUD påvirker deres dagligliv, og hvordan ordningen påvirker deres opplevde grad av frihet. Artikkelen er i skrivefasen, og ferdigstilling er beregnet til februar/mars. Artikkelen handler om hvordan de faglig ansvarlige avveier og vurderer ulike hensyn når de foretar beslutninger om TUD, og hvordan pasientens perspektiv tas inn i vurderingene. Datagrunnlaget for den tredje artikkelen er fra registerstudien og vil beskrive hvordan TUD praktiseres i studiens opptaksområde. Arbeidet med artikkelen er påbegynt og planlegges ferdigstilt ved utgangen av mai.

Prosjektperioden startet i februar 2011, og hadde opprinnelig en varighet på tre år. Det ble søkt om ferdigstillingsstipend hos Helse Nord for 2014 som ble innvilget, og prosjektet har derfor seks ekstra måneder med finansiering. Prosjektet var planlagt ferdigstilt i 2014, men grunnet foreldrepermisjon fra april til desember 2014, er prosjektperioden utvidet og planlegges avsluttet i 2015.

Opplæringsdelen til ph.d.-studiet er godkjent.

**Deltagere:**

Henriette Riley (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN)

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014**

Riley Henriette, Høyer Georg, Lorem Geir F  
'When coercion moves into your home'--a qualitative study  
of patient experiences with outpatient commitment in  
Norway.  
Health Soc Care Community 2014 Sep;22(5):506-14. Epub  
2014 apr 6  
PMID: 24703340

# The effect of repeated transcranial direct current stimulation on cognitive functioning in Alzheimer's disease

Prosjektansvarlig: **Per M. Aslaksen** (per.aslaksen@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Dementia is an serious health issue in western societies, where the mean age of the population rapidly increases. Alzheimers disease (AD) is the most prevalent type of dementia. The prevalence of AD is expected to increase by 250-300% by 2050, and will therefore be an important disease to treat during the next decades.**

The ph.d candidate has just started in the position (01.01.2015), and the following summary is based on the Project description:

There is currently no cure for Alzheimers disease (AD), but pharmacological treatments (cholinesterase inhibitors and N-methyl D-aspartate receptor antagonists) can somewhat decrease the progression of the disease. The currently available drugs are, however, not capable of stopping the underlying pathological progress of AD. In fact, there are major controversies regarding the use of the available drugs within the scientific medical societies. A new promising method to improve cognitive functioning and hopefully to slow down the progression of AD is non-invasive brain stimulation. Such techniques are based on the fact that the brain can be affected by low intensity electrical stimulation, even if the stimulation is applied to the skull and not directly on brain tissue. tDCS works by inducing weak (commonly 1-2 mA) electrical currents to the surface of scalp through an anode and a cathode electrode. The physiological mechanism of tDCS is mainly based on the principles of neural long-term potentiation and neural long-term depression. The present project will be run as a Randomized Controlled Trial (RCT), where patients will be randomized to receive either active anodal tDCS directed to the temporal lobe or to a sham group that receives the same electrode montage, but no active treatment. In addition, a control group consisting of healthy age matched elderly will undergo the same neuropsychological assessments, diagnostic measures and MRI scans as the participants in the RCT. Neuropsychological testing is considered the best method to assess cognitive functioning, and the performance on neuropsychological tests will be the primary outcome variables in the present project. In addition, whole brain MRI volume measures and EEG will be used to measure specific effects of tDCS treatment. 80 patients that are referred for symptoms of AD will be recruited to the project. Patients will be recruited on the basis of symptoms that are congruent with mild AD. Only participants that can be diagnosed, or already has been diagnosed with AD (mild type),

will be included. The diagnosis will be based on both psychological symptoms and MRI verification. The age span of the patients will be 50 to 80 years at the time of recruitment. The main hypotheses of the project are: 1) If tDCS treatment is capable of improving recognition memory in AD, this effect should be measureable with EEG (ERP) responses to newly learned visual stimuli. 2) If tDCS treatment effects on memory functions are correlated with hippocampal volume and cortical thickness of the medial temporal lobes, there should be a significant association between volume MRI measures and improvement on neuropsychological memory tests. Specifically, patients allocated to the active tDCS group are expected to show improvement on neuropsychological memory tasks after tDCS treatment compared to those receiving sham tDCS, and the improvement on memory tasks is hypothesized to be predicted by larger hippocampal volumes and thickness of the medial temporal lobes. 3) The group receiving active anodal tDCS is generally expected to display stable or better results on the neuropsychological follow-up post-test compared to the group receiving sham tDCS. Specifically, it is hypothesized that tDCS treatment will improve memory and attention related neuropsychological performance.

## Deltagere:

Per Matti Aslaksen (Prosjektleder, UIT, UIO), Ingrid Rasmussen (Doktorgradsstipendiat), Knut Hestad (Prosjektdeltaker, INNLANDET, HIL, NTNU), Martin Kragnes Bystad (Prosjektdeltaker, UIT), Ole Kristian Grønli (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

# Psykisk helse og kognitiv funksjon: En multisenterstudie i Barnehabiliteringer i Helse Nord

Prosjektansvarlig: **Marianne Halvorsen** (marianne.halvorsen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

## **Barn og unge med kognitive utfordringer har høy risiko for samtidig psykisk lidelse. I barnehabiliteringstjenesten har vi ikke vært gode på å avdekke slike tilleggsvarsler.**

Formålet med prosjektet er todelt. 1. Vi ønsker å undersøke måleegenskaper til en rekke utredningsverktøy på psykisk helse i grupper av barn og unge med lavt evnenivå. 2. Beskrive forekomst av psykiske helseplager hos barn og unge i habiliteringstjenesten samt deres hjelpebehov. Slik forskning er en mangelvare i habiliteringsfeltet både nasjonalt og internasjonalt. Per i dag er det få utredningsverktøy til dette formålet samt mangelfull kunnskap om psykisk helse hos barn og unge i habiliteringstjenesten.

For å undersøke dette gjennomfører vi en multisenterstudie i Barnehabiliteringen ved UNN Tromsø og Hammerfest, Finnmarkssykehuset. Alle barn og ungdom som henvises til kognitiv utredning gjennomgår en systematisk kartlegging av psykisk helse, trivsel og mestring. Deltakeroppslutningen har vært høy. Per i dag deltar ca. 200 barn og ungdom i prosjektet. Datainnsamlingen fortsetter i 2015 til vi når totalt 300 deltakere. Når datainnsamlingen er gjennomført, går prosjektet inn i en fase med analyser og artikkelskriving. Data vil bli publisert i vitenskapelige tidsskrift og i fagmiljøet i Norge.

I 2014 publiserte vi en fagfelleurdert artikkel som tok for seg bakgrunnen til studien ([http://www.psykologtidsskriftet.no/?seks\\_id=417689&a=2](http://www.psykologtidsskriftet.no/?seks_id=417689&a=2)). Prosjektleder og post doc stipendiat Halvorsen har hatt flere foredrag om prosjektet i habiliteringstjenester i Norge i 2014. Hun la også fram foreløpige resultater i foredrag på forskningskonferansen IASSID i Wien og som poster på den nasjonale forskningskonferansen i habilitering i Tromsø, begge i 2014.

### **Deltagere:**

Marianne Halvorsen (Postdoktorstipendiat)

### **1 forskningspublikasjon i 2014**

Halvorsen M, Mathiassen B, Sundby J, Myrbakk E, Brøndbo PH, Steinsvik OO, & Martinussen M  
Psykisk helse hos barn og unge med lavt evnenivå  
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 2014

# Rusforskning

# 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 Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

## Rus og ADHD: En studie av behandlingsforløp og grad av måloppnåelse for pasienter med og uten ADHD-diagnose, innlagt ved seksjon ReStart. Hensikten med denne studien er å kartlegge pasienter med rusmiddelproblematikk og ADHD-diagnose(Gr1)-og rusmiddelproblematikk uten ADHD-diagnose(Gr2)når de kommer til rusbehandling ved ReStart.

Det undersøkes graden av oppnåelse av egne mål satt under rusbehandlingen (Oppstartsdel) og 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) studeres i lys av følgende variabler:

- Personlighet (målt med TCI),
- Psykisk helse (målt med M.I.N.I. plus 5.0.0 strukturert intervju)
- Kontrollplasing, -eng, locus of control -(målt med LOC),
- Endringsprosess (målt med SOCRATES),
- Mestringstillit (målt med GSE),
- Livskvalitet (målt med WHOQOL-BREF),
- Depresjon (BDI II)
- Angst (målt med STAI),
- Grad av rusmiddelbruk (målt med AUDIT og DUDIT),
- ADHD symptomer (målt med ASRS)
- For å se på grad av måloppnåelse har det blitt benyttet et strukturert intervju som vi har kalt for plan om egne mål. Pasientene både setter opp egne mål og evaluerer disse gjennom de 3 ovennevnte oppfølgingsmålingene.

I perioden mellom 1.februar 2010 og 31.juli 2012, hadde 103 pasienter med rusmiddelproblematikk med og uten ADHD samtykket til å delta i prosjektet. Hvor 87 deltakere tilhørte gruppen ADHD, hvorav 62 menn og 25 kvinner mellom 21 og 65 år. Av de 16 deltakerne med ADHD diagnose (15.5% av hele utvalget) var 14 menn og 2 kvinner, mellom 28 og 50 år.

### Oversikt over deltakelse

	Fullført helt eller delvis	Ikke fullført
Ved oppstarten:	97	6
3 mnds oppfølging:	65	38
6 mnds oppfølging:	43	60
12 mnds oppfølging:	38	65

Fullført alle målingstidspunkter helt eller delvis:

med ADHD-diagnose	uten ADHD-diagnose
9	29

Bidrag i NFR konferanse om psykisk helse og rusmiddelforskning, februar, 2014.

Muntlig presentasjon: Presentasjonen omhandlet i hvor stor grad selvrapporterte angst påvirket livskvaliteten hos pasienter med rusmiddelavhengighet i døgntilrettelagt behandling.

Bidrag i 3rd. EUNETHYDIS International conference on ADHD, mai, 2014.

Første posterpresentasjon: Dette abstraktet omhandlet assosiasjonen mellom selvrapporterte ADHD-symptomer hos pasienter med og uten ADHD-diagnose i døgntilrettelagt behandling med rusmiddelavhengighet.

Andre posterpresentasjon: Hensikten med denne studien var å utforske personligheten (temperamentstrekk) hos innlagte pasienter med og uten ADHD-diagnose, under behandling for rusmiddelavhengighet.

### Deltagere:

Lizbett Flores-Garcia (Doktorgradsstipendiat, UIT)

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

Prosjektansvarlig: **Terje Øiesvold** (postmaster@terjeoesvold.no), Nordlandssykehuset HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Prosjektet går sin gang, men det er et åpent spørsmål fortsatt om vi får tilgang på data samlet inn i Russland. Muligheten av å klare seg med kun Norske data blir vurdert for de to siste artiklene.**

Det jobbes fortsatt med å slutføre artikkelen Outpatient clinics treating substance use disorders, in Archangelsk oblast in Russia and Northern Norway: A comparative, cross sectional study on availability, accessibility and treated prevalence. Artiklen er på det nærmeste klar for innsending nå. Fortsatt uklart om vi får tilgang til flere data samlet inn i Russland, men det vurderes nå om det er samlet inn tilstrekkelig med data i Norge til å slutføre de to siste artiklene. Første artikkel finner diverse likheter og forskjeller i hvordan rusomsorgen fungerer i de deltakende klinikkene, samt hvor mange pasienter som behandles. Viktigst er kanskje den høye produktiviteten i Russland sammenliknet med Norge hva angår behandlede personer per behandler. Det er også betydelig færre behandlere per befolkningsenhet i Russland sammenliknet med Norge. Videre er det større tilgjengeligheten i Russland. Det handler først og fremst om at det ikke kreves henvisning og at poliklinikken er døgnåpen. Det er også en større vekt på biologisk tilnærmingen i Russland i motsetning til mer psykososial tilnærming i Norge. Det gjenspeiler seg ved en egen spesialitet, narkologi, samt overvekt av sykepleiere. De to siste artiklene vil ta for seg henholdsvis mulighetene for kartlegging av komorbid psykisk lidelse ved ruslidelser ved hjelp av SCL-10. Det er per i dag ikke avklart om noen av de eksisterende kartleggingsinstrumentene som forefinnes er tilfredsstillende Dessuten hvordan Sense of Coherence (SOC) forholder seg til type rusbruk og suicidalitet og om her er interaksjoner.

### **Deltagere:**

Helene Marie Dahl (Doktorgradsstipendiat)

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

Prosjektansvarlig: **Trond Nergaard Bjerke** (trond.nergaard.bjerke@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Prosjektet er basert på data fra PhD prosjektet ROP – Nord. PhD prosjektet ble startet innenfor rusbehandling i Helse Nord høsten 2007. Alle pasienter innlagt til rusbehandling i Universitetssykehuset Nord-Norge, som var ansett som samtykkekompetente, ble spurt om å delta i studien.**

ROP – Nord er et forskningsprosjekt som ble startet innenfor rusbehandling i Helse Nord høsten 2007. Alle pasienter innlagt til rusbehandling i Universitetssykehuset Nord-Norge, som var ansett som samtykkekompetente, ble spurt om å delta i studien. 295 pasienter samtykket. Det utgjorde 52 % av de innlagte i perioden. Det ble innhentet data ved innleggelse, utskrivning og seks måneder etter utskrivning. Datainnsamlingen har foregått fram til våren 2010. Det er samlet inn et betydelig og rikt datamateriale, hvor det gjenstår å analysere og presentere en vesentlig del. Det er ferdigstilt fem artikler og en masteroppgave fra forskningsprosjektet. To av artiklene er antatt for publisering i internasjonale fagfelleverderte tidsskrifter. Flere av artiklene inngår i postdoktorkandidatens PhD-avhandling, som leveres innen utgangen av 2010. Prosjektets resultater er så langt presentert på tre internasjonale og fem nasjonale konferanser. De fem ferdigstilte artiklene baserte seg i hovedsak på data fra innleggelsestidspunktet. Vi har beskrevet hvem pasientene var og hvilke plager de hadde da de ble innlagt. Datagrunnlaget fra ROP – Nord-studien gir grunnlag for å besvare flere problemstillinger enn det som ble mulig i stipendiatperioden. I det videre arbeidet med dette materialet ønsker vi å finne ut av hvordan det gikk med pasientene, med spesielt fokus på bedring og pasienttilfredshet.

Helse Nord har gjennom Oppdragsdokumentet for 2010 (35) gitt Universitetssykehuset Nord-Norge HF i oppdrag å "Styrke forskning innen tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelavhengige" (kap. 6). En videreføring av ROP - Nord i form av et postdoktorprosjekt vil være et bidrag til dette.

Hovedmålet med post-doc prosjektet er å undersøke behandlingseffekten på ulike grupper i ulike rusbehandlingstiltak i Helse Nord, og utforske graden av pasienttilfredshet og sammenheng med bedring.

Problemstillinger er: 1. Hvordan virker behandling for ulike grupper av pasienter i ulike tiltak? 2. Predikerer pasienttilfredshet bedring?

Grunnet uforutsette hendelser har det ikke vært noen virksomhet i post-doc prosjektet i 2014.

### Deltagere:

Trond Nergaard Bjerke (Postdoktorstipendiat, UNN)



# Nettbasert rusbehandling. En randomisert klinisk kontrollert studie av nettbasert versus tradisjonell behandling for rusproblematikk

Prosjektansvarlig: **Oddgeir Friborg** (oddgeir.friborg@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

Helse Nord innvilget des 2012 forskningsmidler til prosjektet «Nettbasert rusbehandling. En randomisert klinisk kontrollert studie av nettbasert versus tradisjonell behandling for rusproblematikk» (9260/RUS1113). Midlene ble administrativt forankret ved UNN HF/Åsgård, Psykiatrisk forskningsavdeling.

Målet var å undersøke om poliklinisk rusbehandling levert via en digital netttjeneste (nettbrett med levende lyd/bilde kommunikasjon direkte med behandler ved sykehuset) kunne gi tilsvarende behandlingseffekter som tradisjonell poliklinisk rusbehandling (fysisk oppmøte på sykehuset). Sekundære mål var å undersøke om et slikt digitalt basert behandlingstilbud kunne innebære tilleggsfordeler i form av mindre pasientfracfall, kostnadsreduksjon eller økt pasienttilfredshet. Den kliniske delen av prosjektet var knyttet til Ruspoliklinikken v/ UNN/Åsgård og rekrutterte pasienter derfra. Prosjektet ble besluttet nedlagt nov/des 2014 av prosjektledelsen grunnet betydelige rekrutteringsproblemer. Som følge av dette vedtok Helse Nord jan 2015 opphør av prosjektet.

Det foreligger ingen publikasjoner fra prosjektet grunnet manglende data, med unntak av en presentasjon av prosjektet på Norges forskningsråds konferanse, program for rus/psykiatri, i Trondheim 2014. Referansen til denne er: Kristiansen, K-A. & Friborg, O. (2014). Internet based treatment versus outpatient drug treatment in Northern Norway: A randomized clinical controlled trial. Oral session at the Norwegian Research Council conference 3rd-5th February. Trondheim, Norway.

Ingen da prosjektet opphørte.

## Deltagere:

Oddgeir Friborg (Prosjektleder, UNN, UIT), Kari-Ann Kristiansen (Doktorgradsstipendiat)

# Alcohol use and sleeping problems in the general population: The Tromsø Study

Prosjektansvarlig: **Kamilla Rognmo** (kamilla.rognmo@uit.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

**Omtrent 30 % av den voksne befolkningen sliter med søvnvansker – av disse har omtrent 10 % behandlingstrengende insomni. Det ser ut til å være en klar sammenheng mellom alkoholbruk og søvnvansker, da mennesker som sliter med søvnløshet har langt større risiko for å utvikle alkoholproblemer, samt at mennesker som sliter med alkoholproblemer har oftere søvnvansker enn resten av befolkningen.**

Men på grunn av at tidligere forskning for det meste har basert seg på små, kliniske utvalg er det usikkerheter knyttet til hvordan forholdet ser ut, samt hvordan årsaksmekanismene fungerer. Denne studien tar sikte på å undersøke sammenhengen ved bruk av longitudinelle data fra Tromsøundersøkelsen, runde 4 (1994-95), 5 (2001-02) og 6 (2007-08).

Dette datamaterialet vil gi muligheten til å undersøke:

1) Hvordan forholdet mellom alkoholkonsum og søvnløshet ser ut i befolkningen, samt årsakssammenhengen mellom søvnløshet og alkoholproblemer. Mer spesifikt ønsker vi å undersøke hvordan sammenhengen mellom alkoholbruk og søvnproblemer ser ut i befolkningen, da det finnes indikasjoner i litteraturen på at denne sammenhengen kan være ikke-lineær. Dette har tidligere ikke blitt undersøkt i et tilsvarende stort datasett.

2) Vi vil også se på sammenhengen mellom alkoholbruk og søvnvansker over tid, og undersøke så langt det lar seg gjøre hva som fører til hva – altså kausalitetsretningen på sammenhengen. Den eksisterende forskningen på feltet kan tyde på at søvnvansker i større grad forårsaker alkoholvansker enn motsatt, men sistnevnte kausale sammenheng har i liten grad blitt undersøkt. Tidligere studier har vært basert på mindre datasett, samt kortere observasjonsperioder. Hvorvidt sammenhengen medieres av smerter eller psykiske plager vil også undersøkes.

3) I tillegg vil vi undersøke risikoen for at mennesker som lider av både søvnløshet og alkoholproblemer skal oppleve en rekke negative konsekvenser, som uførhet, sykefravær, skilsmisse, psykiske plager og lignende. Resultatene kan gi behandlere i primær – og spesialisthelsetjenesten verdifull informasjon som kan benyttes både i behandlings- og forebyggingsøyemed.

På grunn av en forsinkelse i utlevering av data fra Tromsøundersøkelsen har tilsetting av stipendiat til

prosjektet blitt forsinket, og ble først gjort vinteren 2014. Den tilsatte stipendiaten er Katja L. Bratlid, og hun vil ha oppstart i prosjektet mars-april 2015.

#### Deltagere:

Oddgeir Friborg (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT), Katja Lovise Bratlid (Doktorgradsstipendiat, UNN), Elisabeth Karin Svensson (Prosjektdeltaker, FHI), Jan H Rosenvinge (Prosjektdeltaker, UIT), Kristian Tambs (Prosjektdeltaker, FHI), Svein Bergvik (Prosjektdeltaker, UIT)

# Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP)

# Genekspresjonsprofiler i malignt og benignt brystkjertelvev - kvinner og kreftstudien

Prosjektansvarlig: **Eiliv Lund** (eiliv.lund@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Det har vært gjennomført mange studier av genuttrykk i brystkreftvev, men veldig få av normal brystvev. Denne studien har som formål å sammenlikne genuttrykket i disse to typer brystvev. Hvilke forskjeller ser vi og hva kan forklare disse forskjellene. Dette kan gi oss økt innsikt i kreftprosessen i brystkreft og derved bedre muligheter for diagnostikk og behandling.**

Normalmaterialer av brystvev er få og små. De fleste er hentet fra kvinner som har vært til operasjon for store bryster. Disse utgjør en selektert gruppe kvinner. Spørsmålet om den normale variasjon i genuttrykk i brystvev er derfor lite utforsket. En naturlig årsak i mange land er problemet med å få prøver fra en representativ gruppe kvinner fordi kvinner i mange land vil reservere seg mot denne type inngrep. Selve inngrepet er et mindre stikk som kan føles ubehagelig. Av erfaring vet vi at kvinner i Nord Norge i større grad enn mange andre steder stiller opp for denne type forskning knyttet til kvinners liv og helse. Vi fikk derfor et samarbeid med BDS i Tromsø. Kvinner som møtte til mammografi og hadde negative funn ble spurt om de ville avgi en prøve. Ca 2/3 av de spurte deltok. Ca 400 biopsier ble tatt av kvinner som møtte til mammografi screening i Tromsø, var deltakere i Kvinner og kreft, og som sa ja til å være med. Prøvene er så analysert på genekspresjon ved NTNU som har et nasjonalt laboratorium for denne type analyser. Analyse metoden kalles micro-array og gir et mål på aktiviteten til ulike gener i blodet på det tidspunkt blodprøvene tas. De første analyser basert på statistikk og bioinformatikk er snart klare. Genekspresjonen vil analyseres i forhold til de opplysningene om livsstil som kvinnene har gitt oss i flere spørreskjema på forhånd. Genekspresjonen i normalt vev kan så sammenliknes med genekspresjonen i tumorvev som også er samlet inn tidligere. På denne måten søker vi en bedre forståelse av kreftprosessen i det vi får et bedre sammenlikningsgrunnlag.

## Deltagere:

Sanda Krum-Hansen (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN)

# Fruktose malabsorpsjon og irritable tarm syndrom i Nord Norge (FINN)

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**FINN studien er en randomisert klinisk intervensjonstudie der sammenheng mellom fruktose og irritable tarm (ITS) kartlegges. Studien har også en immunologisk arm der en ønsker å studere sammenheng mellom immunaktivering og ITS . Det er randomisert 202 pasienter i perioden 2008-2011. Den har hatt finansiering fra HelseNord og Helgelandssykehuset.**

De kliniske data er ferdig kvalitetssikret og første rapport ble publisert i Scandinavian Journal of Gastroenterology i 2013 ( Effect of fructose-reduced diet in patients with irritable bowel syndrome and its correlation to a standard fructose breath test). I 2014 har en ferdigstilt ny rapport ( Self-reported dietary fructose intolerance in irritable bowel syndrome- proposal of new criteria for diagnosis). Det har vært problematisk å få denne akseptert men den er nå akseptert for publisering i World Journal of Gastroenterology (januar 2015). Disse funn har medført at prosedyrene for utredning av denne pasientgruppe er endret. Bruk av pustetest for å selektere de pasienter som har god nytte av fruktoseredusert kosthold (FRD) er forkastet. Siden studien viser at flertallet av disse pasienter(56%) har god nytte av FRD, tar en inn disse pasienter til veiledning i FRD. Om de har god nytte av kostendring blir de provosert. Om forverring får de diagnosen fruktose sensitiv ITS.En har fortsatt data fra en etterundersøkelse og fra en Quality of Life (QoL 36) registrering. Disse data er for tiden under statistisk analyse men vil kunne danne grunnlag for ytterligere rapporter.

Samtidig er det arbeidet med rapport 3 der immunologiske data vil bli omtalt. Disse data viser cytokin frigjøring lokalt i tykktarmslimhinne.Cytokiner er korte peptider (protein) som fungerer som immunsystemets signalsubstanser. Disse data ble ferdigstilt sommer 2014 og viser en immunaktivering lokalt i tykktarm i ITS gruppen.Funn kan gi en teoretisk forklaring til symptomgenerering i denne pasientgruppen og kaste nytt lys over sykdomsmekanisme som til nå har vært ukjent ved ITS. ITS har vært betraktet som en psykosomatisk sykdom med forklaringsmodell i aksens hjerne-tarm men med våre data fra en kontrollert studie kan tyde på det motsatte i form av immunaktiviering som forklaringsmodell. En har videre mye biologisk materiale (blod og vevsprøver) som ennå ikke er analysert og som kan bidra til

kartlegging av disse sykdomsmekanismer.En håper i 2015 å komme igang med dette arbeid.

Data fra disse tre første artikler vil danne grunnlag for PhD grad.En håper å kunne ferdigstille denne i 2015

#### Deltagere:

Jon Florholmen (Prosjektleder, UIT, UNN), Leif Kyrre Berg (Doktorgradsstipendiat, HELSEHELG, UIT), Arnt-Otto Myhre (Prosjektdeltaker), Erik Fagerli (Prosjektdeltaker), Rasmus Goll (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Tom Erik Mollnes (Prosjektdeltaker)

# 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Fostre som er veksthemmede er utsatt for økt risiko for hypoksi, sykdom og død under svangerskap og i nyfødtp perioden. Veksthemmede barna har økt forekomst av forskjellige sykdommer i voksen alder. Derfor ønsker å studere hvilke konsekvenser hypoksi, veksthemming og morkakesvikt hos fosteret har på hjertets funksjon, 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.

Ved hjelp av dyremodeller studerer vi hvilke konsekvenser veksthemming og placentasvikt har på hjerte, blodomløp og stoffskifte hos fosteret.

Initialt ønsket vi å bruke en modell for intrauterin veksthemming ved ensidig avbinding av livmorens blodtilførsel i marsvin, men utvikling av modellen har vært en utfordrende prosess og modellen ikke egnet seg for de studier vi ønsket. Derfor skrev kandidaten sin PhD avhandling basert på de studiene vi gjennomførte på gravide rotter (jfr Årsrapport SFP875-09), og vi har etablerte samarbeid med Universitet i Oulu, Finland og utviklet forsøksdyremodell på gravide sauer for å studere effekt av forskjellige intervensjoner på fosterhjerne funksjon. Dette samarbeid fortsetter og vi har samlet en del data som utarbeides. Vi hadde to poster presentasjoner i 2014 på Society of Maternal Fetal Medicine (SMF) Annual Meeting i USA og en muntlig presentasjon ved Annual Meeting av Fetal and Neonatal Physiology Society i St. Vincent, Italia. Vi har plan å rekrutere en PhD kandidat til dette prosjektet.

## Deltagere:

Ganesh Acharya (Prosjektleder, UIT, UNN), Nils Thomas Songstad (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Juha Räsänen (Prosjektdeltaker)

## 1 doktorgrad er avlagt i 2014

Nils Thomas Songstad  
Cardiovascular adaptation in pregnancy  
Disputert: September 2014  
Hovedveileder: Ganesh Acharya

## 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Songstad Nils Thomas, Serrano Maria C, Sitras Vasilis, Johansen Davis, Ytrehus Kirsti, Acharya Ganesh  
Coronary flow reserve in pregnant rats with increased left ventricular afterload.  
PLoS One 2014;9(7):e102147. Epub 2014 jul 9  
PMID: 25007056

Songstad Nils Thomas, Johansen David, How Ole-Jacob, Kaarensen Per Ivar, Ytrehus Kirsti, Acharya Ganesh  
Effect of transverse aortic constriction on cardiac structure, function and gene expression in pregnant rats.  
PLoS One 2014;9(2):e89559. Epub 2014 feb 20  
PMID: 24586871

## 2 forskningspublikasjoner i 2014

J Junno, J Räsänen, H Huhta, M Haapsamo, T Erkinaro, R Hohimer, L Davis, G Acharya.  
Role of foramen ovale in the regulation of fetal left ventricular cardiac output  
American Journal of Obstetrics & Gynecology 2014; 210 (1), S374-S374. DOI:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.795>

J Junno, J Räsänen, H Huhta, M Haapsamo, T Erkinaro, R Hohimer, L Davis, G Acharya  
Fetal and placental hemodynamic responses to acute cardiac outflow tract occlusion in an experimental sheep model  
American Journal of Obstetrics & Gynecology 2014; 210 (1), S373-S374. DOI:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.794>

# 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 rehabilitering og 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 FKRP's 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.

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:

FKRP's 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 disulfid-bro. 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 FKRP's funksjon. Et av disse proteinene, plectin (PLEC), er involvert i en annen form for LGMD (LGMD2Q). FKRP-PLEC interaksjonen er bekreftet ved bruk av immunologiske metoder. Resultatene viser at genprodukter involvert i ulike former for LGMD interagerer og samarbeider på intracellulært nivå.

iv) FKRP defekt, klinikk og muskelpatologi:

Ved bruk av kliniske data og diagnostiske metoder som DNA sekvensering, immunhistokjemi og andre immunologiske proteinanalyser har vi påvist mangel på fullt samsvar mellom disse. Immun-histokjemiske data kan ikke benyttes til å utlede sikker prognose.

Prosjektet tar i hovedsak for seg basale problemstillinger ved muskeldystrofi. Imidlertid er det oppnådd ny kunnskap vedrørende utsagnsverdi for diagnostiske metoder innen patologi og protein analyser for sykdommen "Limb Girdle Muscular Dystrophy 2 I".

## Deltagere:

Øivind Nilssen (Prosjektleder, UIT, UNN), Maisoon Alhamidi (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Elisabeth Kjeldsen Buvang (Prosjektdeltaker, UIT), Marijke Van Ghelue (Prosjektdeltaker), Toril Fagerheim (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Vigdis Brox (Prosjektdeltaker, UNN)

## Gynekologisk kreft

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

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

### Ingress

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

**Livmorkreft utvikles gjennom forstadier som kalles endometriehyperplasi.**

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

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

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

Livmorkreft utvikles gjennom forstadier som kalles endometriehyperplasi (EH).

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

Systemisk behandling med tabletter har vært rutine til tross for at type, dose og varighet aldri har vært standardisert.

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

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

### Deltagere:

Anne Ørbo (Prosjektleder)

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Arnes Marit, Hvingel Bodil, Orbo Anne  
Levonorgestrel-impregnated Intrauterine device reduces occurrence of hyperplastic polyps: a population-based follow-up cohort study.

Anticancer Res 2014 May;34(5):2319-24.

PMID: 24778038

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Orbo A, Vereide AB, Arnes M, Pettersen I, Straume B  
Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial.

BJOG 2014 Mar;121(4):477-86. Epub 2013 nov 28

PMID: 24286192

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen



## Kronisk postoperativ smerte

Prosjektansvarlig: **Audun Stubhaug** (audun.stubhaug@medisin.uio.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Langvarig smerte i operasjonsområdet forekommer hyppig etter kirurgiske inngrep. Årsaker og riskofaktorer er bare delvis kjent. Formålet med denne studien er å beskrive forkomst av- og riskofaktorer for langvarige smerter og sanseforstyrrelser etter operasjoner.**

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

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

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

40,4% av de opererte rapporterte smerte rundt operasjonsstedet, 18,3 % rapporterte moderat til alvorlig smerte i operasjonsområdet 3-36 måneder etter kirurgi. Av disse hadde de fleste samtidig langvarig smerte av andre årsaker enn kirurgi. De operasjoner som hadde størst risiko for langvarige smerter var: Skulder/overarm (74,5%, 108/145), rygg (73,9%, 65/88), lunger (66,7%, 8/12), kne/legg (63,7%, 179/281), Hånd (58,8%, 90/153), hofte/lår (58,3%, 74/127) og ankel/fot (58,7%, 84/143). De som rapporterte nedsatt følsomhet rundt såret (18,3%) hadde 3 ganger økt risiko for langvarige smerter, mens de som rapporterte overfølsomhet (12,8%) hadde mer enn 6 ganger økt risiko for smerte.

I 2010 var 120 av deltakerne til undersøkelse ved Universitetssykehuset Nord-Norge for kartlegging av mulige riskofaktorer, smerter, generell smertefølsomhet og detaljert undersøkelse av sanseforandringer rundt operasjonssåret. Alle hadde gjennomgått operasjoner de siste 3 år. Halvparten av disse deltakerne hadde smerter etter operasjonen mens den andre halvparten var smertefri. Dette arbeidet har blitt gjort ved forskningsposten, Universitetet i Nord-Norge. Funnene ser ut til å bekrefte hypotesen om at nerveskader forekommer etter mange operasjoner, men at dette i seg selv ikke trenger å føre til langvarige smerter. En artikkel ble i

2012 publisert i PAIN med tilhørende lederartikkel og har vakt stor interesse internasjonalt.

Vi påviste en sterk statistisk sammenheng mellom langvarig smerte etter kirurgi og selvrapporterte forstyrrelser i følsomhet i operasjonsområdet. Dette kan indikere nerveskade som mulig bidragende årsak til smerten. Da vi brukte eksperimentelle metoder for å undersøke følsomhet i operasjonsområdet, fant vi imidlertid slike forstyrrelser like hyppig hos de som ikke hadde vedvarende smerte etter kirurgi. Forholdet mellom nerveskade og langvarig smerte etter kirurgi er dermed fortsatt uavklart.

Da vi justerte statistisk for bidraget fra annen langvarig smerte, fant vi ingen sammenheng mellom smertefølsomhet og smerte etter kirurgi. En artikkel som omhandlet dette ble publisert i Pain i 2014. En tredje artikkel som omhandler de sensoriske funnene er sendt til publikasjon og PhD avhandlingen leveres inn i februar 2015.

#### **Deltagere:**

Audun Stubhaug (Prosjektleder, OUS, UIO), Aslak Johansen (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT)

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014**

Johansen Aslak, Schirmer Henrik, Stubhaug Audun, Nielsen Christopher S

Persistent post-surgical pain and experimental pain sensitivity in the Tromsø study: comorbid pain matters.

Pain 2014 Feb;155(2):341-8. Epub 2013 okt 18

PMID: 24145207

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**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 befolkningsundersøkelsen i Tromsø.**

Hjerteinfarkt har lenge vært en av de hyppigste dødsårsaker i Norge og i store deler av verden. Av de 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 pasienter med hjertesykdom.

Befolkningsundersøkelsen i Tromsø (Tromsø-undersøkelsen) gir gode muligheter til å undersøke om det har funnets 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 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 imidlertid 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. Forløpige 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. Vi finner at gunstige endringer i nivået av risikofaktorer for hjertesykdom, som mindre røyking, lavere kolesterolnivå og blodtrykk, og økt fysisk aktivitet i betydelig grad har bidratt til at forekomst av hjerteinfarkt har avtatt i Tromsø. En artikkel som beskriver dette er innsendt til publisering.

#### Deltagere:

Jan Torbjørn Mannsverk (Doktorgradsstipendiat, UIT), Inger Njølstad (Prosjektdeltaker, UIT), Tom Wilsgaard (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## Planlagte hjemmefødsler i Skandinavia - en prospektiv studie

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### Prosjektet vurderer utfall etter planlagte hjemmefødsler i Norge, Sverige, Danmark og på Island i perioden 2008-2013

Prosjektet skal evaluere utfall etter planlagte hjemmefødsler:

- 1) Utfall hos kvinner som planlegger hjemmefødsel vs lavrisikokvinner som planlegger sykehusfødsel
- 2) Overflytting til sykehus under og etter planlagte hjemmefødsler
- 3) Fødselsrifter og fødestillinger

Prosjektet var finansiert i perioden 2009-2011. Vi søkte 50 000 i driftsmidler i 2012 og 2013, men ble ikke innvilget midler. Datainnsamlingen ble derfor avsluttet i Norge 31.12.2012. Datainnsamlingen i Sverige, Danmark og Island ble avsluttet i 2013.

I 2014 har vi gjort filene klare til analyse, og har skrevet en artikkel om overflytting og en om fødselsrifter. Begge vil være klare til innsending i løpet av våren 2015. Forskergruppen har publisert to systematiske oversiktsartikler om emnet. Vi er i gang med å skaffe finansiering til å skaffe filer fra de medisinske fødselsregistrene i de fire landene. Hovedfunnene fra studien vil ikke bli publisert før tidligst i 2016 ettersom vi må vente ett år på å få kontrollgrupper fra de medisinske fødselsregistrene.

Forskergruppen deltar i et større nettverk, The Nordic Homebirth Group. I desember 2014 holdt vi seminar i Malmø hvor foreløpige resultater ble presentert.

Prosjektet er noe forsinket av flere årsaker. Arbeidet med å overføre data (fra et nettbasert spørreskjema) var mer omfattende enn planlagt, den danske prosjektlederen Hanne Kjærgaard døde etter kort tids sykdom i desember 2013. I løpet av sommeren 2014 fikk vi en ny prosjektleder på plass i Danmark. Den norske prosjektlederen har byttet arbeidssted fra UNN til Høgskolen i Oslo og Akershus, og prosjektet er nå forankret her.

### Deltagere:

Anette Schaumburg Huitfeldt (Prosjektdeltaker), Merethe Kumle (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Pål Øian (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Blix Ellen, Kumle Merethe, Kjærgaard Hanne, Øian Pål, Lindgren Helena E

Transfer to hospital in planned home births: a systematic review.

BMC Pregnancy Childbirth 2014;14():179. Epub 2014 mai 29

PMID: 24886482

Lindgren Helena, Kjaergaard Hanne, Olafsdottir Olof Asta, Blix Ellen

Praxis and guidelines for planned homebirths in the Nordic countries - an overview.

Sex Reprod Healthc 2014 Mar;5(1):3-8. Epub 2013 des 17

PMID: 24472383

# 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

## PSORIASIS

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom karakterisert ved skjellende utslett og betydelig redusert livskvalitet. Nyere kunnskap tyder på at utslettet ved psoriasis kun representerer toppen av isfjellet knyttet til en systemisk psoriasis-sykdom med alvorlige følgetilstander som diabetes og hjertekarsykdom. Utvikling av psoriasis betinger genetisk predisposisjon, men miljøfaktorer kan påvirke debut og senere forløp. Det har vært observert særlig høy forekomst av psoriasis i befolkninger på nordlige breddegrader. Den overordnede målsetningen for prosjektet var derfor å studere tidstrender av psoriasisforekomst i Nord-Norge, samt å evaluere hvorvidt overvekt, vektøkning og kombinasjon av røyking og overvekt kan øke risiko for psoriasis hos begge kjønn og i ulike aldersgrupper. Vi ønsket også å se nærmere på sammenhengen mellom psoriasis og metabolsk syndrom, en kjent risikofaktor for diabetes og hjertekarsykdom.

## METODE

Prosjektet var basert på data fra Tromsøundersøkelsen og fem måletidspunkt i perioden 1979 til 2008 (Tromsø 2-6). Tromsøundersøkelsen har invitert hele årskull og tilfeldige utvalg av voksne kvinnelige og mannlige innbyggere i Tromsø kommune og fremmøte til undersøkelsene har vært høyt (over 67%). Hver undersøkelse inkluderte kliniske målinger, blodprøver og spørreskjema om livsstil, helse og sykdom, herunder egen-rapportert hudsykdom.

## RESULTATER

Prosjektet har ført fram til tre artikler (2 publiserte per februar 2015) og en doktorgradsavhandling.

### ØKNING I PSORIASIS-FOREKOMST

Vi fant en økning i egen-rapportert psoriasis, med mer enn doblet risiko for psoriasis i 2007-08 sammenlignet med i 1979-80 uavhengig av hvilken fødselskohort eller aldersgruppe som ble undersøkt. I 1979-80 rapporterte 11% av voksne å ha eller ha hatt psoriasis. Økningen i psoriasisforekomst kan dels skyldes økt bevissthet rundt sykdommen i befolkningen. Det er imidlertid rapportert doblet forekomst av psoriasis også i andre befolkninger, noe som indikerer en global trend.

## RISIKOFAKTORER FOR PSORIASIS - OVERVEKT OG RØYKING

Overvekt med kroppsmasseindeks (BMI) fra 27-28 kg/m<sup>2</sup> ga en 32-41% økt risiko for utvikling av psoriasis i løpet av 7-13 år oppfølgingstid hos begge kjønn kombinert og opptil 62-71% økt risiko hos ikke-røykere med overvekt og fedme. Hos deltakere som var 45 år eller eldre i Tromsø 4 (1994-95), ga vektøkning fra 25-årsalder en opptil 90% økt risiko for psoriasis. Røykere hadde doblet risiko for psoriasis, men det var ingen synergistisk effekt av røyk og overvekt. Den samlede effekten av overvekt og røyking, kan muligens forklare noe av økningen i psoriasis både i Tromsø kohorten og i sammenlignbare populasjoner.

## PSORIASIS OG METABOLSK SYNDROM

Overvekt og fedme er assosiert med en rekke metabolske forstyrrelser. Metabolsk syndrom defineres ved overvekt, høyt blodtrykk, høyt blodsukker og høye kolesterolverdier. Disse forstyrrelsene øker risikoen for at du kan utvikle diabetes og hjertekarsykdom (eks angina, hjerteinfarkt, hjerneslag). I Tromsø 6, 2007-08, påviste vi betydelig høyere forekomst av metabolsk syndrom hos deltakere med psoriasis; 32% versus 24% hos øvrige deltakere. Menn med psoriasis hadde en 35% økt risiko for metabolsk syndrom sammenlignet med menn uten psoriasis. Den sterkeste sammenhengen fant vi blant unge kvinner, der psoriasis var forbundet med fire ganger økt risiko for metabolsk syndrom. Vi fant et dose-respons forhold mellom alvorlighetsgrad av psoriasis og risiko for overvekt hos kvinner.

## KOMPETANSEBYGGING

Prosjektet har ført fram til en PhD i dermatoepidemiologi hos spesialist i dermatovenerologi. Dette representerer en betydelig utvidelse av forskningskompetansen ved universitetsklinikk med styrkede muligheter for videre forskning og utvikling innen diagnostikk, behandling og helsetjenester for den store gruppen av pasienter med kroniske hudsykdommer.

## OVERVÅKING OG FOREBYGGING

Psoriasis er en kronisk residiverende sykdom som medfører betydelig redusert livskvalitet. Prosjektet viste at mer enn 1 av 10 voksne i den generelle befolkningen i Nord-Norge har psoriasis. Forekomsten er økende i Norge og i flere andre vestlige land. Prosjektet peker på at den økende

trenden i psoriasis kan skyldes ugunstig livsstil, som overvekt og røyking. Sammenhengen mellom psoriasis og metabolsk syndrom er urovekkende ettersom metabolske forstyrrelser øker risiko for diabetes og hjertekarsykdom. Dette støtter økt fokus på forebygging av psoriasis og bedre oppfølging av psoriasis-pasienter mht forebygging av alvorlige følgetilstander. Nyttene av jevnlig screening for metabolske forstyrrelser hos psoriatikere bør vurderes.

**Deltagere:**

Kjersti Danielsen (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Anne Olaug Olsen (Prosjektdeltaker, UIO, OUS), Tom Wilsgaard (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

**1 doktorgrad er avlagt i 2014**

Kjersti Danielsen  
Psoriasis, overveight and metabolic syndrome - The Tromsø Study  
Disputert: Mai 2014  
Hovedveileder: Anne-Sofie Furberg

# 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Vi brukte dyremodeller med gravide rotter for å undersøke hvordan forskjellige typer belastning påvirker mors og fosterets hjertefunksjon. Hjertes funksjon, struktur og genuttrykk har blitt undersøkt etter tre forskjellige former for belastning; angiotensin II, avbinding av hovedpulsåren og intervalltrening.

Både hjertets struktur og funksjon tilpasser seg endringer i hemodynamikk; fysiologisk ved trening og graviditet og patologisk ved vedvarende trykk- eller volumbelastning. Den fysiologiske hjertehypertrofi man ser ved en normal graviditet, har andre karakteristika på molekylært nivå enn patologisk hypertrofi. Lite er kjent om hvordan graviditet påvirker hjertets respons på trening og på patologisk belastning.

I PhD-prosjektet har vi brukt tre forskjellige rottemodeller for å undersøke hvordan graviditet kan påvirke hjertets respons på belastning: Kronisk trykkbelastning i form av infusjon av angiotensin II, økt afterload ved avbinding av hovedpulsåren og høyintensitets intervalltrening (HIIT) i form av løp på tredemølle. Hjertefunksjon er undersøkt ikke-invasivt (ultralyd) og invasivt (trykk-/volumkateter i hjertet), hjertets struktur er undersøkt morfologisk og genuttrykk i hjertevev, hovedpulsåre, morkake og fostervev er undersøkt med real-time-PCR metode. Vi har også undersøkt hvordan foster har blitt påvirket av belastningen med funksjonelle ultralydmålinger og vevsprøver.

Dette arbeidet har resultert med 4 vitenskapelige artikler (3 publisert og en sendt til referee vurdering) og PhD graden til Nils Thomas Songstad.

En bedret forståelse av de patofysiologiske mekanismene ved patologisk trykk-/volumbelastning under svangerskapet vil være viktig for oppfølgingen av kompliserte svangerskap, både for å optimalisere behandlingen av den gravide og for å kunne finne riktig tidspunkt for forløsning.

## Deltagere:

Ganesh Acharya (Prosjektleder, UIT, UNN), Nils Thomas Songstad (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Kirsti Ytrehus (Prosjektdeltaker, UIT), Per Ivar Kaaresen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## 1 doktorgrad er avlagt i 2014

Nils Thomas Songstad  
Cardiovascular adaptation in pregnancy  
Disputert: September 2014  
Hovedveileder: Ganesh Acharya

## 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Songstad Nils Thomas, Serrano Maria C, Sitras Vasilis, Johansen Davis, Ytrehus Kirsti, Acharya Ganesh  
Coronary flow reserve in pregnant rats with increased left ventricular afterload.  
PLoS One 2014;9(7):e102147. Epub 2014 jul 9  
PMID: 25007056  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Songstad Nils Thomas, Johansen David, How Ole-Jacob, Kaaresen Per Ivar, Ytrehus Kirsti, Acharya Ganesh  
Effect of transverse aortic constriction on cardiac structure, function and gene expression in pregnant rats.  
PLoS One 2014;9(2):e89559. Epub 2014 feb 20  
PMID: 24586871  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

## 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**I dette prosjektet ønsker vi å undersøke om enzymer fra fisk og skalldyr kan utløse betennelsesreaksjoner i hudceller og luftveisceller ved å virke på kjente signalveier koplet til produksjon av betennelsesstoffer.**

Protein-nedbrytende enzymer (proteaser) som er til stede i fisk og skalldyr kan være en medvirkende årsak til helseplager forårsaket av arbeidsmiljøet i sjømatindustri. I et tidligere doktorgradsprosjekt ved avdelingen har vi vist at proteaser isolert fra fisk (laks og sardin) og skalldyr (kongekrabbe) kan aktivere såkalte proteaseaktiverte reseptorer i luftveisceller og stimulere produksjonen av betennelsesfremmende stoffer (IL-8, NFκB). Det er fra før kjent at proteaser spiller en viktig rolle ved allergiske og ikke-allergiske betennelsesreaksjoner uløst av midd, muggsopp og kakelakker og at de proteaseaktiverte reseptorene spiller en viktig rolle ved slike reaksjoner. I dette prosjektet har vi demonstrert at proteaser fra fisk og skalldyr også kan påvirke signalveier for betennelsesreaksjoner i hudceller, karakterisert ved økt frigjøring av flere typer betennelsesstoffer. Vi har også vist at eksponering for en blanding av enzymer og toksiner, noe som er relevante i arbeidsmiljø, kan gi uventet kraftig inflammatorisk respons (synergistisk effekt).

Formålet med prosjektet er å skape ny kunnskap om hvordan proteinnedbrytende enzymer som er tilstede i sjømat og er i kontakt med hud, eller pustes inn i form av bioaerosoler, kan utløse eller virke inn på betennelsesreaksjoner i hud- og luftveier. Spesielt har vi fokus på de protease-aktiverte reseptorene og studerer hvordan aktivering av disse er koplet til signalveier for inflammasjon. Vi ønsker å øke kunnskapsgrunnlag for forebygging og behandling av kontaktdermatitt og luftveisreaksjoner utløst av kontakt med sjømat. Prosjektet inkluderer også etablering av en målemetode for lave konsentrasjoner av enzymer i bioaerosoler. Dette vil bidra til å avdekke eventuelle konsentrasjons- effektsammenhenger med hensyn til arbeidsplass-eksponering for disse enzymene og helseeffekter av dette.

Prosjektet er i avslutningsfasen. En artikkel er akseptert, en er innsendt og en tredje foreligger i manuskripts form. Det tas sikte på disputas i løpet av innværende semester.

### Deltagere:

Berit Bang (Prosjektleder, UIT), Sampada Satchidanand Bhagwat (Doktorgradsstipendiat, UIT), Anett Kristin Larsen (Prosjektdeltaker), Lisbeth Aasmoe (Prosjektdeltaker, UIT), Merethe Larsen (Prosjektdeltaker, UIT), Ole Morten Seternes (Prosjektdeltaker, UIT)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Bhagwat Sampada S, Larsen Anett K, Winberg Jan-Olof, Seternes Ole-Morten, Bang Berit E  
Salmon and king crab trypsin stimulate interleukin-8 and matrix metalloproteinases via protease-activated receptor-2 in the skin keratinocytic HaCaT cell line.  
Food Chem Toxicol 2014 Jul;69():303-11. Epub 2014 apr 30  
PMID: 24795235

## 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### Det arbeides kontinuerlig med data og oppfølging av kohorten. Året 2014 er brukt vesentlig til fullføring av artikler, bearbeiding av diett-databasen og forberedelse av innlevering for to kandidater

Se 2013 rapport for bakgrunn, historikk og planer. Året 2014 er brukt til artikkelskriving, bearbeiding av database og fordyping i diettdata. dette har avslørt et viktig nytt felt for videre undersøkelser og oppfølging av barn. Prosjektet vil bidra med ny kunnskap om jodstatus hos nordnorske gravide kvinner og unge kvinner i fertil alder. Jod er et essensielt sporelement som tilføres gjennom maten og er nødvendig for vekst og utvikling av hjernen. Graviditet og tidlig barndom er spesielt kritiske perioder fordi mangel kan føre til nedsatt mental og kognitiv utvikling hos fosteret og barnet med utslag i lese- og skrivevansker, nedsatt intellekt, hyperaktivitet til mere alvorlige irreversible mentale forstyrrelser. Viktigste kilde er fisk med naturlig jodinnhold, og meieriprodukter beriket med jod som følge av tilsetning av jod i kraftfor. Et kosthold med lite fisk og melk, vil dermed medføre jodmangel.

Jod-mangel er et betydelig globalt helseproblem, og det er nå flere indikasjoner på jodmangel hos gravide kvinner i Norge. Foreløpige resultater (upublisert) i et lite utvalg fra den nordnorske MISA-studien [Miljøgifter i svangerskapet og i ammeperioden] ved UiT Norges arktiske universitet indikerer jodmangel hos mødre under svangerskapet og tidlig ammeperioden. Dette funnet vekker bekymringer, og MISA-studien initierer nå et større prosjekt med fokus på jod relatert til fertil helse herunder biologisk- og ernæringsovervåking i svangerskapet, så vel som hos ikke-gravide unge kvinner. For å bekrefte at de lave nivåer vi har funnet fra år 2007-09 er reelle, må målinger gjøres i hele MISA- utvalget på 515 kvinner. I tillegg skal ytterligere 300 nye gravide kvinner testes i 2015 for å evaluere en potensiell jod mangel hos gravide i Nord-Norge. I den nye Tromsøundersøkelsen Tromsø 7 i 2015 – Fit Futures ungdomsstudie - vil vi også undersøke jod-status hos 300 unge ikke-gravide kvinner. Gjennom kostholdsdata og målinger i urinen vil beregninger av jod i gruppen av disse utsatte kvinner muliggjøres.

Studien vil bli en plattform for flere doktorgrader og postdoktorarbeid i forhold til kartlegging av jod, dets mekanismer og oppfølgingsstudier av hjerneutvikling hos barn. Studien vil bygge kunnskap for nasjonale eller regionale anbefalinger og forbedre helsepersonell og publikums forståelse og kunnskap om viktigheten av å tilføre kroppen tilstrekkelig jod.

Jod-mangel hos den gravide og ammende kvinnen kan for det voksende fosteret og barnet bli et betydelig helseproblem, men er samtidig en av de enkleste lidelser å forebygge. Tegn på jodmangel hos norske gravide og ammende kvinner krever handling nå. MISA studien er således på veg inn i nest fase samtidig som vi bearbeider og publiserer de opprinnelige data.

#### Deltagere:

Jon Øyvind Odland (Prosjektleder, UIT), Anna Sofia Veyhe (Doktorgradsstipendiat, UIT), Vivian Berg (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Solrunn Hansen (Postdoktorstipendiat, UIT), Therese Haugdahl Nøst (Prosjektdeltaker, UIT)

#### 3 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Nøst Therese Haugdahl, Vestergren Robin, Berg Vivian, Nieboer Evert, Odland Jon Øyvind, Sandanger Torkjel Manning

Repeated measurements of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) from 1979 to 2007 in males from Northern Norway: assessing time trends, compound correlations and relations to age/birth cohort.

Environ Int 2014 Jun;67():43-53. Epub 2014 mar 20  
PMID: 24657493

Berg Vivian, Nøst Therese Haugdahl, Huber Sandra, Rylander Charlotta, Hansen Solrunn, Veyhe Anna Sofia, Fuskevåg Ole Martin, Odland Jon Øyvind, Sandanger Torkjel Manning

Maternal serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and their predictors in years with reduced production and use.

Environ Int 2014 Aug;69():58-66. Epub 2014 mai 7  
PMID: 24815340

Veyhe Anna Sofia, Hofoss Dag, Hansen Solrunn, Thomassen Yngvar, Sandanger Torkjel M, Odland Jon Øyvind, Nieboer Evert

The Northern Norway Mother-and-Child Contaminant Cohort (MISA) Study: PCA analyses of environmental contaminants in maternal sera and dietary intake in early pregnancy.

Int J Hyg Environ Health 2014 Dec 9. Epub 2014 des 9  
PMID: 25556042



# 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

## Antibiotikaresistens er et internasjonalt og nasjonalt økende problem, spesielt innenfor Gram-negative stavbakterier som for eksempel *Escherichia coli* og *Pseudomonas aeruginosa*. Utvikling av nye antibiotika har ikke klart å holde følge med utviklingen av resistens og vi opplever nå bakterier som er resistente mot alle tilgjengelige antibiotika

Beta-laktamer er vår største og viktigste gruppe av antibiotika. I Norge representerer denne gruppen ca. 50% av det totale antibiotikaforbruket. Den viktigste årsaken til resistens mot beta-laktam antibiotika er at bakteriene kan tilegne seg gener som koder for enzymer kalt  $\beta$ -laktamaser.  $\beta$ -laktamaser bryter ned beta-laktam antibiotika. Genene som koder for  $\beta$ -laktamaser finnes på flyttbare genetiske elementer gjerne sammen med gener som gir resistens mot andre antibiotika. 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 Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) ved Avd. for mikrobiologi og smittevern. Prosjektet er et samarbeidsprosjekt med andre nasjonale forskningsentre som NorStruct ved Universitetet i Tromsø (UiT), Universitetet i Oslo samt internasjonale forskningsgrupper (Wales og England). I 2014 bestod den lokale prosjektgruppen av 3 forskere, 1 post.doc, 2 PhD studenter og en ingeniør. Prosjektet fokuserer på å øke kunnskapen rundt  $\beta$ -laktamaser av gruppen ESBL-CARBA. ESBL-CARBA er en gruppe  $\beta$ -laktamaser som bryter ned karbapenemer (f.eks meropenem), vår nyeste gruppe av  $\beta$ -laktam antibiotika, samt alle andre  $\beta$ -laktamer. 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 disse enzymene og bruke kunnskapen for å identifisere mulige

inhibitorer til bruk i behandling eller i diagnostiske tester. Identifisering av inhibitorer tar utgangspunkt i screening av kjemisk syntetiserte forbindelser og marine ekstrakter. Parallelt pågår det en molekylær epidemiologisk forskning på ESBL-CARBA isolater ved K-res.

I løpet 2014 ble det publisert en studie som viser rollen til spesifikke aminosyrer i ett av disse enzymene (VIM-7) gjennom mutagenese eksperimenter, biokjemisk karakterisering og bestemmelse av den tre-dimensjonale proteinstrukturen. Detaljerte studier på andre enzymer er under vurdering i vitenskapelige tidsskrift. I samarbeid med kjemikere ved Universitetet i Oslo og UiT har flere kjemiske syntetiserte forbindelser blitt testet og oppdatert patentsøknad og DOFI ble levert i 2014. Disse resultatene er ikke publisert av hensyn til patentsøknaden. Videre screening og syntese av kjemiske forbindelser pågår. I 2014 utførte prosjektet mikrobiologisk testing for farmasøytisk firma i Sverige.

Prosjektfinansiering fra Helse Nord ble avsluttet i 2011, men prosjektet har mottatt ekstern støtte via Norges Forskningsråd (FRIMEDBIO, SYNKNØYT og Biotek2021), Tromsø forskningsstiftelse og UiT (BioStruct) og vil derfor bli videreført. I 2014 fikk prosjektet tilslag på forskningsmidler fra NFR og fra NOVO Nordisk fonden. Prosjektledelsen er overført til NorStruct, UiT, og K-res vil delta som samarbeidspartner i prosjektet.

### Deltagere:

Hanna-Kirsti Schrøder Leiros (Prosjektleder, UiT), Bjarte Aarmo Lund (Doktorgradsstipendiat, UiT), Susann Skagseth (Doktorgradsstipendiat, UiT), Tony Christopheit (Postdoktorstipendiat, NOFIMA), Annette Bayer (Prosjektdeltaker, UiT), Trine Josefine Olsen Carlsen (Prosjektdeltaker, UiT), Ørjan Samuelsen (Prosjektdeltaker, UNN)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Leiros Hanna-Kirsti S, Skagseth Susann, Edvardsen Kine Susann Waade, Lorentzen Marit Sjo, Bjerga Gro Elin Kjæreng, Leiros Ingar, Samuelsen Ørjan  
His224 alters the R2 drug binding site and Phe218 influences the catalytic efficiency of the metallo- $\beta$ -lactamase VIM-7.  
Antimicrob Agents Chemother 2014 Aug;58(8):4826-36.  
Epub 2014 jun 9  
PMID: 24913158

## Orofaryngialt karsinom, kliniske og patobiologiske aspekter

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Kreft i munnhulen er forbundet med dårlig prognose. Målet med prosjektet har vært å fremskaffe kunnskap for å forbedre behandling av plateepitelkarsinom i munnhulen. Dette ville vi gjøre ved å øke vår kunnskap om faktorer som er involvert i kreftcellenes evne til infiltrerende vekst og spredning.

Jeg har i min postdoktorstipendiat-periode vært hovedveileder for doktorgradsstipendiat Oddveig G. Rikardsen som disputerte i juni 2014. Dette gjorde hun på basis av doktorgradsarbeidet " Prognostic markers in oral squamous cell carcinoma" som inneholdt 5 vitenskapelige artikler innen feltet plateepitelkarsinomer i munnhulen.

Jeg har i min stipendiatperiode vært i Tyskland (2011/2012) for å arbeide med biomarkører. Der brukte jeg tid på laboratoriet med teknikker for dyrkning av celler fra pasientmateriale, og også utarbeidelse av metoder for farging av forskjellige biomarkører. Laboratoriet hadde blant annet erfaring med biomarkøren plectin som senere har blitt en av markørene man har vurdert også ved munnhulekreft.

I min tid som postdoktorstipendiat har jeg vært tilknyttet Tumorbologisk forskningsgruppe på UiT Norges arktiske universitet. Dette er en bredt sammensatt gruppe med både basalforskere innen kjemi/molekylærbiologi, og med leger og en tannlege. Sammen har gruppen vært en dynamisk enhet som har fått frem flere spennende prosjekter. Dette har vært viktig å ha et forskningsmiljø å støtte seg til i stipendiatperioden.

Jeg ønsket i tillegg til økt kunnskap om plateepitelkarsinom i munnhule at jeg skulle få frem en doktorgradskandidat og også bli kvalifisert som professor. Min stipendiat disputerte i juni 2014, og jeg ble i desember 2014 vurdert professorkompetent innen patologi.

Antall pasienter i vår studie er for begrenset til å kunne gi anbefalinger med hensyn til vurdering av biomarkører for den enkelte pasient. Vi har satt i gang en multisenter-studie som vi har store forhåpninger til kan verifisere de funn vi allerede har gjort. Deretter vil man vurdere implementering av biomarkører i den daglige diagnostikk av pasienter med kreft i munnhulen for å hjelpe i valg av behandlingsregimer.

### Deltagere:

Lars Uhlin-Hansen (Forskningsgruppeleder, UIT, UNN), Inger-Heidi Bjerkli (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Oddveig G Rikardsen (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Sonja Eriksson Steigen (Postdoktorstipendiat, UIT, UNN), Elin Synnøve Hadler-Olsen (Prosjektdeltaker, UIT), Gunbjørg Svineng (Prosjektdeltaker, UIT)

### 1 doktorgrad er avlagt i 2014

Oddveig G Rikardsen  
Prognostic markers in oral squamous cell carcinoma  
Disputert: Juni 2014  
Hovedveileder: Sonja Eriksson Steigen

### 5 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Wirsing Anna M, Rikardsen Oddveig G, Steigen Sonja E, Uhlin-Hansen Lars, Hadler-Olsen Elin  
Characterisation and prognostic value of tertiary lymphoid structures in oral squamous cell carcinoma.  
BMC Clin Pathol 2014;14():38. Epub 2014 aug 23  
PMID: 25177210

Magnussen Synnøve, Hadler-Olsen Elin, Latysheva Nadezhda, Pirila Emma, Steigen Sonja E, Hanes Robert, Salo Tuula, Winberg Jan-Olof, Uhlin-Hansen Lars, Svineng Gunbjørg  
Tumour microenvironments induce expression of urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and concomitant activation of gelatinolytic enzymes.  
PLoS One 2014;9(8):e105929. Epub 2014 aug 26  
PMID: 25157856

Rikardsen Oddveig G, Bjerkli Inger-Heidi, Uhlin-Hansen Lars, Hadler-Olsen Elin, Steigen Sonja E  
Clinicopathological characteristics of oral squamous cell carcinoma in Northern Norway: a retrospective study.  
BMC Oral Health 2014;14():103. Epub 2014 aug 18  
PMID: 25135120

Magnussen Synnøve, Rikardsen Oddveig G, Hadler-Olsen Elin, Uhlin-Hansen Lars, Steigen Sonja E, Svineng Gunbjørg  
Urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) are potential predictive biomarkers in early stage oral squamous cell carcinomas (OSCC).  
PLoS One 2014;9(7):e101895. Epub 2014 jul 7  
PMID: 24999729

Steigen Sonja E, Holm Niels Ramsing, Butt Noreen, Maeng Michael, Otsuka Fumiyuki, Virmani Renu, Ladich Elena, Steigen Terje K  
Clinical use of optical coherence tomography to identify angiographic silent stent thrombosis.  
Scand Cardiovasc J 2014 Jun;48(3):156-60.  
PMID: 24601754

## Astma blant skolebarn i Nordland 2008-2009

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Et spørreskjema om astma og allergiske sykdommer ble i 2008 sendt til elever i alderen 7-14 år ved 65 tilfeldig utvalgte skoler i Nordland. Lignende undersøkelser var utført i 1985 og 1995. Vi ønsket å vurdere om forekomst av astma og allergiske sykdommer økte. Senere er det utført en case-controll studie for å vurdere diagnostikk og etiologi.**

Av 6505 elever som fikk tilsendt spørreskjema, svarte 4150 (63.8%). Undersøkelsen viste en betydelig økning i andelen barn som hadde, eller hadde hatt astma, fra 7.3% i 1985, 12.3% i 1995 til 17.6% i 2008. Resultatene fra den del av studien ble publisert i 2012. Senere er det utført en case-controll studie hvor til sammen 801 barn ble intervjuet og undersøkt av de to PhD stipendiatene. Resultater fra spørreskjemaundersøkelsen viste at prevalensen for astma, allergisk rhinokonjunktivitt (AR) og eksem det siste året var doblet fra 1995 til 2008. Mengde nitrogenoksyd i utåndingsluft kan være markør for eosinofil inflammasjon i luftveiene. Vi fant at nivået av FENO var høyere hos barn med astma enn de som ikke hadde astma, men aller høyest hos barn med AR. Barn med allergisk astma hadde de aller høyeste verdiene. Barna ble belastet på tredemølle og FENO ble målt før og etter belastning. Verdiene falt etter belastning og var ikke tilbake til utgangsverdiene 30 minutter etter belastning. Derfor kan FENO verdiene bli underestimert hvis barn er fysisk aktive før FENO målinger. Dette fenomenet var mest uttalt blant barn med AR som hadde de høyeste utgangsverdiene og de største fallene i FENO etter belastning.

Serum sIgE kan anvendes til diagnostikk og screening for på AR. Vi brukte Siemens preparat IMMULITE og utførte analyser med ROC-kurver for å finne deteksjonsgrenser og optimale terskelgrenser for screening og diagnostikk. I dette arbeidet sammenlignet vi sIgE med total IgE og FENO. sIgE predikerte AR til allergener for pollen, dyr og husstøvmidd. For disse allergenene var sIgE cut-off nivåer med den beste kombinasjon av sensitivitet og spesifisitet høyere enn deteksjonsgrensen for IMMULITE. sIgE for muggsoppspor og kakerlakk kunne ikke predikere AR. Blant barn med AR fant vi en positiv korrelasjon mellom FENO og total IgE samt sIgE mot katt og hund, men ikke til de andre testede allergenene. Vi etablerte terskelverdier for de enkelte allergener, lavere verdier ved screening hvor det er viktig med stor sensitivitet av testen, høyere terskel for bruk i diagnostikken hvor det er viktig med stor spesifisitet. Dersom man anvender nedre deteksjonsgrense for sIgE som beslutningspunkt for å

diagnostisere AR, vil dette bidra til å overdiagnostisere av AR.

Spørreskjemaet hadde vært brukt flere ganger og vi vurderte svarene foreldrene hadde gitt, spesielt om barn hadde eller hadde hatt astma mot en "gullstandard" etter intervju og klinisk undersøkelse. Vi fant da at spørreskjemaet hadde en sensitivitet på 0.96 og en spesifisitet på 0.87 for at barnet hadde hatt astma, kappa 0.80. Etter klinisk undersøkelse og vurdering ble forekomst av astma (noen gang) justert fra 17.6% til 16.9%, 95% CI 15.8-18.0. Vi konkluderte da med at det var en god sammenheng mellom resultatene fra spørreskjema undersøkelsen til diagnose etter klinisk undersøkelse. Således ga detaljert testing av elevene liten tilleggsinformasjon hva gjaldt diagnostikk.

### Deltagere:

Jan Holt (Prosjektleder, UIT, HELSENSS), Bjørg Evjenth (Doktorgradsstipendiat, UIT), Tonje Elisabeth Hansen (Doktorgradsstipendiat, HELSENSS, UIT)

### 1 doktorgrad er avlagt i 2014

Bjørg Evjenth  
Fractional exhaled nitric oxide and its relation to exercise, asthma and allergig rhinoconjunctivitis  
Disputert: November 2014  
Hovedveileder: Jan Holt

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Evjenth Bjørg, Hansen Tonje E, Brekke Ole-Lars, Holt Jan  
Establishing IMMULITE® 2000 cut-off values for serum allergen-specific immunoglobulin and exploring their relationship to exhaled nitric oxide.  
Acta Paediatr 2014 Jul;103(7):759-65. Epub 2014 mar 31  
PMID: 24628428

Hansen Tonje Elisabeth, Evjenth Bjørg, Holt Jan  
Validation of a questionnaire against clinical assessment in the diagnosis of asthma in school children.  
J Asthma 2014 Oct 8. Epub 2014 okt 8  
PMID: 25233047

# Postoperativ insulinresistens - relasjoner til inflammasjon og immunmodulering

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Hyperinsulinemic euglycemic step clamping with tracer glucose infusion and labeled glucose infusate for assessment of acute insulin resistance in pigs

The study established hyperinsulinemic euglycemic step clamping with tracer glucose infusion and labeled glucose infusate for assessment of acute insulin resistance in anesthetized pigs and for combination with invasive investigative methods. Tracer enrichment was measured during D-[6,6-2H<sub>2</sub>]glucose infusion before and after surgical instrumentation. Three-step hot-GINF HEC was performed subsequent to major surgical trauma (n = 8). Surgical trauma elicited pronounced peripheral and moderate hepatic insulin unresponsiveness and apparently diminished metabolic insulin clearance. Step hot-GINF HEC seems suitable for assessment of acute insulin resistance in anesthetized pigs, and combination with invasive investigative methods requiring surgical instrumentation can be accomplished without the premises for utilization of the technique being altered, but attention must be paid to alterations in metabolic insulin clearance.

Single-dose carbohydrate treatment in the immediate preoperative phase diminishes development of postoperative peripheral insulin resistance

**Background & aims:** Preoperative oral carbohydrate (CHO) treatment is known to reduce postoperative insulin resistance, but the necessity of a preoperative evening dose is uncertain. We investigated the effect of single-dose CHO treatment two hours before surgery on postoperative insulin sensitivity. **Methods:** Thirty two pigs were randomized to 4 groups followed by D-[6,6-2H<sub>2</sub>] glucose infusion and hyperinsulinemic-euglycemic step clamping. Two groups received a morning drink of carbohydrate (CHO/surgery and CHO/control). Counter-regulatory hormones, free fatty acids (FFA) and liver and muscle glycogen content were measured serially. **Results:** Glucose infusion rates needed to maintain euglycemia were higher after CHO/surgery than fasting/surgery during low and high insulin clamping. The control groups exhibited identical insulin sensitivity. Compared to their respective controls, insulin-stimulated whole-body glucose disposal was significantly reduced after fasting/surgery, but not after CHO/surgery. CHO reduced FFA perioperatively and during the clamp procedures, but did not affect hepatic insulin sensitivity, liver and muscle glycogen content or counter-regulatory hormone profiles. A strong negative correlation between peripheral

insulin sensitivity and mean cortisol levels was seen in fasted, but not in CHO loaded pigs.

**Conclusions:** Single-dose preoperative CHO treatment is sufficient to reduce postoperative insulin resistance, possibly due to the antilipolytic effects and antagonist properties of preoperative hyperinsulinemia on the suppressant actions of cortisol on carbohydrate oxidation.

Preoperative carbohydrate supplementation attenuates post-surgery insulin resistance via reduced inflammatory inhibition of the insulin-mediated restraint on muscle pyruvate dehydrogenase kinase 4 expression

## Background & aims

We hypothesized that the so far poorly understood improvement in postoperative insulin sensitivity, when surgery is preceded by a CHO drink, occurs via attenuation of skeletal muscle inflammatory responses to surgery, improved insulin signaling and attenuated expression of muscle pyruvate dehydrogenase kinase (PDK) 4.

## Methods

Vastus lateralis muscle biopsies, collected before and after major abdominal surgery and during postoperative hyperinsulinaemic-euglycaemic clamping to either CHO-supplemented drink 2 h before surgery, or preoperative overnight fasting, were analyzed by fast qRT-PCR and IR-Western blotting.

## Conclusions

Preoperative carbohydrate supplementation was found to ameliorate postoperative insulin sensitivity by reducing muscle inflammatory responses and improved insulin inhibition of FOXO1-mediated PDK4 mRNA and protein expression after surgery.

This thesis introduces an experimental model which can be extended with further interventions and modified with additional metabolic tracers, inter-organ blood sampling and flow measurements to investigate the metabolic and cellular effects of more complex formulated oral perioperative supplements eventually leading to new clinical alternatives on the quest to optimize perioperative nutritional care.

## MAIN CONCLUSIONS

1. Step hot-GINF HEC is a feasible technique and seems well suited for porcine research models on acute insulin resistance, but attention must be paid to alterations in circulating insulin. Combination with

invasive research techniques requiring extensive surgical instrumentation can be accomplished without the premises for utilization of the technique being altered.

2. Single-dose preoperative oral carbohydrate supplementation two hours prior to surgery is sufficient to reduce development of peripheral insulin resistance and maintain oxidative glucose disposal immediately after major surgery in pigs.

3. The postoperative improvement in glucose disposal is prophylactic by nature and seems to be limited to surgically stressed animals by antilipolytic effects and antagonist properties of preoperative hyperinsulinaemia on the suppressant actions of cortisol on carbohydrate oxidation.

4. Oral carbohydrate administration in the immediate preoperative phase reduces the skeletal muscle inflammatory response to surgical trauma, the interference of inflammatory mediators with insulin downstream signal transduction, and improves the ability of insulin to suppress FOXO1-mediated PDK4 expression in skeletal muscle after surgery. This could, at least in part, explain the prophylactic effect of carbohydrate treatment on development of postoperative peripheral insulin resistance.

5. In line with the molecular data, isolated impairment in skeletal muscle mitochondrial pyruvate oxidation capacity develops along with peripheral insulin resistance in the postoperative phase after major abdominal surgery.

6. Mitochondrial ROS release is increased in both skeletal muscle and liver after surgery, whereas mitochondria from skeletal muscle exhibit increased fatty acid-induced uncoupling. The causal relationship between these changes and the decline in insulin sensitivity remains to be determined.

#### **Deltagere:**

Petter Fosse Gjessing (Doktorgradsstipendiat, UIT), Martin Hagve (Prosjektdeltaker)

#### **1 doktorgrad er avlagt i 2014**

Petter Fosse Gjessing  
Postoperative insulin resistance and the metabolic and cellular responses to single-dose preoperative oral carbohydrate suppl.  
Disputert: Juni 2014  
Hovedveileder: Øivind Irtun

#### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Gjessing Petter Fosse, Constantin-Teodosiu Dumitru, Hagve Martin, Lobo Dileep N, Revhaug Arthur, Irtun Øivind  
Preoperative carbohydrate supplementation attenuates post-surgery insulin resistance via reduced inflammatory inhibition of the insulin-mediated restraint on muscle pyruvate dehydrogenase kinase 4 expression.  
Clin Nutr 2014 Dec 11. Epub 2014 des 11  
PMID: 25534879

Gjessing Petter Fosse, Hagve Martin, Fuskevåg Ole-Martin, Revhaug Arthur, Irtun Oivind  
Single-dose carbohydrate treatment in the immediate preoperative phase diminishes development of postoperative peripheral insulin resistance.  
Clin Nutr 2014 Mar 6. Epub 2014 mar 6  
PMID: 24656290

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

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

## **Forekomst av HIV/Tuberkulose koinfeksjoner i Norge er ukjent og data på bruk av interferon-gamma release assays (IGRA) i diagnose og oppfølging av tuberkulose (TB) infeksjon hos HIV-positive i lav-endemiske land er begrenset. Dette er en multisenter cohort studie av HIV-positive i Norge som har ble screenet for TB og fulgt opp i 2 år.**

HIV epidemien er den viktigste hinder til kontroll over tuberkulose (TB) globalt. Verdens Helseorganisasjon (WHO) estimerer at en 1/3 del av HIV-positive er infisert med TB uten sykdomstegn – såkalt latent TB (LTBI). HIV-positive med LTBI har en årlig 10% risiko for å utvikle aktiv TB mot en 10% livstidsrisiko for immunfriske. Profylaktisk behandling av HIV-positive med LTBI kan redusere denne risikoen. WHOs strategier for å redusere HIV/TB- koinfeksjoner globalt inkluderer LTBI screening av HIV-positive, samt implementering av forebyggende behandling. TB-diagnostikk er dog en utfordring hos HIV-positive og forebyggende behandling er komplisert med fare for medikamentinteraksjoner og alvorlige bivirkninger.

Tuberkulin skin test (TST – mantoux) som har tradisjonelt blitt brukt for diagnostisering av LTBI har begrensinger i form av dårlig spesifisitet grunnet kryssreaktivitet med BCG vaksinen og lav sensitivitet hos immunsvekkede som HIV-positive. De fleste internasjonale retningslinjer anbefaler nye Interferon-gamma release assays (IGRA), istedenfor eller som tillegg til TST for LTBI screening. IGRAs i bruk per i dag er T-SPOT.TB (TSPOT) og QuantiFERON TB (QFT). Få studier har sett på bruk av disse tester for TB diagnostikk og oppfølging hos HIV-positive i lav-endemiske land.

Norge er et HIV og TB lav-endemisk land, men totalt 80-90% av aktiv TB sykdom påvises hos innvandrere fra TB og HIV-endemiske land. Det finnes per i dag ingen nasjonal statistikk på HIV/TB-koinfeksjoner i Norge. PhD stipendiaten utførte en spørreundersøkelse blant landets tuberkulosekoordinatorer som rapporterte at 2-7% av aktiv TB og 1-5% av LTBI-pasienter hadde kjent HIV-infeksjon, men så mange som 40-50% av TB-pasientene hadde ikke blitt testet for HIV i perioden 2005-2010.

Hovedmål for denne studie var å undersøke prevalensen av aktiv TB og LTBI hos HIV-positive i Norge og utforske diagnostiske metoder og biomarkører for sykdomsutvikling i denne lav-endemiske setting.

Totalt 298 HIV-positive ble inkludert fra 7 forskjellige sykehus i Norge, screenet for TB og fulgt opp klinisk og med repeterte QFT over en 2-års periode. Prevalensen av TB i kohorten var 2% for aktiv TB og 21% for LTBI. Prevalens av positiv QFT blant HIV-positive fra TB-endemiske land var signifikant høyere blant de som hadde nylig innvandret til Norge sammenliknet med de som hadde bodd flere år i Norge. Dette kan være indirekte bevis for minking av TB-spesifikke immunrespons etter flere år i et miljø med lav smitte. Ingen LTBI pasienter, verken behandlede (61%) eller ubehandlede LTBI (39%), utviklet aktiv TB i løpet av 2 års oppfølging. Det var ingen forskjell i variasjon i QFT resultater over tid mellom behandlede og ubehandlede LTBI pasienter men pasienter med positiv QFT nær cut-off verdien ble oftere negative på oppfølgingstestene. Det ble også tatt diverse cytokiner på en gruppe HIV-positive og negative personer med og uten TB. Chemokine IP-10 differentierte mellom aktiv TB og LTBI uansett HIV status og den falt under aktiv TB behandling. Konklusjoner: Forutsatt stabil og godt kontrollert HIV infeksjon kan LTBI observeres uten TB-profylaktisk behandling i en TB lav-endemisk setting. IP-10 i kombinasjon med IGRA kan forbedre TB diagnostisering hos HIV-positive.

Stipendiaten er nå i slutfasen av doktorgraden og regner med å disputere i 2015. To artikler ble publisert i 2014. Den tredje er et samarbeid mellom 2 stipendiater og ble publisert januar 2015.

**Deltagere:**

Nadine Durema Pullar (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT)

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Pullar N D, Steinum H, Tonby K, Heggelund L, Leiva R A, Ofstad R, Bruun J N, Dyrhol-Riise A M  
Low prevalence of positive interferon-gamma tests in HIV-positive long-term immigrants in Norway.  
Int J Tuberc Lung Dis 2014 Feb;18(2):180-7.  
PMID: 24429310

Pullar Nadine, Steinum Harald, Bruun Johan, Dyrhol-Riise Anne  
HIV patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 year follow-up; a Norwegian prospective multicenter study.  
BMC Infect Dis 2014 Dec 17;14(1):667. Epub 2014 des 17  
PMID: 25515915

**1 forskningspublikasjon i 2014**

Wergeland I, Pullar N D, Assmus J, Ueland T, Tonby K, Feruglio S, Kvale D, Damås J K, Aukrust P, Mollnes T E, Dyrhol-Riise A M  
IP-10 differentiates between active and latent tuberculosis irrespective of HIV status and declines during therapy.  
J Infect (2015). PMID:25597826

## 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**I dette prosjektet ønsker vi å undersøke om enzymer fra fisk og skalldyr kan utløse betennelsesreaksjoner i hudceller og luftveisceller ved å virke på kjente signalveier koplet til produksjon av betennelsesstoffer.**

Protein-nedbrytende enzymer (proteaser) som er til stede i fisk og skalldyr kan være en medvirkende årsak til helseplager forårsaket av arbeidsmiljøet i sjømatindustri. I et tidligere doktorgradsprosjekt ved avdelingen har vi vist at proteaser isolert fra fisk (laks og sardin) og skalldyr (kongekrabbe) kan aktivere såkalte proteaseaktiverte reseptorer i luftveisceller og stimulere produksjonen av betennelsesfremmende stoffer (IL-8, NFκB). Det er fra før kjent at proteaser spiller en viktig rolle ved allergiske og ikke-allergiske betennelsesreaksjoner uløst av midd, muggsopp og kakelakker og at de proteaseaktiverte reseptorene spiller en viktig rolle ved slike reaksjoner. I dette prosjektet har vi demonstrert at proteaser fra fisk og skalldyr også kan påvirke signalveier for betennelsesreaksjoner i hudceller, karakterisert ved økt frigjøring av flere typer betennelsesstoffer. Vi har også vist at eksponering for en blanding av enzymer og toksiner, noe som er relevante i arbeidsmiljø, kan gi uventet kraftig inflammatorisk respons (synergistisk effekt).

Formålet med prosjektet er å skape ny kunnskap om hvordan proteinnedbrytende enzymer som er tilstede i sjømat og er i kontakt med hud, eller pustes inn i form av bioaerosoler, kan utløse eller virke inn på betennelsesreaksjoner i hud- og luftveier. Spesielt har vi fokus på de protease-aktiverte reseptorene og studerer hvordan aktivering av disse er koplet til signalveier for inflammasjon. Vi ønsker å øke kunnskapsgrunnlag for forebygging og behandling av kontaktdermatitt og luftveisreaksjoner utløst av kontakt med sjømat. Prosjektet inkluderer også etablering av en målemetode for lave konsentrasjoner av enzymer i bioaerosoler. Dette vil bidra til å avdekke eventuelle konsentrasjons- effektsammenhenger med hensyn til arbeidsplass-eksponering for disse enzymene og helseeffekter av dette.

Prosjektet er i avslutningsfasen. En artikkel er akseptert, en er innsendt og en tredje foreligger i manuskripts form. Det tas sikte på disputas i løpet av innværende semester.

### Deltagere:

Berit Bang (Prosjektleder, UIT), Sampada Satchidanand Bhagwat (Doktorgradsstipendiat, UIT), Anett Kristin Larsen (Prosjektdeltaker), Lisbeth Aasmoe (Prosjektdeltaker, UIT), Merethe Larsen (Prosjektdeltaker, UIT), Ole Morten Seternes (Prosjektdeltaker, UIT)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Bhagwat Sampada S, Larsen Anett K, Winberg Jan-Olof, Seternes Ole-Morten, Bang Berit E  
Salmon and king crab trypsin stimulate interleukin-8 and matrix metalloproteinases via protease-activated receptor-2 in the skin keratinocytic HaCaT cell line.  
Food Chem Toxicol 2014 Jul;69():303-11. Epub 2014 apr 30  
PMID: 24795235  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen



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

Prosjektansvarlig: **Åshild Odden Miland** (ashild.odden@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**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 3094 nye tilfeller i 2011. 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. Endel forskning har vist at de fysiologiske endringer som skjer i forbindelse med svulstdannelse kan påvises ved hjelp av termografi mens svulsten er relativt liten. IRT kan også muligens være et nyttig hjelpemiddel i tilfeller hvor det er vanskelig å fortolke mammografifunn, som f. eks. hos kvinner som har tett brystkjertelvev, eller har gjennomgått brystforstørrelse. 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 var ønskelig å inkludere minst 300 kvinner i alderen 50-69 år til studien, blant kvinner som blir innkalt til etterundersøkelse på grunn av funn ved mammografiscreening. Disse skulle undersøkes med IRT før de ble utredet på tradisjonelt vis med en kombinasjon av mammografi, UL og histologi (trippediagnostikk). Data fra IRT undersøkelsen blir analysert mot histologisvaret fra trippelundersøkelsen, som regnes som gullstandard.

Datainnsamlingen ble startet opp i april 2009, og avsluttet i juli 2012. Det endelige antallet inkluderte ble ca. 160 kvinner. De innsamlede IR-bildene ble ferdig analyserte i løpet av 2013. Arbeidet med å få ut dataene fra prøvesvarene til trippelundersøkelsen har tatt lengre tid enn forventet, men arbeidet er i gang, og resultatene fra studien vil bli sammenfattet i minst en vitenskapelig publikasjon, forhåpentligvis i løpet av det neste året.

### Deltagere:

Åshild Odden Miland (Prosjektleder, UNN, UIT), Erik Traasdahl (Prosjektdeltaker), James Mercer (Prosjektdeltaker, UIT), Jan Ole Frantzen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Merethe Kumle (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Odd Petter Eldevik (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Rica Mortensen (Prosjektdeltaker, UNN), Yngve Bremnes (Prosjektdeltaker, UNN)

## Postresectional Liver Failure

Prosjektansvarlig: **Arthur Revhaug** (arthur.revhaug@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Hovedformålet med denne PhD er å kartlegge leverens funksjon etter en betydelig lever reseksjon ( 60%). Nærmere bestemt, å gjøre rede for leverens metabolske evne etter en slik kirurgisk prosedyre. Dette vil videre kunne brukes til å kartlegge leverens evne til å metabolisere Paracetamol etter lever reseksjon. Metoden gjennomføres på Kirurgisk Forskningslab UiT på en stordyrmodell ( gris )**

PHD kandidaten har grunnet svangerskap og foreldrepermisjon ikke vært forskningsaktiv i perioden 25.jan 2014 og ut hele 2014. Dog ble metodeartikkelen publisert i sept 2014 i Scandinavian Journal of Gastroenterology etter at den ble innsendt som submission jan 2014.

Videre forskningsarbeid på dette prosjektet forventes å starte igjen etter endt foreldreperiode juli 2015.

### Deltagere:

Kim Erlend Mortensen (Prosjektleder, UiT, UNN), Arthur Revhaug (Forskningsgruppeleder, UNN, UiT), Åse Florholmen-Kjær (Doktorgradsstipendiat, UiT, UNN)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Florholmen-Kjær Åse, Lyså Roy Andre, Fuskevåg Ole-Martin, Goll Rasmus, Revhaug Arthur, Mortensen Kim Erlend  
A sensitive method for the analysis of glutathione in porcine hepatocytes.

Scand J Gastroenterol 2014 Nov;49(11):1359-66. Epub 2014 okt 3

PMID: 25279941

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

## 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Prosjektet hadde som mål å beskrive hvor det er flått i Nord-Norge og analysere flått med henblikk på sykdomsframkallende bakterier som *Borrelia* og *Anaplasma* (gir "sjodogg" hos dyr), dernest foreslå flåttforebyggende tiltak der det ev. påvises stor forekomst.

Prosjektet startet i 2009. 20-25 veterinærklinikker i Nord-Norge undersøkte hunder som kom til konsultasjon (av en eller annen grunn), og veterinærene lette etter flått. 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). Studien (nr 1) er publisert (2012) og var forløper til studien 2010-11 (studie nr 2). Den ble fulgt opp med en undersøkelse i 2015 (nr 3) med henblikk på *Anaplasma*-bakterien.

Sommeren 2010-11 leverte publikum inn flått fra kjæledyr til veterinærer i åtte byer - fra Brønnøysund i sør til Harstad i nord. Det kom inn > 700 flått, og det var forskjell på sør (Brønnøy ca 300 flått; høy forekomst av *Borrelia*-bakterien) og nord (Harstad 6 flått); det var generelt liten prosentandel flått som inneholdt *Borrelia* nord for Brønnøy. Studien (nr 2) er publisert (2014). – Studiene nr 1 og 2 har gitt svar på forekomsten av *borreliabakterien* i nordnorske flått, og nr 3 har gitt svar på forekomst av *anaplasmabakterien* i de samme flåttene.

I 2012 ble det hver 3.uke samlet inn flått på to steder fra Brønnøy for å se på fordelingen av de ulike flåttstadiene i løpet av sesongen fra april til november. Studien (nr 4) viste at det var uvanlig høy forekomst av *borreliabakterien* i nymfer og voksne flått i denne kommunen. (Det er også samlet inn flått fra steder nord for Brønnøy.)

Høsten 2012 og vinteren 2013 ble det samlet inn blod fra blodgivere for å se hvor mange som hadde IgG-antistoff mot *Borrelia*-bakterien; det var prøver fra 1000 blodgivere i Nord-Norge (og 500 fra Vestfold til sammenlikning). Analyseringen av prøvene er nettopp avsluttet og viser lav forekomst av antistoffer mot *Borrelia* blant nordnorske blodgivere. Data fra et spørreskjema som ble gitt blodgiverne, er under bearbeidelse (studie nr 5).

Det har vært utviklet genteknologiske tester (PCR) til bruk for påvisning av *Borrelia*- og *Anaplasma*-bakterier i nordnorske flått (henholdsvis studie nr 1 og 3).

Prosjektet "Flått i Nord" har arrangert to to-dagers møter; ett med veterinærer i Tromsø i 2010, og ett møte i Brønnøysund 2012 med internasjonale deltakere/foredragsholdere. Det var også et folkemøte

på Rådhuset der man diskuterte hvordan man kunne få bukt med flåttplagen i kommunen.

Prosjektet Flått i Nord har sitt utspring fra Universitetssykehuset Nord-Norge (Avd. for mikrobiologi og smittevern) og UiT – Norges Arktiske Universitet. Prosjektmedarbeidere kommer fra Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU), Sandnes, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping (Sverige) og Høyskolen i Telemark. Det var ingen stillinger knyttet til prosjektet, og det ble driftet i prosjektmedarbeidernes fritid.

Samarbeid med publikum spesielt eiere av kjæledyr, og veterinærer i Nord-Norge har vært uvurderlig for prosjektet.

Vi har kartlagt hvor det er mye/lite flått i Nord-Norge. Vi har gitt et tall (i %) på hvor mange av nordnorske flått som inneholder *Borrelia* (og *Anaplasma*).

Vi har funnet seroprevalensen for *borreliaantistoffer* hos nordnorske blodgivere. Dette tallet er viktig for de to mikrobiologiske avdelingene i Nord-Norge når man vurderer resultat av pasientprøver. (Blodgiverenes seroprevalens sier noe om "bakgrunnsstøyen" av *borreliaantistoffer* i laboratorienes nedslagsfelt.)

Det er konstruert to nye PCR-analyser ( for påvisning av *Borrelia*- og *Anaplasma*-bakterier).

### Deltagere:

Andreas Matussek (Prosjektdeltaker), Andrew Jenkins (Prosjektdeltaker, HIT), Bjørn-Erik Kristiansen (Prosjektdeltaker, UIT), Jeremy Gray (Prosjektdeltaker), Liisa Mortensen (Prosjektdeltaker, HELSENS), Nils Grude (Prosjektdeltaker, VESTFOLD), Reidar Arne Mehl (Prosjektdeltaker, FHI), Snorre Stuen (Prosjektdeltaker, UIO, NVH)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Hvidsten Dag, Stuen Snorre, Jenkins Andrew, Dienus Olaf, Olsen Renate S, Kristiansen Bjørn-Erik, Mehl Reidar, Matussek Andreas  
*Ixodes ricinus* and *Borrelia* prevalence at the Arctic Circle in Norway.  
Ticks Tick Borne Dis 2014 Mar;5(2):107-12. Epub 2013 nov 18  
PMID: 24262272

## Norwegian Coronary Stent Trial - NorStent

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**NorStent er forskerinitiert, randomisert, norsk studie som startet i 2008 og inkluderer 9013 pasienter. Hensikten er å undersøke om to forskjellige måter å behandle innsnevninger i hjertets kranspulsårer gir likeverdige langtidsresultat. Pga av manglende finansiering risikerer man at prosjektet må avsluttes før resultatene foreligger.**

Avleiringer i hjertets kranspulsårer fører til innsnevninger som kan hindre blodtilførselen til hjertemuskelen. Dette kan forårsake hjertekrampe (angina), hjerteinfarkt, eller død. Innsnevningene kan behandles ved at en ballong med en påmontert metallnetting (stent) føres via en blodåre i armen eller lysken 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 i blodåreveggen som en forsterkning (armering) av den. 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. Hos noen pasienter fører imidlertid medikamentet til redusert innvekst av naturlig vev som skal dekke stenten. Dette kan føre til blodpropp og akutt hjerteinfarkt. Det er ikke gjennomført store sammenliknede studier som gir 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 loddrekning 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. NorStent er den største randomiserte behandlingsstudie som til nå er gjennomført i Norge.

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.

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 slik behandling: I Norge behandles ca 10 000 pasienter årlig, og internasjonalt ca 3 - 5 millioner pasienter årlig. 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 bil kunne danne basis for nye fellesprosjekt.

Oppfølging av pasienten ble avsluttet 31.12.2014. Opplysninger om nye kliniske hendelser/utfallsmål som død, hjerteinfarkt og behov for nye utblokkinger eller hjerteoperasjon innhentes fra offentlige helseregistre og pasientjournaler. Dette er et omfattende arbeid som vil pågå i hele 2015, men som trues av manglende sluttbevilgninger. Prosjektet har en kostnadsramme på 26.5 millioner kroner, og har i alt mottatt 26 millioner fra RHFene og Forskningsrådet. Vi mangler imidlertid 600 000 kroner på å komme i mål. Prosjektet er dermed kommet i meget vanskelig situasjon som kan føre til at det må avsluttes før resultatene foreligger. Da vil i så fall 8 års arbeid og 26 millioner kroner være bortkastet.

### Deltagere:

Dennis W.T. Nilsen (Prosjektdeltaker, SUS, UIB), Jan Erik Nordrehaug (Prosjektdeltaker, UIB, HAUKELAND), Jan Torbjørn Mannsverk (Prosjektdeltaker, UIT), Lars Aaberge (Prosjektdeltaker, OUS), Michael Uchto (Prosjektdeltaker), Nils Einar Kløw (Prosjektdeltaker, UIO, OUS), Rune Wiseth (Prosjektdeltaker, NTNU, STOLAV), Terje Steigen (Prosjektdeltaker, UIT), Yngvar Myreng (Prosjektdeltaker)

# 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

## INFEKSJONER med gule stafylokokker

Gule stafylokokker (*Staphylococcus aureus*) er del av normalflora på hud og slimhinner hos 20-30% av voksne. Dersom hudbarrieren skades (eks eksem, operasjonssår), kan bakterien trenge inn og gi infeksjon i hud- og underhud. Infeksjonen kan bre seg med blodbanen og gi opphav til alvorlige infeksjoner som lungebetennelse og blodforgiftning, særlig hos pasienter med nedsatt immunforsvar (eks eldre, kreftpasienter, dialysepasienter). I Norge påvises gule stafylokokker i blodet hos 15% av pasientene med blodforgiftning, og i snitt dør 25% av infeksjonen. Bakterien har stor evne til å utvikle resistens mot antibiotika. Slik representerer infeksjoner med gule stafylokokker en voksende trussel mot moderne medisinsk behandling. Det er behov for nye og bedre tiltak for forebygging av infeksjoner med gule stafylokokker især blant pasienter i sykehus.

## KOLONISERING med gule stafylokokker

Nesen er viktigste tilholdssted og yngleplass for gule stafylokokker hos mennesker. De aller fleste infeksjoner med gule stafylokokker er forårsaket av pasientens egne nese-bakterier. Kunnskap om faktorer som fremmer bærerskap av gule stafylokokker i nesen, kan bidra til å definere angrepspunkt og metoder for å forebygge kolonisering og påfølgende infeksjon. Dette forskningsprosjektet har gitt ny innsikt i faktorer som er assosiert med nesebærerskap og vert-mikrobenmiljø samspillet. Resultatene er presentert i tre artikler og en doktorgradsavhandling.

## MATERIALE

Prosjektet er basert på data fra om lag 4000 kvinner og menn i alderen 30-87 år som deltok i den sjettede Tromsøundersøkelsen (Tromsø 6) i 2007-08. Undersøkelsen inkluderte intervju, spørreskjema, kliniske målinger, blodprøver og mikrobiologiske prøver. Bærerskap av gule stafylokokker i nesen ble påvist ved dyrkning av materiale tatt fra begge nesebor med en vattpinne. Ulike typer gule stafylokokker og slektskap mellom disse ble bestemt ved genetiske analyser (spa-typing).

## RESULTATER - hvem er bærere av gule stafylokokker?

### KJØNN- OG ALDER

Resultatene fra Tromsø 6 viser at menn er hyppigere bærere av gule stafylokokker i nesen enn kvinner (34% versus 21%). Menn er hyppigere bærere i ung alder enn seinere i livet. Vi kjenner ikke årsaken til

disse alders- og kjønnsforskjellene. Imidlertid er det kjent at kvinnelige kjønnshormoner bidrar til at kvinner er relativt beskyttet mot infeksjoner generelt.

### OVERVEKT OG FEDME

Overvekt var forbundet med økt risiko for gule stafylokokker i nesen hos unge kvinner (< 50 år). Stor livvidde med økt mengde bukfett var forbundet med økt risiko for nesebærerskap hos både unge kvinner og unge menn. Overvekt og fedme er forbundet med hormonelle forstyrrelser som sammen med andre endringer i immunforsvaret kan fremme kolonisering med bakterien. Vi planlegger en ny studie av sammenhengen mellom nivå av kjønnshormoner og bærerskap av gule stafylokokker hos deltakere i Tromsøundersøkelsen.

### VITAMIN D

Høyere serum vitamin D var forbundet med lavere risiko for bærerskap hos mannlige ikke-røykere; høy vitamin D (=75 nmol/l) halverte risiko for gule stafylokokker sammenlignet med lav vitamin D (<50 nmol/l). Vitamin D fremmer produksjon av antimikrobielle peptider som kan angripe gule stafylokokker. Vi planlegger ny en intervensjonsstudie for å teste om vitamin D har effekt på kolonisering og infeksjon med gule stafylokokker.

### HELSEARBEIDERE

Kvinnelige helsearbeidere og især de som bodde sammen med barn, hadde økt risiko for nesebærerskap av gule stafylokokker. Funnene var ikke signifikante hos mannlige helsearbeidere. spa type t012 og t015 var assosiert med jobb som helsearbeider.

### FOREBYGGING av infeksjoner

Tiltak for å forebygge kolonisering med gule stafylokokker (eks vaksine) vil kunne redusere risiko for infeksjoner hos pasienter.

### SÅRBARE GRUPPER

Gule stafylokokker er viktigste årsak til postoperative sårinfeksjoner, og oftest er det vertens egen nesebakterie som er årsak til infeksjonen. Antibiotikasalve i nesen i forkant av inngrep benyttes i noen pasientgrupper. Dette prosjektet peker på sårbare grupper som kan ha særlig nytte av forebyggende tiltak i forbindelse med kirurgi; eks overvektige unge kvinner.

## MODIFISERBARE FAKTORER

Resultatene tyder på at modifiserbare faktorer som overvekt og lavt nivå av vitamin D er forbundet med kolonisering av gule stafylokokker. Intervensjonsstudier er nødvendige for å avklare effekten av livsstilsendringer, vektnedgang og vitamin D-tilskudd på kolonisering og infeksjon. Resultatene danner grunnlag for hypoteser omkring hvilke immunologiske faktorer som er sentrale i vert-mikrobe-samspillet ved kolonisering. Enkeltmekanismer i dette komplekse samspillet studeres videre i laboratorieforsk.

## SMITTEVERN

Helsearbeidere representerer et smittereservoar for gule stafylokokker i helsetjenesten. Resultatene viser at helsearbeidere kan være vektor for smitte hjem-arbeid-hjem. Dette er viktige forhold som må vurderes i tilknytning til smittevernarbeidet i helsetjenesten.

## KARTLEGGING BAKTERIEPOPULASJONEN

Gule stafylokokker som blir funnet i kliniske prøver representerer kun toppen av isfjellet - det store reservoaret av gule stafylokokker finner vi hos friske mennesker utenfor sykehus. Prosjektet inkluderer resistenstesting og genotyping av mer enn 2000 gule stafylokokker i en normal-befolkning (Tromsø 6). Slike befolkningsbaserte data er viktig for å forstå endringer i bakteriepopulasjonen, især mht resistensegenskaper og evne til å gi sykdom. Det var ingen tilfeller av methicillin-resistente gule stafylokokker (MRSA) i Tromsø 6.

## KOMPETANSEBYGGING

Prosjektet har ledet til en PhD innen infeksjonsepidemiologi og forskningskompetanse hos kliniker som er spesialist i både mikrobiologi og infeksjonsmedisin. Studien av gule stafylokokker i Tromsø 6 representerer en viktig utvidelse av denne omfattende befolkningsundersøkelsen. Samarbeidet med Tromsøundersøkelsen er et springbrett for nye befolkningsbaserte studier av normalflora, inkludert resistente bakterier og resistensgener.

### **Deltagere:**

Karina Olsen (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Anne Elise Eggen (Prosjektdeltaker, UIT), Gunnar Skov Simonsen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Inger Thune (Prosjektdeltaker, OUS, UIT), Johanna U. Ericson Sollid (Prosjektdeltaker, UIO, UIT), Kjersti Danielsen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Maria Sangvik (Prosjektdeltaker, UIT), Rolf Jorde (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Tom Wilsgaard (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

# 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Prosjektet ble påstartet januar 2010 og ble delt inn i tre delprosjekt med følgende problemstillinger: prosjekt 1) å evaluere og sammenligne risikoprofilen av de som fikk obstetrisk sfinkter skade (OASIS) etter at andelen kvinner med slike skader hadde blitt redusert fra 4,6% til 2,0% som en konsekvens av et intervensjonsprogram. Videre ønsket man å undersøke sammenhengen mellom obstetriske, maternelle og føtale faktorer og OASIS i fem forskjellige riksigrupper (lav-høy; prosjekt 2) å evaluere sammenhengen mellom de geometriske egenskaper til en episiotomi (et klipp i mellomkjøttet som utføres ved forløsning) og OASIS; og prosjekt 3) å undersøke anal inkontinens (AI), urininkontinens (UI) og seksual dysfunksjon (SD) i to grupper med førstegangsfødende med episiotomi, og sammenligne en gruppe kvinner med kun episiotomi med en gruppe kvinner med både episiotomi og OASIS. Vi ønsket videre å se på eventuell sammenheng mellom episiotomi karakteristikk og AI, UI og SD.

Prosjektet besto av en klinisk kasus-kontroll studie hvor 74 kvinner deltok og en multisenter intervensjon kasus-kontroll kohort studie hvor data var inhentet fra MFR og pasientjournaler.

PhD stipendiat disputerte i november 2013 og artikkel nr 3 ble publisert i desember 2014.

Resultatene ble følgende:

Prosjekt 1: Etter intervensjonsstudien ble risikoen for å få OASIS redusert med 59%. Etter en slik reduksjon var de fremste risikofaktorene de samme som før intervensjonene: 1) 1.gangsfødende, 2) høy fødselsvekt (>4000g), 3) tang-forløsning og 4) vacuum-forløsning. Vi fant også at risikoen for OASIS var signifikant redusert blant kvinner med både en, to og tre risikofaktorer, men ikke blant kvinner med 4 risikofaktorer.

Prosjekt 2: Det var en signifikant sammenheng mellom risikoen for OASIS og de geometriske egenskapene til episiotomien. En kort episiotomi, episotomi som ble lagt nære midtlinjen, episiotomi som hadde liten vinkel <40 eller stor vinkel >60 økte risikoen for OASIS.

Prosjekt3: Kvinner med OASIS rapporterte signifikant mer problem med AI (43% vs. 8%) og seksuell lyst p=0.02 (OR 7.62, 95% CI 1.30-44.64).

Prosjektet har bidratt til endret praksis ved fødeavdelingene i landet. Intervensjonen som ble brukt i intervensjonsstudien (prosjekt 1) og som beviselig reduserte andelen kvinner som fikk OASIS

har blitt foreslått som nye anbefalinger i nasjonale retningslinjer. En spørreundersøkelse viser at de fleste fødeavdelingene har adoptert forløsningsmetoden som ble brukt i intervensjonsprogrammet. Resultatene i prosjekt to har bidratt til diskusjonen rundt episiotomi og hva som er korrekt praksis. Resultatene i både prosjekt en og to har fått oppmerksomhet og blitt omtalt i diverse relevante fagtidsskrifter.

## Deltagere:

Pål Øian (Prosjektleder, UNN, UIT), Mona Stedenfeldt (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Barthold Vonen (Prosjektdeltaker, UIT), Ellen Blix (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Jouko Pirhonen (Prosjektdeltaker, UNN)

## 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Stedenfeldt Mona, Pirhonen Jouko, Blix Ellen, Wilsgaard Tom, Vonen Barthold, Oian Pål

Anal incontinence, urinary incontinence and sexual problems in primiparous women: a comparison between women with episiotomy only and women with episiotomy and obstetric anal sphincter injury.

BMC Womens Health 2014 Dec 16;14(1):157. Epub 2014 des 16

PMID: 25511413

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Stedenfeldt M, Øian P, Gissler M, Blix E, Pirhonen J  
Risk factors for obstetric anal sphincter injury after a successful multicentre interventional programme.

BJOG 2014 Jan;121(1):83-91. Epub 2013 mai 20

PMID: 23682573

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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

Prosjektansvarlig: **Roy M. Bremnes** (Roy.Bremnes@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Et materiale med svulstvev fra 335 opererte lungekreftpasienter er blitt undersøkt for uttrykk av MMP-2, -7 og -9 og miR-21 og -182. Dette er molekyler som påvirker dannelsen av blodkar i kreftsvulstene. Undersøkelsen er gjort i selve kreftcellene og i cellene som omgir kreftcellene.

Høyt uttrykk av MMP-7 i kreftceller og høyt uttrykk av MMP-9 i cellene rundt er forbundet med en bedre prognose enn lavt uttrykk. Hos pasienter med spredning til lymfeknuter var høyt uttrykk av miR-21 gunstig, mens sykdommens utbredelse og kreftcellenes utgangspunkt avgjør om miR-182 er en god prognostisk faktor. Disse resultatene kan brukes i vurderingen av hvor aggressiv behandling pasienten skal ha, og man kan også tenke seg at de undersøkte molekylene kan bli brukt som behandling eller mål for behandling på et senere tidspunkt.

Vi har sett etter prognostiske markører innen lungekreft. Resultatene fra forskningen vi har gjort er nok ikke av en slik art at de umiddelbart vil tas i bruk i diagnostikk og behandling. Det er nok mer slik at de kan brukes som grunnlag for videre forskning.

## Deltagere:

Helge Stenvold (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT)

### 1 doktorgrad er avlagt i 2014

Helge Stenvold  
Angiogenic markers as prognostic factors in non-small cell lung cancer (NSCLC)  
Disputert: Januar 2014  
Hovedveileder: Roy M. Bremnes

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Stenvold Helge, Donnem Tom, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M  
Stage and tissue-specific prognostic impact of miR-182 in NSCLC.  
BMC Cancer 2014;14():138. Epub 2014 feb 27  
PMID: 24575749  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Stenvold Helge, Donnem Tom, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Valkov Andrej, Pedersen Mona Irene, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M  
High tumor cell expression of microRNA-21 in node positive non-small cell lung cancer predicts a favorable clinical outcome.  
BMC Clin Pathol 2014;14(1):9. Epub 2014 feb 13  
PMID: 24524655  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen



## Kontroll og behandling av aortadisseksjoner

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Prosjektet er delvis klinisk-epidemiologisk via oppfølging av pasienter med aortadisseksjon og delvis diagnostisk-eksplorativt med innføring av magnettomografisk undersøkelse av aorta i ulike faser av aortadisseksjon. Disse undersøkelsene vil brukes for å utvikle diagnostisk prediktive modeller basert på MRI.**

Dette prosjektet hadde supplerende evaluering i september 2014.

Via det internasjonale disseksjonsregisteret IRAD (International Registry for Aortic Dissection) fortsetter vi det klinisk-epidemiologiske arbeidet med å klarlegge resultater ved ulike typer kirurgisk behandling av aortadisseksjon.

Siden forrige rapportering har vi arbeidet med en analyse av ulike teknikker for å rekonstruere første del av aorta (hovedpulsåren). Resultatene viser at flere ulike teknikker gir like resultater og man kan derfor velge den beste langtidsløsningen tilpasset den enkelte pasient. Vi har også analysert hvor stor del av aortabuen som bør inkluderes ved operativ behandling av slike disseksjoner. Også her kan trolig behandlingen individualiseres for pasienten.

MRI undersøkelsene står fortsatt på vent. Dette skyldes en manglende avtale om forskningsbruk av MR-maskinen med Siemens. Avtalen skal inngås og ferdigforhandles av avdelingsleder Jan Norum ved Røntgenavdelingen.

Prosjektet har ikke hatt ønsket tidsprogresjon grunnet denne manglende forskningsavtalen. I tillegg har sykehuset MR-kapasitet begrensninger som hindrer ønsket forskningstid. Prosjektet har dog en "sikkerhetsventil" i den internasjonale databasen som gjør at de klinisk-epidemiologiske studiene kan utvikles og involvere flere pasienter uavhengig av "MR-armen". IRAD er verdens største pasientdatabase for aortadisseksjoner og gir dermed gode muligheter for alle typer klinisk-epidemiologiske studier.

For prosjektets progresjon vil det være en mulighet å flytte MR delen ut av Tromsø. Det vil dog være en uheldig løsning med tanke på å bygge opp lokal forsknings infrastruktur.

### Deltagere:

Derk Avenarius (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Jan Norum (Prosjektdeltaker, HELSENORD, UIT), Magnus Larsen (Prosjektdeltaker, UIT)

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Di Eusanio Marco, Trimarchi Santi, Peterson Mark D, Myrmel Truls, Hughes G Chad, Korach Amit, Sundt Thoralf M, Di Bartolomeo Roberto, Greason Kevin, Khoynzhad Ali, Appoo Jehangir J, Folesani Gianluca, De Vincentiis Carlo, Montgomery Daniel G, Isselbacher Eric M, Eagle Kim A, Nienaber Christoph A, Patel Himanshu J  
Root replacement surgery versus more conservative management during type A acute aortic dissection repair. *Ann Thorac Surg* 2014 Dec;98(6):2078-84. Epub 2014 okt 3  
PMID: 25282163

Dean Joshua H, Woznicki Elise M, O'Gara Patrick, Montgomery Daniel G, Trimarchi Santi, Myrmel Truls, Pyeritz Reed E, Harris Kevin M, Suzuki Toru, Braverman Alan C, Hughes G Chad, Kline-Rogers Eva, Nienaber Christoph A, Isselbacher Eric M, Eagle Kim A, Bossone Eduardo  
Cocaine-related aortic dissection: lessons from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Am J Med* 2014 Sep;127(9):878-85. Epub 2014 mai 14  
PMID: 24835037

# 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**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 billeddiagnostikk. 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 pasientrådgivningen.

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 risikofaktor, bortsett fra forholdet mellom bredde og lengde, som har vist seg å ikke være pålitelig. Vår hovedhypotese 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 computersimulering. 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 identifisert alle pasienter med påvist ikke-rumpert aneurysme, som ikke blir behandlet, og som senere viser seg å sprekke. Disse sammenliknes med matchede kontroller som ikke sprekker. Det arbeides nå med simulering av hemodynamiske krefter basert på bilder fra diagnose-tidspunkt for å vurdere om simuleringsresultatene kan predikere fremtidig ruptur.

I 2014 var det ingen vesentlig publikasjonsaktivitet. En forskerlinjestudent er inkludert i gruppen, og arbeidet ventes å støtte en Ph.D grad med 2-3 artikler. Datainnsamling er gjort og ventes ferdigstilt februar 2015. Analyse av resultater er påbegynt. 2-3 publikasjoner ventes i 2015.

## Deltagere:

Jørgen Isaksen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Kent-Andre Mardal (Prosjektdeltaker, UIO), Torbjørn Øygaard Skodvin (Prosjektdeltaker)

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

Prosjektansvarlig: **Ganesh Acharya** (ganesh.acharya@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Preeklampsi (svangerskapsforgiftning) er en viktig årsak til sykdom og død hos gravide og fostre. Det finnes ikke bra metoder som kan identifisere eller predikere tilstanden tidlig i svangerskapet . Hensikten med studien er å undersøke hemodynamiske endringer i normale svangerskape og å identifisere risiko for svangerskapsforgiftning.**

Hensikten med studien er å undersøke hemodynamiske endringer og endotel funksjon i normale og kompliserte svangerskap å identifisere risiko for svangerskapsforgiftning før kliniske symptomer oppstår i kompliserte graviditeter. Tidlig identifisering av risikogravide vil gi mulighet for mer målrettet overvåking og tidlig behandlig.

Studien er en observasjonsstudie uten intervensjon. Alle undersøkelsene vil bli utført i svangerskapsuke 17-24, og mål er å undersøke ca. 1500 kvinner.

Hemodynamiske endringer blir undersøkt ved hjelp av Doppler ultralyd og impedance cardiography. Endotel funksjon med ultralyd av arteria brachialis (FMD) og blodprøver blir analysert for forskjellige biomarkører.

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 (UNN) som er registrert som PhD-student ved UiT har siden 2010 fortsatt med innsamling av data til studien. Fra 2013 er Åse Vårtun, MSc også registrert som doktorgrad kandidat. Hun skal bruke en del av data fra denne studie for sin PhD.

En del av data presentert ved 39th Nordic Congress of Obstetrics and Gynecology, 2014 June 10-12, Stockholm, Sweden som poster fikk pris fra Centre for Gender Medicine, Karolinska Institutet.

## Deltagere:

Ganesh Acharya (Prosjektleder, UIT, UNN), Christian Widnes (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Åse Vårtun (Doktorgradsstipendiat, UIT), Anne Husebekk (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Kari Flo (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

## 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Vårtun Åse, Flo Kari, Acharya Ganesh  
Effect of passive leg raising on systemic hemodynamics of pregnant women: a dynamic assessment of maternal cardiovascular function at 22-24 weeks of gestation.  
PLoS One 2014;9(4):e94629. Epub 2014 apr 14  
PMID: 24732308

Flo K, Widnes C, Vårtun Å, Acharya G  
Blood flow to the scarred gravid uterus at 22-24 weeks of gestation.  
BJOG 2014 Jan;121(2):210-5. Epub 2013 okt 1  
PMID: 24112289

## 1 forskningspublikasjon i 2014

Widnes C, Flo K, Acharya G.  
Gender-related differences in placental blood flow at mid gestation.  
39th Nordic Congress of Obstetrics and Gynecology, 2014 June 10-12, Stockholm, Sweden

## 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Kreft i munnhulen er forbundet med dårlig prognose. Målet med prosjektet har vært å fremskaffe kunnskap for å bedre overlevelse og livskvalitet til disse pasientene ved å kunne tilby en mer individtilpasset behandling. Prosjektet har dels vært basert på tumorvev fra pasienter med munnhulekreft, dels på grunnforskning hvor man har studert mekanismer for tumorvekst og spredning. I tillegg til doktorgradsstipendiat Oddveig G. Rikardsen, her flere forskere vært involvert i prosjektet. Prosjektet har resultert i at man har kartlagt flere biomarkører som i vårt materiale fungerte som gode prognostiske faktorer. Før disse kan benyttes som grunnlag for en mer individrettet behandling, må resultatene verifiseres i en større studie. Vi har derfor nå startet en multisenterstudie hvor vi samarbeider med klinikere og patologer ved universitetssykehusene i Oslo, Bergen og Trondheim.

Doktorgradsstipendiat Oddveig G. Rikardsen disputerte til planlagt tid i juni 2014. Dette gjorde hun på basis av doktorgradsarbeidet "Prognostic markers in oral squamous cell carcinoma" som inneholdt 5 vitenskapelige artikler (3 publiserte arbeider og 2 manuskriptet) innen feltet plateepitelkarsinomer i munnhulen. I tillegg har hun i løpet av stipendiatperioden blitt medforfatter på 3 publikasjoner om munnhulekreft som ikke inngår i avhandlingen.

Det ble for første gang gjort en karakterisering av Nord-Norske pasienter med kreft i munnhulen. Dette var viktig for å kunne redegjøre for om den kohorten vi undersøkte på kunne sammenliknes med andre kohorter. Det ble bekreftet at pasienter som var med i vår studie ikke var videre forskjellige fra pasienter i andre sammenliknbare studier.

Flere faktorer i plasminogensystemet kan være med å virke inn kreftcellenes evne til invasjon og spredning. Dette har vært studert i liten grad i plateepitel i munnhulen. Vi har vist at høyt uttrykk av uPAR og PAI-1 er lite gunstig for pasienter med små svulster.

Plectin er et intracellulært molekyl som er viktig for cytoskjelettet. Ved flere svulsttyper finner man at denne er oppregulert. Kun en mindre studie har vist at svulster med oppregulert plectin i hode/hals-området gir dårligere prognose for pasientene, og vi verifiserte dette i vårt materiale.

Tertiære lymfoide strukturer (TLS) har vært vist ved noen svulsttyper som blant annet brystkreft. Det har tidligere ikke vært påvist slike strukturer ved munnhulekreft, slik at våre studier er de første av sitt slag. High-endothelial venules er en komponent i TLS,

og forekomst av disse har vist seg å være gunstige med hensyn på prognose.

Prosjektet har resultert i flere lovende biomarkører som kan være nyttige med tanke på å skille mellom pasienter som vil ha nytte av utvidet/aggressiv behandling, og pasienter hvor man i større grad kan "vente og se". For å redusere dødeligheten av munnhulekreft er det viktig at pasienter med aggressiv sykdom får tilstrekkelig og effektiv behandling. Samtidig er det viktig at pasienter som har en mindre aggressiv kreft blir spart for unødvendige kirurgiske inngrep og strålebehandling, ettersom de da vil unngå plagsomme bivirkninger og dermed gi dem økt livskvalitet. Det vil også gi riktigere ressursbruk i helsevesenet for disse pasientene.

Prosjektet har også medført at man har fått bygd opp forskningskompetanse på UNN innen munnhulekreft. Man har fått økt samarbeid mellom klinikere og basalfagsforskere og styrking av translasjonell kreftforskning. Prosjektet har også medført et nasjonalt samarbeid hvor alle universitetssykehusene er involvert.

**Deltagere:**

Sonja Eriksson Steigen (Prosjektleder, UIT, UNN), Lars Uhlin-Hansen (Forskningsgruppeleder, UIT, UNN), Oddveig G Rikardsen (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Elin Synnøve Hadler-Olsen (Prosjektdeltaker, UIT), Gunbjørg Svineng (Prosjektdeltaker, UIT)

**1 doktorgrad er avlagt i 2014**

Oddveig G Rikardsen  
" Prognostic markers in oral squamous cell carcinoma  
Disputert: Juni 2014  
Hovedveileder: Sonja Eriksson Steigen

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Wirsing Anna M, Rikardsen Oddveig G, Steigen Sonja E, Uhlin-Hansen Lars, Hadler-Olsen Elin  
Characterisation and prognostic value of tertiary lymphoid structures in oral squamous cell carcinoma.  
BMC Clin Pathol 2014;14():38. Epub 2014 aug 23  
PMID: 25177210  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Rikardsen Oddveig G, Bjerkli Inger-Heidi, Uhlin-Hansen Lars, Hadler-Olsen Elin, Steigen Sonja E  
Clinicopathological characteristics of oral squamous cell carcinoma in Northern Norway: a retrospective study.  
BMC Oral Health 2014;14():103. Epub 2014 aug 18  
PMID: 25135120  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Magnussen Synnøve, Rikardsen Oddveig G, Hadler-Olsen Elin, Uhlin-Hansen Lars, Steigen Sonja E, Svineng Gunbjørg  
Urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) are potential predictive biomarkers in early stage oral squamous cell carcinomas (OSCC).  
PLoS One 2014;9(7):e101895. Epub 2014 jul 7  
PMID: 24999729  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

## 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Det aktuelle prosjektet har vært del av et større forskningsprosjekt som dels har omhandlet grunnleggende studier av proteolytiske enzymer i kreftutvikling, dels mer klinisk relatert forskning hvor man har undersøkt prognostiske egenskaper til ulike biomarkører med tanke på om de kan brukes som grunnlag for en mer individtilpasset behandling av pasienter med munnhulekreft.

Matriks metalloproteinaser (MMPer) utgjør en gruppe av proteolytiske enzymer som er vist å ha en sentral rolle ved invasiv vekst og metastasering av karsinomer, inkludert munnhulekreft. MMPer har imidlertid en kompleks rolle og kan både fremme og hemme kreftutvikling, avhengig av hvilke substrat de kløyver og når i tumorforløpet dette skjer. Kunnskap om regulering av MMP aktivitet er derfor essensiell for forståelsen av deres rolle i kreftutvikling, samt for utvikling av nye legemidler som enten stimulerer eller hemmer aktiviteten av spesifikke MMPer.

Forskningsgruppen har i flere år studert MMP produksjon og aktivitet. Vi har vist at økt aktivitet av proteolytiske enzymer i kreftceller som er i ferd med å bryte ut fra svulsten og vokse inn i det omliggende vevet. Slik intracellulær aktivitet har hittil vært lite studert. Et av målene med det aktuelle delprosjektet har vært å kartlegge om MMPer er lokalisert intracellulært i kreftceller, hvor i cellene disse eventuelt er lokalisert, samt hvordan de aktiveres.

Produksjon og aktivitet av MMPer har vært studert med ulike teknikker, inkludert in situ zymografi, immunhistokjemi og elektronmikroskopi. I tillegg til å undersøke forskjellige kreftceller, har vi også studert intracellulær MMP-aktivitet i ulike typer normale celler. I tillegg har vi studert hvordan omkringliggende bindevevsmolekyler degraderes utenfor og inni cellene.

Det aktuelle delprosjektet er et grunnforskningsprosjekt som ikke har hatt direkte konsekvenser for helsetjenesten. Proteolytiske enzymer har en kompleks rolle og kan både fremme og hemme kreftutvikling, avhengig av hvilke substrat de kløyver og når i tumorforløpet dette skjer. Kunnskap om regulering av proteolytiske enzymer er derfor nødvendig for forståelsen av deres rolle i kreftutvikling, samt for utvikling av nye legemidler som enten stimulerer eller hemmer aktiviteten av spesifikke enzymer. Dermed vil resultatene fra prosjektet på sikt kunne bidra til et bedre behandlingstilbud for kreftpasienter. Prosjektet har også medvirket til at man har fått økt samarbeid mellom klinikere og basalfagsforskere og dermed styrking av translasjonell kreftforskning ved UNN/UiT.

### Deltagere:

Lars Uhlin-Hansen (Prosjektleder, UIT, UNN), Bodil Irene Fadnes (Postdoktorstipendiat, UIT), Elin Synnøve Hadler-Olsen (Prosjektdeltaker, UIT), Gunbjørg Svineng (Prosjektdeltaker, UIT), Jan-Olof Winberg (Prosjektdeltaker, UIT)

## Kvinnehelse: Fysisk aktivitet mot hetetokter i kvinners overgangsalder

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **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 undersøker effekten av fysisk aktivitet på plager i kvinners overgangsalder.**

I Norge og andre vestlige land har kvinner har 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 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 kvinners overgangsalder trengs om lag 400 deltakere i en randomisert kontrollert effektstudie. Women Hot flashes Activity Trial, WHAT-studien var en forstudie (pilotstudie) til en eventuell effektstudie. Formålet med pilotstudien var 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 deltok i studien ble tilfeldig fordelt til intervensjon eller kontrollgruppe. Intervensjonsgruppen ble henvist til undersøkelse og samtale med fysioterapeut, hvor de fikk et individtilpasset program med trening 2-3 ggr/uke. Treningsprogrammet var basert på den enkeltes fysiske form ved inklusjon i studien og på tidligere treningserfaringer. Kontrollgruppen hadde uendret aktivitetsnivå i studieperioden på 16 uker. I alt 39 kvinner ble randomisert. Studiedeltakerne ble undersøkt med spørreskjema og kondisjonstest (VO2max) ved studiestart og etter 16 ukers intervensjonsperiode, og med spørreskjema etter 6 og 12 mnd. I desember 2012 hadde 29 kvinner levert data da oppfølgingen ble avsluttet 12 mnd etter inklusjon. Semistrukturerte intervju ble brukt for å undersøke motivasjon og treningserfaringer. To

mastergradsoppgaver i sosiologi ble ferdigstilt i 2012 med utgangspunkt i intervjumaterialet. Bearbeidelsen av den kvantitative delen av materialet er forsinket på grunn av at prosjektleder skiftet arbeidssted.

Preliminære analyser viser at fysisk aktivitet hadde lite effekt på intensitet og frekvens av hetetokter og at det er ikke grunnlag for å videreføre arbeidet med en stor effektstudie.

Arbeidet med å ferdigstille publikasjoner fra materialet pågår og forventes ferdigstilt i 2015.

SFP 940-10 og SFP 1046-12 er tildelinger til samme prosjekt.

Mastergradsoppgaver:

Lill Martinsen

WHAT's in it for me?

MUNIN (Mastergradsoppg)

Kristin Kristiansen

Å få i gang en ny rutine

MUNIN (Mastergradsoppg)

**Deltagere:**

Anne Elise Eggen (Prosjektdeltaker, UIT), Merethe Kumle (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## Cardiometabolic effects of exercise training

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Fysisk aktivitet har gunstige kardiovaskulære effekter, og vi har nå vist at fysisk trening av overvektige og insulin resistente mus fører til at hjertet blir mer effektivt (ved å bruke mindre oksygen) og at dette beskytter hjertet mot ischemi-reperfusjons skade.**

Fysisk trening er viktig i terapier mot overvekt og type 2 diabetes. Det er kjent at fysisk aktivitet har gunstige kardiovaskulære effekter, og dette prosjektet har som mål å øke vår kunnskap knytte til de cellulære endringene i hjertet som kan forklare disse fordelaktige effektene spesielt i hjerter med diabetisk kardiomyopati (tap av mekanisk funksjon uten en underliggende koronarsykdom). Målet med dette prosjektet var derfor å undersøke de metabolske effektene av trening i hjertet, med spesiell fokus på endring i oksygen forbruket, hjertets effektivitet og kardioprotektive potensiale.

Tidligere studier fra egen og ander forskningsgrupper har vist at endringer i hjertets stoffskifte (substrat omsetning) og redusert effektivitet (forholdet mellom hjertets oksygenforbruk og funksjon) spiller en sentral rolle i utviklingen av diabetisk kardiomyopati. I de første delene av dette prosjektet vist vi at trening kan bedre både stoffskifte og effektiviteten i hjerte fra normale og overvektige/ insulin resistente mus. Da reduser oksygen forbruk burde være spesielt fordelaktig i forbindelse med en reduksjon i tilbudet av oksygen til hjertet (for som ved ischemi) har vi i den siste delen av prosjektet undersøkt om trening har kardioprotektive effekter i forbindelse med ischemisk-reperfusjon. Selv om det er kjent fra forsøk på normale hjerter at trening reduserer ischemisk skad, er dette lite studert i modeller med insulin-resistens/type 2 diabetes. Data som nettopp er akseptert for publisering har vi vist at høy intensitets-trening av overvektige mus redusert infarkt størrelse i hjertet i forhold til i hjertet fra ikke-trente mus. Disse funnene bidrar derfor til vår forståelse av hva som gjør at fysisk trening har gunstig effekt på hjertet hos denne pasient gruppen.

### Deltagere:

Ellen Aasum (Prosjektleder, UIT), Jim Lund (Doktorgradsstipendiat, UIT), Anne Dragøy Hafstad (Postdoktorstipendiat, UIT), Neoma Tove Boardman (Postdoktorstipendiat, UIT), Terje Larsen (Prosjektdeltaker, UIT)



## 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Diagnostikk av brystkreft er i endring. Nye genteknikker har gitt mulighet for mer personifisert diagnostikk og behandling. Dette prosjektet tar utgangspunkt i en gruppe små molekyler som benevnes microRNA. Det er en del av regulerings systemene for genuttrykket i hver enkelt celle. Ved å studere endringer i disse microRNA i tumorvev hentet fra patologenes arkiver og i blodprøver tatt før diagnosen ønsker vi å lete etter tidlig diagnostiske markører eller tester.**

Prosjektet har nå fått analysert de første 100 tumorprøvene hentet fra kvinner som deltar i Kvinner og kreft i Nord Norge. I tillegg er det hentet ut fra de to patologi laboratoriene i Nord Norge (Tromsø og Bodø) 10 normale prøver dvs fra kvinner som har vært inne til ikke kreftrelatert kirurgi, senere 30 til. Statistiske analyser viser klare forskjeller mellom ulike kriterier for diagnose som benyttes i dag. Disse første prøvene var vurdert som en pilot studie for å se på mulighet for å finne tumorvev i paraffin blokker hentet ut for kvinner som tidligere deltok i Kvinner og kreft biobanken. Kvaliteten på prøvene har vist seg å være tilfredsstillende (analysert hos Exicon i Danmark) og vi har derfor startet arbeidet med å gjøre studien landsomfattende. Høsten 2014 ble alle patologi laboratorier i Norge tilskrevet og spurt om de var interessert i samarbeid. De fleste sa ja og arbeidet med å hente inn prøver fra andre laboratorier utenfor Nord Norge vil starte snart. Dette er et krevende logistikk arbeid og det må lages separate avaler med hvert enkelt laboratorium. Denne delen av prosjektet er godkjent av regionale etisk komite for medisinsk forskning i Nord Norge.

Analyseresultatene for microRNA hentet fra disse prøvene vil så bli sammenliknet med mRNA resultatene for de samme kvinnene. mRNA er analysert i blodprøver tatt før diagnosen ved at kvinner har gått til egen lege og sendt blodprøver til Tromsø ofte mange år før de fikk brystkreft. mRNA er det direkte uttrykk for genenes aktivitet, en form for kopi som midlertidig brukes for å produsere proteiner. mRNA regulerer også gener kjent for å delta i kreft utvikling.

Prosjektet åpner opp for mange nye og innovative analyser fordi det finnes få biobanker som gir mulighet for å analysere mRNA i perifert blod, og få prosjekter som har hentet inn tumorvev fra kvinner som tidligere har gitt blod

### Deltagere:

Line Moi (Postdoktorstipendiat)

## 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Hovedmålet med prosjektet er å bedre pasientrapporterte resultatmål (PROM) inkludert livskvalitet og kartleggingen av disse i hovedsak hos pasienter med hjertesykdom men også ved andre sykdommer. I prosjektet inngår to typer studier: studier for å bedre PROM gjennom ulike typer intervensjoner og studier med hensikten å bedre målingen av PROM.**

En randomisert kontrollert studie med 288 deltagere med gjennomgått hjerteinfarkt, hvor effekt av telefonoppfølging evalueres er gjennomført. Effekt på pasienttilfredshet er analysert og en vitenskapelig artikkel er innsendt. Også hvordan bedre resultatet for andre pasientkategorier inngår. Sammen med en masterstudent er en artikkel hvor forskningsresultatene med gjennomføring av en spesiell veiledning for foreldre til nyfødte publisert i 2014. Sammen med en annen tidligere masterstudent er ulike PROM blant annet livskvalitet kartlagt 3-4 år etter radikal prostatektomi for å identifisere forbedringspotensial med hensyn til etteroppfølging og informasjon. En vitenskapelig artikkel er også her publisert i 2014

For å bedre målingen av PROM inngår et prosjekt hvor vi skaffer til veie et instrument på norsk for å kunne måle pårørendes tilfredshet med samarbeid et med pleiepersonalet. Dette prosjektet inngår også i en europeisk studie hvor postdoktoren deltar. En artikkel fra prosjektet er under utarbeidelse. I et annet prosjekt i klinikken er instrumentet "Coronary Recascularisation Outcome Questionnaire- PCI version", oversatt og validert til norsk. Resultatene er presentert på internasjonal kongress i 2014 og en artikkel er under utarbeidelse.

Prosjektleder deltar i den pågående Norske Stent Studien (NorStent) med 9013 inkluderte pasienter. Datainnsamling pågår fortsatt. I 2014 er det mottatt korttidsstipend for å utarbeide phd protokoll for en kardiologisk sykepleier ved UNN og i tildelingen fra HN for 2015 er det mottatt phd stipend med undertegnede som hovedveileder. Ved hjelp av data fra NorStentstudien vil problemstillingen hjerterehabilitering ved koronarsykdom inkl utbredelse av rehabilitering og analyse av effekt på PROM undersøkes. I en annen delstudie har en sykepleier ved klinikken, som har avlagt mastergrad i 2013, benyttet baselinedata fra denne studien for å analysere kjønnsforskjeller med hensyn til hvordan symptom påvirker livskvalitet ved koronarsykdom. Resultatene er i 2014 presentert på internasjonal

kongress og en vitenskapelig artikkel er under utarbeidelse.

I prosjektene CT-Angio i Nord studien og RESHAPE studien er postdoktoren inne som samarbeidspart med ansvar for PROM. Basert på data fra CT- Angio i Nord studien er problemstillingen hvordan det diagnostiske resultat påvirker symptom på angst og depresjon undersøkt og i 2014 presentert på ESCkongressen, med postdoktoren som førsteforfatter.

Postdoktorstipendiaten har deltatt i et internasjonalt review-prosjekt, i samarbeid med kollegaer i European Academy of Nursing Science, hvor en oppsummering og analyse av sykepleieforskning i Europa i 2010 er gjennomført. En vitenskapelig artikkel fra prosjektet er publisert i 2014. I samme nettverket er postdoktoren med i en studie under planlegging/ gjennomføring med samarbeidsparter fra Danmark og England. Hensikten er å kartlegge hvordan forskningskompetanse til europeiske sykepleieforskere benyttes. En vitenskapelig artikkel planlegges. Sammen med en kollega fra Bergen er en populærvitenskapelig artikkel om viktigheten av internasjonalt samarbeid, basert på egne erfaringer, publisert i 2014. I september 2014 arrangerte postdoktoren et todagers nasjonalt nettverksmøte innen livskvalitetsforskning i Tromsø som leder av det nasjonale nettverket fra 2013 - 2014.

Fra 1. september 2014 har Hanssen ett års permisjon for å virke i stillingen som helsefaglig forskningsleder i UNN / Helse Nord.

**Deltagere:**

Tove Aminda Hanssen (Postdoktorstipendiat, UNN, UIT)

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Oterhals Kjersti, Hanssen Tove Aminda, Haaverstad Rune, Nordrehaug Jan Erik, Eide Geir Egil, Norekvål Tone M  
Factors associated with poor self-reported health status after aortic valve replacement with or without concomitant bypass surgery.

Eur J Cardiothorac Surg 2014 Nov 19. Epub 2014 nov 19  
PMID: 25411204

Nicolaisen Marianne, Müller Stig, Patel Hitendra R H, Hanssen Tove Aminda

Quality of life and satisfaction with information after radical prostatectomy, radical external beam radiotherapy and postoperative radiotherapy: a long-term follow-up study.

J Clin Nurs 2014 Dec;23(23-24):3403-14. Epub 2014 jun 3  
PMID: 24890131

**1 forskningspublikasjon i 2014**

Cheetham Nina Bøhle, Hanssen Tove Aminda

The neonatal behavioral observation system: A tool to enhance the transition to motherhood.

Vård i Norden 2014 ;Volum 34.(4) s. 48-52

## Molecular profiling of resected prostate cancer: prognostic impact of immune cells in the tumor microenvironment

Prosjektansvarlig: **Roy M. Bremnes** (roy.bremnes@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### Formålet med studien er å detektere intracellulære molekulære markører som kan være indikatorer for diagnostikk, prognose og behandlingsstrategi.

Prosjektet startet opp i Januar 2011, og er et nasjonalt samarbeidsprosjekt mellom UNN, Nordlandssykehuset i Bodø og St. Olavs Hospital. I tillegg til internasjonalt samarbeid med University College Hospital, London, UK.

Til databasen er vevsblokker og snitt ferdig innsamlet. Det er etablert database for kliniske- og patologiske data.

Metoder som benyttes: immunhistokjemi, polymerase chain reaction (PCR), fluorescent in-situ hybridisering (FISH) på vevsmatriser (tissue micro array, TMA) fra prostatektomi preparater. Parallelt gjøres funksjonelle studier. Totalt antall pasienter inkludert i studien: 535. Kliniske data er tilgjengelig på samtlige inkluderte pasienter. Oppdatering av kliniske endepunkter er under registrering.

Det er gjort immunhistokjemisk farging på flere vaskulære, immunologiske markører, cytokiner, interleukiner og microRNA's . Disse er lagret, og flere av disse er scoret og under statistisk bearbeidelse. I tillegg er det blitt gjort et betydelig arbeid med å validering. I tillegg vil digitaliserte bilder av proteinuttrykk scores kvantitativt ved hjelp av ARIOL imaging system (Genetix, san Jose, USA).

miRNA analyser er utført på 30 prostatektomi preparater og det er avlagt en mastergradseksamen (desember 2012) i forbindelse med dette. Deler av dette arbeidet er allerede publisert (Nov. 2014).

Artikler så langt i dette prosjektet:

1. Disease-specific outcomes of radical prostatectomies in Northern Norway; a case for the impact of perineural infiltration and postoperative PSA-doubling time. Andersen S, Richardsen E, Nordby Y, Ness N, Størkersen O, Al-Shibli K, Donnem T, Bertilsson H, Busund LT, Angelsen A, Bremnes RM. *BMC Urol*. 2014 Jun 14;14:49. doi: 10.1186/1471-2490-14-49.

2. Infiltration of CD8+ lymphocytes is an independent prognostic factor of biochemical failure-free survival in prostate cancer.

Ness N, Andersen S, Valkov A, Nordby Y, Donnem T, Al-Saad S, Busund LT, Bremnes RM, Richardsen E.

*Prostate*. 2014 Oct;74(14):1452-61. doi: 10.1002/pros.22862. Epub 2014 Aug 11.

3. Stromal expression of MiR-21 predicts biochemical failure in prostate cancer patients with Gleason score 6.

Melbø-Jørgensen C, Ness N, Andersen S, Valkov A, Dønnem T, Al-Saad S, Kiselev Y, Berg T, Nordby Y, Bremnes RM, Busund LT, Richardsen E.

*PLoS One*. 2014 Nov 17;9(11):e113039. doi: 10.1371/journal.pone.0113039. eCollection 2014.

4. Progesterone receptor expression in human prostate cancer: high tumour- and stromal cell expression associated with clinical failure.

Thea Grindstad (MD-student), Sigve Andersen, Samer Al-Saad, Tom Donnem, Yury Kiselev, Christian Nordahl Melbø-Jørgensen, Kaia Skjefstad, Lill-Tove Busund, Roy M. Bremnes, Elin Richardsen. Akseptert for publikasjon i *PLoS One* (Nov.2014).

5. Stromal expression of VEGF-A and VEGFR-2 in prostate tissue is associated with biochemical and clinical recurrence after prostatectomy.

Nordby Y, Andersen S, Richardsen E, Ness N, Al-Saad S, Melbø-Jørgensen C, Patel H, Dønnem T, Busund LT, Bremnes RM. Submitted *The Prostate* (Jan. 2015.)

6. Artikkel angående kjemokiner er under bearbeidelse.

7. Artikkel angående metabolisme er under bearbeidelse.

8. Artikkel angående ulike hormoner er under bearbeidelse.

9. Artikkel angående miR's er under bearbeidelse.

### **Deltagere:**

Elin Richardsen (Postdoktorstipendiat, UIT), Sigve Andersen (Postdoktorstipendiat, UIT, UNN), Lill-Tove Busund (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Roy M. Bremnes (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Samer Al-Saad (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Tom Dønnem (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Melbø-Jørgensen Christian, Ness Nora, Andersen Sigve, Valkov Andrej, Dønnem Tom, Al-Saad Samer, Kiselev Yury, Berg Thomas, Nordby Yngve, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove, Richardsen Elin

Stromal expression of MiR-21 predicts biochemical failure in prostate cancer patients with Gleason score 6.

PLoS One 2014;9(11):e113039. Epub 2014 nov 17

PMID: 25401698

Ness Nora, Andersen Sigve, Valkov Andrej, Nordby Yngve, Dønnem Tom, Al-Saad Samer, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M, Richardsen Elin

Infiltration of CD8+ lymphocytes is an independent prognostic factor of biochemical failure-free survival in prostate cancer.

Prostate 2014 Oct;74(14):1452-61. Epub 2014 aug 11

PMID: 25111810

Andersen Sigve, Richardsen Elin, Nordby Yngve, Ness Nora, Størkersen Oystein, Al-Shibli Khalid, Dønnem Tom, Bertilsson Helena, Busund Lill-Tove, Angelsen Anders, Bremnes Roy M

Disease-specific outcomes of radical prostatectomies in Northern Norway; a case for the impact of perineural infiltration and postoperative PSA-doubling time.

BMC Urol 2014;14(1):49. Epub 2014 jun 14

PMID: 24929427

## Neuroblastoma treatment – targeting the eicosanoid signaling pathway

Prosjektansvarlig: **Baldur Sveinbjørnsson** (baldur.sveinbjornsson@uit.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Målsetningen med dette prosjektet er å finne frem nye behandlingsformer for neuroblastom, nervecelletumorer hos barn. Vi studerer inflammatoriske celler og mediatorer i tumorvev som er viktige for at tumoren skal kunne vokse, invadere andre vev og spre seg. Med økt kunnskap om disse har man et håp om å kunne senere tilby bedre behandling.**

Neuroblastoma, er en nervecelletumor hos barn. Tumoren viser en svært kompleks biologisk heterogenitet og er i noen tilfeller dessuten resistent mot cellegift. Den aggressive varianten av neuroblastoma er vanskelig å behandle, og dødeligheten er høy. Dette betyr at behovet for alternative behandlingsstrategier er stort. Gjennom en økt biologisk forståelse kan man utvikle mer målberedte behandlinger som forhåpentligvis gir bedre behandlingsresultat.

Inflammatoriske celler og mediatorer er en viktig del av tumor miljøet der de bidrar til tumorvekst. Neuroblastoma celler har en endret fettsyrebalanse sammenlignet med normale nerveceller. De har økt nivå av den inflammatoriske omega 6 fettsyren arakidonsyre men en lavere mengde av anti-inflammatoriske omega-3 fettsyrer. Arakidonsyre som fins lagret i cellenes membraner omdannes via tre ulike enzymveier, cyklooksygenaser (COX), lipoxygenaser (LO) og cytokrom P450 til ulike signalsubstanser, eikosanoider.

Vi studerer inflammatoriske celler og mediatorer i tumorvev og celler fra pasienter og har tidligere vist at arakidonsyremetabolitter av typen eikosanoider (prostaglandiner, leukotriener), er viktige for at tumoren skal kunne vokse, invadere andre vev og spre seg. Vi har også vist i dyreforsøk at ved å hemme ulike signalveier innenfor eikosanoid syntesen så minsker man tumorvekst betydelig.

Vi har nylig karakterisert en rekke andre beslektede inflammatoriske komponenter som fremmer vekst av neuroblastoma celler i eksperimentelle kreftsvulster.

Ved å studere og forstå mekanismene bak syntesen av eikosanoider og andre inflammatoriske mediatorer og spesielt hvordan disse bidrar til vekst av tumor, cytostatika resistens og immunsuppresjon 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 adjuvant behandling til sammen med konvensjonell behandling med cytostatika med mål å kunne potensierte cytostatikans effekt og samtidig

minske sen-effekter som kan oppstå hos barn behandlet for kreft. Vår forskning går ut på å undersøke og forstå betydningen av inflammatoriske mediatorer i nervecelletumorer hos barn med håp om å kunne senere tilby bedre behandling.

### Deltagere:

Conny Tümmeler (Doktorgradsstipendiat, UIT), Igor Snapkov (Doktorgradsstipendiat, UIT), Yngve Anton Figenschau (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## Uric Acid in Heart and Kidney Disease

Prosjektansvarlig: **Marit Dahl Solbu** (marit.solbu@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Urinsyre er et nedbrytningsprodukt som skilles ut via nyrene. Svært høye urinsyrenivåer kan føre til urinsyregikt. Man vet ikke om mer lavgradig økning i urinsyre er skadelig. Studier har vist sprikende resultater, sannsynligvis på grunn av manglende korrigering for vesentlige faktorer. Disse faktorene kan vi korrigere for i Tromsøundersøkelsen.**

Dannelse av urinsyre kan være forbundet med oksidativ skade i hjerte, karvegg og nyre. Eksperimentelle studier gjort i vår gruppe tyder på at urinsyre kan ha en direkte inflammatorisk effekt, når urinsyre transporteres inn intracellulært, mens inflammatoriske effekter på endotelnivå kan være mediert via pro-inflammatoriske forstadier til urinsyre, (xanthin / xanthin-oksidasen). Epidemiologiske studier som har undersøkt betydning av økt urinsyrenivå viser sprikende resultater, trolig pga. mangelfull justering for mange andre faktorer som både påvirker urinsyrenivå og kardiovaskulære endepunkter som hjerneslag, død, hjerteinfarkt og forhøyet blodtrykk. Slike faktorer kan f.eks. være nyrefunksjon, tegn på nyreskade, og ulike medikamenter. Det er således et ubesvart spørsmål om personer med høyt urinsyrenivå og også økt risiko for hjerte-kar sykdom eller nyresvikt bør få senket sitt urinsyrenivå i forebyggende hensikt.

Basert på Tromsøundersøkelsen i 1994/94, har vi undersøkt risiko ved økt urinsyrenivå for hjerneslag, hjerteinfarkt, og total dødelighet over en 15 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 i fulljusterte analyser. Tilsvarende øker risiko for hjerneslag med 31 % hos menn etter samme justeringer.

Denne artikkelen ble publisert i 2013. (ref: Storhaug HM, Norvik JV, Toft I, Eriksen BO, Løchen ML, Zyкова S, Solbu M, White S, Chadban S, Jenssen T. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. BMC Cardiovasc Disord. 2013 Dec 11;13:115. doi: 10.1186/1471-2261-13-115. PMID: 24330812)

Artikkel 2 i Storhaugs PhD arbeid undersøker sammenhengen mellom endring i urinsyrenivå og utvikling av nyresykdom, målt som nyreskade, dvs. økt albuminutskillelse i urin målt som albumin-creatinin-ratio(ACR) og/ eller fall i nyrefunksjonen, målt som redusert glomerulær filtrasjonsrate (GFR). Vi har undersøkt om urinsyre ved baseline samt økning av urinsyre i løpet av 7 og 13 år predikerer lav

GFR ( $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) og/eller høy ACR ( $=1.13 \text{ mg/mmol}$ ). I befolkningsundersøkelser har albuminuri på dette nivået predikert økt dødelighet. I Tromsøundersøkelsen har vi gjort urinsyremålinger på gjentatte tidspunkt, noe som gjør at vi kan undersøke effekt av endring i nivået. Urinsyre ble målt i 1994/95, 2000/01 og i 2006/07. Vår kohort består av 2637 deltagere som har fått målt urinsyre i alle tre undersøkelsene. Deltagerne ble i vår analyse stratifisert for endring i urinsyrenivå mellom målingene. De i tertilen som steg mest i urinsyre ble sammenlignet med de to tertilene som steg minst/sank i urinsyrenivå («SUA-increasers og SUA non-increasers»). Stigning i SUA ga en økt risiko for nyreskade etter 13 år på 16 % pr. mg/dl SUA stigning. Gruppen som hadde SUA økning, hadde en fordoblet risiko for nyreskade etter 7 år. Etter 13 år var risikoen for nyreskade ytterligere økt hos «SUA-increasere». Denne artikkelen har vært til gjennomgang og revisjoner hos medforfatterne og er nå innsendt til tidsskrift.

I artikkel 3 i Storhaugs PhD er hovedfunnene klare, og Storhaug og veileder diskuterer disse, samt om ytterligere momenter som f.eks metabolsk syndrom skal vektlegges. Regresjonsanalysene etter fulljustering viser at urinsyrenivå samt stigning i urinsyre øker risikoen for å utvikle forhøyet blodtrykk i en generell befolkning.

Forøvrig har Storhaug nå tatt sine 30 PhD kurspoeng.

### Deltagere:

Marit Dahl Solbu (Prosjektleder, UNN), Bjørn Odvar Eriksen (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT), Hilde-Merete Storhaug (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Trond Geir Jenssen (Prosjektdeltaker, OUS, UIT)

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

Prosjektansvarlig: **Peter McCourt** (peter.mccourt@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Vi har nylig isolert og karakterisert en spesiell type endotelceller fra beinmarg. Blant disse har vi identifisert en gruppe stamceller som har potensiale både til revaskularisering av strålebehandlet beinmarg og rekonstitusjon av multipotente hematopoetiske stamceller, noe som er et helt nytt konsept i forståelsen av beinmargens stamcellehierarki.**

Vi har nylig identifisert, isolert og karakterisert scavenger-endotelceller fra beinmarg (BMSEC). BMSEC kler de mange sinusoidene (blodkar) i beinmarg og kan deles inn i flere undergrupper, basert på ulike overflatemarkører. De ulike gruppene av BMSEC viser en hierarkisk organisering. Vi har isolert BMSEC som er høyt anriket med endoteliale stamceller og undersøkt cellenes evne til å rekonstituere beinmarg i langtids transplantasjonsforsøk i mus. Resultatene av museforsøkene tyder på at en distinkt subpopulasjon av BMSEC har potensial både til revaskularisering av strålebehandlet beinmarg og rekonstitusjon av multipotente hematopoetiske stamceller, HSC (LSK SLAM). HSC, med opphav i BMSEC fra donor, viste seg i videre transplantasjonsforsøk å være bi-potente med hemangioblast-potensial på enkeltcellenivå. Cellene ga rekonstituering både av hematopoiese og av beinmargens endotelcellehierarki. Videre fant vi at endoteliale stamceller avledet fra HSC også var transplantable med evne til full rekonstitusjon av endotelcellehierarkiet. På anmodning fra refereneene på vårt innsendte manuskript, har disse forsøkene blitt reproduisert i tre ulike musemodeller som bekrefter validiteten av våre funn. Disse funnene representerer et stort fremskritt i forståelsen av HSC og endotelceller i beinmarg.

Målet er å bidra til et bedre klinisk resultat av beinmargstransplantasjoner i pasienter. Identifikasjon og karakterisering av humane BMSEC og undersøkelser av deres transplantasjonspotensial i egnede musemodeller vil være svært viktig i dette arbeidet. Resultatene er presentert på en rekke konferanser, og et manuskript er klargjort for innsending.

Andre resultater: En student har utført et mastergrad prosjekt i 2013-2014, der hun prøvde å isolere BMSEC-lignende celler fra placenta som kan være en mulig SEC transplantasjons kilde.

### Deltagere:

Peter McCourt (Prosjektleder, UIT), Ana Oteiza (Postdoktorstipendiat, UIT), Inger Marie Dahl (Prosjektdeltaker, UNN), Karen Kristine Sørensen (Prosjektdeltaker, UIT), Susie Nilsson (Prosjektdeltaker)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Heazlewood Shen Y, Oteiza Ana, Cao Huimin, Nilsson Susan K  
Analyzing hematopoietic stem cell homing, lodgment, and engraftment to better understand the bone marrow niche.  
Ann N Y Acad Sci 2014 Mar;1310():119-28. Epub 2014 Jan 15  
PMID: 24428368

### 4 forskningspublikasjoner i 2014

McCourt PAG, Oteiza A, Cao B, Nilsson SK  
Isolation of murine bone marrow scavenging sinusoidal endothelial cells.  
Methods Mol Biol.1235:59-71 PMID25388386, 2015

McCourt PAG, Oteiza A, Storan MJ, Williams B, Heazlewood CK, Sørensen KK, Li S, Nefzger CM, Kubota Y, Polo JM, Nilsson SK  
Bone marrow endothelium: A system with hemogenic stem cells giving rise to blood vessels and hemopoietic stem cells.  
Manuscript, 2015

Storan MJ, Heazlewood SY, Heazlewood CK, Haylock DN, Alexander WS, McQualter RJ, Oteiza A, Nilsson SK  
Megakaryocyte released factors thrombin cleave osteopontin to negatively regulate hemopoietic stem cells  
Submitted, 2015

Cao H, Cardozo D, Nigro J, Oteiza A, Nilsson SK  
The role of CD44 in fetal and adult hemopoietic stem cell regulation.  
Submitted, 2015



## 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.rinaldo@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Polyomavirus BK (BKV) og JC (JCV) infiserer de aller fleste allerede i ung alder og etablerer en livslang latent infeksjon i nyrer og urinveier. Hos friske personer gir dette sjelden problemer mens personer med nedsatt immunforsvar vil kunne utvikle alvorlig sykdom i henholdsvis i nyrer og urinveier eller i hjernen. Dessverre finnes det ingen effektiv behandling for polyomavirus sykdommer. Antimalaria medikamentet artesunate, som er benyttet på et stort antall malaria syke uten å gi alvorlige bivirkninger, har vært rapportert å ha effekt mot ulike herpesvirus og er benyttet til å behandle et lite antall pasienter. Formålet med dette prosjektet var derfor å studere om artesunate også kunne ha en anti-viral effekt mot BKV og/eller JCV replikasjon og dermed kunne benyttes til behandling av polyomavirus sykdom. Som en første tilnærming til dette spørsmålet ble forsøk utført i ulike cellekultur modeller. Prosjektet har gitt ny kunnskap om BKV og JCV replikasjon og foreløpig resultert i 5 publiserte fagfelleverderte vitenskapelige artikler.

Hos noen nyretransplanterte pasienter vil BKV formere seg kraftig i epitelceller i den nye nyren, drepe cellene og føre til nyreskade (nefropati). Vi undersøkte derfor effekten av artesunate på BKV replikasjon i primære humane nyre epitelceller (RPTEC). Resultatene viser at artesunate hemmer BKV replikasjon i RPTEC men at også cellenes vekst blir hemmet. Vi fant dessuten at effekten av artesunate er kortvarig. Hos beinmargstransplanterte pasienter vil BKV kunne formere seg kraftig i epitelceller i urinblæren og slik gi en type blærebetennelse med store blødninger (hemoragisk cystitt). Før vi undersøkte effekten av artesunate i humane primære blæreepitelceller (HUC), måtte vi karakterisere livssyklusen av BKV i disse cellene. Resultatene viser at virus replikasjon tar lengre tid i HUC enn i RPTEC og at cellene runder seg opp og løsner når de ble infisert, ganske likt det som skjer i urinblæren. Et overgangsstipend fra UiT, har gitt oss muligheten til å fullføre undersøkelsen av artesunate og BKV replikasjon i HUC og et manus er nå klart til innsending. Resultatene viser at artesunate også hemmer BKV replikasjon i HUC og at det sannsynligvis skyldes at det hemmer vertscellene.

JCV kan gi den ofte dødelige sykdommen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos personer med kreft eller AIDS, hos transplanterte og hos personer som mottar en spesiell type behandling for sin

multiple sklerose (Natalizumab). Sykdommen skyldes at JCV formerer seg i celler i hjernen (oligodendrocytter) og ødelegger disse viktige cellene. Da det er svært vanskelig å skaffe og dyrke humane oligodendrocytter, har vi brukt en del tid for å kartlegge og teste hvilke celler som er best egnet som modellsystem for JCV studier. Under dette arbeidet oppdaget vi en hittil ukjent persisterende infeksjon med BKV i humane hjerneceller fra ATCC. Funnet vårt medførte at vi ikke kunne bruke disse cellene i vårt arbeid men vi kunne publisere våre resultater. I mangel av bedre modellsystem har vi studert effekten av artesunate på JCV replikasjon i apenyre celler (COS-7). Resultatene viser at artesunate hemmer JCV replikasjon i COS-7 celler og at det samtidig hemmer cellenes vekst. Vi ble også invitert til å skrive en oversiktsartikkel om BKV i prosjektperioden. I tillegg til publikasjoner i vitenskapelige tidsskrift, har resultatene vært kommunisert på store internasjonale fagkongresser.

Kort oppsummert viser våre resultater at artesunate hemmer både BKV og JCV replikasjon i cellekultur ved de samme konsentrasjonene som hemmer herpesvirus replikasjon. Imidlertid kan vi ikke hemme virus replikasjon uten å påvirke vertscellens vekst og effekten er svært kortvarig. Våre resultater tyder på at artesunate alene ikke vil være nok til å kurere en aktiv BKV eller JCV infeksjon men at artesunate kan ha en positiv effekt gitt sammen med andre mer virksomme medikamenter. Bare nøyte planlagte kliniske studier kan avklare dette.

Selv om vi har påvist at artesunate hemmer replikasjon av BKV og JCV, viser våre resultater at effekten er kortvarig og skyldes en effekt på vertsceller og ikke en direkte effekt på virale proteiner. Dette gjør at artesunate ikke skiller seg nevneverdig ut fra andre medikamenter som i dag brukes til behandling av polyomavirus sykdom til tross for mangel av dokumentert effekt. På kort sikt vil derfor ikke våre resultater føre til endret behandling av pasienter med polyomavirus sykdom og derfor ikke gi andre konsekvenser for helseforetaket enn økt kunnskap om humane polyomavirus og opparbeidede publikasjonspoeng. Det kan imidlertid ikke utelukkes at artesunate på grunn av sin gunstige bivirkningsprofil i fremtiden blir en del av en kombinasjons behandling for polyomavirus sykdom.

**Deltagere:**

Biswa Nath Sharma (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT),  
Christine Hanssen Rinaldo (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

**1 doktorgrad er avlagt i 2014**

Biswa Nath Sharma  
Investigation of the antiviral effects of artesunate on BK and  
JC polyomavirus replication  
Disputert: September 2014  
Hovedveileder: Christine Hanssen Rinaldo

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Henriksen Stian, Tylden Garth D, Dumoulin Alexis, Sharma  
Biswa Nath, Hirsch Hans H, Rinaldo Christine Hanssen  
The human fetal glial cell line SVG p12 contains infectious  
BK polyomavirus.  
J Virol 2014 Jul;88(13):7556-68. Epub 2014 apr 23  
PMID: 24760884  
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Sharma Biswa Nath, Marschall Manfred, Henriksen Stian,  
Rinaldo Christine Hanssen  
Antiviral effects of artesunate on polyomavirus BK  
replication in primary human kidney cells.  
Antimicrob Agents Chemother 2014;58(1):279-89. Epub  
2013 okt 21  
PMID: 24145549  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Sharma Biswa Nath, Marschall Manfred, Rinaldo Christine  
Hanssen  
Antiviral effects of artesunate on JC polyomavirus  
replication in COS-7 cells.  
Antimicrob Agents Chemother 2014 Nov;58(11):6724-34.  
Epub 2014 aug 25  
PMID: 25155602  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

## 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**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. Å forstå menneskers eksponering til gamle og nye miljøgifter er dermed viktig.**

Prosjektet er 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 resultater fra miljøgiftsanalyser og ser på betydningen av faktorer som alder, fødselsår, utslipp og kosthold for miljøgiftkonsentrasjoner i kvinnene.

Blodprøver fra gravide kvinner ble samlet inn i perioden 2007-2009 fra tre tidspunkt gjennom svangerskap og fødsel. Blodprøver fra 515 kvinner tidlig i svangerskapet var analysert for en rekke miljøgifter, bl.a. PCBer. De målte PCB konsentrasjonene ble sammenlignet med prediksjoner fra en beregningsmodell som bygger på damenes oppgitte kosthold for å se på overensstemmelsen. Resultatene viste pålitelig evne til å predikere konsentrasjoner og evne til å skille høy-eksponerte fra lav-eksponerte damer. Dette styrker tiltroen til slike modellverktøy og deres bruk opp mot forståelse og estimering av human eksponering, f.eks. tidstrender. Et manuskript som omhandler dette arbeidet er inne i en revisjonsprosess hos Environmental Health Perspectives og vil sannsynligvis bli publisert våren 2015 (Person-Specific Predictions of PCBs in Norwegian Women: Valuable Supplements to Measurements for Understanding Time-Variant Exposures).

En annen del av prosjektet har omfattet repeterte målinger av miljøgiftkonsentrasjoner i samme person over tid. Prøvene fra 60 menn er hentet fra Tromsundersøkelsen og dekker perioden fra 70-tallet til i dag. Denne typen studie er sjelden og har gitt en unik mulighet til å gi god kunnskap om endring i miljøgiftkonsentrasjoner i Tromsø-befolkningen i denne perioden. Å fokusere på menn gjorde at variasjon i miljøgifter over tid tilknyttet amming kunne utelukkes. Et bredt spekter av miljøgifter som PCBer og pesticider viste synkende konsentrasjoner

for de fleste forbudte miljøgiftene fra 1980-årene til i dag.

Nyere miljøgifter (perfluorinererte forbindelser) i de samme blodprøvene viste stigende tidstrender i samsvar med økende bruk av stoffene. For den mest kjente forbindelsen, PFOS, ble bruken stoppet i 2001 og en nedgang i konsentrasjonene av dette og lignende forbindelser ble også observert i mennene. Noen stoffer fortsatte å stige gjennom hele perioden. Disse resultatene ble publisert i Environment International i juni 2014.

Disse arbeidene har samlet økt vår forståelse av human eksponering for et spekter miljøgifter i forhold til tidstrender og hvordan de henger sammen med utslipp og synker i mennesker når utslippene stopper. I tillegg har vi økt forståelsen av sammenhenger med alder, kosthold, eksponeringsveier.

Arbeidet er sammenfattet i synopsis levert til UiT som vil offentliggjort samtidig med publiseringen av artikkelen nevnt ovenfor. Arbeidet ble grunnlaget for disputasen til Therese Haugdahl Nøst i juni 2014.

**Deltagere:**

Jon Øyvind Odland (Prosjektleder, UIT), Therese Haugdahl Nøst (Doktorgradsstipendiat, UIT), Torkjel Manning Sandanger (Prosjektdeltaker, UIT, NILU)

**1 doktorgrad er avlagt i 2014**

Therese Haugdahl Nøst  
Understanding temporality in human concentrations of organic contaminants  
Disputert: Januar 2014  
Hovedveileder: Jon Øyvind Odland

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Nøst Therese Haugdahl, Vestergren Robin, Berg Vivian, Nieboer Evert, Odland Jon Øyvind, Sandanger Torkjel Manning  
Repeated measurements of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) from 1979 to 2007 in males from Northern Norway: assessing time trends, compound correlations and relations to age/birth cohort.  
Environ Int 2014 Jun;67():43-53. Epub 2014 mar 20  
PMID: 24657493  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Berg Vivian, Nøst Therese Haugdahl, Huber Sandra, Rylander Charlotta, Hansen Solrunn, Veyhe Anna Sofia, Fuskevåg Ole Martin, Odland Jon Øyvind, Sandanger Torkjel Manning  
Maternal serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and their predictors in years with reduced production and use.  
Environ Int 2014 Aug;69():58-66. Epub 2014 mai 7  
PMID: 24815340  
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

# 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

## **Stafylokokk bakterien gir alvorlige infeksjoner. Hva er det som skjer i vårt møte med disse bakteriene som gjør at de går fra å være ufarlige hudbakterier til å lage farlig sykdom? Vi vil finne ut mer om dette og nye måter å bekjempe slike infeksjoner. Kanskje kan vi bruke naturens virkestoffer?**

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. Hvis vi bærer slike gule stafylokokker i nese og svelg er vi mer utsatt for alvorlige infeksjoner. De hvite stafylokokkene er vanligvis ikke så "sinte". 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.

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 fokuserer på en spesifikk art av stafylokokker; *Staphylococcus haemolyticus*, som modell-organisme for arter i denne gruppen. Ved hjelp av forskjellige tilnæringsmetoder undersøker forskjellige aspekter av denne bakteriens sykdomsfremkallende evne. I 2014 ansatte vi 1 nye PhD student på prosjektet. Våren 2014 var postdocen på opphold ved Universitetet i Utrecht (UMC), Nederland, for å jobbe med en del av dette prosjektet, med reisestipend fra HelseNord. Der ble det etablert nye metoder for funksjonelle studier på *S. haemolyticus*, rettet mot å oppdage og karakterisere de egenskapene bakterien har som gjør at den forårsaker infeksjoner.

I samarbeid med Sanger instituttet i England har vi sekvensert arvematerialet (full genom sekvensering) til 134 stammer av *S. haemolyticus*. Resultatene våre viser at arvematerialet er svært variert mellom stammer og at antibiotika-bruk har stor påvirkningskraft på hvilke av stammene som

etablerer seg i sykehusmiljø. De stammene vi finner i sykehusmiljøet er svært ofte resistente mot flere typer antibiotika. Vi har nå samlet inn et nytt materiale av *S. haemolyticus* som er fra friske individer, og sekvensert disse. Vi er i ferd med å sammenligne arvematerialet mellom gruppene. Gener som er viktige for sykehus-tilpasning kan gi nye mål for antimikrobiell behandling. Studien planlegges publisert i 2015.

Vi samarbeider med et senter i Tromsø (MabCent), samt forskere ved Fakultet for biovitenskap, fiskeri og økonomi (UiT), som undersøker om syntetiserte forbindelser med utgangspunkt i naturlige stoffer fra havet kan brukes til behandling av sykdommer. Vi er spesielt interessert i å finne substanser som kan hemme bakterien. Vi har testet ut effekten av en rekke substanser og er i prosessen med å optimalisere aktiviteten til disse. Vi jobber videre med å finne ut av mekanismene. Slike substanser kan i fremtiden brukes til å svekke bakteriens evne til å lage en infeksjon.

I Tromsø gjøres det en stor undersøkelse av helse til ungdom (Fit futures studien). I denne undersøkelsen ble det samlet inn bakterieprøver fra nesen og halsen til alle deltagerne. Fra et utvalg av disse prøvene har vi samlet både *S. aureus* (gul stafylokokk) og *S. epidermidis* (hvit stafylokokk). Vi ønsket å undersøke om de som er bærere av en bestemt type "snille" hvite stafylokokker kan bidra til å hemme bærerskap av *S. aureus*. Vi bekreftet at de to bakteriene påvirker hverandre i laboratorieeksperiment, men kunne ikke underbygge at *S. epidermidis* forhindrer kolonisering av *S. aureus* i nesen. Denne studien ble publisert på nett i 2014.

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

I 2014 har postdocen vært hovedveileder for 1 PhD student og en masterstudent samt biveileder for en PhD student og en medisin forskerlinjestudent.

### **Deltagere:**

Claus Klingenberg (Prosjektleder, UiT, UNN), Trond Flægstad (Forskningsgruppeleder, UNN, UiT), Maria Pain (Doktorgradsstipendiat), Elizabeth G. Aarag Fredheim (Postdoktorstipendiat, UiT), Jorunn Pauline Cavanagh (Postdoktorstipendiat, UiT), Johanna U. Ericson Sollid (Prosjektdeltaker, UiO, UiT), Tom Eirik Mollnes (Prosjektdeltaker, OUS, UiT, NTNU, UiO)

## Aktivitetsskolen i Finnmark

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Blant førskolebarn født 1999–2000 i Finnmark hadde 16 % av guttene og 22 % av jentene overvekt eller fedme. Det viste data fra 1779 førskolebarn samlet inn fra helsestasjoner i Finnmark. I behandlingsstudien Aktivitetsskolen i Finnmark gjennomført 2009- 2013 ble 97 familier fra 6 kommuner i Finnmark og Tromsø kommune loddtrukket til «Enkeltfamilie» eller «Flerfamilie»-tilbud. Enkeltfamilie-tilbudet bestod av møte med sykepleier, barnelege og klinisk ernæringsfysiolog på barnepoliklinikk, samt oppfølging hos helsesøster i egen kommune. Deltakere i Flerfamilie-tilbudet fikk i tillegg møte andre familier og et flerfaglig team på barneavdeling, de fikk oppfølgingen hos helsesøster i grupper og det ble organisert ukentlig treningstilbud for barna samt en friluftsskole for familiene. Begge behandlingsgruppene ble møtt av personell ansatt i både primærhelsetjeneste og spesialisthelsetjeneste som hadde deltatt i felles kompetanseheving, som samhandlet regelmessig om oppfølging av familiene og som benyttet løsningsfokuset veiledning. Forskerne fant ingen statistisk forskjell mellom behandlingsgruppene når det gjaldt endring i BMI etter to år. Barna i Flerfamilie oppfølging hadde imidlertid en større reduksjon i grad av overvekt og en mer gunstig utvikling i midjemål enn barna i Enkeltfamilie oppfølging. Resultater fra begge behandlingsgruppene samlet viste en reduksjon i grad av overvekt etter 2 år samt bedring i mål for psykisk helse.

Det kan stilles spørsmål om den beskjedne forskjellen i endring grad av overvekt og midjemål i favør av Flerfamilie oppfølgingen kan forsvare den økte ressursbruken i dette tilbudet. Nye studier bør undersøke om den gunstige utviklingen i midjemål også gjenspeiler en bedring i kardiometabolsk helse hos barna, dessuten om noen elementer i den sammensatte intervensjonen bidro mer til den gunstige utviklingen enn andre.

Den samlede gunstige effekt i begge behandlingsgrupper tyder på at kompetanseheving i barnefedme samt ustrakt samhandling mellom primær- og spesialisthelsetjeneste i oppfølgingen har vært til hjelp for barn med fedme og deres foreldre. Et behandlingstilbud for barn med fedme bør etableres i alle kommuner med spesialisthelsetjenesten som sentral samarbeidspartner.

### Deltagere:

Ane Sofie Kokkvoll (Doktorgradsstipendiat, UIT, HELSEFINNM)

### 1 doktorgrad er avlagt i 2014

Ane Sofie Kokkvoll  
Managing childhood obesity, The Finnmark Activity School  
Disputert: Desember 2014  
Hovedveileder: Inger Njølstad

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Kokkvoll Ane, Grimsgaard Sameline, Ødegaard Rønnaug, Flægstad Trond, Njølstad Inger  
Single versus multiple-family intervention in childhood overweight--Finnmark Activity School: a randomised trial.  
Arch Dis Child 2014 Mar;99(3):225-31. Epub 2013 des 11  
PMID: 24336385  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Kokkvoll Ane, Grimsgaard Sameline, Steinsbekk Silje, Flægstad Trond, Njølstad Inger  
Health in overweight children: 2-year follow-up of Finnmark Activity School-a randomised trial.  
Arch Dis Child 2014 Nov 20. Epub 2014 nov 20  
PMID: 25414250  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

## Risk factors and gene expression in endometrial cancer

Prosjektansvarlig: **Eiliv Lund** (eiliv.lund@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Formålet med prosjektet er å belyse sammenhengen mellom livsstilsfaktorer og kreft i livmoren, for deretter å utvide prosjektet ved å ta inn i analysene genekspressjon i perifert blod. Designet er en prospektiv studie.**

Prosjektet har to delmål. I det første som nå er snart ferdig har vi sett på livsstilsfaktorer som har betydning for kreft i livmoren. I forbindelse med andre publikasjoner og internasjonal diskusjon begynte vi med kaffe drikking. Kvinner i Norge har et av verdens høyeste inntak, mange kopper daglig. Resultatene av analysene viste at kaffedrikking ikke hadde effekt annet enn hos de som drakk veldig mye. Arbeidet er publisert. Vi har så sett på betydningen av de mer aksepterte risikofaktorer for å belyse i hvilken grad de kan forklare forekomsten av livmorkreft i den norske befolkning. Denne tilskrivbare risiko er viktig for vurderinger knyttet opp til forebygging og folkehelse. En risikofaktor kan ha høy risiko, men dersom få lever slik betyr den lite for folkehelse, og omvendt. Slike analyser gir også innblikk i hvilke faktorer som er viktigst for økningen i livmorkreft i Norge i dag.

Den neste delen av prosjektet er bruk av genekspressionsdata fra prøver som er hentet fra Kvinner og kreft postgenom biobanken. I årene 2003-6 sendte 50 000 norske kvinner oss en blodprøve tilpasset gen ekspressions analyser. Ved å innhente opplysninger fra Kreftregisteret vet vi hvem som fikk livmorkreft frem til 2009. Vi har så hentet ut blodprøvene til disse kvinnene fra biobanken samt fra en kontroll født samme år og som avga blodprøve samme år. Disse er så analysert ved NTNU sitt laboratorium. De første genekspressions analysene foreligger nå, det som kalles bioinformatikk analyser. Disse er gjort i samarbeid med forsker V. Dumeaux ved McGill universitetet i Montreal, Canada. Formålet er å se på om det er systematiske endringer i genekspressjonen før diagnosene, opptil mange år, og om de endringene kan gjenfinnes i de metabolske prosesser som genene styrer.

Stipendiaten har dette året vært i turnustjeneste. Fremdriften i prosjektet starter opp når hun er tilbake.

### Deltagere:

Oxana A. Gavrilyuk (Doktorgradsstipendiat, UIT)

## Prevention of type 2 diabetes with vitamin D supplementation in subjects with reduced glucose tolerance detected in the Tromsø study

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Personer med lavt nivå av vitamin D har større risiko enn andre for utvikling av type 2 diabetes. Om tilskudd med vitamin D kan forebygge dette vites ikke og blir testet i vårt forskningsprosjekt**

Type 2 diabetes er en sykdom som skyldes en kombinasjon av genetisk predisposisjon og miljøfaktorer der overvekt ser ut til å være viktigst. Personer med type 2 diabetes har oftest en kombinasjon av redusert insulinsekresjon og insulinresistens. Utvikling av sykdommen skjer gradvis gjennom et forstadium med redusert glukosetoleranse (prediabetes) til manifest diabetes. Dette skjer når beta-cellene ikke lengre er i stand til å kompensere for økende insulinresistens forårsaket av overvekt. Redusert insulinsekresjon ser ut til å være genetisk betinget, mens insulinresistens er mer livsstilavhengig.

Forekomsten av type 2 diabetes øker. I Framingham studien fra USA har en sett en dobling av forekomsten i løpet av en 30 års periode, og tilsvarende er også rapport fra Norge. En sannsynlig forklaring på dette er endring i livsstil med mer stillesittende arbeid og vektøkning. I HUNT undersøkelsen økte antall overvektige (definert som BMI over 30 kg/m<sup>2</sup>) blant menn fra 7.5 % i 1986 til 14 % i 1996, og tilsvarende tall hos kvinner var en økning fra 13 % til 18 %. Denne tendensen ser en i alle aldersgrupper og har også vært rapportert fra Tromsøundersøkelsene.

Hyppigheten av diabetes stiger kraftig med økende alder, fra ca 1 % av 40-åringene til hele 12 % blant 80-åringene. Siden befolkningen stadig blir eldre, bidrar dette også til at antall personer med type 2 diabetes øker.

Type 2 diabetes har store helsemessige konsekvenser. Sykdommen er assosiert med økt dødelighet og sykdom, spesielt av hjerte- og karsykdommer. De økonomiske konsekvensene er også store. I USA er det beregnet at 18.1 millioner har type 2 diabetes, og at helseutgiftene årlig beløper seg til 132 milliarder dollar.

Det er derfor viktig å forebygge sykdommen, og en har her fokusert på personer med redusert glukosetoleranse (prediabetes). I denne gruppen har det vært gjennomført en rekke større intervensjonsstudier, og så vel livsstil endringer som medikamentell behandling har vært benyttet.

Det er mye som tyder på at vitamin D er av positiv betydning for glukosemetabolismen, og en kan derfor

tenke seg at tilskudd av vitamin D kan forebygge utvikling av diabetes. Det vil vi teste i denne studien. Vi har rekruttert 511 personer med risiko for utvikling av type 2 diabetes og randomisert til vitamin D 20.000 IU per uke mot placebo over 5 år. Det gjøres årlig glukosebelastning og endepunkt er utvikling av type 2 diabetes. Første person ble inkludert i mars 2008 og siste person kommer til sluttkontroll mars 2015. Til nå har studien gått uten problemer.

#### **Deltagere:**

Rolf Jorde (Prosjektleder, UIT, UNN)

#### **1 forskningspublikasjon i 2014**

Sollid ST, Hutchinson MY, Fuskevåg OM, Figenschau Y, Joakimsen RM, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J, Kamycheva E, Jorde R.

No Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Glycemic Status in Subjects With Prediabetes.

Diabetes Care 2014 Jun 19. pii: DC\_140218. [Epub ahead of print]



## Barneleddgikt i Norden- en kohortstudie med fokus på regnbuehinnebetennelse, livskvalitet og prognose

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Barneleddgikt rammer 1-2 pr tusen barn med kronisk sykdomsaktivitet ofte også over i voksen alder. En av fem utvikler regnbuehinnebetennelse som kan gi varig nedsatt syn. Vår befolkningsbaserte nordiske studie påviser nytt om tidlige prognostiske markører for alvorlighetsgrad av sykdommen, leddengasjement og utvikling av regnbuehinnebetennelse.**

Langtidsoppfølging av barn med barneleddgikt er essensielt for å få kunnskap om sykdommens naturlige forløp og prognose, og dermed gi grunnlag for best mulig oppfølging og behandling. Vi har undersøkt 500 nordiske barn med barneleddgikt i en prospektiv kohort som er fulgt i en årrekke etter sykdomsdebut. Multisenterstudien er befolkningsbasert for å få med både milde og alvorligere sykdomstilfeller av barneleddgikt, som også kalles juvenil idiopatisk artritt (JIA). I Norge deltar St Olavs Hospital fra Helseregion Midt og Universitetssykehuset Nord Norge som dekker Troms og Finnmark.

Regnbuehinnebetennelse forekommer hos 21 %, dvs hyppigere blant disse nordiske barna enn i de fleste studier fra andre land. Et spennende funn er at histonantistoffer ifølge våre resultater ser ut til å være en tidlig markør for utvikling av regnbuehinnebetennelse. Dette har vi vist i en norsk studie, og er nå bekreftet blant de øvrige nordiske barna. Sammen med tidligere kunnskap om at antinukleære antistoffer også er en slik markør, kan funnene bidra til tidlig diagnose og behandling som er viktig for å forebygge synstap. Dette kan også bidra til å finne ut hvem som har behov for hyppige kontroller hos øyelege. Øyebetennelsen rammer begge kjønn, og resultatene våre viser at øyebetennelse er like hyppig hos gutter som hos jenter. Blant jenter er det de som fikk barneleddgikt tidlig, som har størst risiko for å få øyebetennelse. Hos gutter derimot betyr alder ved debut av leddsykdommen lite. Resultatene er presentert på Europeisk kongress for barnerevmatologi i 2014.

Blant alle med barneleddgikt ser det ut til at de med fåleddstype kan ha best prognose hvis man har færre enn fem ledd gjennom sykdomsforløpet. Prognosen er alvorligere hvis flere ledd involveres, slik vi ser hos omlag en tredjedel i den nordiske kohorten. Antistoff som revmatoid faktor (RF), anti-CCP (cykliske citrullinerte peptider) og anti-type II collagen antibodies, omtales ofte som "revmaprøver". Tilstedeværelse av disse markørene i en blodprøve

tidlig i sykdomsforløpet ved barneleddgikt ser ut til å øke risikoen for skader i ledd åtte år etter sykdomsdebut. Disse resultatene kan bidra til å skreddersy medikamentell behandling og er publisert i *Pediatric Rheumatology Online Journal* i år.

Gjennom genanalyser av blod fra den norske kohorten har også vi deltatt i et internasjonalt storskalaprojekt for å undersøke genetiske variasjoner som ved barneleddgikt. Ved bruk av en såkalt "immunochip" er det identifisert gener på kromosom 22 og i HLA-DRB1-regioner, som er tett involvert i styring av betennelsesprosesser i kroppen.

Resultatene fra undersøkelsen åtte år etter sykdomsdebut har allerede gitt ny kunnskap om prognose, og flere resultater og publikasjoner er underveis. I år er det lagt ned mye tid i planlegging av 15 års oppfølging av pasientgruppen, og deltakerne vil bli invitert til en ny undersøkelse i 2015/2016. I denne oppfølgingsstudien ønsker vi å vurdere andel med aktiv sykdom og remisjon når de fleste av barna er i ung voksen alder. Tre norske stipendiater vil arbeide med oppfølgingsstudier. Vi vil undersøke forekomst av smerter, søvnvansker og egenrapportert livskvalitet, samt forekomst av komplikasjoner til regnbuehinnebetennelse, kjeveleddsartritt og vekstforstyrrelser i kjeve. Et viktig tema er hvor mange som har utviklet senskader av sin barneleddgikt, samt sykdomsaktivitet og livskvalitet over i voksen alder.

### Deltagere:

Ellen Berit Nordal (Prosjektleder, UNN, UIT), Bjørn Straume (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Marite Rygg (Prosjektdeltaker, STOLAV, NTNU), Paula Frid (Prosjektdeltaker), Thomas Angell Augdal (Prosjektdeltaker, HELSENR), Veronika Gjertsen Rypdal (Prosjektdeltaker)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Berntson Lillemor, Nordal Ellen, Fasth Anders, Aalto Kristiina, Herlin Troels, Nielsen Susan, Rygg Marite, Zak Marek, Rönnelid Johan

Anti-type II collagen antibodies, anti-CCP, IgA RF and IgM RF are associated with joint damage, assessed eight years after onset of juvenile idiopathic arthritis (JIA).

*Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12():22. Epub 2014 jun 11  
PMID: 24944545

## Human lupus nephritis in transplanted kidneys on lupus background – the same pathogenic process as in autologous kidneys?

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Prosjektet har vært meget omfattende, og ført til sterke resultater og til publikasjoner som er under utarbeidelse. Gruppen, med Natalya Seredkina i spissen, har generert viktige data for å forstå sykdommen lupus nefritt. Sentrale basal-data som er generert i mus, og senere i autologe nyre i mennesker med lupus nefritt viser at sykdommen har to faser, med hver sin etiologi. I den tidlige fasen er sykdommen preget av produksjon av antistoffer mot kromatin og dsDNA. Denne fasen korrelerer med nedslag av kromatin-IgG kompleks i den mesangiale Matrix. Dette initierer en klinisk stille inflammasjon. Denne fører til nedregulering av DNaseI i nyrene, noe som transformerer apoptotisk kromatin til nekrotisk kromatin, og avleiring av kromatin i basalmembranene i glomerulus. Her binder slikt kromatin autoantistoffer mot kromatin/dsDNA, og initierer en fulminant inflammasjon som gir avansert lupus nefritt hos både mus og mennesker. I denne delen av studien har vi utviklet høyresolusjonsanalyser som e.g. immun elektron mikroskopi, ko-lokalisering IEM og ko-lokalisering terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) IEM. Disse har vist seg svært nøyaktige og har tillatt detaljert informasjon om hvor immunkompleksene avleires, hva de består av og hva slags antistoffer som er bundet i disse kompleksene ved å eluere dem og bestemme deres spesifisitet. Vi har videre vist at DNaseI kan reguleres ved transkripsjonell interferens med et anti-apoptotisk gen, Trap 1. Denne delen er påbegynt, men viser at DNaseI og Trap 1 genene viser et resiprokt uttrykksmønster. Betydningen av dette er under fortsatt studier. Gjennom denne delen av studien har vi etablert en modell for mekanismene ved lupus nefritt som er internasjonalt akseptert. Denne modellen danner grunnlaget for å studere lupus nefritt i nyre som er transplantert i pasienter med lupus nefritt. Denne delen av studien bekrefter langt på vei hypotesen om at sykdommen i transplanterte nyre følger de samme regler som i de autologe nyrene. Dette betyr at lupus nefritt prosessen er uavhengig av gener i nyrene, men at systemiske endringer gir inflammasjon i nyrene som påvirker prosessen slik denne er forklart ovenfor. Siden studiene av prosessen i de transplanterte nyrene er viktig for forståelsen av den generelle lupus nefritt prosessen (Manuskript i produksjon) har jeg satt av 2 årslønner til Natalya Seredkina (den aktuelle post dok) av miljøstøttepenger jeg har mottatt fra Universitetet, slik at dette prosjektet kan få en mer endelig beskrivelse.

Dette betyr at vi har hatt gode hypoteser som har ledet oss til gode og trygge data. Så langt er konklusjonen at lupus nefritt opptrer likt i mus som utvikler lupus nefritt ((NZBxNZW)F1 og MRL-lpr/lpr mus), i autologe og i transplanterte nyre. Siden denne mekanismen er beskrevet i detalj, kan vi utvikle nye kausale behandlingsprinsipper, et arbeid som har gått igjennom en pilotfase med gode resultater. Her gjenstår imidlertid mye arbeid. På grunn av et meget omfattende arbeid med denne studien publiserte Seredkina en artikkel i 2014, men flere vil i løpet av den neste tiden bli ferdigstilt og innsendt.

Denne studien har medført mye oppmerksomhet, og prosjektleder Rekvig ble invitert av redaktøren i Nature Reviews Rheumatology (et prestisjetidsskrift) til å skrive historien om anti-dsDNA antistoffer (basal forskning) og studier av deres patogenetiske rolle. Denne er nettop sendt inn med tittelen: The Anti-DNA antibody: Origin and impact – dogmas and controversies. I tillegg har vi skrevet 3 andre inviterte reviewer innen rammen av disse studiene. Resultatene gitt ovenfor representerer samtidig rammen rundt studiene som skal fortsette i 2 år til da jeg går av med pensjon.

Siden jeg ikke kan søke om mer midler på grunn av høy alder, vil jeg rette en stor takk til Helse Nord som har støttet meg gjennom mange og lange forskerår. Tusen takk.

Studien vil ha en primærkonsekvens. Vi har skaffet oss en grunnleggende kunnskap om de molekylære og cellulære prosesser som i sum gir lupus nefritt. Dette betyr at vi nå kan meisle ut studier av nye behandlingsprinsipper. Disse vil ha to målsettinger:

1. Å hindre nedregulering av DNaseI i nyrene.
2. Øke nedbryting av kromatin og å hindre avleiring i nyrene.

Pilotstudier så langt gir støtte til begge.

Vi har videre utviklet metoder som kan brukes diagnostisk og prognostisk ved lupus nefritt.

Inngående beskrivelser av prosesser som fører til lupus nefritt gir i seg selv en konsekvens for helsetjenesten, da vi er i ferd med å utvikle en ikke invasiv analyse av sekresjon av DNaseI i urinen. Mengden i urinen reflekterer uttrykksnivå av DNaseI i nyrene.

**Deltagere:**

Ole Petter Rekvig (Prosjektleder, UNN, UIT), Kjersti Daae Horvei (Doktorgradsstipendiat, UIT), Dhivya Thiyagarajan (Postdoktorstipendiat, UIT), Hege Lynum Pedersen (Postdoktorstipendiat, UIT), Natalya Seredkina (Postdoktorstipendiat, UIT)

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014**

Rekvig Ole Petter, van der Vlag Johan, Seredkina Natalya  
Review: antinucleosome antibodies: a critical reflection on their specificities and diagnostic impact.  
Arthritis Rheumatol 2014 May;66(5):1061-9.  
PMID: 24470458

## Epigenetic and genetic alterations in non-small cell lung cancer

Prosjektansvarlig: **Lill-Tove Busund** (lill.tove.busund@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**The aim of this project is to study new prognostic markers in non-small cell lung cancer NSCLC. Prognostic markers are still highly needed and the results from this study will hopefully propose new relevant targets for therapy and significant clinical relevance in lung cancer and probably other cancers as well.**

We had in our cohort 335 patients including patients from the University Hospital of North Norway and the Nordlandssykehuset in Bodo. During 2014 we have expanded our cohort and included all patients with NSCLC from both hospitals. Establishing the new cohort with more than 550 patients, we have re-evaluated all slides from registered patients with non-small cell lungcancer from 2005 until the end of 2010 and selected representative tumor areas. New paraffinblocks for tissue micorarray will be constructed of the additional material.

We think that this major update will give further strength to our study cohort. Additionally, we have re-evaluated sections of metastatic tumor in lymphnodes of the whole cohort and new paraffinblocks from this materiale will also be constructed. Using material from lymphnodes with metastases will give us the possibility to study eventual differnecies of proteinexpression profile in primary and secondary lungcancer.

I am the main supervisor of the research line student Kaja Skjeftsad, who is a medical student at the Arctic University of Tromso research. Kaja has now, under my supervision, studied the prevalence and prognostic significance of Progesteron A-B in NSCLC.

We have evaluted the the prevalence and the significant prognostic behavior of progesterone in NSCLC. Kaja has now under my supervision written her first paper. We have received response from the hormonrelated medical magasine "Steroids" that the paper will be accepted for publication after minor revisions. The paper is expected to be published in the coming weeks.

In 2015 we are planing to further study the prognostic significance of hormonsubtypes in non-small cell lungcancer. We are aming to furhter investigate the prognostic significance of estrogen alfa, estrogen beta, porgesteron A and progesteron B subtypes separately. We expect that the data will be of high interest for publication in a future paper.

I am planing to write a paper as first author regarding the prognostic significance of the hepatocyte growth factor receptor MET. MET is a member of the

subfamily of receptor tyrosine kinases (RTKs), which has drawn special attention to the association among tumor cell proliferation, survival, invasion, and metastasis. Deregulation and the consequent aberrant signaling of MET are caused by different mechanisms, including gene amplification, overexpression of activating mutations, and increased autocrine or paracrine ligand-mediated stimulation. These events can play important roles in the pathogenesis of cancer.

Recent studies have revealed that MET is overexpressed in gastric, colon, breast, ovary, kidney, lung, and thyroid carcinomas.

Three to five publications as first authoer are planed as an aim during the period of this project.

A recent subject that has meraged as an interesting area for evaluation is the border between tumor and surrounding stromal cells. This area is often called the

My masterdegree student Rasha Numan has now ended her masterdegree and succefully discussed her thesis on the 24th of February 2014. The masterdegree is titled "The Expression of estrogen receptor alpha in non-small cell lung cancer measured by immunohistochemistry, and its relevance as a prognostic biomarker"

**Deltagere:**

Samer Al-Saad (Postdoktorstipendiat, UIT, UNN)

**6 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Melbø-Jørgensen Christian, Ness Nora, Andersen Sigve, Valkov Andrej, Dønnem Tom, Al-Saad Samer, Kiselev Yury, Berg Thomas, Nordby Yngve, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove, Richardsen Elin

Stromal expression of MiR-21 predicts biochemical failure in prostate cancer patients with Gleason score 6.

PLoS One 2014;9(11):e113039. Epub 2014 nov 17

PMID: 25401698

Ness Nora, Andersen Sigve, Valkov Andrej, Nordby Yngve, Donnem Tom, Al-Saad Samer, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M, Richardsen Elin

Infiltration of CD8+ lymphocytes is an independent prognostic factor of biochemical failure-free survival in prostate cancer.

Prostate 2014 Oct;74(14):1452-61. Epub 2014 aug 11

PMID: 25111810

Eilertsen Marte, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Kiselev Yury, Donnem Tom, Stenvold Helge, Pettersen Ingvild, Al-Shibli Khalid, Richardsen Elin, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M

Monocarboxylate transporters 1-4 in NSCLC: MCT1 is an independent prognostic marker for survival.

PLoS One 2014;9(9):e105038. Epub 2014 sep 16

PMID: 25225794

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

Stage and tissue-specific prognostic impact of miR-182 in NSCLC.

BMC Cancer 2014;14():138. Epub 2014 feb 27

PMID: 24575749

Stenvold Helge, Donnem Tom, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Valkov Andrej, Pedersen Mona Irene, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M

High tumor cell expression of microRNA-21 in node positive non-small cell lung cancer predicts a favorable clinical outcome.

BMC Clin Pathol 2014;14(1):9. Epub 2014 feb 13

PMID: 24524655

Eilertsen Marte, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Richardsen Elin, Stenvold Helge, Hald Sigurd M, Al-Shibli Khalid, Donnem Tom, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M

Positive prognostic impact of miR-210 in non-small cell lung cancer.

Lung Cancer 2014 Feb;83(2):272-8. Epub 2013 nov 14

PMID: 24305009

## Biologiske aspekter av intracellulær matrix metalloprotease 2 i homeostase og kreft.

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Matrix metalloproteinaser er kjent for å være enzymer som har sin funksjon i den ekstracellulære matriks hvor de har evne til å bryte ned neste alle typer bindevevsmolekyler. Vi har nylig vist at ett av disse enzymene, matrix metalloprotease 2 (MMP2), også har aktivitet inne i cellene.**

Matrix metalloprotease 2 (MMP2) tilhører en stor familie av proteolytiske enzymer. MMP2 er, i motsetning til de fleste MMPer, konstitutivt uttrykt i en rekke type celler. Vi har nylig vist at MMP2 har aktivitet inne i cellene. Prosjektet går ut på å kartlegge hvilken funksjonen dette enzymet har inne i cellene. For å undersøke om lokalisering og aktivitet av MMP2 er forskjellig i kreftceller i forhold til normale celler, studerer vi også forekomst og aktivitet av enzymene i et stort spekter av normale celler. Dette genererer ny kunnskap som i neste omgang kan være nyttig for utvikling av spesifikke hemmere av MMPer. Disse studiene har gitt en rekke interessante resultater. To artikler er allerede publisert, hvorav den ene i 2015 (derfor ikke med i denne rapporten). Det arbeides nå med et tredje manus der vi ser på intracellulær lokalisering og aktivitet av MMP2 i orale kreftcellelinjer og i svulster som er etablert av disse kreftcellene i tungen på mus. Parallelt med arbeidet på kreftceller undersøker vi intracellulær MMP2 i muskler fra menneske og mus. I disse forsøkene undersøker vi om uttrykk og aktivitet påvirkes av fysisk aktivitet og av diabetes mellitus.

Doktorgradsstipendiat Ann Iren Solli har hatt svangerskapspermisjon fra mars 2014 og resten av året. Dette har medført at det i denne tidsperioden har vært lite aktivitet i prosjektet. Hun er nå tilbake på jobb igjen og prosjektet har nå god fremdrift. Alt tyder på at hun vil kunne levere doktoravhandlingen innen utgangen av prosjektperioden, februar 2016 (korrigert for svangerskapspermisjon).

### Deltagere:

Lars Uhlin-Hansen (Prosjektleder, UIT, UNN), Ann Iren Solli (Doktorgradsstipendiat, UIT), Elin Synnøve Hadler-Olsen (Prosjektdeltaker, UIT), Gunbjørg Svineng (Prosjektdeltaker, UIT), Jan-Olof Winberg (Prosjektdeltaker, UIT)

# Biofilmassosierte infeksjoner; Vert-mikrobe interaksjoner og nye behandlingsstrategier

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Stafylokokk bakterien gir alvorlige infeksjoner. Hva er det som skjer i vårt møte med disse bakteriene som gjør at de går fra å være ufarlige hudbakterier til å lage farlig sykdom? Vi ville finne ut mer om dette og nye måter å bekjempe slike infeksjoner.

Det finnes forenklet to typer stafylokokker; gule og hvite stafylokokker. De gule stafylokokkene kan forårsake alvorlige infeksjoner i hud, bindevev og skjelettet. De hvite stafylokokkene, eller koagulase negative stafylokokker (KNS), er en del av normalfloraen på hud, slimhinner og i tarm hos mennesker. Disse bakteriene har tradisjonelt blitt ansett som "snille" bakterier, men har i dag blitt den hyppigste årsak til sykehusinfeksjoner. Evne til å danne biofilm på overflaten til fremmedlegemer (hofteproteser, kunstige hjerteklaffer etc.) er den sentrale årsaken til disse bakteriene sin suksess. En biofilm er et slags "slimlag" som beskytter disse bakteriene mot antibiotika behandling og vertens immunforsvar. Pasienter med nedsatt immunforsvar, som for tidlig fødte barn, er spesielt utsatt.

Vi har studert immunrespons mot KNS i blodprøver fra nyfødte barn og fant at det nyfødtes immunforsvar ikke er ferdig utviklet; dette kan være årsaken til at de er spesielt utsatt for denne typen infeksjoner. Nyfødte har lave konsentrasjoner av antistoffer mot KNS og spesielt komplementsystemet er ikke fullt utviklet (publisert 2013). I en dyrestudie har vi sett at denne typen infeksjoner gir en svak immunrespons, men at dette trolig også gjør at kroppen ikke klarer å "kvitte seg" med bakteriene (publisert 2013).

Vi har undersøkt et 8-års materiale med pasienter som er blitt behandlet med en vanlig type antibiotika (gentamicin), men med et nytt doseringsregime utviklet i Tromsø. Studien (publisert 2014) viser at dette regimet er trygt og trolig mer effektivt enn andre anbefalte regimer. Spesielt har vi ikke sett noen tegn på hørselsskade hos barn behandlet med gentamicin, noen man tidligere fryktet. Ved hjelp av registerdata fra Norsk Nyfødtmedisinsk Nettverk har vi sett på infeksjoner og antibiotikabruk hos alle terminfødte nyfødte barn i Norge over en tre års periode. Vi finner at 2,3 % av alle norske nyfødte barn blir utsatt for antibiotikabehandling i første leveuke, mens forekomsten av sikre påviste infeksjoner kun er på ca 0,01%. Dødeligheten av infeksjoner i nyfødtperioden er svært lav. Resultatene viser at lokale retningslinjer for antibiotikabehandling av nyfødte i Norge er trygge, men at det er rom for å kutte ytterligere ned på bruk og varighet av

antibiotikabehandling til terminfødte norske barn. Studien er sendt inn til et anerkjent amerikansk tidsskrift (Pediatrics) i februar 2015.

I samarbeid med Sanger instituttet, UK har vi sekvensert arvematerialet (full genom sekvensering) til 134 stammer av *S. haemolyticus*. Vi fant flere suksessrike kloner av *S. haemolyticus* som utpreges av høy grad av antibiotikaresistens og som gjenfinnes over tid på sykehus i flere europeiske land. Dette tyder på *S. haemolyticus*-bakterien tilpasser seg et sykehusmiljø og der kan gi alvorlige infeksjoner (publisert i 2014). Vi har samlet inn et materiale med *S. haemolyticus* stammer fra friske voksne utenfor sykehus for å sammenligne med sykehusstammer. Dette vil gi kunnskap om hvordan denne bakterien endrer egenskaper når den kommer inn i et sykehusmiljø.

Vi har i mange år samarbeidet med Lytix AS, et legemiddelfirma som har sitt utspring fra Universitetet i Tromsø. Lytix utvikler forskjellige typer antimikrobielle peptider (små proteiner) som kan drepe bakterier. Slike peptider er en ny måte man kan behandle infeksjoner. Vi har gjort dyrestudier i Danmark og i vår publikasjon fra 2013 viser vi at disse peptidene er like virksomme som antibiotika i ved en infeksjon i bukhulen. Vi arbeider nå med å undersøke immunresponsen mot disse peptidene både i en dyremodell og i en human blodmodell. Dette vil gi data på både hvor trygt er å bruke slike peptider i behandling.

Vår forskning har foregått i nært samarbeid med en rekke andre forskningsmiljøer i Norge, Danmark, England og Tyskland.

Vi har undersøkt en type bakterier (KNS) som er den vanligste årsak til sykehusinfeksjoner. Vi har vist hvilke egenskaper hos bakteriene som gjør at de kan overleve i et sykehusmiljø. Vi har studert nye metoder for behandling av denne typen infeksjoner. Vi har også sett generelt på bruk av antibiotika til nyfødte. I den ene studien dokumenterer vi at et nytt og effektivt behandlingsregime med antibiotika til nyfødte er trygt og effektivt. Dette behandlingsregimet brukes i stor grad i Norge i dag. Vi har videre studert bruk/overforbruk av antibiotika blant nyfødte og håper at dette kan bidra til enda mere rasjonell bruk av antibiotika til dene pasientgruppen.

Mye av vår forskning er grunnforskning på mekansimer som gir økt forståelse av sykdom og

hvordan bakterier kan spre seg og overleve i sykehus. Vi håper på sikt at vår forskning kan bidra til å utvikle nye muligheter for å forebygge og behandle stafylokokk infeksjoner samt gi økt kunnskap om hvordan man best kan antibiotikabehandle infeksjoner hos nyfødte.

**Deltagere:**

Claus Klingenberg (Prosjektleder, UIT, UNN), Trond Flægstad (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT), Eirin Esaiassen (Doktorgradsstipendiat, UNN), Maria Pain (Doktorgradsstipendiat), Elizabeth G. Aarag Fredheim (Postdoktorstipendiat, UIT), Jorunn Pauline Cavanagh (Postdoktorstipendiat, UIT), Jon Fjalstad (Prosjektdeltaker), Runa Wolden (Prosjektdeltaker)

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014**

Cavanagh Jorunn Pauline, Hjerde Erik, Holden Matthew T G, Kahlke Tim, Klingenberg Claus, Flægstad Trond, Parkhill Julian, Bentley Stephen D, Sollid Johanna U Ericson  
Whole-genome sequencing reveals clonal expansion of multiresistant *Staphylococcus haemolyticus* in European hospitals.

J Antimicrob Chemother 2014 Nov;69(11):2920-7. Epub 2014 jul 17  
PMID: 25038069

**1 forskningspublikasjon i 2014**

Fredheim EGA, Flægstad T, Askarian F, Klingenberg C.  
Colonisation and interaction between *S. epidermidis* and *S. aureus* in the nose and throat of healthy adolescents.  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014 Aug 1. [Epub ahead of print]



## Triggers of Immunopathology in Inflammatory Bowel Disease

Prosjektansvarlig: **Rasmus Goll** (rasmus.goll@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Prosjektet har støttet på uventede forhindringer, og datainnsamlingen er derfor forsinket (se detaljer nede). Av samme årsak har dr Heitmann i perioder gått på redusert stilling for å sikre at prosjektet kan gjennomføres innenfor nåværende bevilgning.**

Prosjektet går i korte trekk ut på å isolere enkeltceller fra human tarm, med spesielt fokus på patofysiologi ved inflammatorisk tarm. Dette åpner mulighet for korttidsinkubering med ulike stimulerende og hemmende stoffer, og samtidig karakteristikk av basal cytokinproduksjon og stimulasjonsrespons. Det er planlagt karakteristikk på transkripsjonsnivå med real-time PCR og på protein-nivå med massespektrometri. For bedre karakteristikk av enkelte celletypers rolle i inflammasjonsprosessen utføres både magnetisk og flow-basert cellesortering. Richard Heitmann har jobbet med å løse ulike metodeproblemer og har nå på plass en stabil protokoll for isolasjon av celler. Flow-sortering på apparatet på Bio-imaging core facility viste seg uegnet til disse prøvene. Vi har dog ganske gode resultater med magnetbasert sortering i stedet.

Det er videre etablert FC basert metode for deteksjon av cytokinsekresjon på cellenivå (MACS teknologi). Dette oppsett blir ryggraden i avhandlingen. Prosjektet har imidlertid hatt problem i form av manglende egnet flow-cytometer. Man har søkt klinisk kjemisk om tilgang på blodbanken sin FACS-Canto, men fikk avslag på dette. Blodbanken har selv hatt betydelige problemer med et Coulter instrument og man har i øyeblikket bare ett apparat i drift på blodbanken. På universitetssiden står man i prosess med å kjøpe inn både en analyser og et sorteringsinstrument. Anbudsrunden er gjennomført og apparaturet vil trolig være på plass sannsynlig før sommeren 2015. Forskningsgruppen har vurdert å kjøpe inn eget apparat, og har startet anbudsprosessen ved IKM. Hvorvidt dette blir løsningen eller man kan få innpass på Bio-imaging gjenstår å se.

Før vi i høst plutselig stod uten flow-cytometer fikk dr Heitmann samlet inn data som ble presentert i poster form ved AIBD møtet i Orlando desember 2014. Det trengs imidlertid flere observasjoner før metodeartikkel kan skrives.

Det er fortsatt problemer å løse i forhold til måling av gen-ekspressjon, og massespektrometrien er etablert i forhold til TNF, mens utstyret må kalibreres i forhold til andre cytokiner. Metodeartikkelen skal inneholde data fra en basal karakteristikk av TNF produksjonen

fra ulike celletyper isolert fra pasienter med ulcerøs kolitt og mb Crohn sammenliknet med normale kontroller; dette basert på flowsortering og måling av TNF i celler og supernatant.

Videre prosjekter er planlagt med bruk av ulike stimulasjoner av cellene før måling med de ovenfor beskrevne modaliteter. Her er planlagt undersøkelse av stimulering med flagellin, opiater, naloxone, nikotin. Det er likeledes en mulighet å undersøke de direkte effekter av biologiske medikamenter. Således forventes en betragtelig vitenskapelig produksjon av dette prosjektet i årene som kommer.

### Deltagere:

Rasmus Goll (Prosjektleder, UNN, UIT), Jon Florholmen (Forskningsgruppeleder, UIT, UNN), Richard Heitmann (Doktorgradsstipendiat, UIT), Roy Andre Lyså (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Terkel Hansen (Prosjektdeltaker, UIT)

## MikroRNA og kjemoresistens ved neuroblastom

Prosjektansvarlig: **Trond Flægstad** (trond.flægstad@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Neuroblastom er den vanligste solide kreftformen utenfor hjernen og utgjør ca 10 % av alle krefttilfeller hos barn. Pasienter i høy-risiko gruppen, ofte barn over 18 måneder, har svært aggressive metastatiske tumorer resulterer i dødelighet over 50% tiltross for intensiv multimodal terapi.**

En av de sterkeste biologiske markører for dårlig utfall ved neuroblastom er genetisk amplifisering (>10 kopier per celle) av onkogenet MYCN. MYCN-amplifisering (MNA) finnes i ca 30 % av neuroblastom pasientene.

Det er tidligere vist at mikroRNA uttrykkes unormalt i kreftceller og at dette er medvirkende i prosesser for kreftutvikling og kjemoresistens i kreft. For å få en forståelse av hvordan endringer i uttrykket av mikroRNA i kreftceller bidrar til disse prosessene i barnekreften neuroblastom, har vi dybdesequensert alle mikroRNA fra 6 isogene par av neuroblastomcellelinjer, hvor parene er isolert fra samme pasient før og etter behandling (totalt 12 cellelinjer). Vi har nå gjort en grundig gjennomgang av disse data og er i gang med å identifisere og karakterisere målgener for mikroRNA som endres i cellelinjer isolert etter cytostatika behandling. Flere av disse genene er viktige komponenter i signalveier som tidligere er vist å være endret i celler isolert fra kjemoresistente svulster. De videre studiene tar sikte på å gi en detaljert forståelse av molekylære mekanismer som involverer mikroRNA i kjemoresistensutvikling for aggressive neuroblastomer.

Bioinformatikk og validering av små-RNA dybdesequenseringsdata er fullført. Manuskript er under utarbeidelse. Det er identifisert en rekke mikroRNA som har endret uttrykk i cellelinjer som er isolert fra post-behandlede pasienter sammenlignet med cellelinjer isolert i tumorer fra samme pasient før behandling. Undersøkelse av flere slike mikroRNA viser at de har vekst hemmende eller vekstfremmende egenskaper. Vi har også identifisert mikroRNA som endrer cellenes respons til cytostatika. Det er gjort en detaljert karakterisering av disse effektene, og vi har vist endringer i cellenes distribuering i cellesyklus og økt celledød ved apoptose. Det er også identifisert potensielle målgener for mikroRNA som kan forklare de observerte effektene når mikroRNA sammensetningen i celler endres.

Validering av disse observasjonene er under utarbeidelse. Her vil det bli annet bli utført "rednings"-eksperimenter ved overuttrykk av miRNA-målgener som er endret til å være upåvirket av

mikroRNAene som overuttrykkes i cellene. Dette vil gi oss kunnskap om hvor stor andel av de observerte effektene (vekstendringer) som skyldes en direkte interaksjon mellom miRNA og målgenene. I tillegg vil det bli utført repetisjonseksperimenter av allerede utførte eksperimenter for å kvalitets sikre data på en vitenskapelig tilfredstillende måte.

### Deltagere:

Christer Einvik (Prosjektleder, UIT, UNN), Trond Flægstad (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT), Peter Utnes (Doktorgradsstipendiat), Sarah Andrea Roth (Doktorgradsstipendiat, UIT), Swapnil Parashram Bhavsar (Doktorgradsstipendiat, UIT), Cecilie Løkke (Prosjektdeltaker, UIT)

### 1 forskningspublikasjon i 2014

BJØRN HELGE HAUG<sup>1</sup>, ØYVIND H. HALD<sup>2</sup>, PETER UTNES<sup>1</sup>, SARAH A. ROTH<sup>2</sup>, CECILIE LØKKE<sup>2</sup>, TROND FLÆGSTAD<sup>1,2</sup>, CHRISTER EINVIK<sup>1,2</sup>

Exosome-like Extracellular Vesicles from MYCN-amplified Neuroblastoma Cells Contain Oncogenic miRNAs  
Anticancer Research in press

## Overt cancer and risk of venous thrombosis in the general population

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Venøs blodpropp rammer ofte kreftpasienter og representerer en hyppig dødsårsak i denne pasient gruppen. Hensikten med prosjektet er å kartlegge utbredelse og risikofaktorer for venøs blodpropp hos kreftpasienter.**

Blodpropp i kroppens dype venesystem kalles med et samlebegrep for venøs tromboembolisme (VTE) og inkluderer diagnosene dyp venetrombose og lungeemboli. VTE er en vanlig sykdom med alvorlige kort- og langtids komplikasjoner, samt potensielt dødelig utfall. Hvert år rammes mellom 7000 og 10000 nordmenn av VTE, og hele 20 % av disse har kreft. Kreftpasienter med VTE har høy dødelighet sammenlignet med kreftpasienter uten VTE.

Vi ønsker å undersøke betydningen av livsstilsfaktorer og karakteristika ved kreftsykdommen (som for eksempel kreft type og spredningsgrad) på VTE risiko, samt undersøke om enkelte biomarkører kan predikere VTE hos kreftpasienter. Denne kunnskapen vil kunne brukes til å identifisere kreftpasienter med høy risiko og muliggjøre forebyggende tiltak. En VTE hendelse kan også være det første symptomet på en bakenforliggende kreft som ennå ikke er påvist, og denne sammenheng ønsker vi også å kartlegge nærmere.

Vi har i 2014 publisert en artikkel utgående fra den fjerde Tromsøundersøkelsen (1994-95), som er en prospektiv kohortstudie med lang oppfølgingstid, stor aldersspredning og godt validerte VTE hendelser. Vi har vist at forhøyet nivå av blodplater flere år før kreftutvikling er assosiert med framtidig kreftrelatert VTE. En slik sammenheng ble ikke funnet mellom nivået av blodplater og risiko for VTE hos personer uten kreft.

I januar 2014 etablerte vi «the Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Study», som er en stor sammenslåingsstudie mellom Tromsø 4, helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT2) og en dansk prospektiv studie (Diet, Cancer and Health). Helseinformasjon i STAC studien baserer seg på fysisk undersøkelse, blodprøver og selv-rapporterte spørreskjema om tidligere sykdommer og livsstil. Hver enkelt VTE hendelse er grundig validert. Informasjon vedrørende kreftdiagnosene er hentet fra det norske og danske kreftregisteret. STAC studien inkluderer 144952 deltagere, hvorav 19757 får kreft i oppfølgingstiden og 2444 får VTE. To artikler basert på STAC studien planlegges publisert i løpet av våren 2015. Den første artikkelen er en deskriptiv

beskrivelse (såkalt «Cohort profile») av STAC studien. Den andre kartlegger risikoen for kreft etter VTE og ser på om ulike VTE karakteristika kan predikere hvem som bør undersøkes nærmere for en potensielt underliggende kreft. Foreløpige funn fra disse arbeidene ble presentert på et internasjonalt møte om VTE på Svalbard i april 2014.

#### **Deltagere:**

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, UIT), Hilde Jensvoll (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Kristine Blix (Doktorgradsstipendiat, UIT), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, UIT)

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014**

Jensvoll Hilde, Blix Kristine, Brækkan Sigrid K, Hansen John-Bjarne

Platelet count measured prior to cancer development is a risk factor for future symptomatic venous thromboembolism: the Tromsø Study.

PLoS One 2014;9(3):e92011. Epub 2014 mar 18

PMID: 24642868

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

# Lipid conjugated derivatives of cidofovir and specific siRNA may improve treatment of severe diseases caused by polyomavirus BK and JC in immunocompromised patients

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Forekomsten av polyomavirus relatert sykdom øker globalt i takt med økningen i antallet mennesker med nedsatt immunforsvar. Vi har i dag ingen effektive medisiner mot polyomavirus men det jobbes med å utvikle nye. Ved å gjenskape sykdommene i laboratoriet kan vi undersøke om de nye medikamentene er virksomme.**

Polyomavirus er opportunistiske virus som slår til når kroppens immunforsvar er svekket. De aller fleste av oss er smittet, men merker ikke noe til det før immunforsvaret av en eller annen grunn svikter. BK polyomavirus forårsaker nyreskade og blærebetennelse hos henholdsvis nyretransplanterte og beinmargstransplanterte mens JC polyomavirus forårsaker en progressiv flekkvis ødeleggelse av hvitsubstans i hjernen (PML) hos ulike pasientgrupper med immunsvikt. Siden 2007 er det funnet 11 nye humane polyomavirus, de fleste med foreløpig uavklart sykdomsfremkallende rolle.

Det finnes fortsatt ingen effektiv antiviral behandling av polyomavirus sykdom. Cidofovir, et etablert bredspektret antiviralt medikament, har vært benyttet. Effekten av cidofovir er imidlertid svak i forhold til de nyretoksiske bivirkningene. Utvikling av nye varianter av cidofovir med påkoblede fettkjeder pågår. Disse nye forbindelsene har endret opptak og fordeling i kroppen og er mindre nyretoksiske.

Målet med prosjektet er å kartlegge virkningene av disse nye forbindelser mot polyomavirus replikasjon i humane nyre-, blære- og hjerneceller som dyrkes i laboratoriet. Cellene infiseres med polyomavirus for å etterligne naturlig polyomavirussykdom og virkningen av potensielle antivirale forbindelser undersøkes. I tillegg ønsker vi å ta de første stegene mot utviklingen av en mer spesifikk behandling mot polyomavirussykdom. Vi vil benytte RNA interference (RNAi) til å hemme uttrykk av virus proteiner. Dette vil potensielt kunne gi en kraftig, svært spesifikk og dermed, mindre toksisk antiviral effekt enn tradisjonelle medikamenter.

Undersøkelsene av cidofovir-varianten CMX001 i modellsystemet for blæreinfeksjonen med BK polyomavirus er nå fullført, manuskriptet er sendt inn for publikasjon (Tylden et al.) og abstrakt er akseptert for poster presentasjon ved ECCMID 2015. Vi konkluderer at CMX001 er virksom mot polyomavirus

BK i dette modellsystemet og vil sannsynligvis kunne benyttes til å behandle blærebetennelse forårsaket av BK polyomavirus. Under innkjøring av et modellsystem for PML basert på SV40-transformerte humane hjerneceller fra ATCC (SVG-p12 cellelinjen) oppdaget vi en hittil ukjent persisterende infeksjon med BK polyomavirus. Funnet medførte at vi ikke kunne bruke disse cellene i vårt arbeid men vi kunne publisere våre funn i Journal of Virology (Henriksen et al., 2014). Siden har vi etablert 2 alternative modeller for PML som vi nå bruker i undersøkelser av cidofovirvarianter. Utenom forskningsarbeidet er samtlige planlagte kurs gjennomført og bestått, opplæringsdelen er godkjent og skriving av avhandlingen er påbegynt.

## Deltagere:

Christine Hanssen Rinaldo (Prosjektleder, UNN, UIT), Garth Daryl Tylden (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT)

## 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Henriksen Stian, Tylden Garth D, Dumoulin Alexis, Sharma Biswa Nath, Hirsch Hans H, Rinaldo Christine Hanssen  
The human fetal glial cell line SVG p12 contains infectious BK polyomavirus.

J Virol 2014 Jul;88(13):7556-68. Epub 2014 apr 23  
PMID: 24760884

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Rinaldo Christine Hanssen, Henriksen Stian, Tylden Garth D, Hirsch Hans H

Reply to "Contamination of SVG p12 cells with BK polyomavirus occurred after deposit in the American type culture collection".

J Virol 2014 Nov;88(21):12930.  
PMID: 25288627

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

## Alternative pathway therapy in acute liver failure

Prosjektansvarlig: **Lars Marius Ytrebø** (lars.marius.ytrebo@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **L-Ornithine phenylacetate reduces ammonia in pigs with acute liver failure through phenylacetylglutamine formation: a novel ammonia-lowering pathway**

Glycine is an important ammoniagenic amino acid, which is increased in acute liver failure (ALF). We have previously shown that L-ornithine phenylacetate (OP) attenuates ammonia rise and intracranial pressure in pigs suffering from ALF but failed to demonstrate a stoichiometric relationship between change in plasma ammonia levels and excretion of phenylacetylglutamine in urine. The aim was to investigate the impact of OP treatment on the phenylacetylglutamine pathway as an alternative and additional ammonia-lowering pathway. A well-validated and -characterized large porcine model of ALF (portacaval anastomosis, followed by hepatic artery ligation), which recapitulates the cardinal features of human ALF, was used. Twenty-four female pigs were randomized into three groups: 1) sham operated vehicle, 2) ALF vehicle, and 3) ALF OP. There was a significant increase in arterial glycine concentration in ALF ( $P < 0.001$  compared with sham), with a three-fold increase in glycine release into the systemic circulation from the kidney compared with the sham group. This increase was attenuated in both the blood and brain of the OP-treated animals ( $P < 0.001$  and  $P < 0.05$ , respectively), and the attenuation was associated with renal removal of glycine through excretion of the conjugation product phenylacetylglutamine in urine (ALF vehicle: 1,060 mol/l; ALF OP: 27,625 mol/l;  $P < 0.003$ ). Data from this study provide solid evidence for the existence of a novel, additional pathway for ammonia removal in ALF, involving glycine production and removal, which is targeted by OP.

#### **Deltagere:**

Rune Kristiansen (Doktorgradsstipendiat)

#### **1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014**

Kristiansen Rune Gangsøy, Rose Christopher F, Fuskevåg Ole-Martin, Mæhre Hanne, Revhaug Arthur, Jalan Rajiv, Ytrebø Lars Marius

L-Ornithine phenylacetate reduces ammonia in pigs with acute liver failure through phenylacetylglutamine formation: a novel ammonia-lowering pathway.

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2014 Nov 15;307(10):G1024-31. Epub 2014 sep 25

PMID: 25258408

## Proteolytiske enzymer og utvikling av munnhulekreft

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Kreft kjennetegnes av invasiv vekst og metastasering, prosesser der MMPene har en kompleks funksjon. De bryter ned fysiske barrierer, tar del i invasjon, vandring inn og ut av blod- og lymfekar, og er nøkkelregulatorer av tumorvekst både i primærtumor og metastaser.**

Matriks metalloproteinaser (MMPer) er en type vevsnedbrytende enzymer som er vist å ha en sentral rolle ved invasiv vekst og metastasering av karsinomer, inkludert munnhulekreft. MMPer har imidlertid en kompleks rolle og kan både fremme og hemme kreftutvikling, avhengig av hvilke substrat de kløyver og når i tumorforløpet dette skjer. Kunnskap om regulering av MMP aktivitet er derfor essensiell for forståelsen av deres rolle i kreftutvikling, samt for utvikling av nye legemidler som enten stimulerer eller hemmer aktiviteten av spesifikke MMPer.

Vi og andre har tidligere vist at det metastase-assosierte proteinet S100A4 påvirker uttrykk av MMPer i ulike kreftcelletyper. De underliggende mekanismene bak denne reguleringen er i stor grad ukjent. Vi har tidligere vist at disse molekylene også er involvert i utvikling av munnhulekreft. Vi har også nylig publisert funn som viser at humane kreftceller injisert i tunga på mus vokste mer invasivt og hadde høyere uttrykk av disse proteinene enn hudsvulster etablert av samme celletype. Dette tyder på at det stromale vevet er viktig for både S100A4 og MMP uttrykk. I tillegg har andre vist at stromalt uttrykk av S100A4 er av betydning for metastasering.

Dette post.doc prosjektet er del av et større og mer langsiktig prosjekt hvor hovedmålet er å finne hvilken rolle ulike proteolytiske enzymer har i munnhulekreft, og benytte denne kunnskapen til å utvikle nye legemidler. Målet til dette prosjektet er å kartlegge mekanismene for hvordan S100A4 regulerer aktiviteten til MMPer og hvilken betydning dette har for tumorvekst og metastasering. Det første året av prosjektet har i hovedsak gått med til å etablere nye metoder. Post.doc stipendiaten har i store deler av det andre året hatt svangerskapspermisjon og progresjonen har derfor vært beskjeden. Det har likevel i løpet av det dette året blitt gjort nærmere analyser av den proteolytiske aktiviteten omkring de orale kreftcellene for å kartlegge hvilke proteaser som er aktive og i hvor stor grad de tas opp i cellene. Vi har nå fokusert prosjektet rundt dette temaet og gjør mer detaljerte undersøkelser av hvordan omkringliggende bindevevsmolekyler degraderes utenfor og inni cellene og det er også gjort forsøk på å identifisere hvilke proteaser som er involvert.

### Deltagere:

Lars Uhlin-Hansen (Prosjektleder, UIT, UNN), Liv Tone Eliassen (Postdoktorstipendiat, UIT), Elin Synnøve Hadler-Olsen (Prosjektdeltaker, UIT), Gunbjørg Svineng (Prosjektdeltaker, UIT), Jan-Olof Winberg (Prosjektdeltaker, UIT)

## Molecular Mechanisms in non-small cell lung cancer

Prosjektansvarlig: **Tom Dønnem** (Tom.donnem@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Forskningen baserer seg på vevsmikromatriser fra primærtumorer og glandelmetastaser fra pasienter operert for stadium I-IIIa ikke-småcellet lungekreft. Ved hjelp av vevsmikromatriser utforskes rollen viktige molekulære markører har som prediktorer for bl.a. behandlingsrespons, metastasering, overlevelse og behandlingsstrategier.**

Prosjektet med finansiering av forskerstilling fra Helse Nord ble startet juli 2013.

Translasjonell Kreftforskningsgruppe er i utgangspunktet et samarbeid mellom Kreftavdelingen og Patologisk avdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Nordland Sentralsykehus (NSS) og Universitetet i Tromsø (UiT). Gruppen ledes av prof. Roy M. Bremnes og prof. Lill-Tove Busund. Lungekreft har vært hovedfokus, men også sarkom og prostatakraft studeres. For lungekohorten er det laget vevsmatriser (tissue microarray, TMA) og molekulære markører på DNA, mikroRNA og proteinnivå er studert. Materialet har nå blitt utvidet til ca. 550 pasienter og det er laget egne TMA med vev fra spredning i lymfeknuter. Tematisk har vi konsentrert oss om prognostiske faktorer og molekulære mekanismer knyttet til angiogenese (nydannelse av blodkar) og immunologi. Det er et aktivt samarbeid både regionalt (Bodø), nasjonalt (Universitetssykehuset i Oslo) og internasjonalt (Odense, Danmark og Universitetet i Oxford, UK).

Et hovedfokus siste året har vært betydningen av immunologiske markører i lungekreftvevet. Her har vi gått videre på tidligere interessante funn og gjennom samarbeidspartnere samlet et stort materiale fra Tromsø, Bodø, Oslo og Danmark. Tilstedeværelsen av en undertype immuncelle ser ut til istor grad å påvirke om lungekreftpasienter overlever sin sykdom eller ikke og er potensielt viktig i nye behandlingsstrategier. Dette arbeidet har status som "accepted in principle" i Clinical Cancer Research. Vi studerer nå flere lignende markører knyttet til nært beslektede mekanismer. Målsetningen er å starte en større studie ved de større regionsykehusene i Norge hvor vi systematisk undersøker for disse markørene i vevet til de nye pasientene som blir operert for denne typen lungekreft. I tillegg til publiserte arbeider er det også sendt inn flere arbeider som er under vurdering.

### Deltagere:

Tom Dønnem (Prosjektleder, UNN, UiT)

### 8 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Melbø-Jørgensen Christian, Ness Nora, Andersen Sigve, Valkov Andrej, Dønnem Tom, Al-Saad Samer, Kiselev Yury, Berg Thomas, Nordby Yngve, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove, Richardsen Elin

Stromal expression of miR-21 predicts biochemical failure in prostate cancer patients with Gleason score 6.

PLoS One 2014;9(11):e113039. Epub 2014 nov 17

PMID: 25401698

Ness Nora, Andersen Sigve, Valkov Andrej, Nordby Yngve, Dønnem Tom, Al-Saad Samer, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M, Richardsen Elin

Infiltration of CD8+ lymphocytes is an independent prognostic factor of biochemical failure-free survival in prostate cancer.

Prostate 2014 Oct;74(14):1452-61. Epub 2014 aug 11

PMID: 25111810

Eilertsen Marte, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Kiselev Yury, Dønnem Tom, Stenvold Helge, Pettersen Ingvild, Al-Shibli Khalid, Richardsen Elin, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M

Monocarboxylate transporters 1-4 in NSCLC: MCT1 is an independent prognostic marker for survival.

PLoS One 2014;9(9):e105038. Epub 2014 sep 16

PMID: 25225794

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

Stage and tissue-specific prognostic impact of miR-182 in NSCLC.

BMC Cancer 2014;14():138. Epub 2014 feb 27

PMID: 24575749

Stenvold Helge, Dønnem Tom, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Valkov Andrej, Pedersen Mona Irene, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M

High tumor cell expression of microRNA-21 in node positive non-small cell lung cancer predicts a favorable clinical outcome.

BMC Clin Pathol 2014;14(1):9. Epub 2014 feb 13

PMID: 24524655

Eilertsen Marte, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Richardsen Elin, Stenvold Helge, Hald Sigurd M, Al-Shibli Khalid, Dønnem Tom, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M

Positive prognostic impact of miR-210 in non-small cell lung cancer.

Lung Cancer 2014 Feb;83(2):272-8. Epub 2013 nov 14

PMID: 24305009

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

The VEGF- and PDGF-family of angiogenic markers have prognostic impact in soft tissue sarcomas arising in the extremities and trunk.

BMC Clin Pathol 2014;14(1):5. Epub 2014 jan 20

PMID: 24444363

Andersen Sigve, Richardsen Elin, Nordby Yngve, Ness Nora, Størkersen Oystein, Al-Shibli Khalid, Donnem Tom, Bertilsson Helena, Busund Lill-Tove, Angelsen Anders, Bremnes Roy M

Disease-specific outcomes of radical prostatectomies in Northern Norway; a case for the impact of perineural infiltration and postoperative PSA-doubling time.

BMC Urol 2014;14():49. Epub 2014 jun 14

PMID: 24929427



## Production of reactive oxygen species – a possible cause of postoperative insulin resistance

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**After surgery, the development of an acute insulin resistance has been identified as a negative factor associated with increased morbidity and hospital stay, but the physiological and molecular mechanisms underlying this condition are not fully elucidated.**

**We assessed the change in mitochondrial functions with special focus on pyruvate oxidation capacity, enzyme activities, levels of ROS release and uncoupling in skeletal muscle and liver mitochondria during this state.**

Development of acute insulin resistance represents a negative factor after surgery, but the underlying mechanisms are not fully understood. We investigated the postoperative changes in insulin sensitivity, mitochondrial function, enzyme activities and release of reactive oxygen species (ROS) in skeletal muscle and liver in pigs on the 2nd postoperative day after major abdominal surgery. Peripheral and hepatic insulin sensitivity were assessed by D-6,6-2H<sub>2</sub>-glucose infusion and hyperinsulinemic-euglycemic step-clamping. Surgical trauma elicited a decline in peripheral insulin sensitivity (~34%, P<0.01), while hepatic insulin sensitivity remained unchanged. Subsarcolemmal (SSM) and intramyofibrillar (IFM) mitochondria isolated from skeletal muscle showed a postoperative decline in ADP stimulated respiration (VADP) for pyruvate (~61%, P<0.05 and ~40%, P<0.001, respectively), while VADP for glutamate and palmitoyl-L-carnitine (PC) was unchanged. Mitochondrial leak respiration (Voligo) with PC was increased in SSM (1.9-fold, P<0.05) and IFM (2.5-fold, P<0.05) indicating FFA-induced uncoupling. The activity of the pyruvate dehydrogenase complex (PDC) was reduced (~32%, P<0.01) and positively correlated to the decline in peripheral insulin sensitivity (R=0.748, P<0.05). All other measured enzyme activities was unchanged. No changes were observed in mitochondrial function in liver. Mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> emission was measured spectrofluorometrically and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was increased in both SSM, IFM and liver mitochondria (~2.3-fold, ~2.5-fold and ~2.3-fold, respectively, all P<0.05). We conclude that an impairment in skeletal muscle mitochondrial PDC activity and pyruvate oxidation capacity arise in the postoperative phase along with increased ROS emission suggesting a link between mitochondrial function and development of acute postoperative insulin resistance.

### Deltagere:

Martin Hagve (Doktorgradsstipendiat), Petter Fosse Gjessing (Prosjektdeltaker, UIT)

## Kirurgisk behandling av anal inkontinens

Prosjektansvarlig: **Stig Norderval** (stig.norderval@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Håndtering av avføringslekkasje etter fødselsskade er basert på lav evidens. Kiss studien er designet for å sammenligne behandlingseffekt av sakralnervemodulering med anal bulking etter 6 mnd.**

Skade på lukkemuskelen under fødsel er en alvorlig fødselskomplikasjon som forekommer ved 0.5-9 % av alle vaginale fødsler. Avføringslekkasje er rapportert hos 30-60 % på tross av at skaden oppdages og opereres. Sakralnervemodulering (SNM) er en lite invasiv behandling for avføringslekkasje generelt; Pasientene går først gjennom en tre ukers testfase med en ekstern, midlertidig nervestimulatur. De med 50 % reduksjon i antall avføringsepisoder, selekteres til videre behandling med implantasjon av en intern nervestimulatur. SNM kan anvendes ved avføringslekkasje etter fødselsskader, også hos de som ikke har intakt lukkemuskel. Håndtering av disse plagene bygger imidlertid på forskningsrapporter med lav grad av evidens. I vår studie ønsket vi å undersøke andelen pasienter som oppnådde 50 % reduksjon i avføringslekkasje (respondere) og andelen som ikke oppnådde effekt (non-respondere) i test perioden, og undersøke forskjeller i gruppene (del 1). De med effekt ble videre randomisert til enten implantasjon av intern pacemaker eller til anale injeksjoner (del2), mens de uten effekt fikk anale injeksjoner. Effekten av de ulike behandlingene ble evaluert etter 6 måneder.

#### Foreløpige resultater

Ved Unn Tromsø ble 63 kvinner testet med SNM fra februar 2012 til mars 2014, og 89 % (n=56) oppnådde effekt, mens 9 % ikke hadde effekt (n=7). Det ble funnet forskjeller mellom gruppene, og dette materialet utgjør den første artikkelen som planlegges innsendt i mars 2015. De 56 kvinnene med effekt, ble videre randomisert. Halvparten (n=28) fikk behandling med SNM (intern nervestimulatur), mens 28 ble randomisert til anale injeksjoner, hvorav 2 trakk seg fra videre deltakelse. Det ble funnet forskjeller i effekt mellom gruppene ved 6 måneders oppfølging. Publisering av data er planlagt i 2015.

#### Deltagere:

Stig Norderval (Prosjektleder, UNN, UIT), Mona Birgitte Rydningen (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Merethe Kumle (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

# Molecular mechanisms related to necrosis and inflammation in breast cancer

Prosjektansvarlig: **Elin Mortensen** (elin.mortensen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

## Vårt hovedfokus er graden av og hvilke typer tumornær inflammasjon og lymfoid neogenese man kan se i relasjon til kreftsvulster i bryst, primært invasivt duktalt karsinom som er den vanligste kreftformen i brystet hos kvinner.

Invasivt duktalt karsinom som er den vanligste kreftformen i brystet hos kvinner. Vi har også sett på inflammasjon relatert til prekankrøse forstadier (carsinoma in situ). I 2013 samlet vi et omfattende datamateriale og et omfattende biobankmateriale. Foreløpig har dette resultert i én publikasjon. Vi planlegger viderebearbeide og forhåpentligvis publisere flere artikler i 2015.

Prosjektets hovedmål er å undersøke om det foreligger en relasjon mellom brystkreftsvulster og ansamlinger av betennelsesceller som man som patolog ofte vil se rundt en svulst når man diagnostiserer brystkreft mikroskopisk.

Metodologisk har vi samlet inn ferskt materiale fra brystkreftsvulster. Vi har analysert vev immunhistokjemisk med tanke på proteinuttrykk av ulike inflammasjonsmarkører, karmarkører og markører som karakteriserer ulike celler i immunsystemet. Vi sammenligner med mikroskopisk undersøkelse av svulstene slik at vi kan se hvor og hvorledes immunceller interagerer med tumorcellene i svulstene. I tillegg har vi samlet inn ekstensive demografiske data (tumorstørrelse, tumorstadium, tumortype etc) som kan ses i sammenheng med de immunhistokjemiske og mikroskopiske undersøkelsene.

I i samarbeid med andre medlemmer i RNA and molecular pathology researarch group (RAMP, IMB/UiT) er det utført dybdesekvensering på ekstrahert mRNA for både å kvantitere genuttrykk av ulike gener som påvirker fjerning av døde tumorceller (Dnase1), gener som påvirker tumornær inflammasjon (betennelsesforandringer sannsynligvis generert av kreftsvulsten) og gener relatert til signalveier i immunsystemet, der hypotesen er at kreftsvulsten sannsynligvis manipulerer immunsystemet for å opprettholde sin egen eksistens. Dette materialet planlegges publisert i 2015.

## Deltagere:

Silje Fismen (Postdoktorstipendiat, UNN, UiT)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Sørbye Sveinung Wergeland, Fismen Silje, Gutteberg Tore Jarl, Mortensen Elin Synnøve, Skjeldestad Finn Egil  
HPV mRNA is more specific than HPV DNA in triage of women with minor cervical lesions.  
PLoS One 2014;9(11):e112934. Epub 2014 nov 18  
PMID: 25405981

### 3 forskningspublikasjoner i 2014

Nina A. Schlipf<sup>1</sup>, Anders Vahlquist<sup>2</sup>, Nina Teigen<sup>3</sup>, Marie Virtanen<sup>2</sup>, Anca Dragomir<sup>4</sup>, Silje Fismen<sup>5</sup>, Maxim Barenboim<sup>6</sup>, Bernd Rösler<sup>1</sup>, Andreas Zimmer<sup>1</sup>, and Judith Fischer<sup>1</sup>  
Combination of keratoderma, skin fragility and erythroderma in two brothers with a desmosomal genodermatosis:New DSG1 mutation  
Submitted

Fismen S, Grimstad Ø  
Erythroplasia of Queyrat With Persistent Post Treatment Inflammation After Histological Remission of Epithelial Dysplasia  
Accepted

Stine L Figenschau, Silje Fismen, Kristin A Fenton, Christopher Fenton and Elin S Mortensen  
Tertiary lymphoid structures are associated with higher tumor grade in primary operable breast cancer patients  
Accepted

## Investigation of treatment options for infections caused by multidrug-resistant $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae

Prosjektansvarlig: **Ørjan Samuelsen** (orjan.samuelsen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Antibiotikaresistens er et internasjonalt og nasjonalt økende problem spesielt innenfor Gram-negative stavbakterier som for eksempel Escherichia coli og Pseudomonas aeruginosa. Utvikling av nye antibiotika har ikke klart å holde følge med utviklingen av resistens og vi opplever nå bakterier som er resistente mot alle tilgjengelige antibiotika**

Den globale spredningen og økningen av antibiotikaresistente bakterier truer nå våre muligheter til å behandle både alvorlige og mindre alvorlige infeksjoner som blodbane infeksjoner og urinveis infeksjoner. Mange medisinske prosedyrer som kjemoterapi i kreftbehandling, organ transplantasjoner og kirurgiske inngrep er avhengige av effektive antibiotika. Over hele verden inkludert i Norge observerer vi nå bakterier som er resistente mot alle tilgjengelige antibiotika. Verdens Helseorganisasjon (WHO) har nå definert antibiotikaresistens som en av de tre største truslene mot menneskets helse i fremtiden. Det er estimert at >25 000 ekstra dødsfall i Europa er assosiert til antibiotikaresistens.

Antibiotikaresistens øker både nasjonalt og globalt. Denne økningen skyldes spredning av resistensgener mellom bakterier. Genene som koder for antibiotikaresistens finnes på flyttbare genetiske elementer gjerne sammen med andre resistens gener. Når bakteriene tar opp disse genetiske elementene blir de resistente mot flere klasser antibiotika og behandlingsmulighetene blir begrenset. Den største utfordringen er innenfor behandling av infeksjoner forårsaket av Gram-negative bakterier da man ser en raskt økende resistensutvikling blant disse og at det er svært få eller ingen nye antibiotika tilgjengelig. Blant Gram-negative bakterier observerer man nå spesielt en økning av isolater som produserer såkalte ekstendert-spektrum beta-laktamaser (ESBL) og karbapenemaser. Dette er enzymer som inaktiverer beta-laktamer som er vår største og viktigste antibiotikagrupper spesielt i behandling av alvorlige infeksjoner.

Prosjektet er en del av forskningsporteføljen til Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) ved Avd. for mikrobiologi og smittevern, UNN. Prosjektet er et samarbeidsprosjekt med blant annet Statens Serum Institutt i Danmark og Institutt for farmasi ved Universitetet i Tromsø. Hovedfokus til prosjektet er å undersøke mulige behandlingsalternativer for

infeksjoner forårsaket av ESBL- og karbapenemase-produserende Gram-negative bakterier.

I 2014 ble et molekylærepidemiologisk studie som undersøkte forekomsten av resistens mot eldre og lite brukte antibiotika (temocillin, fosfomycin, mecillinam og nitrofurantoin) blant ESBL-produserende kliniske E. coli isolater fra hele Norge ferdigstilt. Manuskript er nå innsendt til vitenskapelig journal for vurdering. Studien viste at forekomsten av resistens mot disse antibiotikaene er svært lav i Norge. Det ble ikke observert resistens mot fosfomycin og temocillin noe som indikerer at disse kan være alternativer i behandling av ukompliserte urinveisinfeksjoner. Videre viste studien at dagens retningslinjer for dosering av mecillinam bør vurderes. Det ble i 2014 også utført dyrestudier ved Statens Serum Institutt hvor resultatene indikerer at fosfomycin er aktivt mot multiresistente ESBL-produserende E. coli isolater in vivo. Analysing av resultatene fra dyrestudiene og supplerende in vitro eksperimenter pågår. PhD kandidaten i prosjektet har i deler av 2014 hatt fødselspermisjon og som vil vare i halve 2015.

### Deltagere:

Ørjan Samuelsen (Prosjektleder, UNN), Ilya Nikolaevich Zykov (Doktorgradsstipendiat, UIT), Arnfinn Sundsfjord (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Lars Småbrekke (Prosjektdeltaker, UIT)

## Tannhelse, kosthold, inflammasjon og biomarkører ved akutt intermitterende porfyri

Prosjektansvarlig: **Ole-Lars Brekke** (ole.lars.brekke@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Tannhelse, kosthold, inflammasjon og biomarkører ved akutt intermitterende porfyri

Akutt intermitterende porfyri (AIP) er en sjelden, autosomal dominant arvelig sykdom, som er relativt hyppig forekommende i Nordland fylke. Enkelte områder i Nordland har verdens nest høyeste prevalens av AIP. Dette gir muligheter for å frambringe ny kunnskap om denne ellers sjeldne tilstanden.

AIP skyldes en mutasjon i porfobilinogen-deaminase, et av de første enzymene i hemsyntesen. AIP kan gi symptomer - særlig hos kvinner i fruktbar alder og hos eldre menn. Typiske symptomer er anfall med magesmerter og mørk rød urin, kvalme, oppkast, forstoppelse, nedsatt muskelkraft og nerveskade med bla. parestesier og pareser i alvorlige tilfeller. Dette kalles symptomgivende eller manifest AIP. Andre har ikke symptomer og det kalles latent AIP. AIP anfall kan utløses blant annet av en rekke medikamenter som påvirker hemsyntesen, infeksjoner, alkohol og stress. Behandling er å fjerne utløsende faktorer, inntak av mye sukker, alternativt gi glukose og/eller "Normosang" intravenøst.

Vi har prosjektet innhentet ny kunnskap om AIP ved å undersøke 50 personer med AIP og en kontrollgruppe matchet for kjønn, alder og geografisk bosted med sikte på å bla. få mere kunnskap om AIP og bedre oppfølgingen av personer med AIP. En rekke analyser er utført på innhentede blod- og urin-prøver. Kostholdsdata er innhentet vha. av kostdagbok. Vi undersøker også betydningen av kronisk inflammasjon og kosthold for sykdomsaktiviteten ved AIP. Vi vil studere en rekke parametere på bla. inflammasjon som kan bidra til å forklare sykdomsaktivitet hos personer med manifest AIP. Vi vil også undersøke serum markører på leverfibrose, dette fordi AIP er en metabolsk sykdom med hovedsete i lever.

Det er rimelig å anta at anbefalingen om betydelig økt sukkerinntak ved porfyrisymptomer (inntil 4 sukkerbiter per time ved porfyrisymptomer), samt oppkast under anfall kan gi økt forekomst av karies og redusert tannhelse hos personer med AIP. Tannlege og annet personell har undersøkt tannhelse på alle 100 prosjektdeltakerne. Det arbeides nå med statistiske analyser på disse data sammenholdt med bla. kostdata (sukkerinntak), i tillegg er det sett på periodontittstatus, og dette undersøkes opp mot inflammasjonsmarkører.

Arbeidet med studien har gått etter planen. Datainnsamlingen er i høy grad gjennomført i løpet av de tre første årene som planlagt. Data er under statistisk bearbeidelse og sammenskriving i publikasjoner. Stipendiaten har fullført sin opplæringsdel til ph.d.-studiet og fått godkjent den med 30 studiepoeng. Et abstrakt om inflammasjon og AIP er publisert i Clinical Chemistry and Laboratory Medicine og poster lagt fram på kongressen EuroLabFocus i Liverpool høsten 2014. Abstrakt med egne data er også framlagt på vårmøtet i NSMB og NFMB (medisinsk biokjemi) i 2014. Artikler om inflammasjon ved AIP er i slutføringsfasen. Dvs. at progresjonen i prosjektet er derfor tilfredsstillende.

Studien har allerede gitt ny kunnskap (ikke publisert enda) om akutt intermitterende porfyri (AIP) som vil komme AIP pasientene til nytte. Det er innhentet ny kunnskap om inflammasjon ved AIP, tannhelsen ved AIP og kostholdets betydning for sykdomsaktiviteten ved AIP. Resultatene vil bli publisert i internasjonale fagfelleverderte tidsskrift.

### Deltagere:

Elin Storjord (Doktorgradsstipendiat, HELSENSS, UIT)

## Adolescents lifestyle and bone health. The Tromsø Study, Fit Futures.

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Osteoporotiske brudd er et stort folkehelseproblem blant eldre. Grunnlaget for god skjeletthelse legges i barne- og ungdomsårene. Dette PhD - prosjektet fokuserer på beinmasse hos ungdommer i Fit Futures og undersøker om nivået er sammenlignbart med internasjonale verdier og i hvilken grad livstils-faktorer påvirker beinmassen og beinstyrke hos unge.**

Norge har høy forekomst av osteoporotiske brudd i den eldre befolkningen. Grunnlaget for god skjeletthelse legges imidlertid i barne- og ungdomsårene. Målt beinmassenivå reflekterer beinstyrke og dermed bruddrisiko. I dette PhD - prosjektet undersøker vi om beinmasse målt i Fit Futures - kohorten er sammenlignbart med internasjonale verdier og i hvilken grad livstils-faktorer påvirker beinmassen og beinstyrke hos unge. Datagrunnlaget hentes fra den populasjonsbaserte Fit Futures undersøkelsen som ble gjennomført ved Universitetssykehuset i Nord Norge i 2010-2011 hvor 1038 ungdommer i alderen 16-18 år (i hovedsak) deltok. Beinmasse ble målt med DEXA, og vi har brukt målt beinmineraltetthet i hofter og helkropp i dette prosjektet, i tillegg til informasjon om livstils-variabler fra spørreskjema (questback) og målt høyde og vekt. I artikkelen "The Tromsø Study: Fit Futures: a study of Norwegian adolescents' lifestyle and bone Health" som ble publisert i Archives of Osteoporosis i mai 2014 viser vi at beinmineraltetthet hos norske ungdommer er like høyt som rapportert fra andre sammenlignbare kohorter, kanskje til og med høyere. Studien viser også at fysisk aktivitet er sterkt positivt assosiert med beinmasse, i tillegg til vekt. Livstilsfaktorer som røyking og snusbruk synes ikke å ha noen spesiell betydning i denne aldersgruppen. I studien "Leisure time computer use and adolescent bone health: Findings from the Tromsø Study: Fit Futures", som er i review - prosess utdypes tematikken fra første artikkel. Denne studien viser at økende inaktivitet - målt som "skjermtid" er negativt assosiert med beinmasse, med spesielt stor effekt hos gutter. Disse funnene ble også presentert på ECCEO - en stor internasjonal osteoporosekonferanse i Sevilla i april i 2014, og resultatene fikk stor medieoppmerksomhet. I den tredje og siste studien i dette prosjektet fokuserer vi på vektens betydning for beinmasse og vi bruker DEXA mål på "kroppssammensetning og finner at hos gutter har muskelmasse meget stor betydning for beinmasse, mens hos jenter bidrar både muskel- og fettmasse - slik at vi ser en kjønnsforskjell i bidraget som vi ønsker å undersøke nærmere. Så langt i dette PhD prosjektet, som nå er i avslutning, konkluderer vi

at norske ungdommer har god beinstyrke, og at beinstyrken i unge år blir modifisert av livsstil, og fysisk aktivitet og ernæring som gjenspeiles i vekt og kroppssammensetning, synes å ha en særlig viktig betydning.

### Deltagere:

Anne Winther (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Winther Anne, Dennison Elaine, Ahmed Luai Awad, Furberg Anne-Sofie, Grimnes Guri, Jorde Rolf, Gjesdal Clara Gram, Emaus Nina

The Tromsø Study: Fit Futures: a study of Norwegian adolescents' lifestyle and bone health.

Arch Osteoporos 2014;9(1):185. Epub 2014 jun 4

PMID: 24893722

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

## The significance of PAX6 in lung cancer and sarcoma

Prosjektansvarlig: **Lill-Tove Busund** (lill.tove.busund@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### Prosjektet har gått som planlagt.

**Man har sammenlignet PAX6 sin rolle i utvikling av lungekeft og sarkom. Prosjektet er basert på funksjonelle studier av kreftcellerlinjer in vitro og sammenholdt med PAX6 sin rolle som prognosisk markør i store pasientkohorter med hhv lungekreft og sarkom. Det er framkommet ny og interessant kunnskap som vil bli publisert i form av tre artikler i nær framtid.**

Lung cancer are endodermal derived tumors and is the leading cause of cancer death in the western world (1). The high mortality rate is related to the low 5-year survival rate (6-15%), which in turn is related to the lack of adequate screening and early detection measures (2). There are two main categories of lung cancer: NSCLC (80%) and small cell lung cancer (SCLC; 20%). Even among patients treated for stage I-III NSCLC and considered postoperatively tumour-free, about 65% will relapse within two years after surgery and subsequently die of metastatic spread (3, 4).

Soft tissue sarcomas (STS) are mesodermal derived tumors making up about 0.5% of the annual cancer incidence in the US (5). The STS group consists of more than 50 histological entities. Because of the low incidence and similar ancestry of these tumors it is convenient to group them together when conducting studies (6). A proposed way to group these tumors are Ewing family tumors, gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and (non-GIST) STSs, with the latter group consisting of the remaining tumors (7). Despite improvements in therapy over the last decades the disease-specific survival and progression free survival of sarcoma patients are still poor. The main treatment is resection with wide margins, while radiotherapy is often used in high-grade tumors with both marginal and wide resection margins (8, 9). Several adjuvant chemotherapy-regimes are used in the treatment of sarcomas, but with the exception of childhood rhabdomyosarcomas, Ewing family tumors and GISTs, studies are inconclusive on the effects of these agents (8, 10).

The role of PAX6 as predictor for treatment response and survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) and soft tissue sarcoma (STS) will be explored in this study. PAX6 belongs to the paired family of transcription factors and have dissimilar impact in endodermal derived cancers and mesodermal derived cancers. Our tissue micro arrays of cohorts of patients with these two main cancer classes, show that the expression of PAX6 is significant positive correlated

with disease specific survival in lung cancer patients, but significant negative correlated with survival in sarcoma patients. We have recently shown that knockdown of PAX6 in an adenocarcinoma cell line (endodermal derived) leads to increased proliferation, while transfection of PAX6 into 3T3 fibroblasts (mesodermal derived) activates their proliferation, adhesion and migration. In this project we want to increase the understanding of the role of PAX6 in cancers of different embryonic germ layers by employing basic cell biological and molecular techniques on isolated cancer cells and stromal cells from resected tumors from patients and commercial cell lines. Clinical significance of any laboratory results will be validated in large cohorts of patients with NSCLC and STS. PAX6 influences cancer progression, metastasis and treatment response and therefore has a potential to be an important prognostic marker and may be useful for choosing the optimal treatment options.

### Deltagere:

Lill-Tove Busund (Prosjektleder, UNN, UIT)

### 3 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Melbø-Jørgensen Christian, Ness Nora, Andersen Sigve, Valkov Andrej, Dønnem Tom, Al-Saad Samer, Kiselev Yury, Berg Thomas, Nordby Yngve, Bremnes Roy M, Busund Lill-Tove, Richardsen Elin

Stromal expression of MiR-21 predicts biochemical failure in prostate cancer patients with Gleason score 6.

PLoS One 2014;9(11):e113039. Epub 2014 nov 17

PMID: 25401698

Eilertsen Marte, Andersen Sigve, Al-Saad Samer, Kiselev Yury, Dønnem Tom, Stenvold Helge, Pettersen Ingvald, Al-Shibli Khalid, Richardsen Elin, Busund Lill-Tove, Bremnes Roy M

Monocarboxylate transporters 1-4 in NSCLC: MCT1 is an independent prognostic marker for survival.

PLoS One 2014;9(9):e105038. Epub 2014 sep 16

PMID: 25225794

Forsdahl Siri, Kiselev Yury, Hogseth Rune, Mjelle Janne E, Mikkola Ingvald

Pax6 regulates the expression of Dkk3 in murine and human cell lines, and altered responses to Wnt signaling are shown in FlpIn-3T3 cells stably expressing either the Pax6 or the Pax6(5a) isoform.

PLoS One 2014;9(7):e102559. Epub 2014 jul 16

PMID: 25029272

# Blandbarhet av total parenteral ernæring (TPN) og legemidler som y-infusjon til barn

Prosjektansvarlig: **Ingunn Tho** (ingunn.tho@farmasi.uio.no), Sykehusapotek Nord HF

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

**Intravenøs administrasjon av legemidler og ernæring er ofte essensielt for å behandle alvorlig syke barn. Begrenset venøs tilgang og/eller begrenset antall tilgjengelig lumen i multi-lumen katetre, er vanlige årsaker til at man ser på muligheten for gi preparater sammen via et Y-sett.**

For å godkjenne at to preparater gis sammen skal det alltid foreligge kompatibilitetsdata som dokumenterer at det ikke vil skje en uforlikelighet mellom de to. En typisk uforlikelighetsreaksjon er utfelling av partikler. Infusjon av partikler kan i «worst case scenario» gi emboli, og således ha meget alvorlig konsekvenser for pasienten. Intravenøse næringsblandinger, og spesielt total parenteral ernæring (TPN), er komplekse systemer med potensielt mange kilder til uforlikelighet. I tillegg til partikkeldannelse og vekst, kan oljedråpene i lipidfasen vokse i størrelse og fasene kan skille seg. Vi har fokus på barn fordi de er en sårbar gruppe som det finnes lite data for. Dette prosjektet har som mål å bidra til bedre venøs terapi gjennom å fremskaffe eksperimentelt dokumenterte kompatibilitetsdata.

Vi har studert ulike kommersielt tilgjengelig næringsblandinger til barn i ulike aldersgrupper, fra premature og helt opp til store barn. Næringsbehovet er beregnet med utgangspunkt i Europeiske retningslinjer (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition). Prioriterte legemidler er valgt ut i samråd med klinikk og doser og konsentrasjoner av disse er valgt basert på bl.a. BNF for Children, Barnelegeforeningens blandekort og samråd med klinikere. Blandinger som skal simulere ulike potensielle blandingsforhold i slangen er testet mht partikkeldannelse og vekst samt stabilitet av o/v-emulsjonen i et validert panel av analysemetoder. Alle resultatene for blandinger av en næringsblanding og et legemiddel sammenholdes, og dersom det finnes den minste indikasjon på uforlikelighet skal det konkluderes med at de to ikke skal blandes.

Dette prosjektet er et samarbeid mellom Sykehusapotek Nord HF, Barneklubben Haukeland Universitetssjukehus og Institutt for farmasi (Drug Transport and Delivery forsknings-gruppe), Universitetet i Tromsø. Prosjektet er støttet av "Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn".

## Deltagere:

Ingunn Tho (Forskningsgruppeleder, UIT), Vigdis Staven (Doktorgradsstipendiat, APOTEKNORD, UIT), Ann Mari Holsæter (Prosjektdeltaker, UIT), Ingrid Grønlie (Prosjektdeltaker), Siri Wang (Prosjektdeltaker)

## 1 forskningspublikasjon i 2014

Staven, V.; Waaseth, M.; Wang, S.; Grønlie, I.; Tho, I.  
Utilization of the Tyndall effect for enhanced visual detection of particles in compatibility testing of intravenous fluids  
PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, in press, doi: 10.5731/pdajpst.2015.01020



## Strain and strain rate imaging: clinical implementations of global and regional myocardial function

Prosjektansvarlig: **Assami Rösner** (assami.rosner@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

### **COSTA studien beskriver ventrikkelfunksjon hos pasienter med aortaklafferstatning via katater. Resultatene bygger på tidligere funn fra mitt doktorgradsprosjekt, hvor det publiseres tre videre artikler om venstre og høyre ventrikkelfunksjon før og etter CABG. I Speckle evalueres forskjellige metoder for to dimensjonale Strain målinger.**

Innsamling av pasientdata til COSTA studien har blitt avsluttet i det første halvåret 2014. Strain analyser på venstre ventrikkelfunksjon er nesten fullført og avsluttes i løpet av det første halvåret i 2015. Pasientdatabasen ferdigstilles også i løpet av dette tidsrommet. Dette skjer i samarbeid med PhD stipendiat Didrik Kjørnås. Samtidig er samarbeid med Leuven etablert, en artikkel om opptakshastighet og strain er skrevet og sendes inn til 2. revisjon. Det er også 3 artikler basert på min tidligere doktorgradsprosjekt hvorav det er to som er for tiden i 2. revisjon og 5. revisjon. Jeg har en avtale om å analysere strain data og være første forfatter i den Europeiske EACVI/ASE/Industry Task Force studien for sammenlikning av forskjellige software for speckle tracking analyser (1). I en ny studie skal det undersøkes om segmental strain kan tilstrekkelig analyseres med de forskjellige programmer fra forskjellige leverandører. Dette prosjektet var planlagt til å startes i høst 2014, men har blitt forsinket grunnet avtaler med leverandører og forskningsgruppen. I det siste halvåret jeg har besøkt den ACHD (adult congenital heart disease) avdelingen og utarbeidet en retrospektiv studie, hvor det undersøkes om ventrikkelfunksjon og andre hemodynamiske parametere er forskjellige hos pasienter med og uten PLE (protein losing enteropathy). Strain analysene gjennomføres og databasen kompletteres i løpet av oppholdet mitt i det første halvåret av 2015. En artikkel om ischemi hos aorto coroanr bypass pasienter i min doktorgradstudie PRODOS skrives grunnleggende om for publisering og er planlagt å sendes inn i løpet av året.

I en 5. års oppgave undersøker Øystein Lysvold strain og prediksjon av dødelighet i Tromsø 6 studien. Oppgaven leveres i løpet av 2015.

Det er tre artikler som er innsendt og akseptert for videre revisjon. Disse publiseres sannsynligvis i løpet av dette året:

#### 1. European Heart Journal Cardio Vascular Imaging:

Is late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging necessary for detection of transmural scar tissue in chronic coronary artery disease?

Lack of akinesia by echocardiographic tissue velocity strain and wall motion score identifies absence of transmural scar tissue while akinesia is not specific for presence of scar.

Assami Rösner, MD, PhD; Derk Avenarius, MD; Siri Malm, MD, PhD; Amjid Iqbal, MD, PhD; Bart Bijmens, PhD; Henrik Schirmer MD, PhD

#### 2. Echocardiography:

Changes in right ventricular shape and deformation following coronary artery bypass surgery – insights from echocardiography with strain rate and magnetic resonance imaging

Short title: Right ventricular function after CABG

Assami Rösner, MD, PhD; Derk Avenarius, MD; Siri Malm, MD, PhD; Amjid Iqbal, MD, PhD; Henrik Schirmer, MD, PhD; Bart Bijmens, PhD; Truls Myrmed, MD, PhD

#### 1. 3. European Heart Journal Cardio Vascular Imaging:

The influence of frame rate on two dimensional speckle tracking strain measurements

A study on silico simulated models and images recorded in patients

Assami Rösner, MD, PhD; Daniel Barbosa, PhD; Erling Aarsæther MD, PhD; Didrik Kjørnås, MD; Henrik Schirmer, MD, PhD; Jan D'hooge PhD

#### **Deltagere:**

Assami Rösner (Postdoktorstipendiat)

## Uric acid and Xanthine Oxidase in Heart Disease

Prosjektansvarlig: **Kirsti Ytrehus** (kirsti.ytrehus@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Målsettingen med dette dr grads prosjektet er å studere de bakenforliggende mekanismene som kan forklare hvorfor økende urinsyrenivå i blod er assosiert med økt kardiovaskulær sykkelighet.**

Enzymet xantin oxidase finnes blant annet i blodåreveggen og lever. Det enzymet danner urinsyre og reaktive oksygen spesies (ROS). Urinsyrenivået i blod kan være økt hos personer med nyresykdom og ved fedme. Dette arbeidet er delt i en eksperimentell del og en epidemiologisk del der forskjellige hypoteser knyttet til enzymet xantine oxidase testes.

Her er en eksperimentell protokoll slutført. Angiotensin - reninsystemet aktiveres ved tilstander som kan føre til hjertesvikt. Fokus i denne delstudien har vært på de patofysiologiske endringene som økte nivåer av angiotensin II medfører. Vi har testet om aktivering av xantin oxidase enzymet finner sted gjennom bruk av en kommersielt tilgjengelig hemmer Allopurinol. Kardiovaskulær funksjon er monitorert ved ekko teknikk. Genuttrykk av utvalgte gener, protein uttrykk av utvalgte proteiner, reaktive oksygen spesies (ROS) skal undersøkes. Som en del av dette arbeidet planlegges også en eksperimentelle protokollen der sammenhengen mellom xantin oxidase og adiponektin som produseres i fettceller skal testes.

I den andre delen av arbeidet ser vi på sammenhengen mellom urinsyrenivå og kardiovaskulær helse i en generell populasjon. Dette materialet hentes fra Tromsø undersøkelsen. Vi ser på assosiasjoner mellom urinsyrenivå og ulike data fra ekkokardiografisk undersøkelse av en subgruppe fra Tromsø-undersøkelsen, spesielt størrelsen på hjertets venstre ventrikkel. Dette settes i sammenheng med endepunktsdata på død, hjerteinfarkt og iskemisk hjerneslag, der vi har en oppfølgingstid på henholdsvis 18, 16 og 16 år, utarbeidet ved hjelp av overlevelsesanalyser. Vi jobber også med en protokoll for å se på assosiasjoner mellom urinsyre og adiponectin, satt i sammenheng med kardielle og renale utfall.

#### **Deltagere:**

Jon Viljar Norvik (Doktorgradsstipendiat, UIT), Henrik Schirmer (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Marit Dahl Solbu (Prosjektdeltaker, UNN), Trond Geir Jenssen (Prosjektdeltaker, OUS, UIT)

## Forskerlinjestudent A.B. Kildal sitt prosjekt om mikrosirkulasjon ved akutt hjertesvikt

Prosjektansvarlig: **Ole-Jakob How** (ole-jakob.how@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Vi studerer sammenhengen mellom sentral hemodynamikk og organperfusjon (mikrosirkulasjon) og organmetabolisme (mitokondrirespirasjon) ved eksperimentell kardiogent sjokk. Uten beh (protokoll 1), under behandling av ny type pressor beh. ved vasopressin (protokoll 2) og ved ny type hjertemedikamentbeh. ved Omecamtiv Mecarbil (protokoll 3+4).**

Akutt hjertesvikt er en livstruende og relativt hyppig forekommende tilstand. Befolkningsstudier i Europa indikerer at dødeligheten i noen grupper er over 50% ved første sykehusinnleggelse. Kardiogent sjokk i gris induseres ved å injisere mikrosfærer i venstre hovedstamme av hjertets koronarsirkulasjon. Sublingual mikrosirkulasjonen studeres ved hjelp av sidestream darkfield imaging hvor et kamera sender grønt lys mot vevet. Hemoglobinet i de røde blodcellene absorberer dette lyset og resten av vevet reflekterer lyset slik at man får direkte video av kapillærer, arterioler og venuler som inneholder bevegende røde blodceller.

I protokoll 1 (Ubehandlet kardiogent sjokk) hadde vi 2 grupper hvor man i den ene gruppen induserte kardiogent sjokk og denne andre gruppen opptredte som time-matched kontroll. I motsetning til hva man har funnet i kliniske studier fant vi ingen forstyrrelse i mikrosirkulasjonen ved kardiogent sjokk. Mitokondriefunksjonen til lever og nyre var oppregulert sml. med kontrollgruppen. Protokoll 1 (Stenberg TA\*, Kildal AB\*, Sanden E\* et. al (\* delt førsteforfatterskap), The acute phase of experimental cardiogenic shock is counteracted by microcirculatory and mitochondrial adaptations, ble sendt inn, akseptert og publisert i PLoS ONE høsten 2014.

I protokoll 2 (Vasopressin ved kardiogent sjokk) kombinerte vi et nytt behandlingsprinsipp i kombinasjon med validering av mikrosirkulasjonsmetoden. I arbeidet med protokoll 1 kom det fram for forskergruppen at eksisterende SDF-Guidelines for opptak og analyser av mikrosirkulasjonen hadde flere svakheter. Ved denne studien fant man ut at lengre opptak enn guidelines-anbefalingen på et område var bedre til å finne forskjeller ved økende vasopressininfusjon og at denne forskjellen inntredde ved en lavere dose vasopressin under kardiogent sjokk. Høsten 2013 og 2014 har blitt brukt til å sammenfatte data og manus. Protokoll 2: (Kildal AB et al. Prolonged observation time reveals temporal fluctuations in the sublingual microcirculation in pigs given arginine vasopressin,

ble resubmitted i revidert form i Journal of Applied Physiology feb -15.

I den opprinnelige søknad var det planlagt en forsøksserie med Adrenomedullin-adrenalin behandling i protokoll 3. Etter noen piloter ble det imidlertid klart at det var lite hensiktsmessig å gå videre med full forsøksserie. Samtidig fikk vi tilgang til Omecamtiv Mecarbil som har stor vitenskapelig interesse. Protokoll 3 ble dermed endret, og sammen med en annen stipendiat i gruppen har Kildal utført en serie i 2014. I denne omfattende studien har vi funnet at Omecamtiv Mecarbil øker hjertets ejectivesfraksjon, men samtidig en større økning i energiforbruk slik at effektiviteten til hjertet forverres. Protokoll 3 (Bakkehaug JP, Kildal AB et al., The myosin-activator Omecamtiv mecarbil increases oxygen consumption and impairs contractile efficiency in the myocardium, er nå inne til revisjon i Circulation Heart failure.

De siste forsøksseriene vi har utført med Omecamtiv Mecarbil og Ivabradine+dobutamine har gitt oss klare indikasjoner på at Omecamtiv Mecarbil kan være hemodynamisk ugunstig i svikt på grunn av en svekket diastolisk funksjon. Våren 2015 har vi planlagt å gjennomføre protokoll 4 hvor vi skal undersøke effekten av Omecamtiv Mecarbil på diastologisk funksjon. Deretter skal vi analysere, sammenfatte data og skrive manuskript som skal sendes inn til publisering høsten 2015. Samtidig skal Kildal skrive ferdig sin avhandling.

### Deltagere:

Ole-Jakob How (Prosjektleder, UIT), Truls Myrmel (Forskningsgruppeleder, UIT, UNN, UIO), Anders Benjamin Kildal (Doktorgradsstipendiat, UIT), Thor Allan Stenberg (Doktorgradsstipendiat, UIT)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Stenberg Thor Allan, Kildal Anders Benjamin, Sanden Espen, How Ole-Jakob, Hagve Martin, Ytrehus Kirsti, Larsen Terje S, Myrmel Truls

The acute phase of experimental cardiogenic shock is counteracted by microcirculatory and mitochondrial adaptations.

PLoS One 2014;9(9):e105213. Epub 2014 sep 4

PMID: 25188581

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

## Mediators of endothelial activation in sepsis

Prosjektansvarlig: **Tom Eirik Mollnes** (tom.e.mollnes@uit.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Blodkarsceller (endotelceller) spiller en sentral rolle i inflammatoriske reaksjoner i kroppen. De regulerer rekruttering av immunceller til vevet for eksempel ved blodforgiftning eller aterosklerotisk sykdom. I dette prosjektet ønsker vi å kartlegge hvilke mediatorer som er viktig for aktivering og om denne aktiveringen kan hemmes.**

En rekke studier har vist at endotelcelleaktivering er nødvendig for å rekruttere immunceller fra blodbanene og ut i vevet hvor de beskytter mot infeksjoner (for eksempel blodforgiftning) og fører til tilheling etter sterile skader (for eksempel etter hjerteinfarkt). I noen tilfeller kan de inflammatoriske prosessene skyte over mål og forstyrre homeostasen, og derfor har det vært stor interesse av å finne måter å hemme disse reaksjonene på. Mange studier har sett på immunmediatorer og hvordan disse kan påvirke endotelceller, men dette er som regel gjort ved direkte tilsetning av disse mediatorene til cellene for så å måle grad av aktivering. Vi ønsket i dette prosjektet å etablere en ny modell for å se på endotelcelleaktivering, hvor vi stimulerer cellene sammen med fullblod, slik at man kunne se på endotelcelleaktivering i et mer komplekst system enn det som har blitt brukt tidligere, og dermed teste ut potensielle hemmere i en mer klinisk relevant modell. En rekke mediatorer kan være spennende å se på i et slikt system. Vi har initialt sett på kolesterolkrystaller som er vanlig i aterosklerotiske plakk, hvor det fra tidligere er svært få studier som har undersøkt om disse krystallene i plakket kan være med på å drive inflammasjonsreaksjonen man vet forekommer ved aterosklerose, samt om denne aktiveringen kan hemmes da den sannsynligvis er skadelig. I 2013 etablerte vi en modell hvor vi aktiverer endotelceller sammen med fullblod, og undersøkt hvordan kolesterolkrystaller kan aktivere endotelceller i dette systemet. Vi har i tillegg deltatt i et større prosjekt i samarbeid med Center of Molecular Inflammation Research, NTNU, Trondheim, for å se på hvordan kolesterolkrystaller kan aktivere immunsystemet. Dette arbeidet har ført til en artikkel med kandidaten som andreforfatter som er publisert i det prestisjetunge tidsskriftet *Journal of Immunology*. Videre har kandidaten vist en ny mekanisme for hvordan kolesterolkrystallene aktiverer komplement i endotelceller inkubert med fullblod. Her er kandidaten førsteforfatter, publisert i det anerkjente tidsskriftet *Immunobiology*. Utover dette er kandidaten med på 3 artikler som er under submittering og progresjonen er følgelig meget god.

### Deltagere:

Tom Eirik Mollnes (Prosjektleder, OUS, UIT, NTNU, UIO), Stig Nymo (Doktorgradsstipendiat, UIT), Terje Espevik (Prosjektdeltaker, UIO, NTNU)

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Samstad Eivind O, Niyonzima Nathalie, Nymo Stig, Aune Marie H, Ryan Liv, Bakke Siril S, Lappegård Knut T, Brekke Ole-Lars, Lambris John D, Damås Jan K, Latz Eicke, Mollnes Tom E, Espevik Terje

Cholesterol crystals induce complement-dependent inflammasome activation and cytokine release.

*J Immunol* 2014 Mar 15;192(6):2837-45. Epub 2014 feb 19  
PMID: 24554772

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Nymo Stig, Niyonzima Nathalie, Espevik Terje, Mollnes Tom Eirik

Cholesterol crystal-induced endothelial cell activation is complement-dependent and mediated by TNF.

*Immunobiology* 2014 Oct;219(10):786-92. Epub 2014 jul 5  
PMID: 25053140

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

# The Role of Microparticles in the Pathogenesis of Venous Thromboembolism (VTE)

Prosjektansvarlig: **John-Bjarne Hansen** (john.bjarne.hansen@unn.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Venøs tromboembolisme (VTE) er en vanlig sykdom med alvorlige komplikasjoner. Sykdomsutviklingen ved VTE er uklar, men regulatoriske RNA kan spille en sentral rolle ved å påvirke cellulære funksjoner. I en pasient-kontroll studie har vi funnet at 9 miRNA ble uttrykt signifikant forskjellig i plasma hos VTE pasienter og kontroll personer.**

Mikropartikler er membran-kledde partikler som avsnøres fra aktiverte celler og etter programmert celledød. På membranoverflaten har de proteiner som er karakteristiske for modercellene. Blant disse proteinene finnes også ligander for reseptorer på ulike celleoverflater (målcelle). Mikropartiklene inneholder blant annet små regulatoriske RNA molekyler, miRNA, som kan hemme proteinsyntesen i en celle og dermed påvirke cellulære funksjoner. Det betyr at mikropartiklene kan være et redskap for å sikre en styrt kommunikasjon mellom en modercelle og en målcelle.

Venøs tromboembolisme (VTE), en samlebetegnelse for dyp venetrombose og lungeemboli, er en vanlig sykdom med alvorlige komplikasjoner. En utvidet forståelse av sykdomsutviklingen samt identifisering av nye biomarkører for sykdommen vil være viktig for optimal risikostratifisering og bedret behandling. Hovedhensikten med dette postdoktorprosjektet er å studere hvilken rolle miRNA spiller i sykdomsutviklingen av VTE og om måling av spesifikke miRNA kan brukes til å forutsi om man har økt risiko for å utvikle VTE.

I 2014 har vi målt konsentrasjonen av 742 miRNA i plasma fra 20 VTE pasienter og tilsvarende antall friske kontroll personer. Vi fant at konsentrasjonen av 9 miRNA var signifikant forskjellig mellom VTE pasientene og kontrollpersonene. Resultatene er nå sendt inn for publisering i et anerkjent internasjonalt tidsskrift med fagfelleevaluering. Siden postdoktorkandidaten har hatt fødselspermisjon i 10 måneder i 2014 (til 1.november 2014), har hun først etter den tid fått startet de videre planlagte studiene i prosjektet.

## Deltagere:

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, UIT), Irina Starikova (Postdoktorstipendiat, UIT), Frits Richard Rosendaal (Prosjektdeltaker, UIT), Kelly A. Frazer (Prosjektdeltaker), Nigel Mackman (Prosjektdeltaker), Pål Aukrust (Prosjektdeltaker, UIO, OUS)

## The role of CD14 in inflammation and its cross talk with complement

Prosjektansvarlig: **Corinna Lau** (corinna.lau@nordlandssykehuset.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**CD14 aktiveres i veldig tidlige ved systemisk inflammasjon, for eksempel sepsis. Blokkering av CD14 kan dempe potensiell dødelige immunsvaret og dermed beskytte kroppen mot seg selv. I dette prosjekt ønsker vi å etablere blokkerende anti-CD14 antistoff til framtidig terapeutisk bruk samt å belyse CD14 sine virkemekanismer i samspill med komplement.**

CD14 er uttrykt på overflaten av en rekke celletyper inkludert immunceller. CD14 kjenner igjen kroppens egne og fremmede færemolekyler og sender signaler videre via Toll-like reseptorer (TLR). I tillegg finnes CD14 som løselig variant i blodet som kan øke sensitiviteten ovenfor disse færemolekylene for TLR-positive og CD14-negative celletyper, som endotelceller. Komplementsystemet er en annen sentral komponent i det medfødte immunforsvaret. Ved komplementaktivering utløses inflammatoriske kaskader både intracellulært og i væskefasen. Komplement kan påvirke signaloverføringen nedstrøms av CD14. I en nøkkelartikkel, som i trykk hos PLOS ONE, beskriver vi betydningen av CD14 og komplement og deres samspill (eller crosstalk) for den inflammatoriske responsen på genespresjonsnivå. Crosstalk ble funnet for hele 10% av alle responsive gener.

Målet med prosjektet er å undersøke hvordan samspillet mellom CD14 og komplementsystemet (spesielt komplementreseptorene) i signaloverføringen under bakteriell-indusert inflammasjon fungerer på enkeltcellenivå ved bruk av humant fullblod og flow cytometri. I løpet av dette og et foregående prosjekt ble det generert rekombinante anti-gris (rMil2) og anti-human (r18D11) CD14 antistoff. Disse har i 2014 blitt brukt i både in vivo og ex vivo forsøk som har som mål å etablere den kombinerte hemmingen av CD14 og komplement som potensiell terapeutisk strategi ved for eksempel sepsis profylakse og iskemi/reperfusjon. Resultatene fra disse prosjekter er delvis submittert til internasjonale tidsskrifter og vil bli publisert fortløpende i årene som kommer.

Et annet mål med prosjektet er å karakterisere bindesetet til anti-CD14 klon 18D11 på humant CD14. Slik informasjon er nøkkelen til (a) forståelsen av virkemekanismen og (b) muligheten til å tilpasse bruksområdet eller forbedre selve hemmingen. Prosjektet følger tre parallelle strategier, hvorav to skjer i samarbeid med eksterne forskere. Først, mutanter til CD14 har blitt generert og skal bli testet mot anti-CD14 antistoff med kjente og ukjente

epitoper. Metodene er nå etablerte ved NLSH. Videre skal epitopet defineres med hjelp av krystalstrukturanalyse av CD14/anti-CD14 komplekset i samarbeid med Norstruct (The Norwegian Structural Biology Centre, UIT, Tromsø). Dette krever store mengder av rent rekombinant protein og en systematisk analyse av krystalliseringsbetingelser. Produksjon og rensing av løselig CD14 og anti-CD14 antistoff gjennomføres hovedsakelig ved NLSH. Til slutt, samarbeidspartnere ved NTNU, Trondheim, bruker en alternativ pågangsmåte for å finne epitopet og skal validere våre funn.

### Deltagere:

Corinna Lau (Prosjektleder, HELSENSS)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Hallstensen Randi Fykse, Bergseth Grethe, Foss Stian, Jæger Steinar, Gedde-Dahl Tobias, Holt Jan, Christiansen Dorte, Lau Corinna, Brekke Ole-Lars, Armstrong Elina, Stefanovic Vedran, Andersen Jan Terje, Sandlie Inger, Mollnes Tom Eirik

Ecilizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn.

Immunobiology 2014 Nov 13. Epub 2014 nov 13

PMID: 25468724

### 1 forskningspublikasjon i 2014

Corinna Lau, Ståle Nygård, Hilde Fure, Ole Kristoffer Olstad, Marit Holden, Knut Tore Lappegård, Ole-Lars Brekke, Terje Espevik, Eivind Hovig, and Tom Eirik Mollnes

Short title: CD14 and complement in E.coli-induced transcriptional response  
in press

## Respirasjon og risiko for venøs tromboembolisme

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Forekomsten av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er økende i befolkningen og utgjør en utfordring for helsevesenet. I dette prosjektet har vi undersøkt om KOLS er forbundet med økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE). Pasienter med alvorlig KOLS hadde moderat økt risiko for VTE.**

Venøs tromboembolisme (VTE) er en vanlig, multifaktoriell sykdom med alvorlige korttids- og langtidskomplikasjoner inkludert høy risiko for residiv og død. I motsetning til hjerteinfarkt, har ikke forekomsten av VTE blitt gradvis redusert de siste årene. En stor andel av VTE hendelsene oppstår uten kjente risikofaktorer eller utløsende årsak. Akutt forverrelse av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er assosiert med økt risiko for VTE, og samtidig forlenger VTE sykehusoppholdet og gir økt 1-års dødelighet. Det antas at tilstedeværelse av andre risikofaktorer som immobilisering, nedre luftveisinfeksjoner, høyre ventrikkelsvikt og venøs stase er medvirkende faktorer. Det er ikke kjent i hvilken grad lungefunksjon og høyre ventrikkelbelastning er assosiert med risiko for VTE i en generell befolkning.

Forekomsten av KOLS, ofte ledsaget av redusert O<sub>2</sub>-metning i blodet og belastning av høyre hjertehalvdel forårsaket av økt trykk i lungekretsløpet, er økende i befolkningen. Innleggelse i sykehus med akutt forverrelse av KOLS er assosiert med økt risiko for VTE. Det er ikke kjent i hvilken grad lungefunksjon, vurdert ved spirometri og O<sub>2</sub>-metning i blodet, og høyre ventrikkelbelastning, vurdert ved ekkokardiografi og serum pro-BNP, er assosiert med risiko for VTE i en generell befolkning. Identifisering av nye risikofaktorer / biomarkører vil derfor være viktig for optimal risikostratifisering, forebyggende tiltak/behandling og for å hindre residiv av VTE.

Doktorgradsstudenten har i 2014 undersøkt om forekomsten av KOLS, diagnostisert ved spirometriske mål, er assosiert med økt risiko for VTE, og om systemisk hypoksi (lav O<sub>2</sub>-metning i blodet) er assosiert med økt risiko for VTE i en prospektiv kohortestudie. Hovedfunnet er at pasienter med alvorlig KOLS har moderat økt risiko for VTE, og da særlig provosert VTE, noe som tyder på at tilstedeværelse av andre risikofaktorer bidrar sterkt til risikoøkningen. Likeledes fant vi at personer med nedsatt surstoffmetning i blodet hadde økt risiko for VTE også etter justering for sykdommer som er forbundet med lav surstoffmetning og risiko for VTE.

Det er utarbeidet 2 manuskripter med bakgrunn i hovedfunnene som er sendt inn til anerkjente vitenskapelige tidsskrift med tanke på publisering.

### Deltagere:

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, UIT), Trond Børvik (Doktorgradsstipendiat, UIT), Ellen Elisabeth Brodin (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Frits Richard Rosendaal (Prosjektdeltaker, UIT), Hasse Melbye (Prosjektdeltaker, UIT), Henrik Schirmer (Prosjektdeltaker), Pål Aukrust (Prosjektdeltaker, UIO, OUS), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, UIT)

## The role of complement in the inflammatory reaction

Prosjektansvarlig: **Tom Eirik Mollnes** (tom.e.mollnes@uit.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

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

Dyreeksperimentelle studier har vist at komplementaktivering i stor grad er ansvarlig for vevsskaden både ved lokal og generell iskemi/reperfusjon (hjerteinfarkt, traumer, hjerte-lungemaskin), 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). 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 2014 har vi publisert 13 originalartikler sitert på PubMed hvor vi i in vitro og i in vivo modeller har kartlagt hvilke hemmere som gir mest effektiv reduksjon av betennelsesreaksjonen. Vi har fokusert spesielt på samspillet mellom komplement og Toll-like reseptorer og vist hvordan en kombinert hemming av disse gir en betydelig hemming av den inflammatoriske reaksjonen som en antatt å være skadelig for kroppen når den utsettes for sterke stimuli fra mikrober eller kroppens egne molekyler. Samlet tyder vår funn på at komplementsystemet spiller en vesentlig rolle i human patofysiologi og at komplementhemmere kombinert med hemming av CD14, som er en sentral

co-reseptor i TLR-familien kan bli aktuelt som en generell terapi i klinikken i framtiden.

### Deltagere:

Tom Eirik Mollnes (Prosjektleder, OUS, UIT, NTNU, UIO)

### 12 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Nymo Stig, Niyonzima Nathalie, Espevik Terje, Mollnes Tom Eirik

Cholesterol crystal-induced endothelial cell activation is complement-dependent and mediated by TNF.

Immunobiology 2014 Oct;219(10):786-92. Epub 2014 jul 5  
PMID: 25053140

Egge Kjetil H, Thorgersen Ebbe B, Lindstad Julie K, Pharo Anne, Lambris John D, Barratt-Due Andreas, Mollnes Tom E  
Post challenge inhibition of C3 and CD14 attenuates Escherichia coli-induced inflammation in human whole blood.

Innate Immun 2014 Jan;20(1):68-77. Epub 2013 mai 13  
PMID: 23669326

van Vuuren B Jansen, Bergseth G, Mollnes T E, Shaw A M  
Electroluminescent TCC, C3dg and fB/Bb epitope assays for profiling complement cascade activation in vitro using an activated complement serum calibration standard.

J Immunol Methods 2014 Jan 15;402(1-2):50-6. Epub 2013 nov 25

PMID: 24287422

Lind Andreas, Brekke Kristin, Pettersen Frank Olav, Mollnes Tom Eirik, Trøseid Marius, Kvale Dag

A parameter for IL-10 and TGF- $\beta$  mediated regulation of HIV-1 specific T cell activation provides novel information and relates to progression markers.

PLoS One 2014;9(1):e85604. Epub 2014 jan 9  
PMID: 24416431

Skjeflo Espen W, Christiansen Dorte, Espevik Terje, Nielsen Erik W, Mollnes Tom E

Combined inhibition of complement and CD14 efficiently attenuated the inflammatory response induced by Staphylococcus aureus in a human whole blood model.

J Immunol 2014 Mar 15;192(6):2857-64. Epub 2014 feb 10  
PMID: 24516199



Ostvik Ann E, Granlund Atle vB, Gustafsson Bjørn I, Torp Sverre H, Espevik Terje, Mollnes Tom E, Damås Jan K, Sandvik Arne K  
Mucosal toll-like receptor 3-dependent synthesis of complement factor B and systemic complement activation in inflammatory bowel disease.  
Inflamm Bowel Dis 2014 Jun;20(6):995-1003.  
PMID: 24739633

Huber-Lang Markus, Barratt-Due Andreas, Pischke Søren E, Sandanger Øystein, Nilsson Per H, Nunn Miles A, Denk Stephanie, Gaus Wilhelm, Espevik Terje, Mollnes Tom E  
Double blockade of CD14 and complement C5 abolishes the cytokine storm and improves morbidity and survival in polymicrobial sepsis in mice.  
J Immunol 2014 Jun 1;192(11):5324-31. Epub 2014 apr 30  
PMID: 24790148

Blom A M, Volokhina E B, Fransson V, Strömberg P, Berghard L, Viktorelius M, Mollnes T E, López-Trascasa M, van den Heuvel L P, Goodship T H, Marchbank K J, Okroj M  
A novel method for direct measurement of complement convertases activity in human serum.  
Clin Exp Immunol 2014 Oct;178(1):142-53.  
PMID: 24853370

Neupane Sudan P, Lien Lars, Martinez Priscilla, Aukrust Pål, Ueland Thor, Mollnes Tom E, Hestad Knut, Bramness Jørgen G  
High frequency and intensity of drinking may attenuate increased inflammatory cytokine levels of major depression in alcohol-use disorders.  
CNS Neurosci Ther 2014 Oct;20(10):898-904. Epub 2014 jul 3  
PMID: 24995667

Lappegård Knut T, Garred Peter, Jonasson Lena, Espevik Terje, Aukrust Pål, Yndestad Arne, Mollnes Tom E, Hovland Anders  
A vital role for complement in heart disease.  
Mol Immunol 2014 Oct;61(2):126-34. Epub 2014 jul 16  
PMID: 25037633

Bisschops Laurens, van der Hoeven Johannes G, Mollnes Tom E, Hoedemaekers Cornelia  
Seventy-two hours of mild hypothermia after cardiac arrest is associated with a lowered inflammatory response during rewarming in a prospective observational study.  
Crit Care 2014 Oct 11;18(5):546. Epub 2014 okt 11  
PMID: 25304549

Berg Aase, Patel Sam, Gonca Miguel, David Catarina, Otterdal Kari, Ueland Thor, Dalen Ingvild, Kvaløy Jan T, Mollnes Tom E, Aukrust Pål, Langeland Nina  
Cytokine Network in Adults with Falciparum Malaria and HIV-1: Increased IL-8 and IP-10 Levels Are Associated with Disease Severity.  
PLoS One 2014;9(12):e114480. Epub 2014 des 11  
PMID: 25503583

## Early diagnostics of upcoming breast cancer from blood and tumor tissue

Prosjektansvarlig: **Lill-Tove Busund** (lill.tove.busund@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Det er et viktig mål innen brystkreftforskning å finne faktorer som kan identifisere brystkreft så tidlig som mulig og bidra til å identifisere de mest aggressive svulstene og styre behandlingsvalg. MicroRNA synes å spille en rolle i utvikling av kreft, kan undersøkes i både brystkreftceller og blod og er lovende biomarkører for kreft.**

Kvinner og Kreft (Norwegian Women and Cancer - NOWAC) studien ble igangsatt i 1991 ved Institutt for samfunnsmedisin og inkluderer nå 172 000 kvinner hvor man har informasjon om kjente risikofaktorer for brystkreft via utfylte spørreskjema. I perioden 2003-2006 ble det samlet inn blodprøver fra 50.000 av disse kvinnene født i perioden 1943-57 (NOWAC postgenom kohorten). Mange av NOWAC deltakerne er nå kommet i en aldersgruppe hvor brystkreft er hyppig forekommende. Designet av NOWAC gir oss den unike muligheten til å undersøke genetiske markører i blodprøver tatt før brystkreftdiagnosen og sammenligne med nivået av de samme markørene i senere brystkreftsvulster. Målet er identifisere genetiske markører, nærmere bestemt microRNA, som kan bidra til tidlig diagnose av kreft eller gi vesentlig informasjon om senere risiko for kreft.

Vi har gjennomført en pilotstudie med utgangspunkt i NOWAC-deltakere bosatt i Helse Nord's område. Arkivert svulstvev i parafinblokker fra klinisk patologiske avdelinger ved UNN HF Tromsø og Nordlandssykehuset Bodø har blitt hentet fram for totalt 110 studiedeltakere og RNA er blitt rensset fra svulstvev. Vi ser at microRNA rensset fra parafinblokker er av god kvalitet og egnet for microarray. Videre viser resultater fra pilotstudien tydelige forskjeller i microRNA profil mellom normalt brystvev og brystkreftvev og mellom ulike undergrupper av brystkreftsvulster med ulik prognose. Disse resultatene er nå i ferd med å skrives sammen for publisering. Videre har vi etablert vevsmatriser hvor vi er i gang med å gjøre enkel og dobbel immunhistokjemi (proteindeteksjon) og såkalt in situ hybridisering (microRNA deteksjon). Resultater av undersøkelser i vevsmatriser er nå i ferd med å samles inn.

I forskningsgruppen gjøres også forsøk i brystkreftcellerlinjer på enkelte av de microRNA som synes særlig interessante basert på funn i mikroarray. Vi benytter oss av metodikk som gir informasjon om brystkreftcellenes evne til vekst og invasjon basert på nivå av microRNA.

Parallelt med at første runde av metodeutvikling har generert resultater som bearbeides for publisering er vi nå i gang med å etablere et større pasientmateriale for videre studier. Vi har fått innhentet data om brystkrefttilfeller i NOWAC postgenom kohorten nasjonalt via Kreftregisteret og det er etablert samarbeid med patologiavdelinger over hele landet for innsamling av svulstvev. Vi er nå i ferd med å starte innsamling av brystkreftvev fra NOWAC deltakere for å verifisere funn i pilotstudien. I samarbeid med NTNU er det også startet med analyser av microRNA i blodprøver fra NOWAC-deltakere som var inkludert i pilotstudien.

### Deltagere:

Line Haugan Moi (Postdoktorstipendiat)

## Genomic analysis of *Staphylococcus haemolyticus*

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

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

**De koagulase negative stafylokokkene (KNS) finnes i normalfloraen hos mennesker og dyr. Hos mennesker med nedsatt immunforsvar og ved innsettelse av proteser kan de gi infeksjoner og i verste fall medføre at protesene må opereres ut igjen.**

**Vi har valgt å fokusere på *Staphylococcus haemolyticus* (SH) som er den nest hyppigste isolerte KNS medlemmet.**

Ved og full genom sekvensere et utvalg av 135 stammer av SH har vi funnet ut sykehusene domineres av spesielt tilpassede kloner av disse bakteriene. De kjennetegnes av høy grad av resistens mot flere klasser av antibiotika og desinfeksjonsmidler.

Arbeidet som beskriver SH sykehus tilpassing ble publisert i JAC våren 2014. (Whole-genome sequencing reveals clonal expansion of multiresistant *Staphylococcus haemolyticus* in European hospitals. J Antimicrob Chemother. 2014 Nov;69(11):2920-7. doi: 10.1093/jac/dku271. Epub 2014 Jul 17).

Til nå finnes det lite informasjon vedrørende hvilke andre faktorer enn antimikrobiell resistens som er involvert i SH sykehustilpasning. I dette post doc prosjektet ønsker vi å se om det er andre virulensfaktorer som er involvert i kolonisering av pasienter og bakteriell overlevelse i et tøft sykehus miljø.

For å undersøke dette har vi i løpet av våren 2014 samlet inn KNS isolater fra 114 friske voksne fra ulike idrettslag i Tromsø. Deltakerne har ikke vært i kontakt med sykehus miljø, eller brukt antibiotika i løpet av de siste 3 månedene. Til sammen 392 KNS isolater ble samlet inn, deriblant 50 SH isolater. De 50 SH isolatene har blitt fullgenom sekvensert i løpet av høsten 2014 og vi er nå (våren 2015) i gang med å sammenligne genomene fra miljø stammene med stammene innsamlet på sykehus. Vi forventer at denne sammenligningen vil gi viktig informasjon om spesifikke faktorer involvert i sykehus tilpasning, og at disse faktorene, genene kan brukes som «targets» i ny behandling.

Den første sammenligningen av kliniske vs. miljøstammer vil gi grunnlag for flere publikasjoner og den første vil publiseres i løpet av 2015.

Vi har også undersøkt hvilken resistens man finner blant de innsamlete KNS normalflora isolatene fra friske voksne. Dette er nå sammenfattet til en artikkel

som planlegges innsendt til publikasjon i løpet av februar 2015.

### Deltagere:

Jorunn Pauline Cavanagh (Postdoktorstipendiat, UIT)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Cavanagh Jorunn Pauline, Hjerde Erik, Holden Matthew T G, Kahlke Tim, Klingenberg Claus, Flægstad Trond, Parkhill Julian, Bentley Stephen D, Sollid Johanna U Ericson Whole-genome sequencing reveals clonal expansion of multiresistant *Staphylococcus haemolyticus* in European hospitals.

J Antimicrob Chemother 2014 Nov;69(11):2920-7. Epub 2014 Jul 17

PMID: 25038069

# Mekanistiske undersøkelser av forskjeller mellom hann og hunn hjerter ved hypertrofi og hjertesvikt

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**I dette prosjektet rettes fokus mot mulige prekliniske tidlige tegn til hjertesvikt. Spørsmålet som stilles er om disse tidlige tegn er forskjellige hos hann- og hunn-individer.**

Hypotesen som testes i dette prosjektet er at kjønnsbestemte endringer i hjertets struktur og funksjon ved kronisk økt blodtrykk er med på å forklare fenotype hos individer som utvikler hjertesvikt. Hypertensjon (forhøyet blodtrykk) er en viktig årsak til utvikling av kronisk hjertesvikt. Slik hjertesvikt rammer både kvinner og menn. En vanlig undergruppe av hjertesvikt kalles hjertesvikt med bevart ejectionsfraksjon. Dette er en form for hjertesvikt som det rapporteres at kvinner i minst like stor grad som menn kan rammes av og som det er vanskelig å behandle. I denne studien undersøkes hjertet hos forsøksdyr som utvikler hypertensjon (forhøyet blodtrykk) som følge av genetisk betinget redusert salt-toleranse. Til forskjell fra tidligere gjennomførte internasjonale studier så undersøker vi derfor individer av begge kjønn. I tillegg studeres effekten av tapt ovarial funksjon tilsvarende menopause hos kvinner. Studiene avsluttes i god tid før fullt utviklet hjertesvikt. Dette er for å fokusere på tidlige prekliniske funn som kan varsle begynnende svikt. Molekylære forandringer i hjertet på gen- og proteinnivå undersøkes med PCR teknikk og Western blot, mikrostrukturelle endringer ved hjelp av histokjemi og funksjon ved hjelp av avansert kateterteknikk og ekko undersøkelse av hjertet. Vi undersøker om det er tidlige tegn på hjertesvikt, og hvilken form for hjertesvikt dette eventuelt kan være. Gjennom diettintervensjon undersøker vi også hvilke konsekvenser økt inntak av fruktsukker (fruktose) har hos individer som får økt blodtrykk ved saltbelastning. To større forsøksserier vil være avsluttet ved slutten av februar måned 2015.

Analyse og databearbeiding gjenstår.

## Deltagere:

Stian Ludvigsen (Postdoktorstipendiat, UIT), Costantino Mancusi (Prosjektdeltaker, UIT), Eva Gerdtts (Prosjektdeltaker, UIB, HAUKELAND), Giovanni de Simone (Prosjektdeltaker), Simon Kildal (Prosjektdeltaker)

## Livsstil og overvektsproblematikk i en ungdomsgruppe

Prosjektansvarlig: **Nina Emaus** (nina.emaus@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Dette er en kvalitativ studie som tar utgangspunkt i overvektsutviklingen blant ungdom. Ved bruk av intervjuer ønsker vi å få utdypende forståelse om overvektproblematikk og undersøker om overvektige unge jenter/kvinner er motiverte for vektnedgang, og hvilke motivasjonsfaktorer og livsstilsfaktorer som kan bidra til forebygging og behandling.**

Den stadig økende forekomsten av overvekt og fedme er i dag en av de største utfordringer for folkehelsen over store deler av verden. Dette gjelder også i ungdomsgruppen som i denne sammenheng er spesiell av flere årsaker. Kroppen er fortsatt i vekst, det skjer både fysiologiske og psykologiske endringer, og stadig flere faktorer påvirker valg av livsstil for de fleste. Disse forholdene kan ha stor betydning for behandling og forebygging av overvekt i ungdomsgruppen, og det er derfor viktig å få mer kunnskap om hvilke faktorer som her er av størst betydning. Spesielt er kunnskap om prosesser som kan føre til varig vektnedgang begrenset. Til nå har de fleste studier på overvekt benyttet seg av kvantitative metoder uten at dette har resultert i effektive vektreduserende strategier og tiltak. Det kan derfor være grunn til å se på overvektproblematikken fra en annen vinkel, og i dette PhD prosjektet gjør vi en kvalitativ undersøkelse av forhold knyttet til det å være overvektig i en populasjon av 18-19 år gamle jenter i videregående skole. Til nå har vi intervjuet 16 deltakere fra ungdomskohorten Fit Futures, alle jenter, hvorav halvparten er normalvektige og halvparten klassifisert som overvektige. Intervjuene har vektlagt motivasjons- og miljøfaktorer som påvirker ungdommens forhold til vekt og vektnedgang og mulig slankepress. Intervjuene blir nå analysert og to publikasjoner er under utarbeidelse. I intervjuene kom det frem at de unge jentene er opptatt av et enormt press på utseende og at media bidrar til en betydelig og uheldig kroppsfokusering. Dette har ført til at vi har utvidet studien med en kvantitativ dimensjon. Vi har søkt og fått tillatelse til å bruke data fra Fit Futures 2 som omhandler syn på egen kropp og selvpoplevd helse. Så snart disse data blir tilgjengelig vil vi starte analysen av disse. PhD kandidaten har videre fått midler til 6 måneders utenlandsopphold og arbeider sammen med en gruppe på New Zealand som også arbeider med samme problematikk. Gjennom å utdype og utvide kunnskapen omkring overvekt og livsstil i denne gruppen håper vi også å påvise faktorer som kan bidra til å endre den utvikling vi nå er inne i. Målet er derfor at studien skal resultere i nyttige innspill til forebygging og behandling av

overvekt hos unge og eventuelt danne grunnlag for oppfølgende intervensjonsstudier.

### Deltagere:

Anne-Sofie Sand (Doktorgradsstipendiat, UIT)

## Cortical Porosity - Target for Fracture Prevention: The Tromsø Study

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Hensikten med prosjektet er å studere hvorfor noen kvinner etter menopause brykker beina mens andre ikke gjør det. Når brudd oppstår skyldes det en svekket beinstyrke og vi ønsket derfor å studere den tredimensjonale (3D) strukturen i beinvevet hos kvinner som har hatt brudd og kvinner som ikke har hatt brudd for å finne svar på hva dette skyldes.**

Vi studerer sammenhengen mellom beinvevets arkitektur, beinomsetning og risiko for brudd, og hvordan hormoner og livsstil virker inn på disse sammenhengene. Tildelte midlene har muliggjort innsamling av data i godt samarbeid med dyktige sykepleiere ved Forskningsposten, radiografer ved røntgenavdeling og stråleavdelingen ved Universitetssykehuset, UNN i Tromsø. Vi har komplette målinger på 530 kvinner i en nøstet case-kontroll design. Blodprøvene er analysert ved Haukeland og Universitetssykehuset i Oslo. Forskningsposten og klinisk forskningssenter har gjort en kjempeflott jobb med rekruttering av deltagere og organisering av data som er samlet inn. CT bildene er analysert i Melbourne. Vi har resultater fra målinger av arkitektur, beintetthetsmålinger, spørreskjema og måling av beinomsetningsmarkører vitamin D, og andre hormonmålinger i blodprøvene.

Resultatene viser at kortikal porøsitet er assosiert med brudd, og at måling av kortikal porøsitet i tillegg til andre risiko faktorer øker sensitiviteten for brudd, mens spesifisiteten opprettholdes. Videre viser resultatene at beinomsetningsmarkørene er assosiert både med brudd, kortikal porøsitet og andre 3D bein karakteristika. Disse resultatene har bidratt til å øke vår forståelse av strukturelle faktorer som bidrar til beinskjørhet. Vi mener denne kunnskapen er nyttig, og at dette vil bidra til bedre framtidig diagnostikk av beinskjørhet og identifisering av de som har høy risiko for brudd.

To innsendte artikler er til fagfelles vurdering. Videre er resultatene våre presentert ved flere møter i løpet av 2014 som framlegg og poster ved internasjonale, nasjonale og lokale møter:

#### Publikasjoner:

Ahmed LA, Shigdel R, Joakimsen R, Eldevik P, Eriksen EF, Ghasem-Zadeh A, Bala Y, Zebaze R, Seeman E, Bjørnerem Å. Cortical Porosity of the Proximal Femur Identifies Women with Non-Vertebral Fragility Fractures. Submitted.

Shigdel R, Ahmed LA, Joakimsen R, Eriksen EF, Zebaze R, Bjørnerem Å. Bone Turnover Markers are associated with non-vertebral fractures independent of cortical porosity. Submitted.

#### Abstracts/Framlegg/Poster presentasjoner

Ahmed LA, Shigdel R, Joakimsen R, Eldevik P, Eriksen EF, Ghasem-Zadeh A, Bala Y, Zebaze R, Seeman E, Bjørnerem Å. Cortical Porosity of the Proximal Femur Identifies Women with Non-Vertebral Fragility Fractures. Oral. ESCEO Sevilla. Spain. 2014.

Shigdel R, Ahmed LA, Joakimsen R, Eriksen EF, Zebaze R, Bjørnerem Å. Bone Turnover Markers are associated with non-vertebral fractures independent of cortical porosity. Poster EPINOR summer school. Tromsø. Juni. 2014.

Shigdel R, Ahmed LA, Joakimsen R, Eriksen EF, Zebaze R, Bjørnerem Å. Bone Turnover Markers are associated with non-vertebral fractures independent of cortical porosity. Framlegg. Benforskningsymposiet. Oslo November 2014.

Dette prosjektet og disse forskningsmidlene er knyttet til 2 andre tildelinger av forskningsmidler: SFP 1135-13 (ID 9168) og SFP 1206-14 (ID 10295)

#### Deltagere:

Åshild Bjørnerem (Prosjektleder, UNN, UIT), Rajesh Shigdel (Doktorgradsstipendiat), Ali Ghasem-Zadeh (Prosjektdeltaker), Ego Seeman (Prosjektdeltaker), Erik Fink Eriksen (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Luai Awad Ahmed (Prosjektdeltaker, UIT), Marit Osima (Prosjektdeltaker), Ragnar Martin Joakimsen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Roger Zebaze (Prosjektdeltaker)

## Favorable and unfavorable cardiovascular outcomes of physical activity

Prosjektansvarlig: **Maja-Lisa Løchen** (maja-lisa.lochen@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**The objective of this study is to provide new and expanded knowledge of associations between long-term physical activity and risk of myocardial infarction, atrial fibrillation, hypertension, and premature death in a general population.**

Although the incidence of cardiovascular disease (CVD) has declined during the last decades, CVD is still a major cause of premature death, morbidity, and disability. An active lifestyle is advocated for prevention of CVD, and if we at any age can reduce the risk of dying prematurely by being physically active, this message is of utmost importance in a public health context. However, although there is compelling evidence for a favorable association between physical activity and reduced risk of CVD and premature death, physical activity may not be solely beneficial. Some issues that have gained attention lately are the increased risk of sudden death and atrial fibrillation in endurance athletes. Although attracting media attention, negative cardiac effects of physical activity is an area with considerable less knowledge, as only a handful studies have examined physical activity in relation to development of atrial fibrillation and sudden death. If athletes are at higher risk of specific outcomes, is this also applicable to the general population, particularly those who practice vigorous leisure time physical activity? The answer is largely unknown. Moreover, a very recent study have demonstrated that 8-13% of the participants experienced adverse responses to physical activity for selected cardiovascular and metabolic risk factors, a remarkable finding that needs to be addressed further. The general objective of this study is to provide new and expanded knowledge of associations between physical activity and CVD in a general population.

The general objective of this study is to provide new and expanded knowledge of associations between physical activity and CVD in a general population. Current knowledge has led to some interesting hypotheses. First, previous studies give reason to question whether the association between leisure time physical activity and some CVD outcomes might be U-shaped. Furthermore, based on previous studies, it appears that high occupational activity may be associated with higher risk of CVD and mortality. Moreover, we want to test the hypothesis that a proportion of the population does not experience cardiovascular benefits from physical activity as expected. Finally, women may have different reactions to physical activity than men.

Therefore, the specific objective of this study is to examine whether and how long-term physical activity is associated with risk of myocardial infarction, atrial fibrillation, hypertension, and premature death in a study design that utilizes repeated measurements of physical activity. It is of great interest to utilize the large amount of data in the Tromsø Study to study aspects of this association.

### **Deltagere:**

Maja-Lisa Løchen (Prosjektleder, UNN, UIT), Bente Morseth (Postdoktorstipendiat, UIT, HIF)

### **1 forskningspublikasjon i 2014**

Morseth B, Løchen ML

Fysisk aktivitet og effekt på hjertesykdom og død. Hjerteforum 2014;27(1):26-32.

## Langvarig bruk av smertestillende legemidler i befolkningen. Forekomst og betydning av risikofaktorer, smertefølsomhet og kontraindikasjoner.

Prosjektansvarlig: **Anne Elise Eggen** (anne.elise.eggen@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Salget av smertestillende legemidler har økt betydelig de siste tiår. Økt bruk av smertestillende i befolkningen er en kilde til bekymring på grunn av risikoen for bivirkninger. Smertestillende, og da spesielt ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og opioider, er assosiert med en rekke bivirkninger og kontraindikasjoner mot bruk.**

Den første studien baserer seg på data fra Tromsundersøkelsen, nærmere bestemt informasjon fra den femte (2001-02) og sjette (2007-08) innsamlingsrunden av Tromsundersøkelsen. Forskningsspørsmålet her er å estimere forekomsten av smertestillendebruk, både reseptfritt og reseptpliktig, endring over tid og forekomsten av bruk ved samtidige kontraindikasjoner og legemiddelinteraksjoner. Siden bruken av reseptfrie smertestillende er betydelig trenger vi selvrapporterte data for å fylle ut bildet fra salgsstatistikk og reseptregisterdata. Vi vet nå en god del om smertestillende legemidlers sikkerhetsprofil, herunder kontraindikasjoner, interaksjoner og bivirkninger. Men det mangler kunnskap om hvordan smertestillende blir brukt ved tilstedeværelse av kontraindikasjoner i befolkningen. I denne studien har vi tatt utgangspunkt i de klinisk viktigste kontraindikasjonene, som eksempelvis kronisk nyresykdom, magesår og høy risiko for hjerte-kar-sykdom, og undersøkt hvordan dette påvirker bruken av smertestillende.

Dataene er nå ferdig analyserte og manuskript er innsendt til tidsskrift: Samuelsen PJ, Slørdal L, Mathisen UD, Eggen AE. Analgesic use in a Norwegian general population: change over time and high-risk use. A repeated cross-sectional study: The Tromsø Study. (submitted)

I de neste studiene vil det foretas en kobling mellom Tromsundersøkelsen og Reseptregisteret. Hensikten er å studere langvarig bruk reseptpliktige smertestillende legemidler, herunder forekomst, risikofaktorer og sammenhenger med kvantitativt smertefølsomhet. En detaljert analyseplan for disse studiene er nær fullført, og prosjektet er i rute.

Stipendiaten har fullført opplæringsdelen (30 stp), i tillegg til andre metodologisk relevante kurs. Stipendiaten har presentert resultater for forskerskolen i epidemiologi (EPINOR) og Nordisk farmakoepidemiologi-nettverk (NorPEN). Stipendiaten har i 2014 hatt tre måneder

foreldrepermisjon, og prosjektet vil derfor bli noe forskyvet i forhold til opprinnelig tidsplan.

### Deltagere:

Anne Elise Eggen (Prosjektleder, UIT), Per-Jostein Samuelsen (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN)



## Den globale vitamin D studien

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**The main source of vitamin D is solar UV-radiation, which converts 7-dehydrocholesterol to vitamin D (cholecalciferol). There are few natural dietary sources of vitamin D, which can be found in fat fish like salmon and herring, and in cod liver oil.**

Both dietary and solar vitamin D undergo a hydroxylation in liver to 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) which is the biochemical marker that best reflects the vitamin D status of the body. Vitamin D that is not hydroxylated in the liver is either stored in fat or other tissues or degraded and excreted, mainly in the urine.

25(OH)D serves as a substrate for 1- $\alpha$ -hydroxylase in the kidneys, which forms the active form of the vitamin, 1,25(OH)<sub>2</sub>D. The main regulator of this hydroxylation is parathyroid hormone (PTH), which increases the formation of 1,25(OH)<sub>2</sub>D as a response to low serum calcium levels. Recently, fibroblast growth factor 23 (FGF-23, produced in bone) has been shown to inhibit the 1- $\alpha$ -hydroxylation, which accordingly is under tight control. In addition, the enzyme 1- $\alpha$ -hydroxylase has also been found in extra-renal tissues like adipose tissue, and activation of vitamin D can therefore occur locally. What regulates this local activation is not known.

In the circulation vitamin D as well as 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D are bound to plasma proteins, and less than 1% circulate in free form. The main binding protein is vitamin D binding protein (DBP) which account for more than 90 % of the vitamin D transportation with the rest mainly bound to albumin. The active form of vitamin D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, binds to a nuclear receptor (vitamin D receptor, VDR). This receptor has been found not only in the intestines, but in tissues throughout the body, including adipose tissue. It is well established that vitamin D is essential for intestinal calcium absorption and plays a central role in maintaining calcium homeostasis and skeletal integrity.

In accordance with the wide tissue distribution of the 1- $\alpha$ -hydroxylase and the VDR receptor, vitamin D also has a number of extra-skeletal effects. Thus, it appears to affect cell proliferation and inflammation, and low serum levels of 25(OH)D have been associated with mortality, cardiovascular, infectious and immunological diseases, cancer and diabetes, obesity, hypertension and dyslipidemia. However, these associations are mainly based on cross-sectional studies, and have not been confirmed in interventional trials. Furthermore, the effect of

vitamin D on gene expression has mainly been reported from animal and in-vitro studies and not confirmed in man under physiological conditions, which is the main purpose of the present study.

In the present study we will examine the effect of vitamin D on gene expression as well as metabolomic and proteomic changes in adipose tissue.

### Deltagere:

Rolf Jorde (Prosjektleder, UIT, UNN), Yvonne Pasing (Postdoktorstipendiat)

## Angiogenesis and immunological markers in non-small cell lung cancer

Prosjektansvarlig: **Tom Dønnem** (tom.donnem@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Forskningen baserer seg på vevsmikromatriser fra primærtumorer og glandelmetastaser fra pasienter operert for stadium I-IIIa ikke-småcellet lungekreft. Ved hjelp av vevsmikromatriser utforskes rollen viktige molekylære markører har som prediktorer for bl.a. behandlingsrespons, metastasering, overlevelse og behandlingsstrategier.**

Stipendiat Erna-Elise Paulsen startet prosjektet september 2013.

Translasjonell Kreftforskningsgruppe er i utgangspunktet et samarbeid mellom Kreftavdelingen og Patologisk avdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Nordland Sentralsykehus (NSS) og Universitetet i Tromsø (UiT). Gruppen ledes av prof. Roy M. Bremnes og prof. Lill-Tove Busund. Lungekreft har vært hovedfokus, men også sarkom og prostatakraft studeres. For lungekohorten er det laget vevsmatriser (tissue microarray, TMA) og molekylære markører på DNA, mikroRNA og proteinnivå er studert. Materialet har nå blitt utvidet fra 335 til ca. 550 pasienter og det er laget egne TMA med vev fra spredning i lymfeknuter. Stipendiaten har vært sentral i dette arbeidet. Tematisk har vi konsentrert oss om prognostiske faktorer og molekylære mekanismer knyttet til angiogenese (nydannelse av blodkar) og immunologi. Det er et aktivt samarbeid både regionalt (Bodø), nasjonalt (Universitetssykehuset i Oslo) og internasjonalt (Odense, Danmark og Universitetet i Oxford, UK).

Et hovedfokus siste året har vært betydningen av immunologiske markører i lungekreftvevet. Her har vi gått videre på tidligere interessante funn og gjennom samarbeidspartnere samlet et stort materiale fra Tromsø, Bodø, Oslo og Danmark. Tilstedeværelsen av en undertype immuncelle ser ut til i stor grad å påvirke om lungekreftpasienter overlever sin sykdom eller ikke og er potensielt viktig i nye behandlingsstrategier. Dette arbeidet har status som "accepted in principle" i Clinical Cancer Research. Vi studerer nå flere lignende markører knyttet til nært beslektede mekanismer. Blant annet foreligger det spennende resultat til to artikler som nå er under bearbeiding/skriving med stipendiat som førsteforfatter. Datainnsamling til et tredje arbeide planlegges ferdig i løpet av våren 15 og skrevet høst 2015.

### Deltagere:

Erna Elise Paulsen (Doktorgradsstipendiat, UiT, UNN)

## Atopisk sykdom hos ungdom i Nord-Norge

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Prosjektet Atopisk sykdom hos ungdom i Nord-Norge består av 2 delprosjekter. I Ungdosundersøkelsen Fit Futures har Ca 800 ungdommer i videregående skole besvart spørreskjema om astma, eksem og allergi, målt lungefunksjon og tatt allergiprøver. I Tromsø Fiskeallergistudie vil vi finne ut om barn med fiskeallergi kan tåle å spise noen typer fisk.**

Del 2 av ungdomsundersøkelsen Fit Futures ble gjennomført i skoleåret 2012/2013. Alle elever i videregående skole i kommunene Tromsø og Balsfjord ble forespurt om å delta. I del 1 som ble gjennomført 2 år tidligere på de samme elevene deltok ca 1000 elever, ca 90 % av alle elever. I del 2 deltok ca 800 elever. Alle elevene besvarte et elektronisk basert spørreskjema som var felles for alle forskningsprosjektene i Fit Futures. Ca 100 av disse spørsmålene omhandlet Astma, eksem og allergi som er tema for delprosjektet Atopisk sykdom hos ungdom i Nord-Norge. I tillegg ble det tatt allergiprøver og målt lungefunksjon av alle deltagere. Deltagere med eksem besvarte et lite spørreskjema om sitt eksem (POEM-score). Lungefunksjon ble målt med et spirometer og det ble gjennomført såkalt reversibilitetstest hvor lungefunksjonen måles før og etter inhalasjon av astmamedisin (Salbuvent). Allergiprøver ble gjort med måling av spesifikk IgE i serum mot både inhalasjonsallergener og matvareallergener.

Alle data er foreløpig ikke kommet inn i EUTRO-databasen slik at de foreløpig ikke har vært tilgjengelig for bearbeiding. Det forventes at dette vil gå i orden i løpet av våren 2015. Resultatene vil gi oss forekomsten av astma, eksem og allergier blant ungdom i Nord-Norge og vil også kunne si oss noe om assosiasjoner til risikofaktorer.

I TROMSØ Fiske Allergi Studie (TRO-FAST) ønsker vi å finne ut hvorvidt barn og ungdom med fiskeallergi kan tåle å spise noen typer fisk. Fiskeallergi tilhører en av de 6-7 vanligste matvareallergier og det ser ut til å være vanligere i Nord-Norge sammenlignet med Sør-Norge og Europa forøvrig. Det passer med at fiskeallergi er vanligst i land med lang kyst, hvor det fiskes mye og hvor fisk er en viktig del av nærings- og matkulturen.

Vi har rekruttert 40 deltagere i alderen 6-20 år med kjent fiskeallergi. Vanlige allergiprøver som måling av spesifikk IgE og prikktest er for upålitelige mht å diagnostisere allergi. Den beste metoden er å gjennomføre såkalte Dobbelt Blinde Placebo

Kontrollerte Matvare Provokasjoner med fisk. Kort fortalt går det ut på at man gir litt fisk til deltageren og registrerer om det kommer allergisk reaksjon. Dette gjøres blindet og placebokontrollert for å unngå å tolke psykiske reaksjoner som positive. Det har vært en utfordring å lage testmat med fisk hvor lukt og smak er skjult for deltageren. I samarbeid med NOFIMA og Universitetet i Manchester har vi fått laget en sjokoladedessert med fisk. Hver deltager kommer på 4 forskjellige dager med 6 ukers mellomrom og spiser sjokoladedessert i økende doser som inneholder hhv torsk, laks, makrell og placebo i tilfeldig rekkefølge. både deltager og forskningsykepleier/lege er blindet for hvilken rekkefølge deltageren får dessertene. Provokasjonene foregår for tiden på forskningsposten ved UNN og forventes å være ferdig til sommeren 2015. Dersom det viser seg at en deltager har spist alle dosene med sjokoladedessert uten å reagere, kan vi likevel ikke være sikre på at han faktisk tåler denne type fisk. Det er fordi det er små doser fiskeprotein i desserten. Dersom de har tålt alle dosene med sjokoladedessert må de testes videre med en åpen provokasjon med den samme type fisk i en fiskekake laget ved Kjøkkenet på UNN. Da får vi vite om de tåler en vanlig porsjon.

Vi forventer å finne at noen fiskeallergikere kan tåle noen typer fisk. Til nå har det vært vanlig å unngå alle typer fisk. Data vil bli klare for bearbeiding høsten 2015.

### Deltagere:

Martin Sørensen (Doktorgradsstipendiat)

## MikroRNA og kjemoresistens ved neuroblastom

Prosjektansvarlig: **Trond Flægstad** (trond.flægstad@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Neuroblastom er den vanligste solide kreftformen utenfor hjernen og utgjør ca 10 % av alle krefttilfeller hos barn. Pasienter i høy-risiko gruppen, ofte barn over 18 måneder, har svært aggressive metastatiske tumorer resulterer i dødelighet over 50% tiltross for intensiv multimodal terapi.**

En av de sterkeste biologiske markører for dårlig utfall ved neuroblastom er genetisk amplifisering (>10 kopier per celle) av onkogenet MYCN. MYCN-amplifisering (MNA) finnes i ca 30 % av neuroblastom pasientene.

Det er tidligere vist at mikroRNA uttrykkes unormalt i kreftceller og at dette er medvirkende i prosesser for kreftutvikling og kjemoresistens i kreft. For å få en forståelse av hvordan endringer i uttrykket av mikroRNA i kreftceller bidrar til disse prosessene i barnekreften neuroblastom, har vi dybdesequensert alle mikroRNA fra 6 isogene par av neuroblastomcellelinjer, hvor parene er isolert fra samme pasient før og etter behandling (totalt 12 cellelinjer). Vi har nå gjort en grundig gjennomgang av disse data og er i gang med å identifisere og karakterisere målgener for mikroRNA som endres i cellelinjer isolert etter cytostatika behandling. Flere av disse genene er viktige komponenter i signalveier som tidligere er vist å være endret i celler isolert fra kjemoresistente svulster. De videre studiene tar sikte på å gi en detaljert forståelse av molekylære mekanismer som involverer mikroRNA i kjemoresistensutvikling for aggressive neuroblastomer.

Bioinformatikk og validering av små-RNA dybdesequenseringsdata er fullført. Manuskript er under utarbeidelse. Det er identifisert en rekke mikroRNA som har endret uttrykk i cellelinjer som er isolert fra post-behandlede pasienter sammenlignet med cellelinjer isolert i tumorer fra samme pasient før behandling. Undersøkelse av flere slike mikroRNA viser at de har vekst hemmende eller vekstfremmende egenskaper. Vi har også identifisert mikroRNA som endrer cellenes respons til cytostatika. Det er gjort en detaljert karakterisering av disse effektene, og vi har vist endringer i cellenes distribuering i cellesyklus og økt celledød ved apoptose. Det er også identifisert potensielle målgener for mikroRNA som kan forklare de observerte effektene når mikroRNA sammensetningen i celler endres.

Validering av disse observasjonene er under utarbeidelse. Her vil det bli utført "rednings"-eksperimenter ved overuttrykk av miRNA-målgener som er endret til å være upåvirket av

mikroRNAene som overuttrykkes i cellene. Dette vil gi oss kunnskap om hvor stor andel av de observerte effektene (vekstendringer) som skyldes en direkte interaksjon mellom miRNA og målgenene. I tillegg vil det bli utført repetisjonseksperimenter av allerede utførte eksperimenter for å kvalitets sikre data på en vitenskapelig tilfredstillende måte

### Deltagere:

Christer Einvik (Prosjektleder, UIT, UNN), Trond Flægstad (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT), Peter Utners (Doktorgradsstipendiat), Sarah Andrea Roth (Doktorgradsstipendiat, UIT), Swapnil Parashram Bhavsar (Doktorgradsstipendiat, UIT), Cecilie Løkke (Prosjektdeltaker, UIT)

### 1 forskningspublikasjon i 2014

Haug BH, Hald Ø, Utnes P, Roth S, Løkke C, Flægstad T, Einvik C

Exosome -like extracellular vesicles from MYCN-amplified neuroblastoma cells contain oncogenic miRNAs  
Anticancer Research in press

## Uric acid and novel renal markers in heart and kidney disease

Prosjektansvarlig: **Marit Dahl Solbu** (Marit.Solbu@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Urinsyre er i flere studier vist å være en risikofaktor for hjerte-/karsykdom og kronisk nyresykdom. I Tromsøundersøkelsen kan vi korrigere for flere confoundere enn andre befolkningsstudier kan. Vi kan også studere sammenhengen mellom flere andre markører på nyreskade (inkl NAG og albuminuri), metabolsk syndrom og hjerte-/karsykdom og nyresykdom.**

Postdoc-kand. Marit D Solbu er hovedveileder for stipendiat Hilde Storhaug, som har jobbet med sin andre og tredje artikkel utgående fra Tromsøundersøkelsen. Artikkel 2 er beskrevet i forrige årsrapport. Den er nå inne til review i *Kidney International*. Artikkel 3 omhandler urinsyre og endring i urinsyre som prediktorer for hypertensjon. Manuskriptet forventes å være klart sommeren 2015. Solbu er sisteforfatter på disse artiklene.

Solbu er også biveileder for Jon-Viljar Norvik, som studerer assosiasjonen mellom urinsyre og venstre ventrikelmasse, hjerte-/karsykdom og død. Manuskriptet forventes å være klart høsten 2015. Solbu er sisteforfatter. Norvik skal også undersøke assosiasjoner mellom urinsyre og ulike mål på hjertedysfunksjon, en tverrsnittstudie utgående fra Tromsø 6-studien.

N-acetyl glucosaminidase (NAG), er en ny biomarkør som utskilles via urin. NAG/kreatin ratio og albumin/kreatinin ratio (ACR) ble målt hos 6800 personer i Tromsø 4 studien, for å sammenligne prediktiv verdi av de to nyremarkørene. En artikkel som viser at NAG/kreatinin ratio er selvstendig risikofaktor for førstegangs hjerteinfarkt, hjerneslag og totalmortalitet, uavhengig av kardiovaskulære risikofaktorer og ACR, er til annengangs review i *Journal of American Society of Nephrology*. Solbu er førsteforfatter.

Det neste arbeidet omhandler endring i urinsyre og ACR fra Tromsø 4- til Tromsø 5-studien som prediktorer for nevnte endepunkter. De første resultatene tyder på at økning i ACR, men ikke i urinsyre, er selvstendig risikofaktor for endepunktene. Vi vil undersøke om det finnes ikke-lineære sammenhenger. Manuskriptet forventes å være klart i løpet av våren 2015. Solbu er førsteforfatter.

Solbu jobber også med en tverrsnittstudie utgående fra Tromsø 6-studien, om sammenhengen mellom flere markører i urin (ACR, NAG/kreatinin ratio og orosomuroid/kreatinin ratio) og andre renale og

kardiovaskulære faktorer, i hele befolkningen og hos personer med og uten metabolsk syndrom. Hensikten er å bidra i kartleggingen av mekanismer for den kjente assosiasjon mellom kronisk nyreskade og hjerte-/karsykdom. Vi venter nå på data fra Tromsøundersøkelsen.

En planlagt en randomisert studie på bruk av allopurinol hos nyretransplanterte pasienter (samarbeid med Rikshospitalet) er skrinlagt pga manglende finansiering. En lavkoststudie på transplantatbiopsier hos pasienter med og uten allopurinol er under planlegging. Biopsier fra nyretransplantatet tas 8 uker og 1 år etter transplantasjon. 20 personer i hver gruppe inkluderes (med og uten allopurinol 300 mg), GFR>50 ml/min ved baseline. Morfometriske forandringer i nyren (fibroseutvikling) er hovedendepunkt; i tillegg planlegges molekylæranalyse på proteoglykaners mengde og struktur. Solbu er prosjektmedarbeider.

Solbu er i perioden aug.2014-juli 2015 gjesteforsker i professor A. Jardine's nyremedisinske forskningsgruppe ved University of Glasgow. Hun deltar i prosjekter utgående fra den store, lokale databasen Scottish Electronic Renal Patient Record . Ett prosjekt omhandler assosiasjonen mellom fosfat, sosial status og endepunkter (død og nyresvikt), et annet ser på hjerneslag hos pasienter i hemodialyse. Solbu er også involvert i arbeid med databaser fra store, internasjonale kliniske studier som involverer nyresyke pasienter.

Øvrig forskningsrelatert aktivitet i 2014: biveileder for stip. Atena Miroslawska (ReShape CV Risk-studien), planlegging av Tromsø 7-studien med protokollskrivning og søknad om finansiering.

**Deltagere:**

Marit Dahl Solbu (Prosjektleder, UNN), Bjørn Odvar Eriksen (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT), Trond Geir Jenssen (Prosjektdeltaker, OUS, UIT)

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Bertelsen Geir, Peto Tunde, Lindekleiv Haakon, Schirmer Henrik, Solbu Marit D, Toft Ingrid, Sjølie Anne Katrin, Njølstad Inger

Sex differences in risk factors for retinopathy in non-diabetic men and women: the Tromsø Eye Study.

Acta Ophthalmol 2014 Jun;92(4):316-22. Epub 2013 jul 31

PMID: 23901899

Eriksen Bjørn O, Løchen Maja-Lisa, Arntzen Kjell A, Bertelsen Geir, Eilertsen Britt-Ann W, von Hanno Therese, Herder Marit, Jenssen Trond G, Mathisen Ulla D, Melsom Toralf, Njølstad Inger, Solbu Marit D, Toft Ingrid, Mathiesen Ellisiv B

Subclinical cardiovascular disease is associated with a high glomerular filtration rate in the nondiabetic general population.

Kidney Int 2014 Jul;86(1):146-53. Epub 2013 des 4

PMID: 24304885

## Munnhulekreft, - patobiologiske aspekter

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Prosjektet består av flere delprosjekter som omhandler munnhulekreft. Prosjektet er dels basert på eksperimentell forskning, dels på undersøkelse av vev fra pasienter. Målet er å finne forklaringer på hvorfor munnhulekreft ofte har et aggressivt forløp, samt å påvise prognostiske biomarkører som kan danne grunnlag for mer individrettet behandling.**

Orale plateepitelkarsinomer er heterogene, og svulster med samme TNM-klassifisering kan ha svært forskjellig forløp. Det finnes imidlertid ingen gode biomarkører som kan forutsi aggressiviteten til en gitt svulst, noe som gjør utvikling av individuelt tilpasset behandling og oppfølging av pasientene vanskelig. Prosjektet har resultert i flere lovende biomarkører som kan være nyttige med tanke på å skille mellom pasienter som vil ha nytte av utvidet/intensiv behandling, og pasienter hvor man i større grad kan "vente og se". For å redusere dødeligheten av munnhulekreft er det viktig at pasienter med aggressiv sykdom får tilstrekkelig og effektiv behandling. Samtidig er det viktig at pasienter som har en mindre aggressiv kreft blir spart for unødvendige kirurgiske inngrep og strålebehandling, ettersom de da vil unngå plagsomme bivirkninger og dermed gi dem økt livskvalitet. Det vil også gi riktigere ressursbruk i helsevesenet for denne pasientgruppen. Resultatene fra prosjektet har blant annet gitt opphav til doktorgradsavhandlingen til Oddveig Rikardsen som disputerte i juni 2014. Før de påviste biomarkørene kan tas i bruk i klinisk praksis, må den prognostiske verdien verifiseres i en større studie. Vi har derfor etablert et nasjonalt samarbeid som involverer universitetssykehusene i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø. Dette samarbeidet vil danne grunnlag for den største studien i sitt slag vedrørende munnhulekreft. I tillegg til den mer klinisk rettede delen av prosjektet, gjennomfører vi eksperimentelle studier hvor målet er å finne forklaringer på hvorfor plateepitelkarsinom i munnhulen ofte har et aggressivt forløp. Her fokuserer vi særlig på rollen til proteolytiske enzymer som MMPer og medlemmer av plasminogenaktivator-systemet. Tre doktorgradsstipendiater arbeider med disse problemstillingene, hvorav en (UIT stipendiat Synnøve Magnussen) disputerte i januar 2015 og en annen (Helse-Nord stipendiat Ann Iren Solli) vil disputere primo 2016.

### Deltagere:

Lars Uhlin-Hansen (Prosjektleder, UIT, UNN), Ann Iren Solli (Doktorgradsstipendiat, UIT), Inger-Heidi Bjerkli (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Oddveig G Rikardsen (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Synnøve Magnussen (Doktorgradsstipendiat, UIT), Bodil Irene Fadnes (Postdoktorstipendiat, UIT), Liv Tone Eliassen (Postdoktorstipendiat, UIT), Sonja Eriksson Steigen (Postdoktorstipendiat, UIT, UNN), Elin Synnøve Hadler-Olsen (Prosjektdeltaker, UIT), Gunbjørg Svineng (Prosjektdeltaker, UIT), Jan-Olof Winberg (Prosjektdeltaker, UIT)

### 1 doktorgrad er avlagt i 2014

Oddveig G Rikardsen  
Prognostic markers in oral squamous cell carcinoma  
Disputert: Juni 2014  
Hovedveileder: Sonja Eriksson Steigen

### 4 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Wirsing Anna M, Rikardsen Oddveig G, Steigen Sonja E, Uhlin-Hansen Lars, Hadler-Olsen Elin  
Characterisation and prognostic value of tertiary lymphoid structures in oral squamous cell carcinoma.  
BMC Clin Pathol 2014;14():38. Epub 2014 aug 23  
PMID: 25177210

Magnussen Synnøve, Hadler-Olsen Elin, Latysheva Nadezhda, Pirila Emma, Steigen Sonja E, Hanes Robert, Salo Tuula, Winberg Jan-Olof, Uhlin-Hansen Lars, Svineng Gunbjørg  
Tumour microenvironments induce expression of urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and concomitant activation of gelatinolytic enzymes.  
PLoS One 2014;9(8):e105929. Epub 2014 aug 26  
PMID: 25157856

Rikardsen Oddveig G, Bjerkli Inger-Heidi, Uhlin-Hansen Lars, Hadler-Olsen Elin, Steigen Sonja E  
Clinicopathological characteristics of oral squamous cell carcinoma in Northern Norway: a retrospective study.  
BMC Oral Health 2014;14():103. Epub 2014 aug 18  
PMID: 25135120

Magnussen Synnøve, Rikardsen Oddveig G, Hadler-Olsen Elin, Uhlin-Hansen Lars, Steigen Sonja E, Svineng Gunbjørg  
Urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) are potential predictive biomarkers in early stage oral squamous cell carcinomas (OSCC).  
PLoS One 2014;9(7):e101895. Epub 2014 jul 7  
PMID: 24999729

# Investigation into some genetic aspects of preeclampsia: Role of Laeverin in the pathophysiology of preeclampsia and genome copy number variations in maternal and umbilical cord blood

Prosjektansvarlig: **Ganesh Acharya** (ganesh.acharya@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**We reported previously that the mRNA levels of laeverin gene are significantly up-regulated in preeclamptic compared to healthy placentas. In this study we plan to investigate the expression of Laeverin at the protein level in placenta, maternal blood and umbilical cord blood in normal and preeclamptic human pregnancies.**

Preeclampsia is a pregnancy-specific syndrome characterized by hypertension and proteinuria that complicates 5-10% of pregnancies. Laeverin (aminopeptidase-Q) is a plasmamembrane-bound aminopeptidase that is specifically expressed in the human placenta. We reported previously that the mRNA levels of laeverin gene are significantly up-regulated in preeclamptic compared to healthy placentas, indicating that laeverin might play a role in the pathophysiology of preeclampsia. In this study we plan to investigate the expression of Laeverin at the protein level in placenta, maternal blood and umbilical cord blood in normal and preeclamptic human pregnancies, and its role in trophoblast cell function using in vitro studies.

For the purpose of this study we are using placental samples and blood samples stored in the biobank. We are using molecular biological techniques including tissue microarray, EISA, immuno-histochemistry, RT-PCR, Western blot, immunoelectronmicroscopy, cell culture and in vitro invasion/migration assays to investigate the expression levels and function of Laeverin in normal and pathological condition, i.e. preeclampsia. We plan to evaluate the possibility of using Laeverin as a diagnostic/prognostic biomarker of preeclampsia in future.

The studies are in progress and the PhD student has already completed all the obligatory courses and study requirements. One article is published in a level II journal. Data have been analysed for the second article that will provide gestational age specific longitudinal reference ranges for Laeverin in the second half of pregnancy. The manuscript writing is under progress. Blood samples from preeclamptic women and their matched controls have been analysed for Laeverin levels, and tissue microarray studies on placental samples are being performed in collaboration with Oslo University Hospital. This material will provide necessary data for the third article. We expect that the candidate will complete and defend her thesis within one year.

## Deltagere:

Ganesh Acharya (Prosjektleder, UIT, UNN), Mona Nystad (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Vasilis Sitras (Prosjektdeltaker)

## 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Nystad Mona, Sitras Vasilis, Larsen Merethe, Acharya Ganesh  
Placental expression of aminopeptidase-Q (laeverin) and its role in the pathophysiology of preeclampsia.  
Am J Obstet Gynecol 2014 Dec;211(6):686.e1-686.e31. Epub 2014 jun 21  
PMID: 24959655  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen



## MicroRNAs and age-related loss of kidney function – part II

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**This study investigates risk-factors for an accelerated age-related decline in kidney function. In 2014, subjects in the RENIS-cohort were examined with a follow-up measurement of glomerular filtration rate (GFR) at the Clinical Research Unit in the University Hospital of North Norway.**

There is an increasing need for dialysis and kidney transplantation due to kidney failure, particularly amongst the elderly. Elderly are especially susceptible to kidney failure because gradual loss of kidney function is a prominent feature of aging. Our primary objective is to analyse risk-factors for the age-related decline in kidney function. The decline differs greatly between individuals, with some maintaining well-preserved kidney function. Comorbidity and known risk-factors explain only a small proportion of this variation. Little is known about risk-factors because kidney function is difficult and costly to measure in epidemiological studies. However, in 2007, we measured the kidney function of a cohort of 1627 subjects in the sixth Tromsø Study as iohexol-clearance. The rate of kidney function decline can now be estimated by repeating these measurements. To our knowledge, this will be the only study of the age-related decline in kidney function based on precise measurements of kidney function in a large epidemiological study.

The examinations of subjects in RENIS-FU were completed by New Year 2014/2015. Eighty-three percent of the participants in the RENIS-cohort were examined. Data analysis and manuscript preparation will start in January 2015. The study is proceeding according to plan except that we have not obtained funding for the originally planned micro RNA analyses. The focus is now on risk factors related to hyperfiltration, inflammation, obesity and cardiovascular risk factors.

### **Deltagere:**

Bjørn Odvar Eriksen (Prosjektleder, UNN, UIT), Toralf Melsom (Postdoktorstipendiat, UIT, UNN)

## Human and murine lupus nephritis – molecular biology, genetics and epigenetics

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Lupus nefritt er en alvorlig komplikasjon ved Systemisk lupus erythematosus (SLE), org er en av klassifikasjons-kriteriene for SLE. Selv om sykdommen har blitt studert internasjonalt de siste 60 årene, er det ennå ikke oppnådd konsensus om hvilke mekansimer som er operasjonelle ved sykdommen. Vi har levert viktige bidrag til å forstå sykdommen.**

Dette aktuelle prosjektet representerer en samlende overbygning av flere enkelt-prosjekter. Fellesnevneren som utgjør dette prosjektet er studier av molekylære og cellulære mekanismer som starter sykdommen og som fører til at den utvikler seg til opphør av nyrefunksjon. Kort oppsummert har vi vist at produksjonen av antistoffer mot DNA starter det hele ved å binde nukleosomer. Immunkomplekser avleirer seg i mesangiet i glomeruli i nyrene, og starter en stille betennelse. Denne starter en ny prosess som vi har vært de første til å beskrive, nemlig at genet som koder for DNaseI slås av. Dette er fatalt for nyrene da DNaseI representerer 80% av nyrens totale endonuklease aktivitet. Resultatet er at kromatin fra døde og døende celler ikke brytes ned i nyrene men binder seg til membraner i glomeruli hvor de binder antistoffer mot kromatin, og særlig anti-DNA antistoffer. Dette gir en stadig økende betennelse som kan føre til opphør av nyrefunksjonen.

Et bifunn i disse studiene viste seg å være viktig for å forstå den basale sykdomsprosessen. Vi oppdaget at DNaseI som lagres i cytoplasma av og til translokeres til kjernen. Dette gjør aktivert DNaseI ved apoptose for å delta i fragmentering og eliminasjon av kromatin. I denne sammenhengen translokerte DNaseI til kjernen som et enzymatisk inaktivt enzym. Vi utfører nå studier av funksjonen til denne translokasjon, og vi nærmer oss en konklusjon: DNaseI utfører en helt annen funksjon enn å delta i apoptose. Dette vil bli publisert i løpet av 2015.

I disse prosessene har vi identifisert to nye terapeutiske angrepspunkter for sykdommen.

1. Det ene utføres på gr a en effekt på heparin, kaldt chaperone effekt. Dette betyr at heparin binder seg til kromatin, åpner denne strukturen og gjør den meget følsom for nukleaser (andre enn DNaseI) og proteaser. Dette har vi vist in vitro ved at kromatin blir nær fullstendig nedbrutt i nærvær av heparin. Infusjon av heparin i mus som utvikler lupus nefritt gjorde at sykdommen utviklet seg meget langsomt og hadde et

mye mindre aggressivt forløp. Vi har nå planer om å utvikle dette prinsippet videre.

2. Den mest åpenbare mekanismen som bør blokkeres i terapeutisk sammenheng er nedregulering av DNaseI i nyrene. Vi vet svært lit om reguleringen av dette genet. Pilotforsøk som vi nylig har gjennomført viser at visse pro-inflammatoriske cytokiner inducerer oppregulering av genet. Dette er svært lovende da det nå er internasjonal enighet om den svært ugunstige effekten nedregulering av DNaseI har på sykdommen lupus nefritt.

Prosjektleder Rekvig hadde sabbatsår hele 2014. Dette året ble benyttet til å skrive en rekke kritiske reviewer som et forsøk på å rydde opp i dogmer og kontroverser rundt sykdommen. Disse var inviterte reviewer, to ble publisert i 2014, og to vil bli publisert i år. Den første i denne serien kom på slutten av 2013. Disse fem har en sterk indre sammenheng omkring forskjellige aspekter ve sykdommen. Jeg ble også invitert til å skrive en omfattende review til Nature Reviews in Rheumatology for å beskrive status presens i internasjonal forskning . Denne ble innsendt i begynnelsen av februar. Vi har videre i 2015 sendt inn ytterligere to artikler innen rammen av dette prosjektet.

Jeg anser dette prosjektet og de prosjektene som er innenfor denne rammen som svært vellykket så lang. I 2014 publiserte vi lite, da forskningen i 2014 var svært krevende, men vellykket. Vi har levert et paradigmeskiftet når det gjelder forståelsen av lupus nefritt.

### Deltagere:

Ole Petter Rekvig (Prosjektleder, UNN, UIT), Kjersti Daae Horvei (Doktorgradsstipendiat, UIT), Dhivya Thiyagarajan (Postdoktorstipendiat, UIT), Hege Lynum Pedersen (Postdoktorstipendiat, UIT), Ian Geoffrey Mills (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Natalya Sereckina (Prosjektdeltaker, UIT)

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Rekvig Ole Petter, van der Vlag Johan, Seredkina Natalya  
Review: antinucleosome antibodies: a critical reflection on  
their specificities and diagnostic impact.  
Arthritis Rheumatol 2014 May;66(5):1061-9.  
PMID: 24470458

Compagno Michele, Rekvig Ole P, Bengtsson Anders A,  
Sturfelt Gunnar, Heegaard Niels H H, Jönsen Andreas,  
Jacobsen Rasmus Sleimann, Eilertsen Gro Ø, Fenton  
Christopher G, Truedsson Lennart, Nossent Johannes C,  
Jacobsen Søren  
Clinical phenotype associations with various types of anti-  
dsDNA antibodies in patients with recent onset of rheumatic  
symptoms. Results from a multicentre observational study.  
Lupus Sci Med 2014;1(1):e000007. Epub 2014 apr 1  
PMID: 25396058

Rekvig Ole Petter, van der Vlag Johan  
The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus  
erythematosus: still not resolved.  
Semin Immunopathol 2014 May;36(3):301-11. Epub 2014  
apr 25  
PMID: 24763531

# Biomarker for early Inflammatory events and future Clinical outcomes in Inflammatory bowel disease based on a Systems biological Approach (BICISA)

Prosjektansvarlig: **Jon Florholmen** (jon.florholmen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Inflammatoriske tarmsykdommer er kroniske betennelsesykdommer av ukjent årsak. Prosjektet ser på de molekylære mekanismene bak den kroniske betennelsen og ser etter markører som indikerer full tilheling og remisjon av sykdommen. Dette vil kunne bidra til ny kunnskap og forståelse av hvorledes man skal behandle denne invalidiserende sykdommen.**

Tittel: Biomarkers in the Tumor necrosis factor alpha and Interleukin 17 associated inflammatory pathways predicting future clinical outcomes in inflammatory bowel disease.

PhD-prosjektet er et underprosjekt tilhørende "Biomarkers for early Inflammatory events and future Clinical outcomes in Inflammatory bowel disease based on a Systems biological Approach (BICISA)".

PhD-prosjektet startet i oktober 2013 og har innledningsvis konsentrert seg om etablering av metoder for å se etter signalmolekyler i tarmslimhinnen (immunohistokjemi og immunofluoresens) i samarbeid med Universitetet i Oslo. Arbeidet har vært avbrutt med at PhD-kandidaten har hatt permisjon til og med høsten 2014. Prosjektet har nå god progresjon, og har i løpet av høsten 2014 etablert immunohistokjemiske og immunofluoresens som metode ved gastro- og ernæringsforskningslaboratoriet ved UiT. Det er pågående inklusjon av pasienter og kontrollgruppe.

Det pågår arbeid med signalmolekylene interleukin 33 og tumor nekrose faktor alfa i tarmslimhinnen til pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Interleukin 33 er et nokså nytt signalmolekyl som ser ut til å ha en viktig rolle som en tidlig varsler av immunforsvaret. Det er ukjent hvilken rolle dette signalstoffet har og om det kan brukes som en markør i inflammatorisk tarmsykdom. I februar 2014 ble de foreløpige resultatene av dette arbeidet presentert ved en europeisk konferanse om inflammatoriske tarmsykdommer (ECCO-2014) "Mucosal interleukin 33 levels in active and endoscopical remision in moderate to severe ulcerative colitis" (P039 Basic Science Poster presentation ECCO 2014). Fremtidige prosjekt planlegges for å se på assosierte signalveier i ulike sykdomsfaser av inflammatorisk tarmsykdom.

## Deltagere:

Jon Florholmen (Prosjektleder, UiT, UNN), Mona Dixon Gundersen (Doktorgradsstipendiat, HELSENOR), Guttorm Haraldsen (Prosjektdeltaker, UiO, OUS), Rasmus Goll (Prosjektdeltaker, UNN, UiT), Ruth H Paulssen (Prosjektdeltaker, UNN, UiT)

## 1 forskningspublikasjon i 2014

Gundersen MD, Goll R, Haraldsen G, Florholmen J.R.  
Mucosal interleukin-33 levels in patients with moderate to severe ulcerative colitis before and after induction.....  
Poster P039. J Crohns Colitis (2014) 8 (Supplement 1): S79-S80

## Cortical Porosity - Target for Fracture Prevention: The Tromsø Study

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Hensikten med prosjektet er å studere hvorfor noen kvinner etter menopause brykker beina mens andre ikke gjør det. Når brudd oppstår skyldes det en svekket beinstyrke og vi ønsket derfor å studere den tredimensjonale (3D) strukturen i beinvevet hos kvinner som har hatt brudd og kvinner som ikke har hatt brudd for å finne svar på hva dette skyldes.**

Vi studerer sammenhengen mellom beinvevets arkitektur, beinomsetning og risiko for brudd og undersøker videre hvordan hormoner, livsstils faktorer og kroniske sykdommer virker inn på disse sammenhengene. Tildelte midlene har muliggjort innsamling av data i et godt samarbeid med dyktige sykepleiere ved Forskningsposten, radiografer ved røntgenavdeling og stråleavdelingen ved Universitetssykehuset, UNN i Tromsø. Vi har komplette målinger på 530 kvinner i en nøstet case-kontroll design. Blodprøvene er analysert ved Haukeland og Universitetssykehuset i Oslo.

Forskningsposten og klinisk forskningssenter har gjort en kjempeflott jobb med rekruttering av deltagere og organisering av data som er samlet inn. CT bildene er analysert i Melbourne. Vi har resultater fra målinger av arkitektur, beintetthetsmålinger, spørreskjema og måling av beinomsetningsmarkører vitamin D, og andre hormonmålinger i blodprøvene.

Resultatene viser at kortikal porøsitet er assosiert med brudd, og at måling av kortikal porøsitet i tillegg til andre risiko faktorer øker sensitiviteten for brudd, mens spesifisiteten opprettholdes. Videre viser resultatene at beinomsetningsmarkørene er assosiert både med brudd, kortikal porøsitet og andre 3D bein karakteristika. Disse resultatene har bidratt til å øke vår forståelse av strukturelle faktorer som bidrar til beinskjørhet. Vi mener denne kunnskapen er nyttig, og at dette vil bidra til bedre framtidig diagnostikk av beinskjørhet og identifisering av de som har høy risiko for brudd.

To artikler er til fagfelles vurdering. Videre er resultater presentert som framlegg og poster ved internasjonale, nasjonale og lokale møter i 2014:

Publikasjoner:

Ahmed LA, Shigdel R, Joakimsen R, Eldevik P, Eriksen EF, Ghasem-Zadeh A, Bala Y, Zebaze R, Seeman E, Bjørnerem Å. Cortical Porosity of the Proximal Femur Identifies Women with Non-Vertebral Fragility Fractures. Submitted.

Shigdel R, Ahmed LA, Joakimsen R, Eriksen EF, Zebaze R, Bjørnerem Å. Bone Turnover Markers are associated with non-vertebral fractures independent of cortical porosity. Submitted.

Abstracts/Framlegg/Poster presentasjoner

Ahmed LA, Shigdel R, Joakimsen R, Eldevik P, Eriksen EF, Ghasem-Zadeh A, Bala Y, Zebaze R, Seeman E, Bjørnerem Å. Cortical Porosity of the Proximal Femur Identifies Women with Non-Vertebral Fragility Fractures. Oral. ESCEO Sevilla. Spain. 2014.

Bjørnerem Å, Zebaze R, Shigdel R, Joakimsen R, Eriksen EF, Ahmed LA. Serum Vitamin D, Parathyroid Hormone and Calcium are Associated with Non-Vertebral Fracture independent of Proximal Femur Microarchitecture. Abstract. ESCEO Sevilla. Spain. 2014.

Shigdel R, Ahmed LA, Joakimsen R, Eriksen EF, Zebaze R, Bjørnerem Å. Bone Turnover Markers are associated with non-vertebral fractures independent of cortical porosity. Framlegg. Benforsknings symposiet. Oslo November 2014.

Osima M, Joakimsen RM, Eriksen EF, Bjørnerem Å. Serum vitamin D, parathyroid hormone and calcium are associated with non-vertebral fracture independent of cortical bone architecture. ECTS Rotterdam April 2015. Submitted.

Osima M, Joakimsen RM, Eriksen EF, Bjørnerem Å. Combining measurement of cortical porosity at the proximal femur with FRAX improves the sensitivity and maintains high specificity for fracture. WCO-IOF-ESCEO. Milano March 2015. Submitted.

Dette prosjektet og disse forskningsmidlene er knyttet til 2 andre tildelinger av forskningsmidler: SFP 1090-13 (ID 9167) og SFP 1206-14 (ID 10295)

### Deltagere:

Åshild Bjørnerem (Prosjektleder, UNN, UIT), Rajesh Shigdel (Doktorgradsstipendiat), Erik Fink Eriksen (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Luai Awad Ahmed (Prosjektdeltaker, UIT), Marit Osima (Prosjektdeltaker), Ragnar Martin Joakimsen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Roger Zebaze (Prosjektdeltaker)

## Molecular immunopathology and translation to clinical practice in inflammatory bowel disease

Prosjektansvarlig: **Jon Florholmen** (jon.florholmen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Inflammatorisk tarmsykdom er en kronisk betennelsessykdom mediert av proinflammatoriske molekyler som overkjører de reparative molekyler. Dette er et hovedprosjekt med pt 5 delprosjekter. Alle prosjektene de molekylære mekanismene bak betennelsen og hvorledes tilstanden kan behandles til full remisjon av sykdommen med tilhelede slimhinner. Prosjektet gir nye kunnskaper i forståelsen av hvorledes man skal behandle denne invalidiserende sykdommen.**

Dette er et flerårig prosjekt Molecular immunopathology and translation to clinical practise in inflammatory bowel disease som er en forlengelse av tidligere prosjekter støttet av HelseNord. (Trine Olsen PhD 2010, Renathe Rismo PhD 2013). Dette er støtte til infrastruktur (bioingeniører, forskningsspl, labdrift) for å gjennomføre flere underprosjektersom er kritisk viktig for å gjennomføre hovedprosjektet og som i 2014 har økt betydelig i omfang da det har generert underprosjekter med ulike forskningsstøtter og hvor det nå er 1 postdoc prosjekt og 4 pågående PhD prosjekter, og ytterligere etablering av 3 nye PhD prosjekter.

Disse prosjektene har vært grunnlaget for følgende PhD grader: Helse Nord), Richard Heitmann (pågående PhD i Helse Nor) og Mona Dixon Gundersen (PhD HelseNord).

Prosjektet har følgende målsettinger

1. studere immunopatogenesen ved IBD
2. studere immunoparametre/biomarkører som predikerer behandlingseffekt, alvorlig forløp/resistens, og langtidseffekt

Prosjektet har nå følgende underprosjekter

ASIB hovedstudien (Advanced Study of Inflammatory bowel Disease)- en flerregional, flernasjonalt multisenter studie som skal kartlegge potensielle biomarkører ved debut av sykdom som prediktorer for kliniske forløp; og ellers gå videre med studien av biomarkører for tilhelet sykdom/krav til stopp av biologisk høykostbehandling Dette er et samarbeidsprosjekt for analyser med IFA, UiT, NTNU, UiO og Umeå Universitet.

Resultater: I 2014 har man etablert kliniske sentra i 11 nordnorske sykehus, St Olav, Drammen og Ringerike sykehus og 31 pasienter er inkludert i studien. Videre har man startet massespec analyser-

initialt gjøres dette i Umeå (professor Thomaz Moritz-seinere ved IFA, AFI, UiT (professor Einar Jensen). Prosjektet er publisert i Paneuropean Network- se reffliste

Man har ferdigstilt Incidensstudien IBD Nor 2015-prosjektleder cand med Cecilia Vold, Bodø.

2. underprosjekt til ASIB- som er PhD prosjektet til Mona D Gundersen ( SFP1134-13)

Biomarkers in the Tumor necrosis factor alph..

Se egen rapport.

3. PhD prosjektet til Amir Rad. For prosjektet Epigenetics in inflammatory bowel disease (IBD)DFP 1209-14 Nystartet prosjekt 2014- se egen rapport

4. Mucosal enkelcelleprosjektet. Studier av mukosale enkeltceller er sammen med PCR og flowcytometri, prosjektet til Richard Heitmann - A single cell functional characterization and experimental approach.( 8825/SFP1134-13), men også andre forskere i gruppen. Se egen rapport

5. PhD prosjektet Proteomics in inflammatory bowel disease. Dette er proteomikk delen i ASIB ledet av 1.amanuensis Terkel Hansen, IFA, UiT, som startet i 2014 og med UiT stipend med ansettelse februar 2014.

Resultater 2014. prosjektet er i begynnerfasen med metodeutvikling for proteomikkanalyser fra tarmbiopsier,

Andre prosjekter.

Post doc prosjektet til Rasmus Goll. Kit to guide treatment management of patients with Inflammatory Bowel som er støttet av BIOTEK 2021 (NFR).

Resultat: optimalisering av kitet er ferdig- sammen med det tyske NOVATECH søkes det BIOTEL 2012 en verifikasjonsstøtte 2016-17.

Phd prosjektet til cand med Kay-Martin Johnsen: Mucosal healing processes and treatment to cure of inflammatory bowel disease

Resultat: innlevert artikkel: Twelve years prospective study of infliximab treatment in ulcerative colitis performing an algorithm of repeated intensive induction therapies to remission and biomarkers for long term remission without need of infliximab. Submitted Gastroenterology 2014 og publisert abstract

### **Deltagere:**

Einar Jensen (Prosjektleder, UIT), Terkel Hansen (Prosjektleder, UIT), Jon Florholmen (Forskningsgruppeleder, UIT, UNN), Richard Heitmann (Doktorgradsstipendiat, UIT), Rasmus Goll (Postdoktorstipendiat, UNN, UIT), Arne Kristian Sandvik (Prosjektdeltaker, STOLAV, NTNU), Guttorm Haraldsen (Prosjektdeltaker, UIO, OUS), Kay-Martin Hansen (Prosjektdeltaker), Mona dixon Gundersen (Prosjektdeltaker, HELSEN), Ruth H Paulssen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Latella Giovanni, Rogler Gerhard, Bamias Giorgos, Breynaert Christine, Florholmen Jon, Pellino Gianluca, Reif Shimon, Specia Silvia, Lawrance Ian C

Results of the 4th scientific workshop of the ECCO (I): pathophysiology of intestinal fibrosis in IBD.

J Crohns Colitis 2014 Oct 1;8(10):1147-65. Epub 2014 apr 14

PMID: 24731838

Cui Guanglin, Qi Haili, Gundersen Mona D, Yang Hang, Christiansen Ingrid, Sørbye Sveinung W, Goll Rasmus, Florholmen Jon

Dynamics of the IL-33/ST2 network in the progression of human colorectal adenoma to sporadic colorectal cancer.

Cancer Immunol Immunother 2014 Oct 17. Epub 2014 okt 17

PMID: 25324197

Lawrance Ian C, Rogler Gerhard, Bamias Giorgos, Breynaert Christine, Florholmen Jon, Pellino Gianluca, Reif Shimon, Specia Silvia, Latella Giovanni

Cellular and molecular mediators of intestinal fibrosis.

J Crohns Colitis 2014 Oct 8. Epub 2014 okt 8

PMID: 25306501

### **2 forskningspublikasjoner i 2014**

Paulssen R, Goll R, Florholmen J

Towards a cure of IBD.

Pan European Networks: Science and Technology (2014), 12:1-2

Johnsen KM, Hansen V, Florholmen J, Goll R, Olsen T.

Twelve years prospective study of infliximab treatment in ulcerative colitis performing and algorithm of repeated intensive

United European Gastroenterol J 2014, 2 (1Suppl), A536.

## Role of tumor stromal fibroblasts in the overall response of NSCLC tumors to radiotherapy

Prosjektansvarlig: **Maria Tunset Grinde** (maria.grinde@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Under stråleterapi eksponeres både tumorceller og omkringliggende stromalt tumorvev for stråling. Effekten av bestråling på det stromale vevet er foreløpig ikke godt kjent og i dette studiet ønsker vi derfor å øke forståelsen både for gunstige og ugunstige biologiske responser av stråleterapi.**

Flere kliniske forskningsresultater har vist at høydose stråleterapi kan gi bedre tumorkontroll og økt pasientoverlevelse blant enkelte grupper av lungekreftpasienter sammenlignet med konvensjonell stråleterapi. Forskningsresultater fra vår lab har vist at høye stråledoser (~18 Gy) av Carcinom-assosierte fibroblaster (CAFer) isolert fra lungetumorvev blant annet svekker CAFenes evne til proliferasjon og invasjon in vitro.

Hovedmålet med dette prosjektet er å se på effekten av høydose stråleterapi av CAFer in vivo. Vår hypotese er at de positive kliniske resultatene kommer av positive effekter frambrakt av de høydose-bestrålte CAFene, som for eksempel kan medføre redusert proliferasjon, redusert nydanning av blodkar og lavere tumorinvasivitet. Vi har derfor etablert flere grupper av tumormodeller (xenograft) som består av en blanding av humane lungekreftceller og ubestrålte eller bestrålte (høydose og/eller fraksjonert) CAFer. Xenograftene er etablert subkutant på atymiske nakenmus.

I løpet av året har vi gjennomført flere piloter for å kunne etablere gode tumormodeller og protokoller, blant annet for å finne egnede cellelinjer, finne et passende antall celler som skal injiseres, og finne et passende tidsaspekt for tumorvekst. Etter at protokoll var på plass ble et større eksperiment bestående av 32 mus fordelt på fire grupper gjort. Gruppe 1: modell med kun tumorceller, gruppe 2: tumorceller + ubestrålte CAFer, gruppe 3: tumorceller + høydose-bestrålte CAFer og gruppe 4: tumorceller+ lavdosebestrålte (i fraksjoner) CAFer.

Ved bruk av cellelinjen A549 klarte vi å etablere tumorer som vokste til en diameter på 4-12mm subkutant på musene i løpet 40-60 dager. Ved å sammenligne tumorvekst i de ulike gruppene så vi at tumorer bestående av tumorceller + ubestrålte CAFer vokste raskere sammenlignet med tumorer bestående kun av tumorceller, og tumorer bestående av en blanding av tumorceller og bestrålte CAFer.

Vi har også gjort dynamisk 18F-FDG PET/CT-skanning av flere av musene i samtlige grupper og med ulike tumorstørrelse. Resultatene viser høyt 18F-FDG-

opptak i tumorvevet, noe som kan relateres til malignitet. Vi har per i dag ikke nok PET-data til å si noe om forskjeller i FDG-opptak mellom de ulike tumorgruppene, men resultatene våre viser blant annet at midtre del av store tumorer har et lavere FDG-opptak sammenlignet med ytre del. Dette er en indikasjon på nekrose og redusert oksygenering i denne delen av tumor.

Tumorvev fra samtlige tumorer er samlet etter endt forsøk, og vi vil gå i gang med å gjøre histologiske og immunohistologiske analyser av vevet, blant annet for å se på proliferasjon (Ki67), angiogenese (CD31), hypoksi (ved bruk av pimonidazole), tilstedeværelse av CAFer (FAP1) og bindevev (Masson's trichrome).

Vi vil også gå i gang med å se nærmere på flere av resultatene fra PET-skanning, blant annet for å korrelere PET-data med histologiske data. Når den nye bildeveiledete prekliniske strålemaskinen kommer på plass ved UiT ønsker vi å gå i gang med in vivo bestråling av tumorer på mus.

### Deltagere:

Inigo Zubiavrrre Martinez (Prosjektleder, UIT), Turid Hellevik (Prosjektleder, UNN)



## Ceramide metabolism and intrinsic radiation response of NSCLC tumors

Prosjektansvarlig: **Turid Hellevik** (turid.hellevik@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**During radiotherapy, both malignant and non-malignant tumor cells are exposed to ionizing radiation, but radiation effects on tumor stroma remain poorly studied. Our project aims at widening our understanding on biological responses of lung tumor stroma to radiation, to ultimately achieve enhanced local tumor control and overall patient survival.**

Aim & Milestone plan:

The ultimate goal of our research efforts is to improve radio-curability of treatment-resistant lung cancers, by exploring the responses of the different tumor components to standard low-dose as well as high-dose radiation regimens. In this project, the original plan was to investigate ceramide-metabolism and its influence on the intrinsic radio-responses of lung tumors. However, initial experiments performed by the group led us to shift the angle of our strategy towards radiation effects on the immune-regulatory mechanisms in tumors. The new focus has since then been to explore the role of CAFs as regulators of tumor immunity, and the potential disturbances of this function by radiation.

**Methodology:** Primary CAF-cultures have been established from lung cancer specimens derived from patients operated for non-small cell lung cancer. Irradiated and non-irradiated CAFs were examined for immune-modulation in experiments with peripheral blood mononuclear cells. Regulation of lymphocytes behavior was checked by proliferation assay, migration assay and cytokine expression assay. Additionally, CAF-secreted immune-regulatory factors were studied by multiplex protein arrays, ELISAs and LC-MS/MS proteomics. Immunogenic cell death responses in CAFs were studied by analyzing the release of HMGB1 and ATP.

**Results/Conclusions:** Three main conclusions can be highlighted from our study: i) CAFs display a powerful immuno-suppressive effect over T-cells; ii) High-dose radiotherapy does not alter the immuno-suppressive functions of CAFs; iii) High-dose radiotherapy does not induce immunogenic cell death responses in CAFs.

**Scientific productivity/Dissemination:** This work has been orally presented at i) International Work-shop: "Immune and stromal responses in cancerology: New challenges for therapeutic targeting". Nantes, France. Oct-1-4 2014; and ii) 9th Intl Conference of Anticancer Research. Sithonia, Greece, Oct 4-7 2014. Additionally, an original article has recently been submitted to the journal "Frontiers in Oncology", and

constitutes our contribution to the Research Topic "Radiobiological clues towards optimizing high-dose radiotherapy" launched by us in the same journal.

**Deltagere:**

Inigo Zubiaurre Martinez (Forskningsgruppeleder, UIT),  
Maria Tunset Grinde (Postdoktorstipendiat), Jørg Vik  
(Prosjektdeltaker), Laia Gorchs (Prosjektdeltaker)

**1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014**

Hellevik Turid, Martinez-Zubiaurre Iñigo  
Radiotherapy and the tumor stroma: the importance of dose  
and fractionation.  
Front Oncol 2014;4():1. Epub 2014 jan 21  
PMID: 24478982

## Lekfolk ved akutt skade: Passiv tilskuer eller aktiv førstehjelper?

Prosjektansvarlig: **Torben Wisborg** (twi@baretsnett.no), Helse Finnmark HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Lekfolk ved akutt skade: Passiv tilskuer eller aktiv førstehjelper er et prosjekt som undersøker hva forbipasserende ved skader utfører av førstehjelp. I 2014 ble datainnsamling tilendebrakt. Resultatene har så langt endt i ett manuskript som er under fagfellelvurdering, og det er data til ytterligere en artikkel som ventes publisert i løpet av 2015**

I 2006 ble om lag 90 000 personer behandlet for skader og forgiftninger ved norske sykehus. Akutte skader og forgiftninger er den vanligste dødsårsaken i alderen 18-44 år i Norge, og de fleste av disse dødsfallene skjer før helsepersonell kommer til stedet. Mange slike dødsfall kunne antakelig vært unngått med enkle førstehjelps-tiltak på skadestedet. Vi har gjennomført en studie for å kartlegge hvor ofte og hva slags førstehjelp lekfolk yter før fagressurser når fram. Slik kunnskap kan bidra til å identifisere forbedringspotensialer i "overlevelseskjeden" for pasienter med akutt skade og sykdom. En styrket overlevelseskjede vil kunne bidra til redusert tap av leveår.

Prosjektet tar sikte på å finne ut hva forbipasserende ved skader gjør av førstehjelp på skadested fram til ambulansetjenesten kommer til stedet, og hvorvidt førstehjelpen som gis er korrekt utført. En forsøker også å undersøke om det er bestemte yrkesgrupper som oftere trår til som førstehjelpere, hvorvidt tidligere førstehjelpsutdanning gir bedre førstehjelp, og effekten av førstehjelpsveiledningen fra nødmeldesentralen (AMK) på hjelpen som gis.

Innsamlingen av data ble slutført sommeren 2014. Analyse og sammenfatning av data innhentet fra ambulansetjenesten om førstehjelpen på skadestedet ble utført på høsten og er utarbeidet til et ferdig manuskript som i skrivende stund er inne til fagfellelvurdering i tidsskriftet Resuscitation.

Resultatene rundt AMK-veiledning er under analyse og ventes publiserbare i løpet av 2015.

### Deltagere:

Torben Wisborg (Prosjektleder, HELSEFINNM, UIT), Håkon Kvåle Bakke (Prosjektdeltaker, UIT), Mads Gilbert (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Silje-Iren Eidissen (Prosjektdeltaker), Tine Steinvik (Prosjektdeltaker)

# Gene variants and risk of venous thromboembolism - the replication study

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Familie- og tvillingstudier tyder på at om lag 60% av risikoen for venøs tromboembolisme (VTE) kan forklares av arvelige faktorer. De allerede kjente genetiske risikofaktorene forklarer bare 5-10% av VTE risikoen. Vi vil forsøke å redusere kunnskapsgapet ved å finne nye risikofaktorer og undersøke samspillet mellom gener og miljøfaktorer.**

Venøs tromboembolisme (VTE), en samlebetegnelse for dyp venetrombose og lungeemboli, er en vanlig sykdom med alvorlige komplikasjoner. Familie og tvillingstudier har vist at inntil 60% av risikoen for VTE kan tilskrives arvelige faktorer. De genetiske risikofaktorene som så langt er identifisert for VTE, kan imidlertid bare forklare 5-10 % av risikoen for VTE. Det betyr at det eksisterer et stort kunnskaps gap som kan skyldes manglende identifisering nye og viktige genetiske faktorer, samspill mellom gener og miljø, og samspill mellom gener.

Vi har gjennomført en nøstet pasient-kontroll studie med eksom-sekvensering av 920 personer som har deltatt i Tromsøundersøkelsen og identifisert om lag 250 nye og tidligere påviste gener og 200 000 enkelt mutasjoner som kan være assosiert med risiko for VTE. For å kunne øke sannsynligheten for at disse genene og enkelt mutasjonene er assosiert med VTE risikoen, vil vi utføre en stor pasient-kontroll studie, som inkluderer 6000 pasienter og kontrollpersoner, med de aktuelle målrettede kandidatgenene. Hensikten er å få bekreftet eller avkreftet om de aktuelle kandidatgenene er assosiert med VTE risiko. I de tilfellene hvor vi får bekreftet at det er en sammenheng mellom genetiske varianter og risiko for VTE, vil vi gå videre med funksjonelle studier for å øke forståelsen av sykdomsutviklingen ved VTE. Videre vil vi undersøke hvordan disse genetiske variantene i samspill med miljøfaktorer som røyking, overvekt og sykdommer som kreft, påvirker VTE risikoen.

Personene som skal delta i den store pasient-kontroll studien vil bli rekruttert fra Tromsø, Nord-Trøndelag, Danmark og Nederland. Så langt har vi gjort avanserte analyser for kvalitetssikre eksomdataene og velge ut kandidatgenene.

## Deltagere:

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, UIT), Frits Richard Rosendaal (Prosjektdeltaker, UIT), Inger Anne Næss (Prosjektdeltaker, STOLAV, NTNU), Kelly A. Frazer (Prosjektdeltaker), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, UIT), Søren Risom Kristensen (Prosjektdeltaker)

## 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Carson Andrew R, Smith Erin N, Matsui Hiroko, Brækkan Sigrid K, Jepsen Kristen, Hansen John-Bjarne, Frazer Kelly A  
Effective filtering strategies to improve data quality from population-based whole exome sequencing studies.  
BMC Bioinformatics 2014;15():125. Epub 2014 mai 2  
PMID: 24884706

## The role of growth hormone in ageing and memory consolidation

Prosjektansvarlig: **Vegard Heimly Brun** (vegard.heimly.brun@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Hjernen er rik på reseptorer for veksthormon og flere rapporter viser at læring og plastisitet i hjernen påvirkes av veksthormon. Imidlertid er mekanismene bak dette uklare. I dette prosjektet brukes dyremodeller til å studere detaljene i samspillet mellom hormonnivå og læringsevne.**

Utskillelse av veksthormon er sterkt knyttet til dype søvnfaser. Vi vet at under søvn styrkes hukommelsessporene i hippocampus, en del av hjernen som er kritisk viktig for dannelsen av minner og for stedssans. I alderdommen er både søvn og veksthormonutskillelse radikalt endret, og i dette prosjektet utforsker vi om det kan være sammenhenger mellom kognitiv svekkelse og veksthormonnivå i hjernen. I 2014 etablerte vi vår Forskningsgruppe for nevrobiologi og dette prosjektet er det første som kom i gang. Ved årsskiftet bestod gruppen i tillegg til Brun og Kjelstrup av en tekniker og to PhD-studenter. Den første arbeidspakken (WP1) har som hensikt å studere effekten av veksthormon under konsolidering av minner i hippocampus. Vi har etablert hukommelsesoppgaver for rotter og kjørt pilotforsøk der nivåer av veksthormon i hjernen endres under forsøkene. I 2015 tar vi arbeidet videre ved å transfektere nerveceller med genmodifiserte virus, og dermed endre mengden naturlig tilgjengelig veksthormon i den delen av hjernen der det sprøytes inn. Rottene får på den måten en genterapi som er rettet mot spesifikke cellenettverk i hjernen. Denne tilnærmingen vil senere i prosjektet kunne tas videre for bruk på gamle rotter, som har mye lavere hormonnivå enn unge. Det er en sterk optimisme knyttet til genterapi hos mennesker i fremtiden.

I den andre arbeidspakken (WP2) ønsker vi å se hvordan den nevralt koden i hippocampus, som er sentral for stedssans og episodisk hukommelse, endres når nivåene av veksthormon endres i hippocampus. Høsten 2014 etablerte vi først teknikkene som er nødvendige for å kunne ta opp enkeltcellesignaler fra våkne, frittgående rotter. Ved å studere hvordan den nevralt koden påvirkes av hormonnivået, kan vi si noe om hvordan det nevralt nettverket eventuelt er intakt eller ikke. Prosjektet vil fortsette i hele 2015 og 2016.

### Deltagere:

Vegard Heimly Brun (Forskningsgruppeleder, UIT), Kamilla Haugland (Doktorgradsstipendiat), Angel Moldes-Anaya (Postdoktorstipendiat, UIT, VETINST), Kirsten Kjelstrup (Prosjektdeltaker)

# Betydning av mikroRNA og komplementsystemet for inflammasjon i en human fullblodsmodell for sepsis

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

## **Komplementsystemet aktiveres ved sepsis (blodforgiftning) av Gram-positive bakterier . Vi har tidligere vist at Staphylococcus aureus (S. aureus) -indusert cytokinfrigjøring i humant fullblod er komplement-avhengig. Lange ikke-kodende RNA (lncRNAs) har vist seg som viktige regulatorer av immunresponsen.**

Rollen til lncRNA i denne immunmodellen har ikke blitt undersøkt før. Målet med denne studien var å oppnå en RNA profil av differensielt uttrykte lncRNA (og andre RNA molekyler) i humant fullblod-modellen etter tilsetning av bla. Gram-positive bakterier (S. aureus) og sammenligner med en kontroll gjennom en tidskurve.

For å lage RNA profilen ble det brukt humant fullblod fra friske givere som enten ble tilsatt en kontroll (fosfatbuffer) eller varmeinaktivert S. aureus ved 0, 30, 60 eller 120 minutter.

RNA ble ekstrahert fra denne tidskurven og like mengder av total-RNA ble slått sammen for de seks givene for hver av tidspunktene. RNAet ble analysert med "Next generation sequencing" (NGS). Det ble laget et RNA bibliotek som ble sekvensert ved hjelp av et Illumina HiSeq instrument og genererte rundt 100 million sekvenser. Sekvensdataene for tidskurvene ble individuelt kartlagt ved hjelp av den oppdaterte versjonen av menneskegenomet (HG38). Ved hjelp av genomiske statistikkprogrammer fant vi ca 4000 nye potensielle lncRNA kandidater som ikke er beskrevet i HG38 versjonen.

Ved å sette en stringent filtrering av kartleggingsresultatene fant vi 106 lncRNAs og mRNA knyttet til genomiske regioner som er direkte involvert i immunforsvaret som hadde en høy fold-ændring. Disse regionene inkluderte T celledifferensiering og gener som PLA2, interleukin (IL) -6, IL-12B, interferon beta 1, CXCL10 og CXCL11. I dette materialet fant vi 62 lncRNAs som ikke var beskrevet i HG38. Dette inkluderte også mulige komplement-relaterte lncRNAs. Vi jobber nå med å kartlegge disse nye lncRNA produktene i detalj mot komplement systemet, for å forstå funksjonene til disse. Dataene er under sammenskriving og skal bla. presenteres på Europeisk komplement kongress i Sverige i Juni 2015.

## **Deltagere:**

Bård Ove Karlsen (Postdoktorstipendiat, UIN, UIT)

## **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Samstad Eivind O, Niyonzima Nathalie, Nymo Stig, Aune Marie H, Ryan Liv, Bakke Siril S, Lappegård Knut T, Brekke Ole-Lars, Lambris John D, Damås Jan K, Latz Eicke, Mollnes Tom E, Espevik Terje  
Cholesterol crystals induce complement-dependent inflammasome activation and cytokine release.  
J Immunol 2014 Mar 15;192(6):2837-45. Epub 2014 feb 19  
PMID: 24554772

Hallstensen Randi Fykse, Bergseth Grethe, Foss Stian, Jæger Steinar, Gedde-Dahl Tobias, Holt Jan, Christiansen Dorte, Lau Corinna, Brekke Ole-Lars, Armstrong Elina, Stefanovic Vedran, Andersen Jan Terje, Sandlie Inger, Mollnes Tom Eirik  
Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn.  
Immunobiology 2014 Nov 13. Epub 2014 nov 13  
PMID: 25468724

## Cardioprotection by hormone targeting of autophagy

Prosjektansvarlig: **Truls Myrmel** (truls.myrmel@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Hovedmålet med dette prosjektet er å klargjøre de ulike regulatorene vi har av autofagi ("selvspising") i hjertemuskelen**

Autofagi eller "selvspising" er en cellulær beskyttelsesmekanisme som sikrer at dysfungerende og skadde celle-elementer brytes ned og erstattes i cellene. Dertil vil den samme prosessen sikre energi via strukturell cellulær nedbrytning ved energimangel. Hvordan denne prosessen reguleres er for en stor del ukjent, men ved energimangel vil insulin regulere ulike signalmolekyler i cellene (mTOR) og via denne mekanismen øke energiomsetningen via den cellulære nedbrytningsmekanismen "autofagi".

Det er indikasjoner på at andre proteiner kan influere autofagiaktiviteten, da spesielt angiotensin og muligens det natriuretiske peptidet intermedin. I dette prosjektet vil vi kartlegge den hormonelle reguleringen av autofagi, spesielt med fokus på det natriuretiske hormonet andrenomedullin.

Til nå har vi studert effekten av adrenomedullin (ADM) i cellekulturer. Disse studiene har avdekket at ADM kan regulere ekspresjonen av noen autofagi-relaterte proteiner, eksempelvis LC3II (mikrotubulirelatert "light-chain protein"). Om dette har en cellebeskyttende effekt, er fremdeles uklart.

I tillegg til cellemodellene, har vi brukt en grismodell med okkludert blodstrøm (infarkt eller iskemi-reperfusjon). I denne modellen har vi vist at autofagi aktiveres kraftig, ikke bare i muskel med infarkt, men også i tilliggende muskel. Dette er en ny observasjon og indikerer at sirkulerende forbindelser kan regulere autofagi i områder som ikke påvirkes direkte av celledadende faktorer.

Dette prosjektet har siden søknaden ble innvilget også blitt innrullet i UiT Miljøsatsing 2014 sammen med basalforskningsmiljøet ved IMB. Vi ser at dette gir en avgjørende mulighet til å forbedre metodologi og analysemuligheter innen feltet. I tillegg har vi utvidet samarbeidet med mitokondrielaboratoriet ved IMB (Med Fys) for å kunne gå mer spesifikt inn i analyser av nedbrytning og oppbygning av mitokondrier. Dette er et spesielt relevant felt for vårt prosjekt i det "mitofagi" står i senter for den dynamiske nedbrytning og oppbygning av cellene.

Det neste året vil vi fullføre analyser og studier av hormonkontroll og signaloverføring i autofagi med tanke på rapportering i internasjonale tidsskrift.

#### **Deltagere:**

Åsa Birna Birgisdottir (Prosjektdeltaker, UIT)

## The impact of regulatory RNA as diagnostic factors and therapeutic targets in breast cancer

Prosjektansvarlig: **Elin Mortensen** (elin.mortensen@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**We have used our in-house sequencing facilities to work out altered RNA networks in breast cancer and to gain new insights into regulatory miRNAs and lncRNAs that upon aberrant expression contribute to the development of invasive breast cancer. Selected RNAs have been analyzed to determine their molecular mechanism of action.**

Manuscript 1.

We used a strategy of smallRNA profiling by Applied Biosystem's next-generation sequencing system (SOLiD) to analyze the different genome-wide smallRNA expression profiles in breast cancer cell lines and exosomes originating from breast cancer cell lines. Our hypothesis is that some key miRNAs may be detectable in both cell lines and exosomes, and such miRNAs could be useful for early breast cancer detection. We sequenced smallRNA from 9 breast cancer cell lines belonging to three different subtypes, and the exosomal smallRNA from the same cell lines. This was done to investigate the potential differences in the smallRNA expression patterns, both between the different subtypes of breast cancer cell lines and the exosomes originating from the cell lines. We aimed to identify smallRNAs with a consistent high expression among all the cell lines and/or exosomes since such RNAs could have a potential as biomarkers. We also did a comparison of the smallRNA expression pattern between the exosomes and the cell lines in order to investigate whether exosomal secretion of miRNA is a passive or selective process.

Overall our results showed that smallRNAs from breast cancer cells are partially selective secreted exosomes. Although the intracellular and exosomal smallRNA expression pattern show a relatively high correlation, a significant number of smallRNAs are differentially expressed. It seems as some smallRNAs are actively retained in the breast cancer cell lines, while others are secreted into the exosomes. Of particular interest is a specific 28S ribosomal cleavage product that is selectively processed and present in the exosomes. Our results demonstrate that exosomes released by breast cancer cell lines have distinct smallRNA signatures. Such signatures can potentially be utilized for diagnosis and as biomarkers for early breast cancer detection.

Manuscript 2

The RNA and Molecular Pathology research group possesses large RNA-Seq datasets from established

breast cancer cell lines, epithelial and mesenchymal MCF10A and HMLE cells, and breast cancer samples. By mining these data, we have identified several lncRNAs that are differentially expressed in cancer compared to normal cells and that change their expression patterns during epithelial-mesenchymal transition. One candidate, Neat1, has turned out as particularly interesting as this transcript is specifically expressed in the mesenchymal cell population of breast cell lines. More intriguingly, it is also highly expressed in breast tumour tissue. Very recently, our findings have been supported by published studies of Neat1 in breast and prostate cancer. The RAMP group has one manuscript in preparation on expression and functions of Neat1. We are also pursuing a story on Neat1 being upregulated by oxidative stress.

### Deltagere:

Elin Synnøve Mortensen (Prosjektleder, UNN, UIT), Kristin Andreassen Fenton (Prosjektdeltaker, UIT), Maria Perander (Prosjektdeltaker, UIT), Steinar Johansen (Prosjektdeltaker, UIN, UIT), Tonje Fiskaa (Prosjektdeltaker, UIT)

### 1 forskningspublikasjon i 2014

Figenschau Stine, Fismen Silje, Fenton Kristin, Fenton Christopher, Mortensen Elin  
Tertiary Lymphoid Structures are associated with higher grade in primary operable breast cancer patients  
BMC Cancer, accepted upon minor revisions. Manuscript nr: 17503756321275716

## DIASHOCK

Prosjektansvarlig: **Ole-Jakob How** (ole-jakob.how@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Akutt hjertesvikt etter myokardinfarkt har dårlig prognose. Vi har undersøkt det terapeutiske potensial i en helt ny type hjertemedisin, Omecamtiv, som øker hjertets pumpekraft ved å aktiverer kryssbroene i hjertecellene.**

Akutt hjertesvikt etter myokardinfarkt har dårlig prognose. Vi har undersøkt det terapeutiske potensial i en helt ny type hjertemedisin, Omecamtiv, som øker hjertets pumpekraft ved å aktiverer kryssbroene i hjertecellene.

Bakgrunn: Omecamtiv (OM) er en nytt medikament som forlenger systolisk ejeksjonstid (SET) og øker ejeksjonsfraksjon (EF) gjennom myosin-ATPase aktivering. Vi antok at en potensielt gunstig energisk effekt ved avlastning av venstre hjertekammer, ble opphevet av en langvarig sammentrekning tid og økt myosin ATP-forbruk.

Metoder og resultater: Venstre ventrikkel iskjemi ble indusert ved repetitive venstre koronar okklusjon i syv griser (7 sunne hjerter også inkludert). I begge gruppene økte SET og EF etter OM. Hjertets effektivitet ble vurdert ved å relatere hjertets oksygenforbruk (MVO<sub>2</sub>) til hjertefunksjon som venstre ventrikkels trykk-volum arbeid. For å omgå potensielle neurohumoral reflekser, ble hjertes effektivitet også vurdert i isolerte musehjerter og myokardielle mitokondrier. OM svekket hjerte effektivitet ved en 31% og 23% økning i MVO<sub>2</sub> i et ubelastet hjerte hos friske og iskjemiske griser, respektivt. Også oksygen kostnaden for den kontraktile funksjon økte med 63% og 46% hos friske og iskjemiske griser, respektivt. Ingen effekt av OM ble observert på substrat forbrenning eller mitokondriell oksygenforbruk.

Konklusjon: Omecamtiv, i en klinisk relevant modell, førte til et betydelig oksygen svinn i hjertemuskel, knyttet til både den kontraktile og ikke-kontraktile funksjon. Denne effekten er kompatibel med en kontinuerlig aktivering og energiforbruk i myosin ATPase.

#### **Deltagere:**

Ole-Jakob How (Prosjektleder, UIT), Anders Benjamin Kildal (Doktorgradsstipendiat, UIT), Jens Petter Bakkehaug (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Leif R. Rønning (Doktorgradsstipendiat, UIT), Truls Myrmel (Prosjektdeltaker, UIT, UNN, UIO)



## The Renal Iohexol-clearance Survey Follow-Up Study (RENIS-FU): A longitudinal study of age-related loss of kidney function

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Bevilgningen fra Helse Nord bidro til å gjøre det mulig å gjennomføre datainnsamlingen i dette prosjektet. To Ph.D.-studenter og en postdoc-stipendiat skal benytte seg av dataene i prosjektet. Det er også samlet inn materiale til en biobank som vil gi grunnlag for flere delprosjekter i årene som kommer. Dette vil resultere i en betydelig forskningsproduksjon i årene som kommer. Analysen av dataene begynner i januar 2015, og det foreligger ingen publikasjoner ennå.

Aldersrelatert fall i nyrefunksjon er den viktigste risikofaktoren for nyresvikt hos eldre. Behandling av nyresvikt er svært kostnadskrevende. Denne studien bidrar til kunnskap som vil muliggjøre forebyggende tiltak.

### **Deltagere:**

Bjørn Odvar Eriksen (Prosjektleder, UNN, UIT)

## Modulating hepatic blood flow after major hepatectomy

Prosjektansvarlig: **Kim Erlend Mortensen** (kim.mortensen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Studien går ut på å undersøke hva som forårsaker leversvikt etter store reseksjoner hvor leverresten blir utsatt for en hyperperfusjon av blod fra tarm.**

Leverreseksjon er den eneste kurative behandling for leversvulster. Ved utvidet reseksjon øker risikoen for post-reseksjons leversvikt (PRS). PRS krever omfattende intensiv behandling og er en av hoved dødsårsakene etter leverreseksjon. PRS forårsakes sannsynligvis av for mye blodgjennomstrømming per enhet gjenværende lever. Dette induserer betennelse, metabolsk dysfunksjon og svekket regenerasjon og tilslutt leversvikt. Ved å utvikle strategier for å redusere hyperperfusjonen i leverresten kan man forhåpentligvis unngå dette. Ved å divergere noe av blodet vekk fra leveren ved portocaval shunting (PCS) reduseres hyperperfusjonen. Imidlertid er det å utføre PCS teknisk vanskelig og risikabelt. En ønsker derfor å utvikle alternative strategier for å redusere hepatisk blodgjennomstrømming.

Terlipressin senker portal blodføring til leveren, men virkningen på utvikling av PRS etter utvidet leverreseksjon er per i dag ikke dokumentert. Denne studien validerer en akutt grisemodell for PRS ved å karakterisere endringene over 12 timer i hepatisk-samt systemisk blodføring, lever metabolisme og gnuttrykk som følge av utvidet (80 %) leverreseksjon (gruppe 1, n = 10). Videre har vi undersøkt hvordan tilførselen av Terlipressin etter reseksjonen (gruppe 2, n = 10) eller anleggelse av PCS (gruppe 3, n = 10) kan reversere eller forhindre denne utviklingen. Vi har v/a våren 2014 gjennomført forsøkene ved kirurgisk forskningslab og er nå i gang med å analysere resultatene. Vi forventer publikasjon v/a 2015.

#### **Deltagere:**

Kim Erlend Mortensen (Prosjektleder, UIT, UNN), Elisabeth Jensen (Prosjektdeltaker), John Hammond (Prosjektdeltaker)

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

Prosjektansvarlig: **Johan N. Bruun** (johan.nikolai.bruun@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

## **Forekomst av HIV/Tuberkulose koinfeksjoner i Norge er ukjent og data på bruk av interferon-gamma release assays (IGRA) i diagnose og oppfølging av tuberkulose (TB) infeksjon hos HIV-positive i lav-endemiske land er begrenset. Dette er en multisenter cohort studie av HIV-positive i Norge som har ble screenet for TB og fulgt opp i 2 år.**

HIV epidemien er den viktigste hinder til kontroll over tuberkulose (TB) globalt. Verdens Helseorganisasjon (WHO) estimerer at en 1/3 del av HIV-positive er infisert med TB uten sykdomstegn – såkalt latent TB (LTBI). HIV-positive med LTBI har en årlig 10% risiko for å utvikle aktiv TB mot en 10% livstidsrisiko for immunfriske. Profylaktisk behandling av HIV-positive med LTBI kan redusere denne risikoen. WHOs strategier for å redusere HIV/TB- koinfeksjoner globalt inkluderer LTBI screening av HIV-positive, samt implementering av forebyggende behandling. TB-diagnostikk er dog en utfordring hos HIV-positive og forebyggende behandling er komplisert med fare for medikamentinteraksjoner og alvorlige bivirkninger.

Tuberkulin skin test (TST – mantoux) som har tradisjonelt blitt brukt for diagnostisering av LTBI har begrensinger i form av dårlig spesifisitet grunnet kryssreaktivitet med BCG vaksinen og lav sensitivitet hos immunsvekkede som HIV-positive. De fleste internasjonale retningslinjer anbefaler nye Interferon-gamma release assays (IGRA), istedenfor eller som tillegg til TST for LTBI screening. IGRAs i bruk per i dag er T-SPOT.TB (TSPOT) og QuantiFERON TB (QFT). Få studier har sett på bruk av disse tester for TB diagnostikk og oppfølging hos HIV-positive i lav-endemiske land.

Norge er et HIV og TB lav-endemisk land, men totalt 80-90% av aktiv TB sykdom påvises hos innvandrere fra TB og HIV-endemiske land. Det finnes per i dag ingen nasjonal statistikk på HIV/TB-koinfeksjoner i Norge. PhD stipendiaten utførte en spørreundersøkelse blant landets tuberkulosekoordinatorer som rapporterte at 2-7% av aktiv TB og 1-5% av LTBI-pasienter hadde kjent HIV-infeksjon, men så mange som 40-50% av TB-pasientene hadde ikke blitt testet for HIV i perioden 2005-2010.

Hovedmål for denne studie var å undersøke prevalensen av aktiv TB og LTBI hos HIV-positive i Norge og utforske diagnostiske metoder og biomarkører for sykdomsutvikling i denne lav-endemiske setting.

Totalt 298 HIV-positive ble inkludert fra 7 forskjellige sykehus i Norge, screenet for TB og fulgt opp klinisk og med repeterte QFT over en 2-års periode. Prevalensen av TB i kohorten var 2% for aktiv TB og 21% for LTBI. Prevalens av positiv QFT blant HIV-positive fra TB-endemiske land var signifikant høyere blant de som hadde nylig innvandret til Norge sammenliknet med de som hadde bodd flere år i Norge. Dette kan være indirekte bevis for minking av TB-spesifikke immunrespons etter flere år i et miljø med lav smitte. Ingen LTBI pasienter, verken behandlede (61%) eller ubehandlede LTBI (39%), utviklet aktiv TB i løpet av 2 års oppfølging. Det var ingen forskjell i variasjon i QFT resultater over tid mellom behandlede og ubehandlede LTBI pasienter men pasienter med positiv QFT nær cut-off verdien ble oftere negative på oppfølgingstestene. Det ble også tatt diverse cytokiner på en gruppe HIV-positive og negative personer med og uten TB. Chemokine IP-10 differensierte mellom aktiv TB og LTBI uansett HIV status og den falt under aktiv TB behandling. Konklusjoner: Forutsatt stabil og godt kontrollert HIV infeksjon kan LTBI observeres uten TB-profylaktisk behandling i en TB lav-endemisk setting. IP-10 i kombinasjon med IGRA kan forbedre TB diagnostisering hos HIV-positive.

Stipendiaten er nå i slutfasen av doktorgraden og regner med å disputere i 2015. To artikler ble publisert i 2014. Den tredje er et samarbeid mellom 2 stipendiater og ble publisert i Journal of Infection, januar 2015.

**Deltagere:**

Nadine Durema Pullar (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT)

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Pullar N D, Steinum H, Tonby K, Heggelund L, Leiva R A, Ofstad R, Bruun J N, Dyrhol-Riise A M  
Low prevalence of positive interferon-gamma tests in HIV-positive long-term immigrants in Norway.  
Int J Tuberc Lung Dis 2014 Feb;18(2):180-7.  
PMID: 24429310

Pullar Nadine, Steinum Harald, Bruun Johan, Dyrhol-Riise Anne  
HIV patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 year follow-up; a Norwegian prospective multicenter study.  
BMC Infect Dis 2014 Dec 17;14(1):667. Epub 2014 des 17  
PMID: 25515915

**1 forskningspublikasjon i 2014**

Wergeland I, Pullar N D, Assmus J, Ueland T, Tonby K, Feruglio S, Kvale D, Damås J K, Aukrust P, Mollnes T E, Dyrhol-Riise A M  
IP-10 differentiates between active and latent tuberculosis irrespective of HIV status and declines during therapy.  
J Infect (2015). PMID:25597826

## Risikofaktorer for utvikling av aortastenose i en generell befolkning.

### Tromsøstudien.

Prosjektansvarlig: **Henrik Schirmer** (henrik.schirmer@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Aortastenose er en forsnævring av aortaklaffen med forkalkning som øker med økende alder. Aortastenose er en hyppig årsak til hjerteoperasjon og en tilstand som uoperert har høy dødelighet. Vi vet lite om hvorfor forkalkningene kommer og hvor fort den utvikler seg til en klinisk belastning når forkalkningen først har startet.**

I sin doktorgradsstudie har Gy Eveborn deltatt i ekkokardiografisk undersøkelse i Tromsøundersøkelsen i 2001 og 2008. Den første undersøkelsen ble gjennomført 1994 hvor 3287 personer ble undersøkt med ekkokardiografi som kan påvise tilstedeværelse av aortastenose.

164 personer hadde aortastenose og forekomsten var 0.2% hos dem under 60 år gradvis økende til 10% hos dem over 80 år. Det var ingen tegn til økning i forekomst over denne 14 års perioden. Andel nye tilfeller med aortastenose pr år var 0,5%. Av dem med aortastenose ble 118 personer undersøkt 2 ganger. Her var progresjonstakten betydelig lavere hos dem som forble uten symptom i forhold til dem som ble vurdert for operasjon. Progresjonstakt kan derfor brukes som veileder for hyppighet av kontroller hos aortastenosepasienter uten symptomer.

At det ikke var forskjell i dødelighet mellom grader av aortastenose eller mellom de med eller uten aortastenose indikerer at den kliniske diagnostisering og oppfølging i Tromsø for denne pasientgruppen er bra.

Risikofaktorer hos dem som utviklet aortastenose i oppfølgingstiden var høy alder, høyt blodtrykk, røyking, og overvekt, her målt som livvidde. Røyking var den desidert viktigste og øket risikoen med 71%. Av faktorer som øket forverret aortastemosegraden over tid var gard av aortastemose ved start av oppfølging, vekt, lav blodprosent (anemi) og lavt HDL kolesterol. Dette styrker antagelsen om at aortastenose utvikles pga slitasje over tid.

Disse resultater er publisert i 2 artikler og en tredje er sendt inn om risiko for aortastenoseutvikling ved mildere grader av forkalkning.

Prosjektet forventes ferdigstilt i 2015 med innlevering av doktorgrad.

#### Deltagere:

Gry Eveborn (Doktorgradsstipendiat), Knut Rasmussen (Prosjektdeltaker)

#### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Eveborn Gry, Wisthus, Schirmer Henrik, Lunde Per, Heggelund Geir, Hansen John-Bjarne, Rasmussen Knut  
Assessment of risk factors for developing incident aortic stenosis: the Tromsø Study.  
Eur J Epidemiol 2014 Aug;29(8):567-75. Epub 2014 jul 15  
PMID: 25023627

## When the normal flora becomes hostile - Novel virulence factors in *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus epidermidis*

Prosjektansvarlig: **Elizabeth G.A. Fredheim** (Elizabeth.aarag@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Stafylokokk bakterien gir alvorlige infeksjoner. Hva er det som skjer i vårt møte med disse bakteriene som gjør at de går fra å være ufarlige hudbakterier til å lage farlig sykdom? Vi vil finne ut mer om dette og nye måter å bekjempe slike infeksjoner. En av våre fokus er å oppdage og undersøke nye virulensfaktorer hos koagulase-negative stafylokokker ("hvite stafylokokker"). Dette er en gruppe bakterier som er en del av normalfloraen på huden vår, men kan gi sykdom i spesielt immun suppresserte pasientgrupper slik som kreftpasienter og for tidlig fødte spedbarn. Vi har hovedfokus på faktorer som bidrar til at bakteriene greier å etablere seg i kroppen inkludert faktorer som påvirker immunforsvarets evne til å bekjempe infeksjon og evne til å feste seg til inneliggende medisinske instrumenter/humane celler. Slike faktorer kan brukes som mål for utvikling av ny antimikrobiell behandling.

Ved utenlandsopphold ved Universitair Medich Centrum, Utrecht (UMCU) (Nederland) våren 2014 lagde jeg et "phage display library". Et slikt bibliotek er basert på proteinkodende gener fra bakterien, her *S. haemolyticus*. Genene uttrykkes på overflaten av bakteriofager (virus som infiserer bakterier) og kan brukes til å screene for interaksjoner med humane vertsproteiner. Under oppholdet screenet jeg for en rekke mulige interaksjonspartnere for *S. haemolyticus* proteiner, hovedsakelig mot komplekse proteinblandinger sånn som innhold fra granulene til leukocytter og hele leukocytter, men også humane matrixproteiner som fibrinogen. Jeg greide ikke å påvise interaksjoner ved denne metoden, men skal bruke verktøyet videre for å screene mot andre proteiner.

For å komplementere denne metoden brukte jeg også en annen veletablert metode ved UMCU, et "antibody competition assay". I dette assayet kan man screene for potensiell inhibering av opp til 63 forskjellige reseptorer involvert i aktivering av leukocytter som har en viktig rolle i immunrespons. I løpet av oppholdet lærte jeg å beherske teknikken samt undersøke vekstmedium supernatant fra *S. haemolyticus* for tilstedeværelse av inhiberende aktivitet på de reseptorene inkludert i assayet. Slik supernatant vil inneholde proteiner som bakterien skiller ut som en del av sitt forsvar mot det humane immunforsvaret. Vi fant flere inhiberende aktiviteter som jeg, i samarbeid med gruppen ved UMCU, undersøker videre.

I løpet av stipend-perioden oppnådde jeg å lære nye teknikker som kan brukes på flere forskjellige bakterier, etablere god kontakt med gruppen ved UMCU, og fikk resultater som kan gi grunnlag for videre prosjekt og samarbeid. Vårt mål er at videre arbeid skal føre til et innovasjonsprosjekt.

Som potensielt innovasjonsprosjekt er det mulig at prosjektet vil, på sikt, påvirke behandling av infeksjoner.

### Deltagere:

Claus Klingenberg (Prosjektleder, UIT, UNN), Trond Flægstad (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT), Jorunn Pauline Cavanagh (Postdoktorstipendiat, UIT), Jos van Strijp (Prosjektdeltaker)

## Molecular mechanisms of PAX6 survival impact in soft tissue sarcomas and other solid tumors.

Prosjektansvarlig: **Yury Kiselev** (yury.kiselev@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

This research fund allocation was received in order to acquire knowledge/skills and exploit laboratory facilities abroad, in order to obtain molecular and biological support data for our clinical findings about the prognostic role of PAX6 in non-small cell lung cancer and soft tissue sarcomas. Transcription factor PAX6 has a decisive role in the development of the CNS, eye, pancreas and olfactory epithelium, and the pattern of PAX6 normal expression is restricted to those tissues. PAX6 is detected in various cancer cell lines, but very little is known about its expression in tumors, possible cancer-relevant functions and prognostic value. PAX6 is generally believed to be a tumor suppressor, based mainly on studies in glioblastoma. PAX6 has been detected in tumors of eye and pancreas, but the prognostic significance remains unclear. Soft tissue sarcomas (STS) are a relatively uncommon but deadly group of tumors with poor prognosis and few treatment options. We had previously detected PAX6 in STS - the first tumor group with no developmental links to the normal sites of PAX6 expression. PAX6 appeared to confer a universal negative prognostic impact on DSS, irrespectively of clinical and pathological subgroups analyzed. PAX6 expression correlated with TGF-beta, and reciprocal upregulation may explain their synergistic negative effect on DSS. In non small cell lung cancer we have shown positive prognostic impact of PAX6 in the subgroup of node positive patients. The financing from Helse Nord allowed postdoc fellow Yury Kiselev to gain experience in various methods and their results' interpretations, including: establishment of stable knockdowns of putative oncogenes in human and mammalian cancer cell lines with the use of lentiviridae, maintenance and RNAi interference in human soft tissue sarcoma cell lines, cell migration analysis with the use of silicon microinserts, proliferation analysis with the use of MTT method, apoptosis analysis with the use of Caspase Glo 3/7 method, work with mRNA expression databases, analysis of gene expression profiles, immunohistochemical staining of rhabdomyosarcoma samples for PAX6.

This competence was used to finalise the manuscript on the role of PAX6 in non small cell lung cancer, which was submitted to the Journal of Thoracic Oncology in 2015 (under revision as of February 2015).

In regards to soft tissue sarcomas, we received data indicating that PAX6 upregulates proliferation of several sarcoma cell lines, inhibits apoptosis (activation of caspase 3/7) and stimulates cell

migration in the wound healing assay. However, for most of the analyses there was no statistical significance, possibly due to high variability of RNAi transfection efficiency. Another challenge was the heterogeneity of the STS tumor group, and it was not possible to cover all the range of subgroups of STS in our TMA data set with corresponding cell lines, as the latter are very rare. Hence, in order to obtain publishable data, a TMA consisting of exclusively rhabdomyosarcoma samples was stained for PAX6, and is going to be analysed in order to see whether PAX6 has a significant prognostic effect in this subgroup. For this subgroup we have 4 cell lines with endogenous expression of PAX6, which can be used to concentrate our efforts in order to avoid heterogeneity as the possible reason for inconclusive results. The projected results of this follow-up cell experiments are expected by summer 2015.

The methods and results obtained during this international research stay financed by Helse Nord scholarship helped to collect further evidence supporting the role of PAX6 as a prognostic marker in soft tissue sarcomas and non small cell lung cancer. Introduction of PAX6 testing into clinical practice may help to stratify patients into high and low risk groups, and potentially aid in selection of the most beneficial targeted therapies for patients depending on their tumor PAX6 status.

### **Deltagere:**

Yury Kiselev (Postdoktorstipendiat, UIT)

## Novel signature miRNAs for upcoming breast cancer - identification of molecular targets and pathways

Prosjektansvarlig: **Lill-Tove Busund** (lill.tove.busund@unn.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**MiRs are short RNAs involved in the regulation of gene expression. Several different miRs have been studied extensively over the last years, due to the fact that many miRs are differentially expressed in cancer cells compared to normal cells. We have identified a miR that has a potent effect on the cancer cells ability for growth and spreading.**

Functional studies have shown a specific miR is very important for the ability of breast cancer cells to proliferate (grow) and migrate (spread). Several different commercially available breast cancer cell lines have been studied so far, and most of them show sensitivity to the miR. It seems as if the miR also induces apoptosis (programmed cell death). The underlying mechanisms for this is unclear at this point, but we are looking in to several different possibilities, and several new experiments are currently being designed. In the pipeline are extensive proteomic-analysis and gene expression microarray. The results from these to will likely contribute to a greater understanding of the underlying mechanisms governing the differentiation in cell proliferation, cell migration and apoptosis. It is also possible to look at functional studies together with clinical data. If our newly discovered miR can predict patient outcome, it will be very interesting. The first manuscript for this PhD-project is expected to be finished this spring.

This PhD-project was started a little under a year ago. A requirement in the PhD-program is that a total of 30 study points must be acquired during the PhD-period. In this project, the PhD-candidate has completed all mandatory courses, and has acquired the necessary study point required for the PhD-degree. Hence, the remaining two years will be dedicated to laboratory work, the production of manuscripts, and thesis writing. It is very likely that the PhD-degree will be obtained within the time schedule of three years.

### **Deltagere:**

Charles Johannessen (Doktorgradsstipendiat)



# Oxidative stress and inflammation as risk factors for chronic kidney disease in old age - The Renal Iohexol-clearance Survey Follow-Up Study (RENIS-FU)

Prosjektansvarlig: **Toralf Melsom** (toralf.melsom@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Kronisk nyresykdom (KN) rammer over en tredjedel av eldre personer og gir økt risiko for dialysekrevene nyresvikt, hjertekarsykdom og død. Nyrefunksjonen faller med alderen, men det er uvisst hvorfor noen har et raskere fall enn andre. Vi vet at diabetes, høyt blodtrykk og fedme spiller en rolle i utviklingen av kronisk nyresvikt, men at dette ikke kan forklare alle tilfeller.**

Oksidativt stress (OS) er en ubalanse mellom reaktive oksygen radikaler og antioksidanter som gir skade på lipider, proteiner og arvestoff (DNA/RNA) i kroppen. OS kan spille en rolle i utviklingen av flere degenerative og kroniske sykdommer som blant annet kreft, åreforkalking, aldring, demens og nyresvikt. Tidligere studier har vist at økt mengde OS kan predikere utvikling av diabetes nefropati hos diabetikere. Det finnes imidlertid ingen gode studier av sammenhengen mellom OS og aldersrelatert fall i nyrefunksjon i en normalbefolkning.

Inflamasjon er nært knyttet OS og er også forbundet med kroniske sykdommer som hjerte-karsykdom og nyresykdom. Tidligere forskning har antydnet en sammenheng mellom inflammasjonsmarkører og fallende nyrefunksjon hos individer med og uten nyresvikt. Mangler ved disse studiene er derimot bruk av estimert glomerular filtrasjonsrate som kan gi unøyaktig mål på nyrefunksjonen.

Målsetning: Vi vil undersøke om nivået av OS og inflammasjon vil gi raskere fall i nyrefunksjonen målt med eksakte metoder.

Metode: RENIS-FU (the Renal Iohexol-clearance Survey - Follow Up) er en oppfølgerstudie av RENIS-T6 som ble gjennomført i 2007-09 som ledd i den sjette Tromsø-undersøkelsen. Et representativt utvalg på 1627 personer i alderen 50-62 år ble undersøkt med nøyaktig måling av nyrefunksjonen. RENIS-FU er blitt gjennomført på forskningsposten, UNN, med ny måling av nyrefunksjonen med iohexol-clearance. Over 1300 av av de opprinnelige 1627 (83 %) har deltatt og undersøkelsene ble gjennomført fra september 2013 til januar 2015.

Som markører på OS vil vi måle isoprostaner og 8-oxodG/ 8-hydroxy-guanosine. Isoprostaner er stabile endemetabolitter etter peroksidering av lipider i cellevegger. 8-oxodG/8-hydroxy-guanosine er endemetabolitter etter peroksidering av DNA/RNA. Disse vil bli målt i urinprøver fra RENIS-T6 med

massespektrometri (HPLC-MS-MS). Stipendiat Jørgen Schei har sammen med Ole-Martin Fuskevåg utviklet en metode for analyse av DNA/RNA markører og analysearbeidet er forventet ferdig i mai 2015. Analysemetode av isoprostaner er under utvikling.

Tumor nekrose faktor- alfa (TNF $\alpha$ ) er et signalmolekyl (cytokin) som blir produsert av hvite blodceller og fører til økt inflammasjon. TNF $\alpha$  har kort halveringstid og gir derfor et upresist bilde av inflammasjonsaktivitet. Måling av TNF $\alpha$ -reseptorer i serum reflekterer mer stabil TNF $\alpha$  aktivitet og dermed et mer presist mål på inflammasjon.

TNF $\alpha$ -reseptor 2 blir nå analysert med ELISA på Metabolsk forskningslab av serum-prøver fra RENIS-T6. Analysen er ferdigstilt om få uker.

Statistiske analyser av inflammasjonsmarkører og nyrefunksjon vil gjøres ved ferdigstilling av datamaterialet fra studien i løpet av januar 2015. Analyse av isoprostaner vil forhåpentligvis være ferdig i løpet av sommeren 2015. Det er planlagt å skrive to artikler, en om inflammasjon og en om OS.

Stipendiat cand.med Jørgen Schei

Dr. Schei veiledes av overlege dr.med Toralf Melsom ved nyreseksjonen UNN

Overlege dr.med Marit Solbu og professor Bjørn Odvar Eriksen er biveiledere.

#### Deltagere:

Toralf Melsom (Prosjektleder, UIT, UNN), Bjørn Odvar Eriksen (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT), Jørgen Schei (Doktorgradsstipendiat), Marit Dahl Solbu (Prosjektdeltaker, UNN)

## LncRNA og kjemoresistens i aggressive neuroblastomer

Prosjektansvarlig: **Christer Einvik** (christer.einvik@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Prosjektet har som hovedformål å undersøke funksjon til lange ikke-kodende RNA molekyler (lncRNA) i kjemoresistensutvikling i aggressive neuroblastomer. For å identifisere kandidat lncRNA'er er det blitt utført en RNA dybdesequensering av isogene cellelinjepar som er isolert fra samme pasient før og etter behandling. Karakterisering av lncRNA pågår.**

For å bedre forstå virkningsmekanismer bak resistente neuroblastom tumorer ble 12 isogene cellelinjer (6 par isolert fra samme pasienter før og etter behandling) dyrket frem i vårt laboratorium. Total RNA ble ekstrahert hos oss i mai, og videre anrikning for poly-A RNA (dvs alle mRNA og long non-coding RNA - lncRNA - med polyA hale) ble deretter gjort hos en sekvenseringsleverandør i Belgia. Etter kvalitetssjekk av RNA ble det gjort klart et 49-basepar, paired-end sekvenseringsbibliotek på en Illumina HiSeq 2000 maskin. Sekvenseringsdata ble levert til oss i oktober. FastQ format av data ble generert (format som kombinerer alle de korte sekvensene (såkalte reads) med en tilhørende verdi som angir kvaliteten til hver base som er sekvensert). Kvalitetssjekk ble utført med FASTQC Quality Control Tool v0.11.2. Etter denne gjennomgangen var det klart at omlag hver sekvensering (med 4 prøver sekvensert i hver lane) hadde generert ca 22 millioner reads med en størrelse på 49 basepar. Alignment ble utført med STAR v 2.4.0.h (Dobin et al., 2013) opp mot et humant referanse genom (ENSEMBL v78). De posisjonerte readsene er deretter behandlet med flere bioinformatiske programmer som inngår i pakken Cufflinks v 2.2.1. Etter denne behandlingen foreligger et lesbart excel ark som er tilgjengelig for våre ansatte. Disse regnearkene inneholder navnene og et ekspresjonsnivå til enhvert transkript med polyA hale, herunder store ikke-kodende (lncRNA) og kodende transkripter (mRNA). Validering av ekspresjonsnivåene fra sekvenseringen og de bioinformatiske trinnene ble deretter utført ved hjelp av qPCR. For å videre finne gener som skiller seg ut, ble det gjort et differensielt gen uttrykk på de store ikke-kodende RNAene. Fra denne analysene er det plukket ut et lite utvalg for å jobbe videre med. For å finne ut deres funksjon er det gjort knockdown studier ved bruk av GapmeR'er som degraderer RNA-mål-transkriptene. Knock-down av to lncRNA har vist seg å gi merkbar senkning i viabilitet målt med Alamar Blue. lncRNAenes evne til å påvirke migrasjon er undersøkt med scratch-assay. Dette er en faktor som er kjent å ha innvirkning på hyppigheten og forekomsten av metastaser. I tillegg er det utført soft-agar colony formation assay for å vurdere hvorvidt lncRNAene påvirker cellenes funksjon til å danne

kolonier uten kontakt med et fast underlag. Dette er et mål på lncRNAenes evne til å påvirke tumorigenesiteten av neuroblastom cellelinjene. Initielle studier belyser at lncRNAene har en innvirkning på både cellens evne til å være tumorigene samt deres kapasitet til å migrere og danne metastaser.

Utenom forskningen har stipendiaten avviklet en tre måneders farskapspermisjon i løpet av året 2014. Stipendiaten vil derfor levere avhandlingen tilsvarende like mange dager som permisjonen (3 måneder).

Stipendiatens studieprogresjon: innmeldt i UiT's forskerskole for Molekylær og klinisk kreftforskning (MCCR). Gjennom MCCR doktorgradsemner har stipendiaten fullført begge modulene av Molecular and Clinical Aspects of Cancer (I og II). Henholdsvis BIO-8302 (10 studiepoeng) og BIO-8303 (10 studiepoeng). I tillegg er det også gjennomført et oralt fremlegg og en poster presentasjon på et internasjonalt neuroblastom og CNS tumor møte (NBCNS, Stockholm) regissert av den svenske Barncancerfonden. Fremleggene er vektet som 1 studiepoeng.

### Deltagere:

Christer Einvik (Prosjektleder, UiT, UNN), Trond Flægstad (Forskningsgruppeleder, UNN, UiT), Peter Utnes (Doktorgradsstipendiat)

# Adaption mechanisms and novel virulence factors in *Staphylococcus haemolyticus*

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Antibiotikabehandling er livreddende for syke nyfødte med alvorlige infeksjoner. Imidlertid kan overforbruk av antibiotika til nyfødte ha alvorlige bivirkninger og det kan medføre til økt antibiotikaresistens. Antibiotikabehandling vil også påvirke den ustabile tarmfloraen til for tidlige fødte barn, med potensielt uheldige helseeffekter**

I dette dette PhD-prosjektet undersøkes forskjellige aspekter rundt antimikrobiell behandling, bivirkninger hos nyfødte og utvikling av tarmmikrobiomet. Følgende tre delstudier er igangsatt:

1. En studie der vi skal samle inn avføringsprøver fra for tidlig fødte barn ved 7 sykehus i Norge. Vi inkluderer barn som får behandling med probiotika (melkesyrebakterier) og en gruppe som ikke får probiotika. Vi vil se på utviklingen av tarmmikrobiomet (sammensetning av alle bakteriene i tarmen) og skal bruke moderne teknikker for våre analyser. Videre vil vi undersøke effekten av forskjellige typer antibiotika på utviklingen av tarmmikrobiomet. Denne studien vil gi oss viktig kunnskap om hvordan probiotika påvirker tarmfloraen og hvilke mekanismer som gjør at probiotika kan beskytte for tidlige fødte barn mot alvorlig tarmbetennelse.

2. Vi arbeider med en systematisk oversikt om bivirkninger av antibiotika hos nyfødte barn. Vi vil se på hva som er publisert om dødelighet, utvikling av tarmkomplikasjoner (nekrotiserende enterocolitt-NEC), antibiotikaresistens og påvirkning av tarmmikrobiomet. Denne systematiske oversikten vil gi oss oppdatert og viktig kunnskap om bivirkninger av antibiotika, og vil være viktig når man planlegger behandlingsprotokoller mtp også å begrense unødig bruk av antibiotika. Studien planlegges sendt inn for publikasjon i 2015.

3. Vi har i mange år samarbeidet med et innovativt legemiddelfirma i Tromsø som heter Lytix. Lytix produserer antimikrobielle peptider som kan være effektive ved infeksjoner med antibiotikaresistente bakterier. Man vet imidlertid lite om bivirkninger av disse. Vi har tidligere gjort en dyrestudie der vi benyttet disse peptidene på mus med infeksjon i bukhulen. Fra disse dyrestudiene har vi også data på immunologiske effekter av peptidene. Vi har nå gått videre og analysert effekten av peptidene i en human blodmodell. Data fra dyrestudien og

blodmodellstudien vil gi oss verdifull innsikt i hvilken påvirkning disse antimikrobielle peptidene har på vertens immunforsvar.

PhD studenten i dette prosjektet start i april 2014, og det er ennå ikke publisert data fra dette prosjektet.

## Deltagere:

Claus Klingenberg (Prosjektleder, UIT, UNN), Erik Hjerde (Prosjektleder, UIT), Eirin Esaiassen (Doktorgradsstipendiat, UNN), Elizabeth G. Aarag Fredheim (Prosjektdeltaker, UIT), Jon Fjalstad (Prosjektdeltaker), Jorunn Pauline Cavanagh (Prosjektdeltaker, UIT)

## Bad bugs demand new drugs

Prosjektansvarlig: **Kristin Hegstad** (Kristin.Hegstad@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Possible new virulence genes involved in immune evasion are significantly more prevalent in invasive *Enterococcus faecium***

World Health Organization currently consider antimicrobial resistance as one of the three greatest threats to human health for the next decades. Effective treatment is a major clinical challenge, especially with the emergence and spread of multidrug resistant (MDR) High Risk Clones (HiRiCs) combined with increasing numbers of immune-compromised patients. Systemic infection can readily trigger inflammatory responses that lead to septic shock with a fatal outcome. Thus inflammation and infection control is an important mean to reduce human morbidity and mortality. We aim to identify microbial molecules that can be developed into tools for targeted intervention against undesired inflammation and infection.

We have chosen to look at the Gram positive bacteria enterococci, streptococci and staphylococci because they are among the most prevalent colonizing bacteria and at the same time potential pathogens probing for host weakness. In Norway, staphylococci, streptococci and enterococci are among the four most prevalent bacteria in blood culture isolates. Enterococci, *Enterococcus faecium* in particular, have since the introduction of antimicrobial agents undergone a transition from harmless gut commensals to leading causes of MDR hospital infections. Recent European surveys have documented a pronounced increase in bacteraemia caused by MDR *E. faecium* represented by hospital adapted clonal lineages; HiRiCs. The transition of commensals to pathogenic HiRiCs is associated with acquisition of genes that contribute to destabilisation of the microbe-host relationship such as TIR-proteins.

Based on the recent discovery of a novel TIR-domain containing protein in *Staphylococcus aureus* that contributes to immune evasive properties in this species we have used a bioinformatics approach to predict homologous gene products in other Gram-positive pathogens. In *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* several variants of putative TIR-domain encoding genes were identified which show large sequence conservation among different strains also at nucleotide level. Moreover, these hypothetical genes are found in genomic regions encoding typical features of MGE. We have done an extensive bioinformatic study of TIR-domain proteins in enterococcal genomes. Two of the selected TIR-domain encoding genes are located together with an integrase and an excisase gene in a 6-kb locus found in several *E. faecium* genomes. The prevalence of 3

selected enterococcal TIR-domain encoding genes and the previously identified staphylococcal tirS gene has been investigated by high throughput PCR screening in our large collections of well characterized invasive and non-hospital related bacterial isolates. Our data show that the 3 selected TIR-domain encoding genes are significantly more prevalent in invasive than in other clinical *E. faecium* isolates and in non-hospital related *E. faecium*.

The project has been postponed to start in April 2015 when our PhD student arrive.

#### **Deltagere:**

Kristin Hegstad (Prosjektleder, UIT, UNN), Theresa Wagner (Doktorgradsstipendiat), Mona Johannessen (Prosjektdeltaker, UIT), Torunn Pedersen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## Proton beam therapy in treatment of breast cancer

Prosjektansvarlig: **Rune Sundset** (rune.sundset@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**The present project is focusing on the most common cancer form among females, breast cancer, where RT is an important treatment modality. Proton therapy has a considerable potential to improve outcome for breast cancer, but this requires careful investigations to deliver optimal proton therapy to appropriately selected patients.**

I started my project in March 2014. I moved to Bergen and established myself at Haukeland Universitets Sykehus (HUS) since the project was tightly connected to the group in Bergen. The group in Bergen has since several years back been involved in development of particle therapy in Norway and has the highest national competence regarding this area. Hence it was evaluated most beneficial for my project to work from Bergen in order to access the existing competence here.

Since March 2014 I have learned to work with the treatment planning research work station (Tbox) available at HUS, with proton dose planning using the latest system delivered by Varian. I have learned treatment planning with different proton modalities (scattering/scanning) in Tbox. We decided to use a scanning modality, Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT), for dose planning of my project. Since this technique is relative new and have shown some advantages in patient treatment.

I had already agreed with radiation therapy department in Tromsø to use data from breast cancer patients treated in Tromsø in Deep Inspiration Breath Hold (DIBH). I had previously in my clinical work in Tromsø implemented DIBH technique for treatment of left-sided breast cancer patients. 20 patients were scanned in CT in free breathing (FB) and in DIBH. These patients were sent to me from Tromsø (in anonymized form) and then entered them into the Tbox.

These patients were treatment planned with IMPT in Tbox. I tried to find an optimal field set-up which could be most beneficial regarding target (breast) coverage and dose to organ at risk (OAR); meaning the coverage to target volume to be kept as close to prescribed dose as possible while keeping the radiation dose to OAR as low as possible. Result of this study has been accepted for presentation at the main European RT conference (Estro) in april 2015.

During 2014 I have attended the Estro meeting in Wien, PTCOG 2014 and a seminar in Uppsala. I also have participated in a Monte Carlo course in Oxford. I have visited Aarhus and established collaboration with the radiation oncology department at Aarhus

universitetshospital. The 20 patients from Tromsø have now been delineated with new Estro guidelines for breast contouring in Aarhus in order to evaluate usage of IMPT for more clinical complicated cases.

Since the knowledge within proton therapy and proton treatment planning is limited in Norway, I have also visited University of Florida Proton Therapy Institute (UFPTI) and Massachusetts General Hospital (MGH) in order to gather more information and evaluate the created proton dose plans. These visits have been very useful and have had a major part in further developing and optimizing my research.

My project study during 2014 has shown the benefits of IMPT in treatment of breast cancer. I have come to conclusion that DIBH is not necessarily the optimum technique in treatment of breast cancer with proton therapy.

In 2015 I have planned to attend even more courses related to my project and participate in more conferences by submitting my work so far. At least three of these courses will be attended in Tromsø. My supervisor in Tromsø and I will organized a seminar in Tromsø in order to share the knowledge achieved so far in proton treatment planning. I will develop my project further and start a new study in 4DCT in order to study the effect of breathing motion and robustness of IMPT plans.

### Deltagere:

Ludvig Paul Muren (Prosjektleder), Mana Rasi (Doktorgradsstipendiat)

## Tverrfaglig, gruppebasert behandling av pasienter med kroniske smerter

Prosjektansvarlig: **Gunnvald Kvarstein** (gkvarste@online.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Viktige deler av planleggingen er gjennomført. Et datahøstingssystem er utviklet, godkjent og innkjøpt. Intervensjonen er videreutviklet til Acceptance Commitment Therapy og prøves nå ut i pasientgruppene. PhD kandidaten er i gang med å kartlegge hvilke pasienter som prioriteres til behandling. Resultatene fra to forskningsprosjekter er publisert.**

Lena Danielsson ble 01.09.14 ansatt i en 50% PhD stilling ved Smerteavdelingen (OPIN klinikken ved UNN). Hun er cand. med. og ble i høst påmeldt PhD programmet ved UIT (se vedlagte kontrakt) og vil i 2015 delta i kursprogrammet som arrangeres for PhD kandidater.

Sentrale oppgaver i rapporteringsperioden:

1. Forskningsgruppen har i samarbeid med representanter fra de andre involverte universitetsklinikkene arbeidet aktivt med utvikling av et avansert elektronisk datahøstingssystem opp mot leverandøren CheckWare. Datahøstingssystemet gjør det mulig for pasientene å besvare spørreskjemaene hjemmefra. Dataene vil på en sikker måte (nivå 4) bli overført via helsenett til en av UNNs servere. ROS analyser er foretatt, og systemet er godkjent av personvernombudet ved UNN. Innkjøpskontrakt ble underskrevet i desember. Det har vist seg at midlene fra HN kun dekker deler av omkostningene. Ny søknad i 2014 til Helse Nord om ekstra midler ble dessverre avslått, men vi har så langt fått noe støtte fra Fag og forsknings-senteret ved UNN. Vi regner med at programmet vil være operativt i februar/mars 2015.

2. PhD kandidaten har deltatt aktivt i en revisjon av spørreskjema-pakken slik at den tilpasses multisenterstudien sammen med de tre andre Smerteavdelingene ved universitetssykehusene i Norge.

3. Den gruppebaserte intervensjonen har gjennomgått en revisjon og vil bygge på Acceptance Commitment Therapy (ACT) dvs. en nyere form for kognitiv atferdsterapi. PhD kandidaten har sammen med veilederne Bergvik og Kvarstein deltatt i dette arbeidet i tett samarbeid med de involverte terapeutene ved Smerteavdelingen. Spesialpsykolog med (Heidi Trydal) fra NKSL (Nasjonal kompetansetjeneste for sammensatte symptomlidelser ved St. Olavs hospital og NTNU) har vært innleid til kursing og veiledning av terapeutene

som skal gjennomføre intervensjonen. Intervensjonen piloteres nå for pasientgrupper i avdelingen.

4. PhD kandidaten har i januar 2015 sammen med veilederne presentert resultater fra prosjekt («Mental distress is frequent but not directly related to pain intensity in patients with chronic pain» og «Oppfølging av pasienter med kronisk smerte – 10 år senere»). Undersøkelsene ble påbegynt før hun tiltrådte PhD stillingen. De er knyttet til pasienter behandlet ved Smerteavdelingen og danner et viktig utgangspunkt for den planlagte forskningsstudien.

5. Med bruk av et selvrapporterings skjema er PhD kandidaten i gang med å kartlegge hvilke pasienter som selekteres og prioriteres til behandling. Funnene vil inngå i forskningsprosjektet.

Arbeidet gjennom høsten 2014 har vært ressurskrevende for PhD kandidaten som er ansatt i en 50% forskerstilling. Vi er imidlertid kommet langt i prosessen og regner med at vi i løpet av vinteren 2015 kan være klar for inklusjon av pasienter i den randomiserte studien.

### Deltagere:

Gunnvald Kvarstein (Prosjektleder, UIT, OUS), Lena Danielsson (Doktorgradsstipendiat, UNN), Audun Stubhaug (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Petter Chr. Borchgrevink (Prosjektdeltaker, NTNU, STOLAV), Svein Bergvik (Prosjektdeltaker, UIT)

# The influence of birth weight and obesity on fractures and peak bone mass in Norwegian boys and girls between 16-19 years of age. The Tromsø Study: Fit Futures

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Risikoen for brudd i Norge er høy blant voksne. Grunnlaget for skjeletthelse bygges gjennom barndom og oppvekst inntil optimal beintetthet nås i 20 års alder. I dette prosjektet studerer vi sammenhengen mellom fødselsvekt, brudd i barneår og beintetthet i ungdomsalder, og undersøker om disse forholdene blir modifisert av fysisk aktivitet.**

Norge har høy forekomst av osteoporotiske brudd i den eldre befolkningen. De osteoporotiske bruddene medfører store belastninger for den enkelte og medfører store kostnader for samfunnet. de alvorligste bruddene er assosiert med funksjonsvik og øket dødelighet. Grunnlaget for god skjeletthelse bygges gjennom barndom og oppvekst inntil optimal beintetthet nås i 20 års alder. Det er holdepunkter for at den maksimale beinmassen et individ bygger, kan påvirkes gjennom en rekke livsstilsfaktorer. Våre egne og andre studier viser at fysisk aktivitet gjennom vekst har stor betydning i positiv retning. Vekt er også en viktig faktor som påvirker både beinmasse og bruddrisiko, og generelt er det vist at beinmasse øker med økende vekt, men flere studier antyder likevel at overvekt ikke er gunstig, verken for beinmasse eller bruddrisiko. Gjennom dette prosjektet ønsker vi å se på sammenhengen mellom fødselsvekt, brudd i barneår og beintetthet i ungdomsalder. Beintetthetsmålene er samlet inn under Fit Futures 1 og 2 som er en utvidelse av Tromsøundersøkelsen. I 2010-2011 ble alle første-års videregåendelever fra Tromsø og Balsfjord invitert til å delta i denne populasjonsbaserte helseundersøkelsen, med oppfølging i 2012-2013. Beintetthetsmålinger er utført i begge undersøkelser og disse er nå koblet til data fra Norsk fødselsregister. Det er også søkt om å gjøre registreringer av brudd ved Universitetssykehuset i Nord-Norge. Første publikasjon er under utarbeidelse. Denne fokuserer på effekten av fysisk aktivitet på beinmassen og undersøker spesifikt hvor stor betydning dosering har. I studie nummer 2 vil forholdet mellom fødselsvekt og beinmasse bli studert, og hvorvidt dette forholdet modifiserer av fysisk aktivitet. Den tredje publikasjonen vil skifte fokus fra beinmasse til reell bruddrisiko i barneår.

## Deltagere:

Tore Christoffersen (Doktorgradsstipendiat)

## What are the molecular consequences of BRCA1 and BRCA2 variants of unknown clinical significance in a Norwegian breast cancer population?

Prosjektansvarlig: **Marijke Van Ghelue** (marijke.van.ghelue@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **The clinical significance of several mutations BRCA1 and BRCA2 is still unknown. We investigated the consequence of 35 such mutations on the transcriptional level. Three of the variants (BRCA1 c.213-5T>A, BRCA1 c.5434C>G and BRCA2 c.68-7T>A) were shown to give an abnormal transcript**

Germline mutations in breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) and breast cancer susceptibility gene 2 (BRCA2) are passed through generations, and contribute to increased cancer risk in these families. In Norway families with increased inherited breast and/or ovarian cancer are referred to the medical genetics department. During a genetic counseling the family history is registered and a family has the possibility to a genetic investigation if certain criteria are met. A molecular investigation for mutations in BRCA1 and BRCA2 can be initiated if: (1) Two close relatives had breast or prostate cancer, diagnosed before the age of 55; (2) Three close relatives had breast cancer, regardless of age; (3) Both breast and ovarian cancer exist in the family, regardless of age; (4) Breast cancer was present before the age of 40; (5) Ovarian cancer was present before the age of 65; (6) Male breast cancer was identified.

Both genes, BRCA1 and BRCA2 are responsible for 40 % of hereditary/familial breast and ovarian cancer cases. Currently, over 3000 mutations have been identified in both these genes worldwide. However, many of these variants are still causing a problem because their involvement in the development of cancer is still uncertain. These mutations are categorized as variants of unknown clinical significance (VUS) and include synonymous, missense, potential splice mutations and in-frame deletions.

Prophylactic surgery removing both breasts (bilateral prophylactic mastectomy) can reduce the risk of breast cancer in women who have a deleterious (disease-causing) mutation in the BRCA1 gene or the BRCA2 gene. Prophylactic surgery to remove the ovaries and fallopian tubes (called bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy) in premenopausal women can equally reduce the risks of breast cancer and ovarian cancer in women at very high risk of these diseases. Accordingly, variants of unknown clinical significance pose a considerable challenge for genetic counseling and for the patients.

In the current study we received 35 blood samples from 20 individuals with VUS's in BRCA1 and 15

individuals with VUS's in BRCA2. These sequence variants were identified sequencing the BRCA1 and BRCA2 gene from DNA isolated from peripheral lymphocytes. Patients were informed of these findings during genetic counseling and were invited to give another blood sample for additional tests. All samples were collected with an extended diagnostically purpose. The new blood samples were collected in either Tempus or Pax tubes which are specifically made to conserve RNA. Consequently it was possible to study if the earlier identified VUS was disturbing the normal RNA synthesis in these patients.

Thirty five samples were investigated for the presence of both alleles (both the normal and the VUS) in the lymphocytes. All variants were shown to be expressed, however three of the variants (BRCA1 c.213-5T>A, BRCA1 c.5434C>G and BRCA2 c.68-7T>A) were shown to give an abnormal transcript. As a consequence of this study these three variants can be recategorized from being variants of unknown clinical significance to disease associated variants. In addition to the RNA related studies we initiated some in vitro functional studies in which we want to evaluate the significance of the identified VUS' on the function of the BRCA1 and BRCA2 proteins.

#### **Deltagere:**

Marijke Van Ghelue (Prosjektleder, UIT, UNN)



## Maternelle HLA klasse I antistoff hos mor og blodplatemangel hos foster og nyfødt

Prosjektansvarlig: **Heidi Tiller** (heidi.tiller@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**I forbindelse med graviditet kan mor danne såkalte vevstypet antistoffer (anti-HLA klasse 1 antistoff). Slike antistoffer kan påvises hos omtrent 1/3 av alle som har vært gravide og de regnes i hovedsak som et normalfunn. Dette prosjektet studerer om det kan være sammenhenger mellom anti-HLA klasse 1 antistoffer hos mor og sykdom hos foster/nyfødt.**

Ettersom foster/ barn arver halvparten av sitt genom fra far, og far har ulike gener enn mor, er det egentlig både fantastisk og vanskelig å forstå hvordan mor "aksepterer" fosteret i 9 måneder. Fosterets paternelle gener vil gi opphav til overflateproteiner, såkalte antigener, som vil være fremmede for mors immunsystem. Vi vet at mor registrerer disse fremmede antigenene i graviditet. Et tegn på at mor har reagert på fremmed vev i svangerskapet er at hun danner vevstypetantistoffer av typen anti-HLA klasse 1 antistoffer. Maternelle anti-HLA klasse 1 antistoffer kan påvises hos cirka 30% av alle kvinner som har vært gravide. Disse antistoffene har i hovedsak vært oppfattet som ufarlige, men det er rapportert en sammenheng mellom antistoffene og gjentatte spontanaborter.

Rundt 1% av alle nyfødte har lavt antall blodplater ved fødsel. Årsakene kan være mange. I tilfeller med alvorlig blodplatemangel hos en ellers frisk og fullbåren nyfødt er den vanligste årsaken føtal/neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT). FNAIT skyldes at mor danner antistoff rettet mot fosterets/ barnets blodplater, som så kan gå over placenta til fosteret og ødelegge fosterets blodplater. Konsekvensen for fosteret/ barnet kan være blødning, og det er spesielt hjerneblødninger man er redd for. I mange tilfeller der FNAIT har vært mistenkt, finner man en kraftig reaksjon av anti-HLA klasse 1 antistoff hos mor. Flere har spekulert i hvorvidt anti-HLA klasse 1 antistoffer kan være en årsak til FNAIT, men dette er fortsatt uavklart.

En tidligere studie påviste en sammenheng mellom FNAIT forårsaket av platespesifikke antistoff (anti-HPA-1a antistoff) og lav fødselsvekt hos gutter. Mekanismen for dette er foreløpig ikke kjent. Ingen har tidligere sett på om det kan være en liknende sammenheng mellom anti-HLA klasse 1 antistoff hos gravide og fødselsvekt.

I dette doktorgradsprosjektet studerer vi mulige sammenhenger mellom anti-HLA klasse 1 antistoff

hos gravide og blodplatemangel hos den nyfødte. Det første delprosjektet omhandler anti-HLA klasse 1 antistoff og fødselsvekt. I studien fant vi en sammenheng mellom økende nivå av anti-HLA klasse 1 antistoff hos mor og lavere fødselsvekt hos barnet når barnet også hadde blodplatemangel ved fødsel. Dersom barnet var friskt fant vi ingen sammenheng mellom anti-HLA klasse 1 antistoff og fødselsvekt. Artikkelen ble sendt inn til publisering i internasjonalt tidsskrift januar 2015. Det andre prosjektet ser nærmere på hvilke typer anti-HLA klasse 1 antistoff spesifisiteter som eventuelt er knyttet til at den nyfødte har blodplatemangel, og vi sammenligner gruppen syke nyfødte med friske kontroller der mor også hadde anti-HLA klasse 1 antistoff. I den tredje studien vil vi se på om kombinasjonen av blodplatespesifikke (anti-HPA-1a) og vevstypet (anti-HLA klasse 1) antistoffer har noe å se for utvikling av blodplatemangel hos nyfødte.

### Deltagere:

Heidi Tiller (Prosjektleder, UNN, UIT), Tor Brynjar Stuge (Forskningsgruppeleder, UIT), Erle Refsum (Doktorgradsstipendiat), Jesper Dahl (Doktorgradsstipendiat), Anne Husebekk (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Bjørn Ragnar Skogen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Bjørn Straume (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Ganesh Acharya (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Kari Flo (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Torstein Egeland (Prosjektdeltaker, UIO, OUS)

## Molecular markers in non-small cell lung cancer

Prosjektansvarlig: **Tom Dønnem** (tom.donnem@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Forskningen baserer seg på vevsmikromatriser fra primærtumorer og glandelmetastaser fra pasienter operert for stadium I-IIIa ikke-småcellet lungekreft. Ved hjelp av vevsmikromatriser utforskes rollen viktige molekylære markører har som prediktorer for bl.a. behandlingsrespons, metastasering, overlevelse og behandlingsstrategier.**

Thomas Kilvær startet prosjektet februar 2014 og er ansatt i 50 % postdok stilling.

Translasjonell Kreftforskningsgruppe er i utgangspunktet et samarbeid mellom Kreftavdelingen og Patologisk avdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Nordland Sentralsykehus (NSS) og Universitetet i Tromsø (UiT). Gruppen ledes av prof. Roy M. Bremnes og prof. Lill-Tove Busund. Lungekreft har vært hovedfokus, men også sarkom og prostatakraft studeres. For lungekohorten er det laget vevsmatriser (tissue microarray, TMA) og molekylære markører på DNA, mikroRNA og proteinnivå er studert. Materialet har nå blitt utvidet til ca. 550 pasienter og det er laget egne TMA med vev fra spredning i lymfeknuter. Tematisk har vi konsentrert oss om prognostiske faktorer og molekylære mekanismer knyttet til angiogenese (nydannelse av blodkar) og immunologi. Det er et aktivt samarbeid både regionalt (Bodø), nasjonalt (Universitetssykehuset i Oslo) og internasjonalt (Odense, Danmark og Universitetet i Oxford, UK).

Et hovedfokus siste året har vært betydningen av immunologiske markører i lungekreftvevet. Her har vi gått videre på tidligere interessante funn og gjennom samarbeidspartnere samlet et stort materiale fra Tromsø, Bodø, Oslo og Danmark. Tilstedeværelsen av en undertype immuncelle ser ut til i stor grad å påvirke om lungekreftpasienter overlever sin sykdom eller ikke og er potensielt viktig i nye behandlingsstrategier. Dette arbeidet har status som "accepted in principle" i Clinical Cancer Research. Vi studerer nå flere lignende markører knyttet til nært beslektede mekanismer, men man vil nå også se nærmere på betydningen av de samme markørene i lymfeknuter med spredning og immunologiens betydning i samspillet mellom hovedsvulst og lokal spredning. I tillegg til å være sentral i dette arbeidet har postdok Kilvær skrevet en metanalyse hvor han har sett nærmere på markører som er med på å påvirke spredning til lymfeknuter.

### Deltagere:

Thomas Karsten Kilvær (Postdoktorstipendiat, UiT)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

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

The VEGF- and PDGF-family of angiogenic markers have prognostic impact in soft tissue sarcomas arising in the extremities and trunk.

BMC Clin Pathol 2014;14(1):5. Epub 2014 jan 20

PMID: 24444363

## Innate immune responses and microbial involvement in the pathogenesis in hidradenitis suppurativa

Prosjektansvarlig: **Øystein Grimstad** (oystein.grimstad@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**En lite omtalt, men ganske så vanlig plagsom sykdom er det mange unge kvinner og menn som har. Det anslås at omlag 1% av alle mellom 20 og 40 år vil få plager med tilbakevendende smertefulle kuler og byller i hudfolder.**

**Årsaken til tilstanden er bare delvis kjent, og vi prøver å finne mer ut av hva som forårsaker hidrosadenitt.**

Årsaken til hidrosadenitt er ikke helt kartlagt. Sykdommen begynner med at utførselsgangene til hårkjertler går tett i områder hvor man også finner luktproduserende (apokrine) kjertler, som er koblet til hårsekken. I hårkjertlene består avstøtningsproduktet fra kjertelcellene hovedsaklig av keratin. Når trykket i veggen i cystene som oppstår blir for stort vil keratinholdig masse frigjøres i vevet rundt. Keratin skal ikke befinne seg andre steder enn i kjertler, avgrenset av epiteldekte overflater, eller utenpå huden. Vi tror at frigjøring av keratin i vev er en kraftig igangsetter av betennelsesprosesser gjennom aktivering av kroppens komplementsystem. Komplementsystemet er en del av kroppens medfødte immunsystem, og kan være en sterk igangsetter av betennelse når systemet aktiveres.

I året som har gått, har vi stimulert serum og fullblod med keratinøs masse fra cyster, neglavskrap og hudavskrap. Der er gjort analyser på aktivering av komplement og også om man ser videre aktivering av signalmolekyler gjennom aktivering av hvite blodceller. Vi har funnet at keratinholdig masse aktiverer komplement, men venter fortsatt på signalmolekyl- (cytokin-) analyser.

Videre har vi samlet inn flere titalls hudprøver fra pasienter med aktiv hidrosadenitt før de blir opererte med CO<sub>2</sub>-laser ved Hudavdelingen. Noe av materialet har vi gjort pilotundersøkelser på, for å se hvordan aktiveringen av det medfødte immunsystemet er i syk vs frisk hud. Vi finner preliminaire forskjeller i mindre pilotstudier, og vi håper å bekrefte våre funn når vi gjør analyser på et større innsamlet materiale.

Der er også gjort direkte studier på vevsprøver, gjennom farging for bestemte reseptorer og signalmolekyler fra tilsvarende pasientgruppe (immunhistokjemi).

Videre har vi sette på ultrastruktur ved elektronmikroskopi på keratinholdig masse fra cysteinhold, for å si mer om sammensetningen av innholdet.

Mye tid har gått med til innsamling av biologisk materiale. Tilsammen har en del studier og analyser blitt gjort, men resultatene er ennå ikke fullstendige, og man trenger noe mer kjøtt på beinet før man vil publisere resultater ennå.

I tillegg så inkluderer vi nå pasienter i en klinisk studie på sårtilheling med og uten vakuumassistert pumpesystem etter laserkirurgi på pasienter med uttalt hidrosadenitt.

### Deltagere:

Øystein Grimstad (Postdoktorstipendiat)

## The role of growth hormone in ageing and memory consolidation

Prosjektansvarlig: **Vegard Heimly Brun** (vegard.heimly.brun@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Hjernen er rik på reseptorer for veksthormon og flere rapporter viser at læring og plastisitet i hjernen påvirkes av veksthormon. Imidlertid er mekanismene bak dette uklare. I dette prosjektet brukes dyremodeller til å studere detaljene i samspillet mellom hormonnivå og læringsevne.**

Utskillelse av veksthormon er sterkt knyttet til dype søvnfaser. Vi vet at under søvn styrkes hukommelsessporene i hippocampus, en del av hjernen som er kritisk viktig for dannelsen av minner og for stedssans. I alderdommen er både søvn og veksthormonutskillelse radikalt endret, og i dette prosjektet utforsker vi om det kan være sammenhenger mellom kognitiv svekkelse og veksthormonnivå i hjernen. I 2014 etablerte vi vår Forskningsgruppe for nevrobiologi og dette prosjektet er det første som kom i gang. Ved årsskiftet bestod gruppen i tillegg til Brun og Kjelstrup av en tekniker og to PhD-studenter. Den første arbeidspakken (WP1) har som hensikt å studere effekten av veksthormon under konsolidering av minner i hippocampus. Vi har etablert hukommelsesoppgaver for rotter og kjørt pilotforsøk der nivåer av veksthormon i hjernen endres under forsøkene. I 2015 tar vi arbeidet videre ved å transfektere nerveceller med genmodifiserte virus, og dermed endre mengden naturlig tilgjengelig veksthormon i den delen av hjernen der det sprøytes inn. Rottene får på den måten en genterapi som er rettet mot spesifikke cellenettverk i hjernen. Denne tilnærmingen vil senere i prosjektet kunne tas videre for bruk på gamle rotter, som har mye lavere hormonnivå enn unge. Det er en sterk optimisme knyttet til genterapi hos mennesker i fremtiden.

I den andre arbeidspakken (WP2) ønsker vi å se hvordan den nevralt koden i hippocampus, som er sentral for stedssans og episodisk hukommelse, endres når nivåene av veksthormon endres i hippocampus. Høsten 2014 etablerte vi først teknikkene som er nødvendige for å kunne ta opp enkeltcellesignaler fra våkne, frittgående rotter. Ved å studere hvordan den nevralt koden påvirkes av hormonnivået, kan vi si noe om hvordan det nevralt nettverket eventuelt er intakt eller ikke. Prosjektet vil fortsette i hele 2015 og 2016.

### Deltagere:

Vegard Heimly Brun (Forskningsgruppeleder, UIT), Kamilla Haugland (Doktorgradsstipendiat), Angel Moldes-Anaya (Postdoktorstipendiat, UIT, VETINST), Kjelstrup Kirsten (Prosjektdeltaker)

## Betydning av mikroRNA og komplementsystemet for inflammasjon i en human fullblodmodell for sepsis

Prosjektansvarlig: **Bård Ove Karlsen** (bard.ove.karlsen@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Komplementsystemet aktiveres ved sepsis (blodforgiftning) av Gram-positive bakterier . Vi har tidligere vist at Staphylococcus aureus (S. aureus) -indusert cytokinfrigjøring i humant fullblod er komplement-avhengig.**

Lange ikke-kodende RNA (lncRNAs) har vist seg som viktige regulatorer av immunresponsen, imidlertid har rollen til lncRNA i denne immun modellen ikke blitt undersøkt før.

Målet med denne studien var å oppnå en RNA profil av differensielt uttrykte lncRNA i human fullblodmodellen når man tilsetter Gram-positive bakterier (S. aureus) og sammenligner med en kontroll gjennom en tidskurve.

For å lage RNA profilen ble det brukt humant fullblod fra seks friske givere som enten ble tilsatt en kontroll eller varmeinaktivert S. aureus ved 0, 30, 60 eller 120 minutter.

RNA ble ekstrahert fra denne tidskurven og like mengder av total-RNA ble slått sammen for de seks givene for hver av tidspunktene. RNAet ble sendt til MWG Eurofins i Tyskland. Her ble det laget RNA bibliotek som ble sekvensert ved hjelp av et Illumina HiSeq instrument og genererte rundt 100 million sekvenser for hvert tidspunkt. Sekvensdataene for tidskurvene ble individuelt kartlagt ved hjelp av den oppdaterte versjonen av menneskegenomet (Hg38). Ved hjelp av genomiske statistikkprogrammer fant vi ca 4000 nye potensielle lncRNA kandidater som ikke er beskrevet i HG38 versjonen.

Ved å sette en stringent filtrering av kartleggingsresultatene fant vi 106 lncRNAs og mRNA knyttet til genomiske regioner som er direkte involvert i immunforsvaret. Disse regionene inkluderte gener for T celledifferensiering og gener som Plau, interleukin ( IL ) -6 , IL - 12B , interferon beta 1 , CXCL10 og CXCL11 . I dette materialet fant vi 62 lncRNAs som ikke var beskrevet i HG38. Dette inkluderte mulige komplement-relatert lncRNAs.

Vi jobber nå med å kartlegge disse nye lncRNA produktene i detalj mot komplementsystemet, for å forstå funksjonene til disse.

Dataene skal presenteres på kongress i Sverige i Juni 2015 og publiseres i løpet av 2015-2016 i et internasjonalt tidsskrift.

#### **Deltagere:**

Ole Lars Brekke (Prosjektleder, UIT, HELSENS)

## Psoriasis and cardiovascular disease - The Tromsø Study

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Hudsykdommen psoriasis rammer mer enn 10% av befolkningen. Nyere studier tyder på at utslettet kun er "toppen av isfjellet"; under overflaten finner vi en generell betennelsestilstand. Det trengs mer forskning for å finne ut om denne betennelsestilstanden gir økt risiko for diabetes og hjertekarsykdom.**

### HOVEDSTUDIE:

Psoriasis er en vanlig kronisk hudsykdom med økende forekomst. Studier indikerer at psoriasis kan være forbundet med kardiovaskulære sykdommer, men underliggende biologiske mekanismer er ikke klarlagt og befolkningsbaserte data er i stor grad mangelfulle. Formålet med prosjektet er derfor å skaffe ny og bedre kunnskap om den mulige sammenhengen mellom psoriasis og hjertekar-sykdom i en generell befolkning med bruk av nye metabolske og kardiovaskulære biomarkører.

Vi vil gjøre prospektive epidemiologiske analyser i Tromsøundersøkelsen 2-6 med informasjon om psoriasis og mulige konfundere fra 1979-80 til 2007-08 hos mer enn 30000 kvinner og menn. Vi vil for første gang analysere serum metabolomet i kohorten (Tromsø 4) og nivå av over 200 biomarkører; korrelasjoner mellom disse kan peke på biologiske akser for sykdomsutvikling ved psoriasis (Tromsø 4-6). Vi vil teste om psoriasis er forbundet med økt risiko for ateroskleroseutvikling målt ved ultralyd halskar i Tromsø 4-6, og økt risiko for hjerteinfarkt, hjerneslag og for tidlig død med bruk av Tromsøundersøkelsen endepunksregister. Tverrfaglig, internasjonalt, nasjonalt og lokalt samarbeid med fageksperter er etablert. Dette sikrer gjennomføring av nye metabolom-målinger, dataanalyser for ulike problemstillinger, og publikasjoner ihht tidsplan og budsjett. Prosjektresultatene vil kunne bidra til utvikling av nye og målrettede forebyggende tiltak mot psoriasis, komorbiditet og for tidlig død.

Det er søkt om tilgang til data fra Tromsøundersøkelsen.

### DELSTUDIE:

Studier antyder at lave vitamin D nivåer kan være assosiert med økt risiko for psoriasis og forverring av psoriasis. Sammenhengene er kun i liten grad analysert i prospektive studier. Det er viktig å få bedre kunnskap om vitamin D sin betydning for psoriasis ettersom vitamin D nivå kan modifiseres og dermed kunne påvirke sykdomsutfall. I Tromsøundersøkelsen

foreligger både genetisk bestemt vitamin D status og serum nivå av vitamin D hos et

stort antall menn og kvinner, samt selvrapporterte data for psoriasis.

I forbindelse med utenlandsopphold hos forskningsgruppe innen ernæring og kronisk sykdom ved Cornell University NY USA for K Danielsen i post doc-studiet 2014-15, gjøres epidemiologiske studier innen dette feltet. Data fra Tromsøundersøkelsen er under analyse.

### Deltagere:

Kjersti Danielsen (Postdoktorstipendiat, UIT, UNN), Anne Olaus Olsen (Prosjektdeltaker, UIO, OUS), Ellisiv B Mathiesen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Inger Njølstad (Prosjektdeltaker, UIT), Maja-Lisa Løchen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Rolf Jorde (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Tom Wilsgaard (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## Mechanisms for the spread of transferable multidrug-resistance: the role of sublethal concentrations of antibiotics and consequences

Prosjektansvarlig: **Ørjan Samuelsen** (orjan.samuelsen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Antibiotikaresistens er et internasjonalt og nasjonalt økende problem, spesielt innenfor Gram-negative stabbakterier som for eksempel Escherichia coli og Pseudomonas aeruginosa. Utvikling av nye antibiotika har ikke klart å holde følge med utviklingen av resistens og vi opplever nå bakterier som er resistente mot alle tilgjengelige antibiotika**

Den globale spredningen av antibiotikaresistente bakterier truer nå våre muligheter til å behandle både alvorlige og mindre alvorlige infeksjoner som blodbane infeksjoner og urinveis infeksjoner. Mange medisinske prosedyrer som kjemoterapi i kreftbehandling, organ transplantasjoner og kirurgiske inngrep er avhengige av effektive antibiotika. Over hele verden inkludert i Norge observerer vi nå bakterier som er resistente mot alle tilgjengelige antibiotika. Verdens Helseorganisasjon (WHO) har nå definert antibiotikaresistens som en av de tre største truslene mot menneskets helse i fremtiden. Det er estimert at >25 000 ekstra dødsfall i Europa er assosiert til antibiotikaresistens.

Antibiotikaresistens er forårsaket av gener som koder for egenskaper som gjør bakteriene motstandsdyktige. Disse genene er ofte lokalisert på flyttbare genetiske elementer (for eksempel plasmider). Disse elementene kan overføres mellom bakterier, både innen samme art, men også mellom arter. Ofte er flere gener som forårsaker antibiotikaresistens mot forskjellige antibiotika lokalisert på samme flyttbare genetiske elementer. Når disse overføres mellom bakterier blir mottakerbakterien motstandsdyktig mot flere antibiotika gjennom en hendelse. Driverne bak overføringen av disse flyttbare genetiske elementene og mekanismene er lite studert. Hovedfokus til prosjektet er å undersøke rollen til antibiotika og spesielt lave antibiotikakonsentrasjoner i overføringen av flyttbare genetiske elementer med antibiotikaresistensgener. Resultatene fra prosjektet kan ha betydning i forhold til den kliniske bruken av antibiotika (doseringsstrategier), avfallsbehandling og mulig identifisere nye mål for å begrense spredning av antibiotikaresistens.

Forskningsprosjektet er en del av forskningsporteføljen til Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) ved Avd. for mikrobiologi og smittevern. Prosjektet samarbeider nært med Institutt for farmasi ved Universitetet i Tromsø (UiT) og internasjonale forskningsgrupper.

Prosjektet hadde oppstart i midten av oktober 2014. I de første månedene av prosjektet har det blitt etablert diverse protokoller for blant annet DNA isolering til hel-genom sekvensering og utført prelimære eksperimentelle forsøk på overføring av flyttbare genetiske elementer mellom forskjellige bakterier. Videre har det blitt utført bioinformatisk analyse av 2 plasmider som skal inngå i et påbegynt prosjekt og som skal benyttes i det videre eksperimentelle arbeidet.

#### **Deltagere:**

Ørjan Samuelsen (Prosjektleder, UNN), Pål Jarle Johnsen (Forskningsgruppeleder, UiT), Julia Maria Kloos (Doktorgradsstipendiat, UiT), Maria Chiara Di Luca (Postdoktorstipendiat)

## Self-reported myocardial infarction in Sami and non-Sami populations in Northern Norway. The SAMINOR study

Prosjektansvarlig: **Ann Ragnhild Broderstad** (ann.ragnhild.broderstad@uit.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Post doc har som planlagt gjennomført deler av forskningsoppholdet mitt ved UCL. Men på grunn av forsinkelser i EUTRO-systemet har jeg ennå ikke fått tilgang til data; deler av denne forsinkelsen dekkes inn via driftsmidler på Senter for samisk helseforskning (se søknad om utsettelse av postdoktorperioden).**

Det vises til prosjektets aktivitetsplan samt søknad om utsettelse av postdoktorperioden. Eliassen har som planlagt gjennomført deler av forskningsoppholdet mitt ved UCL. Jeg var i 1,5 mnd ved UCL våren 2014. Den resterende tida (1,5 mnd) blir gjennomført i flere etapper i løpet av postdoktorperioden. Jeg tok flere kurs og fikk god kontakt med sentrale medlemmer av den vitenskapelige staben ved UCLs Institutt for epidemiologi og folkehelse. Avtaler om samarbeid ble gjort. På grunn av forsinkelser i EUTRO-systemet hvor SAMINOR 2 skal registreres, har post doc imidlertid ennå ikke fått tilgang til den data som er nødvendig for å komme i gang med prosjektet.

Dette er redegjort for i søknad til dere om utsettelse av postdoktorperioden. Data fra SAMINOR vil bli tilgjengelig i løpet av februar/mars i 2015. Da datatilgangen har blitt forsinket har jeg publisert en artikkel med beslektet tema basert på annen tilgjengelig data:  
<http://www.circumpolarhealthjournal.net/index.php/ijch/article/view/24424>.

I tillegg har Eliassen søkt om midler til å ansette en PhD-student ved Senter for samisk helseforskning; dette som et ledd i sin strategiske oppbygning av egen forskningsportefølje. Eliassen er allerede biveileder for en PhD-student ved senteret. I tillegg er han hovedveileder for en masterstudent. I påvente av tilgang til data, har derfor Eliassen hatt seks måneders permisjon fra sin post doc. I mellomtiden har han jobbet med et registerstudie hvor hovedmålet er å validere spørreskjemaopplysninger på hjertekarsykdom opp mot etablerte hjertekar registrer. Deler av forsinkelsen dekkes inn via driftsmidler på Senter for samisk helseforskning (se søknad om utsettelse av postdoktorperioden).

### Deltagere:

Bent-Martin Eliassen (Postdoktorstipendiat, UIT), Sidsel Graff-Iversen (Prosjektdeltaker, FHI), Tonje Braaten (Prosjektdeltaker, UIT)



## Targeting the signaling pathway defined by the atypical MAP kinases ERK3 - a potential therapeutic approach for lung and breast cancer.

Prosjektansvarlig: **Ole Morten Seternes** (ole-morten.seternes@uit.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **På grunn av forsinkelsen med ansettelse av kandidat i postdoktorstillingen starter dette prosjektet først i 2015.**

Proteinkinaser er en klasse enzymer med stort potensiale som mål for kreftterapi. Legemidler som hemmer proteinkinaser har vist seg å være helt avgjørende redskaper for utvikling av persontilpasset kreftmedisin, også kalt presisjonsmedisin. Ved bruk av presisjonsmedisin tilpasses behandlingen slik at den er mest målrettet og rammer sykdommen og ikke normalt vev og funksjoner. På tross av store fremskritt med bruk av proteinkinaser som mål for ny persontilpasset kreftterapi, er fortsatt de fleste av menneskets proteinkinaser uutforsket med henblikk på terapeutisk potensiale. En viktig forutsetning for videreutvikling av presjonsmedisinsk behandling mot kreft er å utvide repertoaret av legemidler mot flere av disse enzymene. I dette prosjektet ønsker vi å undersøke det kreftterapeutiske potensialet til en slik gruppe uutforskete proteinkinaser. I første fase av prosjektet vil vi klarlegge kinasenes rolle i utvikling av bryst og lungekreft. Dette vil så bli kombinert med utvikling av spesifikke kjemiske forbindelser som kan hemme kinasene og som kan være potensielle kandidater for utvikling av nye legemidler. Prosjektet involvere forskere fra Institutt for farmasi, UiT-Norges Arktiske Universitet, kreftavdelingen ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, Haukeland Universitetssykehus og Oslo Universitetssykehus, samt forskere i Storbritannia, Canada, Tyskland og USA.

Prosjektet vil på grunn av forsinkelse med ansettelse av postdoktorkandidat først starte opp i 2015. Vi har derfor ingen resultater å rapportere for 2014

#### **Deltagere:**

Ole Morten Seternes (Prosjektleder, UIT), Anna Czarna (Postdoktorstipendiat)

# Inkubatorstøtte. Development and validation of gonadotropin releasing hormone PET radioligands

Prosjektansvarlig: **Rune Sundset** (rune.sundset@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Inkubatorstøtte

**Det har i løpet av 2014 blitt fokusert på opplæring i organisk kjemisk syntese og radiokjemi. Fem nye molekyler er syntetisert og 1 ny kjemisk syntesevei er oppdaget. I løpet av 2015 forventes det dyreforsøk med egensyntetiserte radiomarkører. Det er også igangsatt en patentprosess på de kjemiske bæreremolekyler.**

Stipendiat har vært 9 måneder hos samarbeidspartner ved kjernekjemi ved Universitetet i Oslo for opplæring i organisk syntese og radiokjemi. Stipendiaten har syntetisert flere analoger som skal testes for binding til reseptorer før de best egnede velges for videre radiokjemisk syntese og dyretesting. Flere artikler er planlagt for den kjemiske syntesen. Stipendiaten har i løpet av studieåret 2014 tatt 10 studiepoeng: laboratorieøvelse i radiokjemi (KJM9911), 6 studiepoeng dyrehåndtering kategori C (HEL-8014), 6 studiepoeng Preklinisk PET (8021) og strålevernskurs hos UiO og UiT.

I løpet av 2014 har 5 helt nye substanser blitt produsert og fullt ut identifisert og karakterisert. En ny reaksjonsvei/mekanisme har også blitt oppdaget. Det forventes patenter og patentprosess er i gang.

De nye substansene vil ikke bli publisert før alle 12 substansene er ferdig syntetisert noe som forventes i løpet av 2015. I tillegg er det en forsinkelse på grunn av patentprosess. Det fokuseres på to radioaktive substanser eller isotoper, jod-123 som er en SPECT-tracer og Fluor-18 som er en PET-tracer. Det er planlagt å først starte med radioaktiv jod. Fluor-18 skal senere brukes til ytterligere dyrestudier.

Den kjemiske syntesen og den radioaktive merkingen er essensielle deler av prosjektet. Foreløpig er denne kunnskapen begrenset til Oslo og Bergen. Tilegnelsen av kunnskapen er derfor svært viktig og det er utviklet et god samarbeid med samarbeidspartnere i Oslo. Størstedelen av opplæring og forsøk som er gjort i løpet av 2014 er utført i Oslo ved kjernekjemisk avdeling på Universitetet i Oslo.

Fremdriften videre består i kjemisk syntese med påfølgende biologiske studier, dernest radiokjemisk syntese for så utprøving av den radiokjemiske substansen. Når det gjelder den kjemiske syntesen er det tatt utgangspunkt i allerede kjente substanser som har vist god binding til gonadotropin-reseptorer. Disse kjente substansene har blitt tilpasset til radiokjemisk syntese. Den kjemiske syntesen har bestått av en 8-stegs syntese med påfølgende identifikasjonsanalyser. Et steg i syntesen har vist seg

spesielt interessant fordi det er oppdaget en ny og enklere syntesevei. Denne synteseveien undersøkes ytterligere i 2015.

#### Deltagere:

Rune Sundset (Prosjektleder, UNN, UiT), Richard Fjellaksel (Doktorgradsstipendiat)

# Mangel på komplementfaktor 5 (C5): Kartlegging av den genetisk defekten og betydningen av komplementfaktor 5 for inflammasjonsprosessen og infeksjonsforsvaret.

Prosjektansvarlig: **Knut Tore Lappegård** (knut.tore.lappegard@gmail.com), Nordlandssykehuset HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Komplementsystemet er et sett av eggehviteproteiner som står sentralt i infeksjonsforsvaret, men som også deltar i reparasjon og opprettholdelse av likevekt i kroppens vev og organer. Mange betydninger og funksjoner i komplementsystemet er godt kjent, men det er også forhold som er mangelfullt kartlagt.**

Genetiske defekter med mangel på spesifikke proteiner er tilstander hvor det er mulig å studere betydningen av enkeltproteiner i ulike fysiologiske prosesser. Ved hjelp av blod fra en person med medfødt mangel på komplementfaktor 5 - en meget sjelden tilstand - forsøker vi å kartlegge hvilken betydning dette proteinet spesielt, og komplementsystemet generelt, har for en lang rekke prosesser i infeksjonsforsvaret, blodproppdannelse og andre fysiologiske prosesser.

Det er fra før kjent at når kolesterol-krystaller kommer inn i blodåreveggen og starter prosessen med å danne åreforkalkning skjer det via en betennelsesprosess med frisetting av mange signalmolekyler. Vi har vist at denne betennelsesprosessen er avhengig av komplementsystemet og av komplementfaktor 5.

Med bakgrunn i den nære forbindelsen mellom betennelsesprosesser (inflammasjon) og blodets levringsfunksjon (koagulasjon) har vi også undersøkt koagulasjon og blodplate-funksjon ved C5-mangel. Våre funn tyder på alle koagulasjonsfaktorer og blodets koaguleringssevne fungerer normalt under normale betingelser ved mangel på C5. Videre fant vi heller ingen tegn til at blodplatefunksjonen var påvirket av C5-mangel.

I samarbeid med engelske forskere har vi kartlagt betydningen av C5 for funksjonen av en undergruppe av de hvite blodlegemene - de såkalte Th1-lymfocytene. Resultatene herfra antyder at C5 er helt nødvendig for at disse lymfocytene skal fungere optimalt.

Det videre arbeidet i prosjektet tar sikte på å kartlegge hvilken betydning C5 har i forbindelse med infeksjoner. Ved å skape en betennelsesreaksjon i blod i reagensglass ved å tilsette bakterier kan vi studere hvilken betydning C5 har for opp- og nedregulering av gener som er involvert i betennelsesprosessen. Vi kan også studere hvordan koagulasjonsprosessen er påvirket i en slik ikke-

fysiologisk tilstand. I tillegg studerer vi betydning av C5 i betennelsesprosessen som oppstår når blod møter fremmede overflater. Resultater fra disse forsøkene vil foreligge i løpet av året.

## Deltagere:

Knut Tore Lappegård (Prosjektleder), Tom Eirik Mollnes (Forskningsgruppeleder), Anders Hovland (Prosjektdeltaker), Anne Landsem (Prosjektdeltaker), Ole Lars Brekke (Prosjektdeltaker)

## 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Samstad Eivind O, Niyonzima Nathalie, Nymo Stig, Aune Marie H, Ryan Liv, Bakke Siril S, Lappegård Knut T, Brekke Ole-Lars, Lambris John D, Damås Jan K, Latz Eicke, Mollnes Tom E, Espevik Terje  
Cholesterol crystals induce complement-dependent inflammasome activation and cytokine release.  
J Immunol 2014 Mar 15;192(6):2837-45. Epub 2014 feb 19  
PMID: 24554772

## Uric acid in heart and kidney disease. Exogenous and endogenous regulation of purine metabolism

Prosjektansvarlig: **Svetlana Zykova** (svetlana.zykova@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Høyt urinsyrenivå i blodet er risikofaktor for dødelighet, hjertekar- og nyresykdom. Det er ikke kjent om det er urinsyre selv som forårsaker disse utfallene eller om den bare er markør for en annen underliggende prosess. Dette prosjektet har som mål å utvikle en metode for måling av purinmetabolitter i urin.**

Urinsyre er et av kroppens avfallsstoffer som fjernes fra sirkulasjonen hovedsakelig gjennom nyrene. Ved å se på forholdet mellom urinsyre i urinen og i blodet samt på metabolitter upstream for urinsyre i purindegraderingspathway, kan man avklare hvilke mekanismer ved høyt urinsyrenivå – økt endogen produksjon, høyt inntak av eksogen urinsyre eller dårlig elimineringssevne via nyrene – som ligger bak urinsyres assosiasjon til dødelighet, diabetes, kreft, og hjerte-nyresykdom.

Vi har i løpet av siste 8 måneder jobbet med å utvikle metode for måling av flere purinmetabolitter og urinsyre i urin. Analyse av urinsyre i blod er en rutinemetode ved de fleste kliniske kjemiske laboratorier. Det er god fremgang i prosjektet til tross for en del organisatoriske problemer (ble pålagt å flytte fra vårt gamle laboratorium på IKM til nye uinredede lokaler i Farmasibyggget) og metodologiske utfordringer. Grunnet dårlig løselighet av urinsyre i urin og fare for presipitering under analyse, måtte vi bruke litt ekstra tid på å finne den optimale fortinnelse av urin som både minimerer presipiteringsrisiko for urinsyre og tillater kvantitering av purinmetabolitter i lav konsentrasjon.

Dersom metodeutviklingen er vellykket, vil vi kunne anvende metoden for å skaffe ny kunnskap om referanseområder og optimale nivåer av purinmetabolitter i en generell populasjon og studere eventuelle avvik i utvalg av aktuelle pasientgrupper (for eksempel, pasienter med diabetes, høyt forbruk av alkohol, overvekt). Denne kartleggingen kan danne grunnlag for utvikling av nye diagnostiske tester, avklare assosiasjoner og årsaksforhold til diabetes type 2 og fedme, forebyggende tiltak mot diabetes og eventuelt kreft, nyre- og hjertekar sykdom.

### Deltagere:

Svetlana Zykova (Prosjektleder, UNN, UIT), Dmitri Svistounov (Prosjektdeltaker), Trond Geir Jenssen (Prosjektdeltaker, OUS, UIT)

## Ny behandling av kirurgisk sepsis

Prosjektansvarlig: **Erik Waage Nielsen** (erik.waage.nielsen@uit.no), Universitetet i Nordland

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Combined inhibition of complement and CD14 significantly improved survival and reversed hemodynamic changes in polymicrobial porcine sepsis**

**Background** Sepsis is an exaggerated and dysfunctional immune response to infection. As key branches of innate immunity, complement and TLRs comprise pattern recognition receptors that initiate the disproportionate inflammatory response. We have previously shown, both *ex vivo* and *in vivo*, that combined neutralization of one of the central complement molecules (C3 or C5) and the TLR co-receptor CD14 attenuates inflammation to a greater extent than single inhibition alone. In a clinically relevant polymicrobial model of porcine sepsis we explored the effect of the C5 and leukotriene B4 inhibitor coversin (Ornithodoros moubata Complement Inhibitor, OmCI) combined with an anti-porcine CD14 monoclonal antibody on survival and haemodynamic changes, as well as on systemic complement activation,

**Method** Piglets (4+/-0.5kg), were randomized to a positive control group or a treatment group (each n=12). The treatment group received coversin and anti-CD14, the positive controls received saline. The investigators were blinded to the assigned treatment. Following premedication and anesthesia, piglets underwent a laparotomy and sepsis was induced by a 2 cm cecal incision before closure of the abdomen. The piglets were then monitored for eight hours in an intensive care setting. Hemodynamics (including pulmonary artery pressure), blood gas analysis and blood samples were obtained throughout the experiment. Three additional piglets underwent laparotomy without cecal incision and served as negative controls

**Results** Combined inhibition with coversin and anti-CD14 significantly improved survival compared to the positive control group (p=0.02). Eight out of 12 piglets died within eight hours in the positive control group compared to three piglets in the treatment group. Equally, the pulmonary artery pressure (p=0.03) and the ratio of pulmonary artery pressure to systemic artery pressure (p=0.008) were significantly lower in the combined treatment group compared to the positive control group. The plasma concentration of sC5b-9 did not increase in the treatment group, whereas a significantly higher level was observed at death in the positive control group (p=0.001). No changes were observed among negative controls.

**Conclusion** Combined inhibition of complement and CD14 significantly improved survival and

hemodynamic changes in a blinded, randomized trial of porcine sepsis. Survival correlated inversely to the degree of complement activation.

#### **Deltagere:**

Erik Waage Nielsen (Prosjektleder, HELSENS, UIT), Tom Eirik Mollnes (Forskningsgruppeleder, OUS, UIT, NTNU, UIO), Knut Dybwik (Postdoktorstipendiat, HELSENS, UIT), Andreas Barratt-Due (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Caroline Sagatun (Prosjektdeltaker), Espen Skjeflo (Prosjektdeltaker), Harald Thidemann Johansen (Prosjektdeltaker, UIO), Hilde Fure (Prosjektdeltaker, HELSENS), Knut Tore Lappgård (Prosjektdeltaker, UIT, HELSENS), Ole Lars Brekke (Prosjektdeltaker, UIT, HELSENS), Yoav Miller (Prosjektdeltaker, UIT)

#### **3 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Skjeflo Espen W, Christiansen Dorte, Espevik Terje, Nielsen Erik W, Mollnes Tom E

Combined inhibition of complement and CD14 efficiently attenuated the inflammatory response induced by *Staphylococcus aureus* in a human whole blood model.

J Immunol 2014 Mar 15;192(6):2857-64. Epub 2014 feb 10  
PMID: 24516199

Hestenes Siv M, Halvorsen Per S, Skulstad Helge, Remme Espen W, Espinoza Andreas, Hyler Stefan, Bugge Jan F, Fosse Erik, Nielsen Erik W, Edvardsen Thor

Advantages of strain echocardiography in assessment of myocardial function in severe sepsis: an experimental study. Crit Care Med 2014 Jun;42(6):e432-40.

PMID: 24633187

Seip Knut F, Bjerknes Kari C, Johansen Harald T, Nielsen Erik W, Landrø Linn, Reubsaet Léon

Bradykinin analysis revived--a validated method for determination of its stable metabolite in whole blood by LC-MS/MS.

J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2014 Feb 1;947-948():139-44. Epub 2014 jan 2

PMID: 24424302

# Effekt av omega-3 flerumettet fett på blodplater, endotel-funksjon og inflammatoriske parametre hos personer med familiær hyperkolesterolemi

Prosjektansvarlig: **Anders Hovland** (anders.w.hovland@gmail.com), Nordlandssykehuset HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Formålet med studien er å avklare om behandling med omega-3 tilskudd til pasienter med arvelig forhøyet kolesterol (FH) fører til endring i blodplatefunksjon, endotelfunksjon og inflammasjonsstatus - da alle disse faktorene er viktige for utvikling av åreforkalkningssykdom.**

**Studien er dobbelt blindet, der pasientene er sin egen kontroll.**

Studien har kommet godt igang og foreløpig er 30 pasienter randomisert til studien, og en god del av disse har allerede gjennomført hele studieførløpet. Alle de planlagte data er samlet inn:

Baselinedata vedr blodplatefunksjon, endotelfunksjon (endotel er hinnen som kler innsiden av blodårene) og inflammasjonsmarkører (inflammasjon er betennelse) registreres. Pasientene fordeles til omega-3 eller placebo ("narremedisin":olivenolje) 2x2 kapsler/døgn. Behandlingen går over 3 mnd, hvoretter de samme data registreres. Forsøkspersonene er så uten medikament i 3 mnd. (wash-out) og alle data/prøver samles på nytt. Deretter behandles personene i nye 3 mnd. med placebo eller omega 3 (altså motsatt preparat av hva de fikk i første studie-runde), før det gjøres en sluttregistrering – som ved start.

Vi kommer til å fortsette med å rekruttere nye deltakere i studien frem til våren 2015, dette for å øke styrken i beregningene.

Da vil alle studiedeltakerene være ferdig med studien første kvartal 2016, og alle dataene vil være klare med tanke på publikasjon.

Vi planlegger at det kommer flere artikler ut av prosjektet og også en PhD-grad på hoveddata.

Prosjektet vil kunne besvare om det er nyttig for FH-pasienter å ta tilskudd av omega 3;

Behandlingen av pasienter med FH har blitt bedret etter introduksjon av effektive medikamenter for senking av LDL-kolesterol (det "dårlige" kolesterolet). Dog er det fortsatt en overhyppighet av tidlig åreforkalkningssykdom i denne pasient gruppen. Dersom omega-3 har gunstig effekt på åreforkalkningsmarkører som blodplatefunksjon, endotelfunksjon og inflammasjonsparametre, vil dette drive forskningen fremover og føre til endepunktsstudier.

## Deltagere:

Knut Tore Lappegård (Prosjektleder, UIT, HELSENS),  
Anders Hovland (Postdoktorstipendiat, HELSENS, UIT), Ole  
Lars Brekke (Prosjektdeltaker, UIT, HELSENS)

## Why do some women break their bones, while others do not? The Tromsø Study

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Hensikten med prosjektet er å studere hvorfor noen kvinner etter menopause bryter beina mens andre ikke gjør det. Når brudd oppstår skyldes det en svekket beinstyrke og vi ønsket derfor å studere den tredimensjonale (3D) strukturen i beinvevet hos kvinner som har hatt brudd og kvinner som ikke har hatt brudd for å finne svar på hva dette skyldes.**

Vi studerer sammenhengen mellom beinvevets arkitektur, beinomsetning og risiko for brudd. Vi undersøker videre hvordan hormoner, kroniske sykdommer og livsstils faktorer som røyking, alkohol og fysisk aktivitet virker inn på disse sammenhengene.

Tildelte midlene har muliggjort innsamling av data i godt samarbeid med dyktige sykepleiere ved Forskningsposten, radiografer ved røntgenavdeling og stråleavdelingen ved Universitetssykehuset, UNN i Tromsø. Vi har komplette målinger på 530 kvinner i en nøstet case-kontroll design.

Forskningsposten og klinisk forskningssenter har gjort en flott jobb med rekruttering av deltagere og organisering av data. CT bildene er analysert i Melbourne. Vi har resultater fra målinger av arkitektur, beintetthet, beinomsetningsmarkører, vitamin D, andre hormoner i blodprøvene og spørreskjema opplysninger.

Resultatene viser at kortikal porøsitet er assosiert med brudd, og måling av kortikal porøsitet i tillegg til andre risiko faktorer øker sensitiviteten for brudd, mens spesifisiteten opprettholdes. Videre viser resultatene at beinomsetningsmarkørene er assosiert både med brudd og kortikal porøsitet. Disse resultatene har bidratt til økt forståelse av de strukturelle faktorene som bidrar til beinskjørhet. Vi mener denne kunnskapen er nyttig, og at dette vil bidra til bedre framtidig diagnostikk av beinskjørhet og identifisering av de som har høy risiko for brudd.

To artikler er til fagfelles vurdering, resultater er presentert som framlegg og poster ved internasjonale, nasjonale og lokale møter i 2014:

Artikler:

Ahmed LA, Shigdel R, Joakimsen R, Eldevik P, Eriksen EF, Ghasem-Zadeh A, Bala Y, Zebaze R, Seeman E, Bjørnerem Å. Cortical Porosity of the Proximal Femur Identifies Women with Non-Vertebral Fragility Fractures. Submitted.

Shigdel R, Ahmed LA, Joakimsen R, Eriksen EF, Zebaze R, Bjørnerem Å. Bone Turnover Markers are associated with non-vertebral fractures independent of cortical porosity. Submitted.

Abstracts/Framlegg/Poster presentasjoner

Ahmed LA, Shigdel R, Joakimsen R, Eldevik P, Eriksen EF, Ghasem-Zadeh A, Bala Y, Zebaze R, Seeman E, Bjørnerem Å. Cortical Porosity of the Proximal Femur Identifies Women with Non-Vertebral Fragility Fractures. Oral. ESCEO Sevilla. Spain. 2014.

Bjørnerem Å, Zebaze R, Shigdel R, Joakimsen R, Eriksen EF, Ahmed LA. Serum Vitamin D, Parathyroid Hormone and Calcium are Associated with Non-Vertebral Fracture independent of Proximal Femur Microarchitecture. Abstract. ESCEO Sevilla. Spain. 2014.

Shigdel R, Ahmed LA, Joakimsen R, Eriksen EF, Zebaze R, Bjørnerem Å. Bone Turnover Markers are associated with non-vertebral fractures independent of cortical porosity. Poster EPINOR summer school. Tromsø. Juni. 2014.

Shigdel R, Ahmed LA, Joakimsen R, Eriksen EF, Zebaze R, Bjørnerem Å. Bone Turnover Markers are associated with non-vertebral fractures independent of cortical porosity. Framlegg. Benforskningssymposiet. Oslo November 2014.

Osima M, Joakimsen RM, Eriksen EF, Bjørnerem Å. Serum vitamin D, parathyroid hormone and calcium are associated with non-vertebral fracture independent of cortical bone architecture. ECTS Rotterdam April 2015. Submitted.

Osima M, Joakimsen RM, Eriksen EF, Bjørnerem Å. Combining measurement of cortical porosity at the proximal femur with FRAX improves the sensitivity and maintains high specificity for fracture. WCO-IOF-ESCEO. Milano March 2015. Submitted.

Dette prosjektet og disse forskningsmidlene er knyttet til 2 andre tildelinger av forskningsmidler: SFP 1135-13 (ID 9168) og SFP 1090-13 (ID 9167)

### Deltagere:

Åshild Bjørnerem (Prosjektleder, UNN, UIT), Marit Osima (Doktorgradsstipendiat), Rajesh Shigdel (Doktorgradsstipendiat), Erik Fink Eriksen (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Luai Awad Ahmed (Prosjektdeltaker, UIT), Ragnar Martin Joakimsen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Roger Zebaze (Prosjektdeltaker)

## Hypothalamus and Migraine

Prosjektansvarlig: **Karl Bjørnar Alstadhaug** (karl.bjornar.alstadhaug@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Mekanismene som ligger til grunn for migrene er ikke kjent, men nyere data støtter ideen om at et lite område av hjernen kalt hypothalamus er involvert tidlig i et anfall (før hodepinen setter inn).**

Formålet med prosjektet er å teste ut en ny patofysiologisk hypotese for migrene i en eksperimentell modell. Hypotesen er utarbeidet av undertegnede og dr. Anna Andreou som har lang og bred erfaring med de spesialiserte teknikker og metoder som anvendes. Studien innebærer bl.a. elektrisk modulering av smertebaner (trigemino-thalamiske nevroner) og registrering av terskelen for å utløse en spesifikk hjernebarkrespons (såkalt cortical spreading depression). Moduleringen foregår ved å stimulere og/eller skade spesifikke områder av hypothalamus, samt gjennom systemisk og lokalt anvendte substanser/medikamenter.

Undertegnede ble i 2014 tildelt forskningsmidler for et flerårig prosjekt som innebærer ett års opphold ved Imperial College London. Forberedelsene ble gjort våren og sommeren 2014. Forskningsmidlene fra Helse Nord, en rundsum tilsvarende ett års lønn, benyttes i hovedsak til utlandsoppholdet som startet 1. august. Siden jeg kom til England har jeg fått akkreditert trening (modul 1-4), personlig lisens, opplæring i anvendelse av modellen som benyttes i studien, og prosjektet forløper stort sett etter planen.

Preliminære data fra stimulering av den histaminerge tuberomamillære kjernen (TMN) har så langt vært som forventet i henhold til hypotesen. Kartlegging av TMNs rolle i migrenenes patofysiologi er kompleks, omfattende, og vil ta lang tid. En forventer altså ikke publiserte data fra dette i løpet av 2015. Det foreligger imidlertid data fra modulering via den dopaminerge A11-kjernen som vil bli publisert utover de nærmeste månedene. En håper også å få publisert data på effektene av adenosin/koffein i denne modellen.

#### **Deltagere:**

Anna Andreou (Forskningsgruppeleder), Karl Bjørnar Alstadhaug (Postdoktorstipendiat, UIT, HELSENS)



## Stress hormone modulation of emotional and mnemonic processing in the hippocampus

Prosjektansvarlig: **Kirsten Brun Kjelstrup** (kirsten.kjelstrup@gmail.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Sterke opplevelser i livet sitter som spikret i hukommelsen. Det har vært gunstig for menneskets overlevelse som art, men det har sin pris. Dramatiske opplevelser kan senere vekke sterke følelser som angst og redsel, også når det ikke er fare på ferde, og gi redusert livskvalitet til dem det rammer.**

I møte med en ytre fare, eller når vi føler oss truet skiller binyrene ut stresshormoner som forbereder kroppen på flukt eller kamp. Mens utskillelsen av epinefrin fører til økt hjerterefrekvens, er effekten av kortisol at blodårene blir innsnevret, og at mer glukose blir tilgjengelig i blodet, noe som muliggjør økt fysisk aktivitet. I tillegg til å påvirke kroppen på den direkte og midlertidige måten, har disse stresshormonene også effekt på hukommelsen. En effekt som er mer langvarig: følelsesladde erfaringer "sitter i kroppen" mye sterkere enn dagligdagse opplevelser uten følelsesladd innhold. Mange studier tyder på at stresshormonet kortisol ikke bare har betydning for hvilke minner som lagres, men også for hvordan hjernen senere bearbejder dem. For å studere hvilket hjernenettverk aktiveres når det følelsesmessige innholdet på et velkjent sted endres, har vi utviklet en modell. Vi bruker rotter som er vant til å utforske et bestemt miljø, og utsetter dem for lukt fra enten fruktbare hunn-rotter eller lukten av en predator. Lukten fra hunn-rottene er svært attraktiv for en hann-rotte, mens predatorlukten (reve-urin) er skremmende. Samtidig måler vi utskillelsen av stresshormon i blodet, og med to metoder kan vi se på hvilke hjerneområder som er aktive. Bildediagnostikk (SPECT) gir et overblikk over hvilke hjerneområder har fått mer blod (noe som tyder på økt aktivitet), og enkeltcelleregistreringer gir informasjon på elektrofysiologiske egenskaper på individuelle nevroner fra forskjellige deler i hippocampus, et hjerneområde som står sentralt i hukommelsen.

### Deltagere:

Vegard Heimly Brun (Forskningsgruppeleder, UIT), Lorenzo Ragazzi (Doktorgradsstipendiat), Angel Moldes-Anaya (Postdoktorstipendiat, UIT, VETINST)

## Epigenetics in inflammatory bowel disease (IBD)

Prosjektansvarlig: **Ruth H. Paulssen** (ruth.h.paulssen@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Epigenetikk er reversible endringer i genuttrykket som ikke skyldes endringer i selve arvestoffet. Metylering av DNA er en av de viktigste epigenetiske mekanismene og prosjektet ønsker å belyse denne mekanismen hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD).**

PhD student Amir Rad er fra Iran og pga. forsinkelse i innvilgning av søknad om visum til Norge startet han sitt prosjekt først 04.11.2014. Han har nå etablert seg i Tromsø, er tatt opp på doktorgradsprogrammet ved UiT Norges arktiske universitet og er påmeldt på Forskerskolen Travers ved IKM. Rad har begynt å lære seg grunnprinsippene i bruk av det statistiske programmeringsspråket R, som er nødvendig for å tolke data fra «next-generation» sekvenseringseksperimenter som han skal utføre etter hvert ved Genomic Support Center Tromsø (GSCT), Institutt for klinisk medisin, UiT. I tillegg har han allerede tilegnet seg en del bioinformatisk kunnskap for å tolke epigenetiske og andre genomiske data som er generert ved hjelp av mikromatriser, bl.a. eksperimentelt design, statistiske metoder, data formater, annotering, data mining. Dette kunnskap vil også være viktig for å oppnå kompetanse i å vurdere vitenskapelige studier innen IBD fagfeltet der genomiske analyser er anvendt. Rad har startet med praktisk opplæring på laboratorium som omfatter introduksjon i bruk av sekvenserings teknologier, DNA/RNA/mikroRNA isoleringsmetoder og diverse andre laboratoriemetoder som er nødvendig for fremdriften av prosjektet. Rad har deltatt i det obligatoriske HMS kurset ved Helsefak. Han har opptjent 3 studiepoeng ved å ha deltatt på kurset HEL-8001 med tittelen: «Multivariable Linear Regression Analysis and Analysis of Variance Including Repeated Measures Design». Oppsummert er Rad godt i gang med starten av sitt ph.d.-løp.

### Deltagere:

Ruth H Paulssen (Prosjektleder, UNN, UiT), Jon Florholmen (Forskningsgruppeleder, UiT, UNN), Amir Rad (Doktorgradsstipendiat), Rasmus Goll (Prosjektdeltaker, UNN, UiT), Renathe Rismo (Prosjektdeltaker, UiT, UNN)

# Behandling av irritabel tarmsykdom gjennom fekal mikrobiotisk transplantasjon

Prosjektansvarlig: **Rasmus Goll** (rasmus.goll@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Prosjektet startet november 2014 og man har fokusert på å få på plass logistikk ved deltaker rekruttering og selve intervensjonen på plass. Oppstart med de første trsnaplantasjoner i starten av mars.**

Irritabel tarmsyndrom er en forholdsvis hyppig plage der man kan se varierende symptombyrde. Alt etter hvilke kriterier som brukes kan man klassifisere mellom 5 og 15% av gjennomsnittsbefolkningen som IBS pasienter på grunn av vedvarende plager fra fordøyelsessystemet. Man har ikke pr idag klart å fastslå patofysiologien ved denne tilstand, og det finnes ingen laboratorietest som kan stille diagnosen.

I de senere år har det vært mye fokus på tarmens mikrobiom i forhold til ulike sykdommer såsom inflammatorisk tarmsykdom og C. difficile kolitt. Ubalanser i sammensetning av bakterier i mikrobiomet tenkes å kunne medvirke i de patofysiologiske prosesser. Ved C difficile kolitt har således fæces transplantasjon (FMT) vist seg å være svært effektivt, og successraten for FMT er betydelig høyere end antibiotikabehandling ved denne tilstanden. Dette har ført til at man har testet ut FMT ved andre tilstander, og både IBD og IBS har vært rapportert vellykket behandlet med FMT. Imidlertid finnes ingen randomiserte dobbeltblindet placebokontrollerte studier (RCT) for disse tilstander.

REFIT studien er planlagt som et RCT der FMT med fæces fra frisk donor gis til pasienter med betydelige IBS plager. Placebo transplantasjon er pasientens egen avføring som appliseres med samme prosedyre for for aktiv behandling.

Sideløpende med det kliniske studie skal gjøres karakteristikk av IBS pasientenes mikrobiom med metagenom sekvensering, immunaktivering i slimhinne med CBA og genomikk samt immunohistokjemi. Det vil også longitudinelt bli gjort kostregistrering ved flere målepunkter for å kartlegge FODMAP innholdet i dietten.

Sammenfattende er prosjektet i startgropen og oppstart med FMT prosedyrerne skal starte i løpet av en måned.

## Deltagere:

Rasmus Goll (Prosjektleder, UNN, UIT), Peter Holger Johnsen (Doktorgradsstipendiat), Frank Hilpusch (Prosjektdeltaker), Jorun Pauline Cavanagh (Prosjektdeltaker), Per Christian Valle (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## Munnhulekreft,- en multisenterstudie for påvisning og verifisering av biomarkører som verktøy for mer personrettet behandling.

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Kreft i munnhulen er forbundet med dårlig prognose. Målet med prosjektet vil være å fremskaffe kunnskap for å forbedre behandling av plateepitelkarinom i munnhulen. I denne multisenterstudien vil man forsøke å verifisere tidligere funn på et stort antall pasienter.**

Det har vært gjort studier på kreft i munnhulen hvor man prøver å finne frem til markører som kan si noe om hvordan det går med pasientene (prognostiske markører). Dette kan være viktig i forbindelse med behandling av pasientene fordi to svulster som ser like ut med hensyn til størrelse og utbredelse kan gi to forskjellige forløp hos den enkelte pasient. Markører som kan skille en hissig kreftsvulst fra en som vil ha et mer fredlig forløp kan være svært viktige når man skal velge behandling. Pasienter med en svulst som synes å ha et lite aggressivt forløp kan kanskje klare seg med mindre kirurgi og mindre stråling. Dette er viktig både for pasient og for behandlingsinstitusjon.

Arbeidet bygger videre på det som doktorgradsstipendiat Oddveig G. Rikardsen disputerte på i juni 2014 i arbeidet " Prognostic markers in oral squamous cell carcinoma". Pasientgruppen i dette arbeidet var bare fra Nord-Norge og resultatene var ut fra et begrenset antall pasienter. Vi vil nå gjøre et tilsvarende arbeid basert på et større antall pasienter i en multisenterstudie. Universitetssykehusene i Oslo, Bergen og Trondheim vil være med i dette prosjektet.

Inger-Heidi Bjerkli er doktorgradsstipendiat i multisenterstudiet. Hun vil jobbe sammen med klinikere og patologer ved de andre universitetssykehusene, men samtidig være tilknyttet Tumorbiologisk forskningsgruppe på UiT Norges arktiske universitet. Hun har vært med i utarbeidelsen av en epidemiologisk artikkel basert på den nordnorske pasientgruppen, og er kommet godt inn i problemstillingen. Multisenterstudien er kommet i gang og utarbeidelse av felles registreringsskjema er på det nærmeste ferdigstil.

### Deltagere:

Sonja Eriksson Steigen (Prosjektleder, UIT, UNN), Lars Uhlin-Hansen (Forskningsgruppeleder, UIT, UNN), Inger-Heidi Bjerkli (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Elin Synnøve Hadler-Olsen (Prosjektdeltaker, UIT), Oddveig G Rikardsen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Rikardsen Oddveig G, Bjerkli Inger-Heidi, Uhlin-Hansen Lars, Hadler-Olsen Elin, Steigen Sonja E  
Clinicopathological characteristics of oral squamous cell carcinoma in Northern Norway: a retrospective study.  
BMC Oral Health 2014;14():103. Epub 2014 aug 18  
PMID: 25135120

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

# Renal Sympathetic Denervation for Treatment Resistant Hypertension and Potential Effects on Glucose Metabolism and Cardiovascular Risk-Factors (Re-Shape CV-Risk)

Prosjektansvarlig: **Terje Kristian Steigen** (terje.steigen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Renal sympathetic denervation (RDN) represents a potential treatment option for selected patients with resistant arterial hypertension. In this open label study we aimed to investigate the blood pressure (BP) lowering effect of RDN after 6 months in a highly selected group of patients with true resistant hypertension.**

Hypertension (HT) is a significant global health burden, as it affects more than 25 % of the adult population. Many patients do not have sufficient effect of life style changes and medical treatment on blood pressure (BP) and approximately 10 % of patients treated for HT remain with elevated BP despite prescription of >3 antihypertensive drugs. However, the identification of true treatment-resistant hypertensive individuals is controversial and some authors suggest that poor adherence to prescribed treatment explains a large part of the reported treatment resistance. The analysis of 24hour BP profiles provides important insights into physiological regulation and can give us more prognostic information than mean BP alone. BP variability (BPV) is the result of complex interactions between extrinsic environmental and behavioral factors with intrinsic cardiovascular regulatory mechanism both humoral and neural where central sympathetic drive plays an important role.

Renal sympathetic denervation (RDN) is an invasive treatment option for patients with resistant HT if optimal medical treatment fails. Recently, data from the randomized, blinded Symplicity HTN-3 trial have cast some doubt on the BP lowering effects of RDN. This trial did not show a significant reduction of systolic BP (SBP) in patients with resistant HT 6 months after RDN compared to a sham treated control group. The object of the present study was to investigate the BP lowering effect of RDN in a cohort of highly selected patients with true resistant arterial HT, defined by stricter criteria than those applied in previous studies. We also aimed to assess the BPV as an independent factor, which may be modulated by RDN.

Renal sympathetic denervation (RDN) still represents a potential treatment option for selected patients with resistant arterial hypertension. In this open label study we aimed to investigate the blood pressure (BP) lowering effect of RDN after 6 months in a highly selected group of patients with true resistant

hypertension. We defined treatment-resistant hypertension as office systolic BP>140 mm Hg, despite maximum tolerated doses of > 4 antihypertensive drugs, including a diuretic. In addition, daytime systolic ABPM>135 mm Hg was required after witnessed intake of antihypertensive drugs. Bilateral RDN was performed with the Symplicity Catheter System (n=23). The mean systolic office BP (OBP) and ABPM fell significantly from 162 mmHg  $\pm$ 20 mmHg to 139 mmHg  $\pm$ 19 mmHg ( $p<0.001$ ) and from 154 mmHg  $\pm$ 20 mmHg to 144 mmHg  $\pm$ 16 mmHg ( $p< 0.038$ ) respectively. In addition we observed a significant reduction in diastolic pressure in both OBP and ABPM BP variability (BPV), measured as standard deviation (SD), improved significantly following RDN.

Conclusion: RDN after witnessed intake of > 4 antihypertensive drugs reduced both OBP and ABPM at six months in patients with true resistant hypertension. Also BPV improved, possibly reflecting an additional beneficial effect from intervening on the sympathetic nerve system.

#### Deltagere:

Terje Steigen (Prosjektleder, UIT), Atena Miroslawska (Doktorgradsstipendiat), Marit Dahl Solbu (Prosjektdeltaker, UNN)

# Prostate cancer: The impact of inverse expression of the anti-apoptotic Trap 1 and pro-apoptotic DNaseI genes on prognosis and therapy resistance

Prosjektansvarlig: **Ole Petter Rekvig** (olepr@fagmed.uit.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Nyere data har vist at Trap 1 ekspresjon i prostatakreft celler medfører dårlig prognose og terapiresistens. Vi har utviklet innsikt i regulering av Trap 1 gjennom våre studier i lupus nefritt, hvor også Trap 1 spiller en rolle. Vi utfører en komparativ studie av genekspresjon i prostatakreft ved analyser av biopsier og prostatakreft cellelinjer**

Prosjektet startet April 2014. I henhold til planen beskrevet i søknaden har vi i 2014 oppnådd følgende: Vi har mottatt prostatakreft cellelinjer fra Ian Mills, UiO, og Norsk Center for Molekylærmedisin. Disse er klare til å implementeres i forsøk. Videre har vi i samarbeid med Sarah Minner ved Eppendorf sykehus, Hamburg, allerede analysert prostatabiopsier for ekspresjon av DNaseI og Trap 1. Vi analyserte rundt 12000 biopsier i form av Tissue microarray (TMA). Denne delstudien var svært omfattende og viste at det generelt var et inverst ekspresjonsmønster for DNaseI og Trap 1 som anført som hypotese for prosjektet. Videre viste studien at høy Trap 1 ekspresjon var relatert til dårlig prognose. Vi er nå klare til å analysere ekspresjon av disse to genene i cellelinjer som ledd i studier av hvordan disse to genene reguleres.

Vi utfører disse forsøkene etter prosedyrer vi har utviklet for å studere reguleringen av DNaseI og Trap 1 i lupus nefritt, samt å videreutvikle kunnskapen om DNaseI og Trap 1 sine biologiske funksjoner. Særlig interessant er studien av DNaseI translokasjon til cellekjernene ved inflammasjon. Her har vi oppdaget en helt ny funksjon til enzymet. Vi har og deltatt i full mRNA profilering i prostatacellelinjer. Denne databasen er klar til analyser av presumptive signalveier for regulering av DNaseI og Trap 1

Prosjektet har fått en god oppstart, men vil bli noe forsinket da post doc Dhivya Thiyagarajan nettopp har gått ut i svangerskapspermisjon (fra 28. januar 2015). Allikevel regner vi med at prosjektet vil ha en viss progresjon også i 2015.

På grunn av den korte funksjonstiden fra oppstart er det ikke skrevet noen artikkel enda.

## Deltagere:

Ole Petter Rekvig (Prosjektleder, UNN, UIT), Dhivya Thiyagarajan (Doktorgradsstipendiat, UIT), Ian Geoffrey Mills (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Natalya Seredkina (Prosjektdeltaker, UIT), Sarah Minner (Prosjektdeltaker)

## Hvem har nytte av hjerte CT undersøkelse? Seleksjon, diagnostisk presisjon og behandlingseffekt

Prosjektansvarlig: **Amjid Iqbal** (amjid.iqbal@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Dette prosjektet sammenligner moderne hjerte CT og konvensjonell invasiv angiografi (hjertekaterisering) for å kunne påvise diagnostisk presisjon av hjerte CT etablering i et senter uten et slikt tilbud tidligere. Prosjektet vil gi vesentlig kunnskap om klinisk bruk av hjerte CT og data om endringer i livskvalitet relatert til grad av sykdom.**

Computer tomografi (CT) har gjort store teknologiske fremskritt med raskere billedtaking og redusert stråledose. Med større datakraft for bearbeiding av bildene har det blitt mulig å ta gode bilder av hjertet og kransårene. Hjertet er et organ som pga sin pumpefunksjon er i stadig bevegelse som ved bruk av eldre CT maskiner ofte resulterte i dårlig billedkvalitet og høy stråledose til pasientene. Nyere hjerte CT undersøkelser har forbedret metoden betraktelig. Billedkvaliteten og tolkningen er også avhengig av andre faktorer (vekt,puls, kalk...). Referansestandarder for undersøkelse av kransårene er kateterbasert undersøkelse (invasiv angiografi) som er ressurskrevende og innebærer en liten men potensielt farlig risiko for slag, karskade og blødning. Kransåresykdom er den hyppigst forekommende hjertesykdom og ved UNN HF gjøres det ca. 3500 invasive hjerteundersøkelser hvorav halvparten er planlagte elektive prosedyrer. Av de elektive invasive angiografiene er det relativt stor andel som viser seg å være normale eller ikke ha behandlingskrevende forsnevninger i kransårene. Prosjektet sammenligner nytte av hjerte CT mot invasiv angiografi hos pasienter akseptert for hjerteutredning.

Problemstilling:

Hvordan er diagnostisk presisjon for hjerte CT hos pasienter uten kjent hjertesykdom og hos pasienter med tidligere stenting eller bypassoperasjon? Kan risikoprofil, grad av symptomer, tidligere sykdommer og arbeids-EKG resultat identifisere pasienter med forsnevring i kransårene? Hvilken effekt har undersøkelsen på symptomer, helse og livskvalitet i opptil 3 år? Hva betyr vitamin D for kalk i kransårene?

Datainnsamling:

I 2012 ble det som ledd i studien gjennomført både hjerte CT og invasiv angiografi hos 768 pasienter med klinisk indikasjon. Av disse var det 468 uten tidligere kjent hjertesykdom, 92 med tidligere bypassoperasjon og 232 med tidligere behandling av kransårene med utblokkning og stent (41 av disse hadde også hatt bypassoperasjon). Innsamling av relevant data

(risikoprofil, EKG, belastningstest, blodprøver og kliniske funn). Spørreskjema om livskvalitet ved inklusjon, 6 mnd, 1 år og etter 3 år.

Fremdrift:

Post.dok. stipendiat finansiering innvilget i 2014 og stipendiatet påbegynt august 2014. Fra høsten 2014 er stipendiaten på 1 års forskningsopphold ved Stanford University Hospital, California, USA. Datainnsamling fullført vedrørende baseline karakteristikk og CT/invasiv angio data i løpet av første halvår 2013, deretter kvalitetssikret og aidentifisert fil ble overført til datafil for statistisk analyse av foreliggende data. Livskvalitetsdata er innsamlet for baseline, 6 mnd og 1 år hittil. 3 års data vil bli innsamlet i løpet av 2015.

Av foreliggende data er det presentert 3 abstrakts ved internasjonale kongresser: European Society of Cardiology (ESC) i 2013 og 2014 og EuroECHO 2013. Første artikkel om diagnostisk presisjon av hjerte CT hos de uten tidligere kjent hjertesykdom er under utarbeidelse og viser meget interessante data vedrørende læringskurve ved etablering av hjerte CT som metode. Det pågår analyse av data hos de med tidligere bypassoperasjon og det planlegges en artikkel i samarbeid med utvalgte medarbeidere ved kar/thorax kirurgisk avdeling, UNN. Det planlegges analyse og manuskript basert på data hos de med tidligere koronar stent i løpet av 2015.

Fremdriften anses for å være god med 3 presenterte abstrakts, 1 manuskript i slutfasen og klare planer for 2015 for analyse og manuskript.

**Deltagere:**

AMJID IQBAL (Postdoktorstipendiat), Henrik Schirmer (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Signe Helene Forsdahl (Prosjektdeltaker)

# Aldersforskning



## The Tromsø dementia study

Prosjektansvarlig: **Henrik Schirmer** (henrik.schirmer@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Tromsø Demensstudie har så langt vist en kjønnsforskjell i betydningen homocysteinnivå for hjerneatrofi hos personer med mild kognitiv funksjonsnedsettelse. Denne forskjellen forsterkes av opphopning av demens i familien. Lekkasje av minimale mengder protein, som tegn på tidlig karskade er også en uavhengig risikofaktor for senere kognitiv svikt.**

Eldrebeholdningen 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 hvor flere 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.. 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.

2. 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. Screening 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 forespurrt 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. 2 artikler er publisert, en innsendt og to til er under utarbeiding.

### Deltagere:

Sigbjørn Rogne (Doktorgradsstipendiat), Ellisiv B Mathiesen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

# Aldersrelatert makuladegenerasjon -En delstudie innenfor Tromsøundersøkelsen1

Prosjektansvarlig: **Inger Njølstad** (inger.njolstad@ism.uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) er en øyesykdom som rammer eldre mennesker. På folkemunne kalles det ofte "forkalkning i netthinnen". AMD er hovedårsak til svaksynthet og blindhet hos eldre mennesker. Symptomer på sykdommen er økende problemer med skarpsynet. Dette merker man ved at det blir vanskeligere å lese, gjøre håndarbeid, og å kjenne igjen mennesker man møter. Sidesynet blir ikke berørt. AMD kan utvikle seg i to retninger til enten "våt" eller "tørr" AMD. Våt AMD gir raskt og stort synstap, mens tørr AMD utvikler seg mer gradvis med økende blinde soner i sentralsynet.

Studiens hovedmål var å anslå utbredelsen av AMD i befolkningen og å lete etter faktorer som forårsaker sykdommen. Dette er den første større undersøkelsen av AMD-forekomsten i Norge. Fra andre studier er det kjent at økende alder, arv og røyking er risikofaktorer for AMD; utover dette vet man lite om årsaksfaktorene. Prosjektet er basert på den sjette Tromsøundersøkelsen, som ble gjennomført i 2007-8. Det ble tatt øyebunnsfotografier og andre øyeundersøkelser av omkring 6300 Tromsøværingene over 50 år. Deltakerne besvarte spørreskjema, fikk tatt blodprøver, og gjennomførte en rekke andre undersøkelser. Fordi AMD er sjelden hos yngre personer, ble studien av AMD begrenset til deltakere som var 65 år og eldre, og i alt 2631 personer inngår i denne studien. Øyebunnsfotografiene er også benyttet i et doktorgradsprosjekt om netthinneskader ved diabetes og doktorgradsprosjekter knyttet til pulsårene i netthinnen.

Forekomsten av de alvorlige senstadiene av AMD var 3,5 % for aldersgruppen 65 - 87 år, og den økte sterkt med alderen til 11 % blant dem som var 80 år eller eldre. Forekomsten var omtrent den samme hos kvinner og menn og var i samme størrelsesorden som i flere sammenlignbare befolkningsstudier i andre land. Den sterkeste risikofaktoren var røyking, i tråd med funnene i andre befolkningsundersøkelser. Hos kvinner var langvarig amming forbundet med lavere risiko for AMD, men det ble ikke påvist noen sammenheng mellom andre hormonelle faktorer (inkludert hormonbehandling) og AMD.

I en annen delstudie basert på omkring 2000 deltakere i den sjette Tromsøundersøkelsen fant vi sammenheng mellom kognitiv funksjon og "gule flekker" (druser) i netthinnen og AMD.

I prosjektet har vi benyttet kjent teknologi (øyebunnsfotografering) i et omfang som tidligere ikke har vært gjort her i landet. Prosjektet har gitt kunnskap om forekomsten av den viktigste årsaken

til blindhet hos gamle mennesker, data som tidligere har manglet for Norge. Prosjektet har også bekreftet at røyking er den viktigste risikofaktoren, og har dermed pekt på konkrete muligheter for forebygging av AMD. Øyedataene som er innhentet har gitt grunnlag for flere doktorgradsarbeider i The Tromsø Eye Study, som er en delstudie innenfor Tromsøundersøkelsen. Dataene vil danne grunnlaget for oppfølgingsstudier av deltakerne i Tromsøundersøkelsen og gjennom dette nye doktorgradsprosjekter. Prosjektet bidrar til viktig kompetanseheving innenfor øyefaget, som tradisjonelt har vært et forskningssvakt fag i Norge

## Deltagere:

Inger Njølstad (Prosjektleder, UIT), Maja Gran Erke (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Geir Bertelsen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Haakon Lindekleiv (Prosjektdeltaker, UIT)

## 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Erke Maja G, Bertelsen Geir, Peto Tunde, Sjølie Anne K, Lindekleiv Haakon, Njølstad Inger  
Cardiovascular risk factors associated with age-related macular degeneration: the Tromsø Study.  
Acta Ophthalmol 2014 Nov;92(7):662-9. Epub 2014 jan 25  
PMID: 24460653  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

## Hjerneslag, risikofaktorer og prognose Helse-Nord og Helse-Midt

Prosjektansvarlig: **Torgeir Engstad** (torgeir.a.engstad@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Samling av data til delprosjekt 2 og 3, (hvh validering av hjerneslagdiagnosen og kartlegging prediktorer for funksjonsnivå) er startet i Tromsø og Harstad. Deler fullført Forsinket oppstart, men nå har vi stort sett nok pasienter /data.**

**Skrivearbeid på artikkel 1 som tar for seg død sammenholdt med 4 inflammasjonsmarkører er i avslutningsfasen.**

Arbeidet i 2014 har foregått på 2 plan:

Arbeid med artikkel til delprosjekt 1:

Skrivearbeid artikkel 1. En del endring av tabeller og skriving har tatt lang tid.

Diskusjon og vurdering omkring vinkling og innhold i artikkelen og hvor artikkelen skal publiseres. Det er vurdert om man skal skrive mer om utviklingen av markørene over tid. Noe av dette er tatt inn i artikkelen. Det er konkludert med en artikkel som ikke er alt for omfattende og som tar utgangspunkt i døde og nivå av de 4 inflammasjonsmarkørene ved baseline.

Ny medforfatter har kommet med innspill i skriveprosessen og en del endringer i språk og innhold gjøres fremdeles. Det gjenstår en del arbeid med referanselisten og diskusjonen i artikkelen sett opp mot det som i dag finnes av forskning allerede på området.

Arbeid med samling av data til delprosjektene 2 og 3:

Innsamling av førstedagsfunn på skjema som ble utarbeidet. Det er fulgt de planlagte og rutiner for innsamling på slagenhetene i Tromsø og Harstad. Innsamling i Trondheim ble det jobbet mye med, men vi har besluttet å bare samle i Tromsø og Harstad. Vi har likevel nå samme antall pasienter som planlagt til studien ved å utvide innsamlingsperiode i Tromsø og Harstad.

Alle pasienter som kommer til slagenhetene med mistanke om hjerneslag er registreres og alle som blir med i studien har undertegnet samtykkeskjema.

Det har også vært jobbet mer med rutiner for innsamling og analysing av lab-prøver. Prøvene er tatt ved innkomst av alle pasienter meldt med hjerneslag.

Prøvene analyseres fortløpende, bortsett fra interleukin 6 som analyseres i batch.

Oppstart av datainnsamling til de to siste prosjektene har tatt lenger tid enn antatt, men vi regner med at

studien vil være ferdig innen tiden som er satt av (til sammen 6 år med 50% PhD- stilling).

Det samles mye data og det er samarbeid med andre studier. Det vil være mulig å bruke data fra prosjektet i flere artikler senere dersom det er tid til det.

I løpet av 2015 vil vi være ferdig med datainnsamlingen til prosjektet og publisering av artikkel 1.

### Deltagere:

Torgeir Engstad (Prosjektleder, UIT, UNN), Hanne Mathilde Frøyshov (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT)

# Tidstrender i insidens og letalitet av hjerneslag og betydningen av nye biomarkører og subklinisk aterosklerose i risikoprediksjon av hjerneinfarkt

Prosjektansvarlig: **Ellisiv Bøgeberg Mathiesen** (ellisiv.mathiesen@uit.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

## **Med utgangspunkt i data fra Tromsøundersøkelsen undersøkes tidstrender i insidens og dødelighet av hjerneinfarkt, samt betydningen av nye biomarkører for utvikling av aterosklerose ("åreforkalkning") i halspulsårene og hjerneinfarkt.**

Hjerneslag er en heterogen gruppe tilstander og omfatter hjerneinfarkter, hjerneblødninger og subaraknoidalblødninger (hjernehinneblødning). Hjerneinfarkt er den hyppigste formen og utgjør ca. 85% alle hjerneslag.

Selv om det synes å være en nedgang i forekomst av nye tilfeller (insidens) av hjerneinfarkt i de fleste industrialiserte land, er bildet langt fra entydig. I Tromsøundersøkelsen har vi registrert første gangs hjerneinfarkt hos om lag 38 000 deltakere fra oppstart i 1974 og ut 2010. I denne studien er målet å undersøke tidstrender i insidens og letalitet av hjerneinfarkt over en periode på 35 år og opp til vår tid. Oppdaterte insidensdata er viktige bl.a. for planlegging av fremtidig behandlings- og omsorgsbehov.

I befolkningen som helhet sank forekomsten av førstegangs hjerneinfarkt med 24% fra 1995 til 2010. Insidensen økte signifikant hos kvinner i alderen 30-49 år og en lignende ikke-signifikant tendens ble sett hos menn i samme aldersgruppe. Hos middelaldrende menn og kvinner sank forekomsten, mens den var uendret hos personer over 75 år. Korttids-dødelighet, definert som død innen 30 dager fra hjerneinfarkt oppstod, ble redusert i observasjonsperioden.

En artikkel med resultatene fra denne delen av studien er sendt inn for publisering i et vitenskapelig tidsskrift.

I en annen del av studien vil vi kartlegge betydningen av om lag 40 nye biomarkører for utvikling av aterosklerose i halspulsårene (a. carotis) og for hjerneinfarkt. Siden 1994 har vi gjort ultralydsundersøkelser av a. carotis i Tromsøundersøkelsen. Totalt 10934 personer har deltatt minst én gang, 5478 personer to ganger og 2781 tre ganger. Deltakerne i denne delstudien vedr. nye biomarkører (3100 kardiovaskulære case og kontroller) fikk utført ultralyd ved studiestart i 1994-5 og er fulgt opp med nye ultralydundersøkelser i 2001-2 og/eller 2007-8. Målet er å få økt innsikt i hvilke risikofaktorer som fremmer/hemmer utvikling

av aterosklerose og hjerneinfarkt. Videre ønsker vi å utvikle et bedre risikopredikasjonspanel for å kunne bedre forebygging av hjerneslag på individnivå.

### **Deltagere:**

Ellisiv B Mathiesen (Prosjektleder, UNN, UIT), Anne Merete Vangen-Lønne (Doktorgradsstipendiat, UIT), Stein Harald Johnsen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Tom Wilsgaard (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## Psychomotor and cognitive changes in early Alzheimer's disease and their association with white matter degeneration

Prosjektansvarlig: **Claudia Rodriguez-Aranda** (claudia.rodriguez-aranda@uit.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Vi studerer forholdet mellom finmotorikk i hendene, talefunksjon og gange sammen med kognitive funksjoner hos pasienter i tidlig Alzheimers sykdom og hos friske eldre. Videre testes sammenhengen mellom reduksjon/tap av motoriske og mentale ferdigheter og hjernens status. Målet er å kartlegge ulike kliniske symptomer for tidlig diagnostisering.**

I 2014 ble det undersøkt 75 eldre deltakere med ulik grad av kognitiv dysfunksjon fra aldersnormal funksjon til mild kognitiv svekkelse. Datainnsamlingen for motoriske og kognitive utredning er gjennomført i følge de opprinnelige planene. Videre er vi ferdig med nesten all dataprosessering mens analysene pågår. Det er viktig å påpeke at dataprosessering er et krevende arbeid i dette prosjektet fordi de teknikkene som er brukt til undersøkelse av motoriske funksjoner baserer seg på avansert bevegelsesanalyse som gjøres per millisekunder, noe som gir omfattende datamateriale både for finhåndmotorikk og for gange. I tillegg må resultater analyseres med avanserte matematiske og statistiske metoder for store datasett. Alt i alt viser våre foreløpige resultater en tydelig sammenheng mellom gange, hånddyktighet og oppmerksomhet. Sammenhengen er proporsjonelt til generell kognitiv svekkelse. Videre viser deler av prosjektet å være svært relevante for andre helseproblemer som ofte ses i den eldre befolkningen og særlig hos individer som utvikler en demenstilstand.

For eksempel, delprosjektet til dobbeltkompetansestipendiat Marta Maria Gorecka har vist nytteverdien av en bedre forståelse av mekanismer bak økt forekomst av fall hos eldre. Delprosjektet for universitetsstipendiat Olena Vasylenko har vist at eksekutive funksjoner som involverer komplekse oppmerksomhetsmekanismer er nært assosiert med nøyaktig manipulering av små gjenstander og at nettopp disse bevegelsene blir langsommere og mindre presise med stigende alder. Disse foreløpige resultatene har blitt fremstilt på ulike arenaer på internasjonalt nivå deriblant ved "Alzheimer's Association International Conference, 2014" i København og i "Society for neurosciences" i Washington, USA. Videre har vi presentert resultatene fra prosjektet i lokalavis og ved interne seminarer felles for det helsevitenskapelige fakultetet og Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Dette kan

åpne opp for nærmere tverrfaglige samarbeid med andre lokale aktører.

Angående MR-undersøkelse av hjernen er vi ikke helt i mål med de opprinnelige planer da vi har avventet å skanne en del av deltakerne i februar 2015. På grunn av forsinket installering av den nye skanneren ved UNN i 2014 måtte vi tilpasse skanningen av våre forskningsdeltakere i tråd med UNN sin venteliste for kliniske utredninger samt prioriteringslista ved andre forskningsprosjekter. Per dags dato arbeider vi med skrivingen av to manuskripter som omfatter de kognitive og motoriske resultatene.

### Deltagere:

Marta Maria Gorecka (Doktorgradsstipendiat, UIT), Olena Vasylenko (Doktorgradsstipendiat, UIT), Knut K Waterloo (Prosjektdeltaker, UIT), Stein Harald Johnsen (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Torgil Vangberg (Prosjektdeltaker)

## Prediction of outcome after transcatheter or open conventional surgery for severe aortic stenosis in elderly patients with echocardiography

Prosjektansvarlig: **Assami Røsner** (Assami.rosner@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Det undersøkes prediktorer for overlevelse og forbedring av symptomer etter implantasjon av transkateter aortaklaffer. Inflytelse på høyre ventrikkel og venstre ventrikkelfunksjon via nye målingsmetoder undersøkes mot kjente scoringsystemer**

Innsamling av data til COSTA studien er avsluttet med mai 2014. DK har brukt det første halvåret i prosjektet for å gjennomføre "strain"-analyser som kompletteres med høyre og venstre ventrikkel "strain" i løpet av våren 2015. Studiegruppen har vært i kontakt med Svend Akhus og Jo Eidet fra Rikshospitalet for å planlegge videre samarbeid for å undersøke høyre ventrikkelfunksjon og pulmonaltrykk som prediksjonsfaktor for utkomst etter TAVI. I løpet av de neste månedene søkes det kliniske data fra DIPS for å kompletteres kliniske data i databasen. Databasen fra Oslo bør også kompletteres og legges sammen med våre dataer. Detaljer i databasen forandres for å legge inn data som brukes for evaluering av forskjellige scorings-systemer som STS og Euroscore II og logistisk Euro Score. Scorings systemer brukes sammen med de nye ekkokardiografiske prediktorer for å predikere overlevelse eller symptombedring etter TAVI. Databasen fra COSTA studien kompletteres i løpet av det første halvåret i 2015. Etter det analyseres data fra TAVI pasienter i Oslo. Kliniske data legges sammen i en database og det er planer om å begynne med statistikk og artikkelskriving til slutten av 2015. 2016 og 2017 skal hovedsakelig brukes til artikkelskriving om høyre ventrikkelfunksjon og trykkforhold fra ekko og betydning for overlevelse og symptombedring. Det planlegges også en artikkel om scoringsystemer sammenliknet med pasienter som ble operert på konvensjonell måte. DK har allerede begynt med å besøke kursene som er obligatorisk i PhD utdanningen.

#### **Deltagere:**

Assami Røsner (Prosjektleder, UIT), Didrik Kjønnås (Doktorgradsstipendiat)

# Genetic polymorphisms related to calcium homeostasis and thyroid function in association with the risk of osteoporosis and low energy fractures in the subjects > 65 years old. The Tromsø Study

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

## **We analyze the vitamin D receptor related single nucleotide polymorphisms, as well as calcium and thyroid function related SNPs, and relation with bone mineral density, mortality, myocardial infarction, type II diabetes and several cancer forms as we have data from Tromsø Study.**

The vitamin D receptor single nucleotide polymorphism rs7968585 was analyzed as risk factor for low vitamin D, and in subgroups according to vitamin D levels and risk for outcomes such as type II diabetes, myocardial infarction, mortality and cancers. We have found association between some rs7968585 genotype variations and increased risk for myocardial infarction as well as diabetes type II. The article on this data is being written and the abstract was presented in The vitamin D workshop in London, April 2014. We chose to concentrate on vitamin D SNPs and those outcomes while awaiting when Institute of Community Medicine helps us with emerging of SPSS files.

Afterwards we are planning to look at different SNPs and the BMD measurements from different localizations (vertebrae, lower and upper extremities)

Abstrakt:

Objective

The aim of this study was to investigate if the SNP rs7968585 in the VDR gene predicts type 2 diabetes (T2D).

Design and methods

DNA was prepared from subjects who participated in the fourth survey of the Tromsø Study in 1994-1995 and who were registered with T2D (endpoint register complete till the end of 2010), as well as a randomly selected control group. Serum 25(OH)D was measured and genotyping performed for VDR gene polymorphism rs7968585. Cox regression, adjusted for sex, age and body mass index, was used to study the hazard ratios (HR) for risk of T2D with the major homozygote of rs7968585 as reference and with observation time from birth until 2010.

Results

1197 subjects were registered with T2D and 3586 were included as control subjects. Serum 25(OH)D did not differ significantly between subjects with T2D and

controls, neither between the rs7968585 genotypes. In the Cox regression model, subjects with the minor homozygote genotype for rs7968585 had a HR of 1.30 (95% CI 1.08; 1.53) and subjects with the heterozygote genotype 1.21 (95% CI 1.05; 1.40) for risk of T2D with the major homozygote genotype as reference.

Conclusions

The VDR related SNP rs7968585 variations predict the occurrence of T2D and MI, which may indicate a role of vitamin D in the pathogenesis of T2D.

**Deltagere:**

Elena Kamycheva (Prosjektleder, UIT), Rolf Jorde (Forskningsgruppeleder, UIT, UNN), Ieva Zostautiene (Doktorgradsstipendiat), Nina Emaus (Prosjektdeltaker, UIT)

# Rehabilitating



## Intensiv trening av arm og håndfunksjon

Prosjektansvarlig: **Audny Anke** (audny.anke@unn.no), Universitetet i Tromsø

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Hjerneslag er en svært vanlig sykdom i industrialiserte land med 250 tilfeller pr. 100 000 innbyggere pr år. Etter rehabilitering vil en høy andel av pasientene fortsatt ha motoriske funksjonsutfall (50-60%) og en stor andel (21%) vil mangle funksjonell aktivitet i begge armer.**

Norwegian CI therapy Multicentre Trial (NORCIMT), er en multisenter studie som rekrutterer pasienter fra Universitetssykehuset Nord Norge, St. Olavs hospital, Oslo Universitetssykehus, Sykehuset Vestfold og Sykehuset Telemark. Studien undersøker om constraint induced movement therapy (CI-terapi) kan brukes i tidlig fase etter hjerneslag. CI-terapi er en metode for å trene opp arm og håndfunksjon etter et hjerneslag. Metoden kjennetegnes ved 1) intensiv trening av den mest affiserte armen, 2) et adferdsterapeutisk opplegg for å fremme bruken av den mest affiserte armen i daglige aktiviteter; og 3) bruk av en vott på den friske hånden for å øke bruken av den dårligste siden. I NORCIMT studien trener deltakerne 3 timer hver dag og bruker votten opp til 90% av tiden de er våken. Deltakerne i studien blir randomisert til en tidlig eller en sen intervensjonsgruppe. Deltakerne i tidliggruppen startet behandlingen mellom 7 og 28 dager etter hjerneslaget. Deltakerne i senggruppen startet behandlingen 6 måneder etter hjerneslaget.

I alt ble det inkludert 47 pasienter i studien, 23 i tidlig intervensjonsgruppen og 24 i senintervensjonsgruppen. Siste deltaker ble undersøkt i juni 2013. To artikler fra prosjektet er publisert i 2014. Resultatet av studien viste at pasientene som fikk CI-terapi kunne gjøre aktiviteter med den den slagrammede armen raskere en kontrollgruppen like etter behandlingen, men at disse forskjellene var utlignet 6 måneder etter hjerneslaget før senintervensjonsgruppen fikk sin behandling. I 2015 ønsker vi å publisere resultatene som sammenligner tidlig og sen intervensjonsgruppe ett år etter hjerneslaget.

### Deltagere:

Audny Anke (Prosjektleder, UIT, UNN), Gyrd Thrane (Doktorgradsstipendiat, UIT), Anne Spendrup Erichsen (Prosjektdeltaker), Bent Indredavik (Prosjektdeltaker, NTNU, STOLAV), Ragna Gjone (Prosjektdeltaker), Roland Stock (Prosjektdeltaker, STOLAV), Torunn Askim (Prosjektdeltaker, NTNU)

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Thrane Gyrd, Askim Torunn, Stock Roland, Indredavik Bent, Gjone Ragna, Erichsen Anne, Anke Audny  
Efficacy of Constraint-Induced Movement Therapy in Early Stroke Rehabilitation: A Randomized Controlled Multisite Trial.

Neurorehabil Neural Repair 2014 Nov 14. Epub 2014 nov 14  
PMID: 25398726

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Thrane Gyrd, Friborg Oddgeir, Anke Audny, Indredavik Bent  
A meta-analysis of constraint-induced movement therapy after stroke.

J Rehabil Med 2014 Oct;46(9):833-42.

PMID: 25182341

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

# 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 rehabilitering og aldersforskning (SFP).

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 (Oslo). 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 og Norges Idrettshøyskole og samler således samler ulike rehabiliteringsmiljø i Norge. Spinalenhetene ved Haukeland universitetssykehus og St.Olavs hospital har hjulpet med rekruttering av nye deltakere. Siden de siste deltagerne har blitt inkludert i studien, har man fortsatt ikke resultater som kan presenteres. Pga rekrutteringsproblemer, ble studiedesignet endret til et cross-over design for å kunne ferdigstille studien innen rimelig tid. Denne endring har ført til at man kan greie seg med 15 deltagere i hver studie arm.

Rekrutteringen har tatt lenger tid enn forventet og det oppsto også forsinkelser grunnet nødvendig bytting av en klinisk samarbeidspartner i Oslo armen. På grunn av dette, foreligger det enda ikke resultater fra studien, men en metodeartikkel er sendt inn til vurdering i vitenskapelig tidsskrift The Journal of Spinal Cord Medicine og selve studien er også presentert på vitenskapelige konferanser International Spinal Cord Society Annual meeting, september 21.10.2009, Firenze, Italia, Helse Nord

forskningskonferanse 26.3.2009 og Den Nordiske konferanse om Fysisk aktivitet og Funksjonshemming, august 2013, Beitosstølen. Det beregnes at de siste deltagerne vil være rekruttert i løpet av primo 2015 og intervensjonen ferdig ultimo 2015. I styringsgruppen er det enighet om å fortsette studien slik at man kan ferdigstille den i 2015/2016 tross at finansiering fra Helse Nord er brukt opp. 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. Selvom støtten fra Helse Nord nå er ferdig, vil studien fortsette til alle deltakere har fullført sin intervensjon og resultater er publisert. Det beregnes at studien i sin helhet vil være ferdig og resultatene publisert ultimo 2016.

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.

## Deltagere:

Anu Mirjam Piira (Doktorgradsstipendiat, UIT)

## Continuous e-rehab

Prosjektansvarlig: **Richard Wootton** (r\_wootton@pobox.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Målet med studien er å finne ut om telemedisinske kommunikasjonsløsninger kan bidra til effektivere rehabiliteringstilbud til pasienter som har hatt slag.**

Målet med studien er å finne ut om telemedisinske kommunikasjonsløsninger kan bidra til effektivere rehabiliteringstilbud til pasienter som har hatt slag.

Prosjektet består av tre deler.

Del I er en samtykkebasert oppfølgingstudie av slagpasienter innlagt på slagenheten i UNN Tromsø. Rehabiliteringstilbudet pasientene fikk de første tre måneder etter utskrivelsen kartlegges gjennom intervju med pasienten eller i tilfeller hvor pasienten ikke selv kan svare med pårørende. Målet er å finne ut mer om dagens tilbud og på hvilken områder det er størst forbedringspotensiale. Data fra slagregisteret ved UNN Tromsø kombineres med skredersyde spørsmål om rehabiliteringstilbudet pasienten har fått etter utskrivning og kunnskap om og tilgjengelighet av internett hos pasienten. Dette sammenlignes med anbefalinger i nasjonal veileder for slagbehandling og individuelle anbefalinger gitt ved utskrivelse av pasienten fra slagenheten. Oppfølging av pasientene skjedde telefonisk tre måneder etter at pasientene fikk slag.

De to andre deler er utprøving av logopedkartlegging og -behandling ved hjelp av en telemedisinsk kommunikasjonsløsning. Norsk grunntest for afasi skal valideres for bruk via videokonferanse og sammenlignes mot vanlig ansikt til ansikt bruk. Dette delprosjekt gjøres i samarbeid med logopedene ved UNN Tromsø.

Datinnnsamling i delprosjekt 1 er avsluttet. Det har ikke vært videre progresjon i prosjektet i 2014. Prosjektet er under restrukturering. Det er foreløpig ikke publisert resultater.

### **Deltagere:**

Christoph Schäfer (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN),  
Audny Anke (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## Pårørende ved alvorlig traumatisk hjerneskade. En nasjonal multisenterstudie.

Prosjektansvarlig: **Audny Anke** (audny.anke@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**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. Nasjonal studie. Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) er hovedansvarlig.**

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.

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). Studien er underveis utvidet til også å inkludere pårørende til pasienter skadet i 2011. Personen som har fått en hodeskade er inkludert i en parallell studie som registrerer forløp over tid og behandlingstilbud.

Datainnsamling er avsluttet. Svarprosenten fra pårørende er ca. 70. Det er etablert internasjonalt samarbeid. I samarbeid med stipendiat og nasjonal forskergruppe pågår publisering fra studien. Parallell publiseres det fra den pasientsentrerte studien.

Artikkel godkjent, under publisering:

Norup A, Perrin BP, Caracuel A, Anke A, Andelic N, Dyle ST, Quijano MC, Cuberos-Urbano G, Sosa DMD, Jove IGE, Arango-Lasprilla JC: Family needs after brain injury: a cross cultural study". *Neurorehabilitation*.

Artikler under ferdigstilling:

Sveen U, Røe C, Sigurdardottir S, Skandsen T, Andelic N, Manskow U, Berntsen SA, Soberg HL, Anke A: Rehabilitation pathways, functional independence and satisfaction with rehabilitation services one year after severe traumatic brain injury.

Manskow US et al., Anke A: Caregivers satisfaction and experience with in-hospital helath care services after severe traumatic brain injury. A Norwegian multicenter study.

**Deltagere:**

Unn Sollid Manskow (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Ellen-Cecilie Treu Røe (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Toril Skandsen (Prosjektdeltaker, STOLAV, NTNU)

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Manskow Unn Sollid, Sigurdardottir Solrun, Røe Cecilie, Andelic Nada, Skandsen Toril, Damsgård Elin, Elmståhl Sølve, Anke Audny  
Factors Affecting Caregiver Burden 1 Year After Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Nationwide Multicenter Study.  
*J Head Trauma Rehabil* 2014 Aug 12. Epub 2014 aug 12  
PMID: 25119652

Anke Audny, Andelic Nada, Skandsen Toril, Knoph Rein, Ader Tiina, Manskow Unn, Sigurdardottir Solrun, Røe Cecilie  
Functional Recovery and Life Satisfaction in the First Year After Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Multicenter Study of a Norwegian National Cohort.  
*J Head Trauma Rehabil* 2014 Jul 16. Epub 2014 jul 16  
PMID: 25033035

Løvstad Marianne, Andelic Nada, Knoph Rein, Jerstad Tone, Anke Audny, Skandsen Toril, Hauger Solveig L, Giacino Joseph T, Røe Cecilie, Schanke Anne-Kristine  
Rate of disorders of consciousness in a prospective population-based study of adults with traumatic brain injury.  
*J Head Trauma Rehabil* 2014 Sep-Oct;29(5):E31-43.  
PMID: 24413075

Sigurdardottir Solrun, Andelic Nada, Wehling Eike, Roe Cecilie, Anke Audny, Skandsen Toril, Holthe Oyvor O, Jerstad Tone, Aslaksen Per M, Schanke Anne-Kristine  
Neuropsychological Functioning in a National Cohort of Severe Traumatic Brain Injury: Demographic and Acute Injury-Related Predictors.  
*J Head Trauma Rehabil* 2014 Apr 1. Epub 2014 apr 1  
PMID: 24695265

## Pårørendes erfaringer: Omsorgsbelastning, helsetilbud og livstilfredshet ved traumatisk hjerneskade. En norsk multisenterstudie

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Det er gjort mye fremskritt i prosjektet i løpet av 2014. Første artikkel fra pårørendestudien er publisert, og prosjektet og de første resultatene vært presentert internasjonalt og nasjonalt flere ganger i 2014. Artikkel nr 2 er godt igang og er blitt jobbet med høsten/vinteren 2014. Progresjon som planlagt ved studiestart**

Første halvår av 2014 ble i hovedsak brukt til å ferdigstille manus til første artikkel "Factors affecting caregiver burden 1 year after severe traumatic brain injury. A prospective national multicenter study". Artikkelen ble akseptert og publisert i august 2014 i Journal of Head Trauma Rehabilitation, en av de høyest rankede tidsskrift innen denne sjangeren. Resultatene viste at pårørende opplever en moderat omsorgsbyrde ett år etter skade. Generell belastning, skuffelse og isolasjon var områder det byrden var høyest. Andelen av de som opplevde høyest byrde (16%) er høyere enn sammenlignbare grupper som hjerneslag, demens og hjernetumor. Videre viste studien at et dårlig sosialt nettverk samt å ta vare på en person med et redusert funksjonsnivå var signifikante prediktorer for en høyere omsorgsbyrde. Resultatene vil være viktige for en fremtidig forbedring av omsorg og ivaretagelse av pårørende og pasientene, fra det akutte stadiet og til etter hjemkomst. Resultatene gir oss kunnskap om sammenhengene mellom forskjellige områder av omsorgsbyrde og relevante faktorer som kan påvirke dette. Dette vil kunne hjelpe oss i å identifisere pårørende i fare for høy omsorgsbyrde og gir oss kunnskap til å planlegge fremtidige intervensjoner for bedre ivaretagelse av pasient og pårørende til denne gruppen.

Prosjektet og resultatene er presentert for lokale samarbeidspartnere på UNN via foredrag til personell på akuttavdelingene som ivaretar denne gruppen pasienter og pårørende. Dette har allerede skapt en positiv og stor interesse for å ha mer fokus på pårørende til disse pasientene, noe som vi opplever som meget positivt. I tillegg er studien presentert på den nasjonale rehabiliteringskonferansen i Tromsø og på den Internasjonale Verdenskongressen for traumatiske hjerneskader (IBIA) 2014 i San Fransisco. Stipendiaten har også vært på en ukes forskningsopphold med en av våre samarbeidspartnere i Manchester, UK for utveksling av kunnskap og samarbeid om neste artikkel.

Samarbeidet med den nasjonale styringsgruppen for pårørendeprojektet fungerer veldig bra og flere av

disse personene er medforfattere på første publiserte artikkel. Høsten 2014 startet arbeidet med analyser og manus for 2. artikkel "Erfaring og tilfredshet med helsetjenesten", der vi ser på pårørendes erfaring fra de forskjellige faser av pasientens akutt-og rehabiliteringsforløp i spesialisthelsetjenesten frem til utskrivning til hjemmet.

### Deltagere:

Audny Anke (Prosjektleder, UIT, UNN), Unn Sollid Manskow (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT)

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Manskow Unn Sollid, Sigurdardottir Solrun, Røe Cecilie, Andelic Nada, Skandsen Toril, Damsgård Elin, Elmståhl Sølve, Anke Audny

Factors Affecting Caregiver Burden 1 Year After Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Nationwide Multicenter Study.

J Head Trauma Rehabil 2014 Aug 12. Epub 2014 aug 12

PMID: 25119652

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Anke Audny, Andelic Nada, Skandsen Toril, Knoph Rein, Ader Tiina, Manskow Unn, Sigurdardottir Solrun, Røe Cecilie  
Functional Recovery and Life Satisfaction in the First Year After Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Multicenter Study of a Norwegian National Cohort.

J Head Trauma Rehabil 2014 Jul 16. Epub 2014 jul 16

PMID: 25033035

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

## Cognitive and emotional functions in sick listed patients going through occupational rehabilitation: A multiregional study

Prosjektansvarlig: **Lena Klasson Heggebø** (lena@vhss.no), Annen institusjon med avtale med Helse Nord RHF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

### **Arbeidsrettet rehabilitering (ARR) tilbys i Norge i tråd med IA-avtalen for å redusere sykefravær og forebygge uførhet. Formålet med prosjektet er å undersøke i hvilken grad ARR gir endring i psykisk helse og kognitiv fungering og i hvilken grad endring i kognitiv fungering kan predikere tilbakeføring til arbeid.**

Arbeidslivet krever god kognitiv og emosjonell fungering for å møte krav til selvstendig arbeid, sosiale og emosjonelle ferdigheter, arbeidstempo, fleksibilitet og mestring av ulike roller. Kognitive evner som hukommelse, oppmerksomhet, konsentrasjon og planlegging er avgjørende for å prestere godt i arbeidslivet. Det er påvist at fysisk aktivitet, som vanligvis er et viktig tiltak i et arbeidsretta rehabiliteringsprogram, bedrer kognitiv fungering som oppmerksomhet, arbeidshukommelse, planlegging og psykologisk fleksibilitet. Få studier har systematisk undersøkt sammenhengen mellom kognitiv fungering og arbeidsdeltagelse på personer som deltar i døgnbasert arbeidsretta rehabilitering (ARR).

Målet med en kognitive tilnærming innen ARR er bedring av funksjonsnivå, arbeidsevne, oppmerksomhet og konsentrasjon, hukommelse, økt oppmerksomt nærvær, bevissthet på egen kropp og følelser, bedre mestring av stress og smerter både hjemme og i arbeid. Kognitive tiltak i intervensjonen er anerkjent som viktige tiltak for å få personer tilbake i arbeid, men kunnskapen om effekten av og kvaliteten på disse tiltakene er ikke systematisk belyst i forskningen. I denne studien vil solide og standardiserte metoder innen kognitiv psykologi anvendes, noe som sikrer god kartlegging av kognitiv fungering hos brukere innen ARR. Behandlingssuksessen innen ARR kan være avhengig av en bedring i kognitiv fungering for en mest mulig bærekraftig tilbakeføring til arbeid.

Prosjektet er initiert av Nasjonalt kompetansesenter for arbeidsretta rehabilitering og gjennomføres i samarbeid med Valnesfjord Helsesportssenter, Stiftelsen Catosenteret, Røde Kors Haugland Rehabiliteringssenter, Uni Helse, Bergen og FOM Universitetet, Frankfurt am Main, Tyskland. Formålet med prosjektet er å undersøke i hvilken grad et ARR-opphold gir endring i kognitiv fungering og emosjonell fungering og psykisk helse (angst, depresjon, helseplager), og i hvilken grad endring i kognitiv fungering kan predikere tilbakeføring til arbeid.

Dersom kvaliteten på og effekten av kognitive tiltak ikke undersøkes systematisk, kan det være vanskelig å bedre eksisterende tiltak som gis og implementere nye empirisk baserte kognitive tiltak i intervensjonen for å bedre arbeidsevnen. Det forventes at prosjektet vil føre til bedret kunnskap om effekter av ARR, bedret kunnskap om pasientgrupper innen ARR og bedret kunnskap om hva som er best mulig innhold i intervensjonen. Dette vil hjelpe forskere, praktiskere, arbeidsgivere, Nav og andre myndighetspersoner å bedre forstå sammenhengen mellom arbeid og helseplager.

Fokus i 2014 har vært på datainnsamling/testing ved ankomst og avreise ARR og tre måneder etter ARR. Kontrollgruppene utgjør personer som får et annet arbeidsrettet tiltak enn døgnbasert ARR og personer som er i full jobb. Alle grupper gjennomfører testing på fire målepunkter (ankomst, avreise, 3 og 12 måneder). Målet er å fullføre datainnsamlingen i løpet av 2017. En feasibility studie er allerede gjennomført og presentert ved 3rd WDPI Conference: Implementing Work Disability Prevention Knowledge, Toronto, Canada i oktober 2014.

#### **Deltagere:**

Lena Klasson Heggebø (Prosjektleder), Beate Brinchmann (Prosjektdeltaker, HELSENS), Chris Jensen (Prosjektdeltaker), Hege Randi Eriksen (Prosjektdeltaker, UNI, UIB), Thomas Johansen (Prosjektdeltaker), Winand Dittrich (Prosjektdeltaker)

## Sammenheng mellom rehabiliteringstilbud og livskvalitet ett år etter hjerneslag i Nord-Norge og Danmark. En mixed method studie.

Prosjektansvarlig: **Cathrine Arntzen** (cathrine.arntzen@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**PhD-studien inngår som en del av en større prospektiv multisenterstudie som beskriver og analyserer slagrehabiliteringsforløp en nord-norsk og en dansk kohort. Studien har et særlig fokus på hva demografiske og geografiske forhold, faglig innhold og måter å organisere tjenestene på betyr for opplevd livskvalitet ett år etter hjerneslag.**

PhD-kandidaten skal i studien beskrive og sammenligne helsereelatert livskvalitet 3 og 12 måneder etter hjerneslag i relasjon til rehabiliteringstilbudet i en nord-norsk og en dansk pasientkohort. Prediktorer som demografiske data og pasientkarakteristika vil inngå i analysene. Som en del av forberedelsene til undersøkelsen vil det gjennomføres oversettelse, tverrkulturell tilpasning og innledende validering av "Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QOL og SS-QOL-DK)". En populasjonsbasert prospektiv studie med systematisk registrering av rehabiliteringstilbud og helsereelatert livskvalitet gjennomføres i kombinasjon med kvalitativ kontekstuell analyse av rehabiliteringsforløp og livskvalitet basert på pasienterfaringer. Denne metodiske trianguleringen sikrer bredde og dybde i undersøkelsen, gjør det mulig å studere fenomenet fra ulike sider og bidrar til mer robuste komparative analyser. Basert på pasienterfaringer undersøkes hvilke forhold i rehabiliteringsprosessen som særlig har betydning for endring av livskvalitet.

Følgende problemstillinger søkes besvart:

- 1) I hvilken grad er det slag-spesifikke helsereelaterte livskvalitetsskjemaet "Stroke Specific Quality of Life-DK" (SS QOL-DK) valid i en norsk populasjon?
- 2) Hvordan er nivået på SSQOL i en nordnorsk og dansk pasientkohort det første året etter hjerneslag, og hvilke sammenhenger identifiseres mellom rehabiliteringstilbudet og helsereelatert livskvalitet i og på tvers av landene?
- 3) Hvilke livsdimensjoner knytter personer med hjerneslag til fenomenet livskvalitet, og hvilke individuelle, prosessuelle og kontekstuelle forhold gjennom rehabiliteringsforløpet fremheves som betydningsfulle for endring av livskvaliteten første året etter hjerneslag i Nord-Norge og Danmark?

Kandidaten startet opp 1. september 2014. Høsten har særlig gått til dataproduksjon, registrering og systematisering av data. Studien startet inkluderingen basert på registerdata fra mars 2014. Frem til 1.

november var i alt 125 personer inkludert i prosjektet. Totalt antall utsendte spørreskjema etter 3. mnd er 45 og en venter svar fra 23 personer. Kandidaten har også jobbet videre med å utvikle og tilpasse studiedesign og har i den forbindelse deltatt på kurs i Mixed Methods. PhD-stipendiaten har høsten 2014 gjennomført følgende obligatoriske kurs: HEL-8008: Kvalitative studier og forskningsdesign. 2 samlinger a 2 dager (fortsett 2 samlinger igjen 2015) 3 stp og HEL -8010: Forskningsetikk og vitenskapsteori. 2 samlinger a 3 dager. Bestått 6 stp. I tillegg har kandidaten presentert studien på en regional konferanse – hjerneslag i Helse Nord, samt samarbeidsmøter internt, nasjonalt og internasjonalt.

Parallelt med dette PhD prosjektet løper et annet PhD prosjekt; "Sammenheng mellom funksjon etter hjerneslag og behandlings- og rehabiliteringstiltak. En prospektiv multisenterstudie av prognostiske faktorer i en nord-norsk og en dansk kohort". Begge studiene vil benytte samme populasjonsdata og jobben har gått med til å planlegge og samkjøre datainnsamling ved ulike steder i Nord-Norge og Danmark. Ytterligere en internasjonal kvalitativ studie "Et bruker- og profesjonsperspektiv på lærings- og endringsprosesser etter hjerneslag i Norge og Danmark" med forankring i samme multisenterstudie er startet opp. Det er også jobbet med å samkjøre dataproduksjon i forhold til denne studien.

### Deltagere:

Synne Gaarder Pedersen (Doktorgradsstipendiat), Audny Anke (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Jørgen Nielsen Feldebæk (Prosjektdeltaker)

## Sammenheng mellom funksjon etter hjerneslag og behandlings- og rehabiliteringstiltak i en norsk og en dansk kohort. En internasjonal sammenlignende prospektiv multisenterstudie.

Prosjektansvarlig: **Audny Anke** (audny.anke@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

**Studien sammenligner 500 fortløpende hjerneslagpasienter i UNN og i Århus, Danmark. Pasientens status sammenlignes dag 3, etter 3 måneder og etter et år. Formålet er å undersøke om ulik organisering av rehabilitering i Norge og Danmark påvirker dødlighet, funksjonell prognose og pasientopplevd livskvalitet.**

Studiedesign:

En prospektiv observasjonell multisenterstudie av to kohorter pasienter med hjerneslag. Delmålene er følgende:

1. Sammenligne forekomst av hjerneslag og letalitet 3 og 12 måneder etter hjerneslag i relasjon til prediktorer som demografiske data, slagkarakteristika og elementer fra behandlingsskjeden i de to kohortene.
2. Sammenligne funksjonelt resultat 3 og 12 måneder etter hjerneslag i relasjon til behandlings- og rehabiliteringstiltak i den nord-norske og danske kohorten.
3. Undersøke validiteten av livskvalitets-skalaen QOLIBRI kortversjon hos pasienter med hjerneslag i Norge og Danmark.

I analysene vil det bli kontrollert for demografiske data og slagkarakteristika.

I spørreskjema benyttes følgende måleinstrumenter The Quality of life after Brain Injury – Overall Scale (QOLIBRI –OS), European Quality of life

(EQ-5D), Stroke Specific Quality of Life Scale (SSQOL-DK) og Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Norske og danske pasienter fyller ut likelydende spørreskjema.

De nasjonale hjerneslagregister i Norge og Danmark benyttes for å innhente medisinske og demografiske data.

Pasienten besvarer også spørsmål om hvilke rehabiliteringstilbud de har fått og anfører pasientopplevd tilfredshet med behandling og rehabilitering.

Spørreskjemaet QOLIBRI er validert for pasienter med traumatisk hjerneskade, men ikke for pasienter med hjerneinfarkt. Til validering benyttes de øvrige måleinstrumenter som er anført ovenfor. Dødlighet i

oppfølgingsåret registreres ved hjelp av journalsøk og nasjonalt dødsregister.

Prosjektet startet opp 1. september 2014, og datainnsamling i Norge og Danmark er i gang

**Deltagere:**

Audny Anke (Prosjektleder), Guri Heiberg (Doktorgradsstipendiat)



# Dobbetkompetanseløp

## 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, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**Upubliserte data fra studien viser at 14% har sluttet etter 12 måneder. Da er alle som ikke har svart kodet som røykere. Dette betyr at andelen som er sluttet sannsynligvis er høyere.**

Slutta.no er et nettbasert program for hjelp ved røykeslutt. Siden 2006 har over 21 000 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.

En vesentlig del av prosjektet har vært å forbedre nettstedet slutta.no, samt å tilrettelegge dette for SMS-tjenester. Prosjektet omfatter to randomiserte kontrollerte studier. Hovedstudien retter seg mot den generelle befolkningen, og alle som registrerte seg på slutta.no i studieperioden fikk tilbud om å delta. Vi vil undersøke effekten av å levere deler av intervensjonen på SMS kontra e-post. 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. Rekruttering til studiene og all datainnsamling ble avsluttet i desember 2012. Konklusjonen er så langt at SMS og epost fungerer like godt for å levere deler av intervensjonen på ved 1, 3 og 6 måneder etter røykeslutt. Hovedresultater som også inkluderer 12 måneders oppfølging er beskrevet i artikkelen, "SMS as an adjunct to an Internet based smoking cessation intervention: a randomized controlled trial" som er under omarbeidelse. Arbeidet med artikkel nummer tre er startet. Her skal prediktive faktorer for røykeslutt undersøkes. Doktorgradsstipendiaten har vært i permisjon i store deler av 2014 og arbeidet med artiklene har derfor blitt forskjøvet.

### Deltagere:

Inger Torhild Gram (Prosjektleder, UIT, UNN), Olav Nilsen (Doktorgradsstipendiat, UIT, UNN), Konstantinos Antypas (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Silje Camilla Wangberg (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## 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, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

**Fysisk nærhet mellom lege og pasient har vært en "gullstandard" for organiseringen av helsetjenester. I dag utfordres denne "gullstandarden" fordi det teknologisk er mulig å gjennomføre mange av pasientkonsultasjoner uten at lege og pasient er fysisk samlokalisert. Er dette uproblematisk?**

Forskningsprosjektet "Kompetanseutvikling i telemedisinske team" skal bidra til kunnskap om hvordan bruk av videokonferanse påvirker klinisk praksis. Prosjektet undersøker hvordan kommunikasjons- og samarbeidsutfordringer mellom helsepersonell, og mellom helsepersonell og pasienter håndteres i konkrete tjenester. 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. Studiet er kvalitativt orientert, og datamaterialet består av

videoopptak av tjue polikliniske pasientkonsultasjoner. Dataene er analysert i et interaksjonistisk perspektiv. Et perspektiv som åpner for en forståelse av hvordan deltakerne handler konkrete samarbeids- og kommunikasjonsutfordringer der og da i den enkelte konsultasjon. Foreløpige resultater viser at ansikt-til-skjerm-kommunikasjon er av en annen karakter enn ansikt-til-ansikt-kommunikasjon, og spesielt gjelder dette når videokameraet er zoomet inn på detaljer (nærvideo). Når aktørene ikke benytter en kommunikasjonsform basert på ansikt-til-skjerm, kan oppstå det derfor problemer i samhandlingen. Dette har konsekvenser for legens muligheter til å kontrollere hvordan en konsultasjon utvikler seg, og griper således inn i sentrale sider ved medisinske praksis. Kunnskap om denne dynamikken kan bidra til en bedre forståelse av hvorfor teknologiske løsninger kan være problematisk å ta i bruk i klinisk sammenheng. Prosjektet er inne i en fase hvor funnene skrives ut i tre artikler

### Deltagere:

Lars Kristian Rye (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT)

## Improving surgical training using telementoring in laparoscopic surgery: A randomized single-blinded prospective trial.

Prosjektansvarlig: **Rolv-Ole Lindsetmo** (Rolv-Ole.Lindsetmo@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet satstingen på Dobbeltkompetanseløp.

**Utdanningen i kirurgi er under store endringer. Hele utdanningen er revidert og vil bli basert på oppnådde ferdigheter og ferdighetsevaluering/sertifisering. Denne studie planlegger å se på hvordan bruk av telementoring og telestrasjon i opplæringen av prosedyrer kan bedre kvalitet på opplæring (har også med pasientsikkerhet å gjøre) og redusere læringskurve/tid til oppnådde forventede ferdigheter.**

Det er mer eller mindre slutt på åpne kirurgiske inngrep innen generell/gastroenterologisk kirurgi (ihvertfall i UNN, Tromsø) fordi det meste nå gjøres laparoskopisk/kikkeshullkirurgi. Dette er krevende og teknisk vanskelige prosedyrer. Opplæring i laparoskopisk kirurgi er nødvendig og tidkrevende. Behov for å forbedre opplæringen er preserende. Blant annet har Helse Sør/Øst nå opprettet et eget standardiseringsprogram fordi implementeringen av laparoskopisk kirurgi har medført for store variasjoner intra og interhospital i komplikasjoner og kvalitet. Lokalsykehus som har begrenset volum av laparoskopisk prosedyrer har også behov for å få

ekspert-støtte i opplæring i laparoskopisk kirurgi/kompliserte prosedyrer som ikke er sentralisert. Telementoring kan være en metode for å forbedre opplæringen i kompliserte laparoskopisk prosedyrer. Det er planlagt en RCT hvor man ser på forskjell i læringskurve på kirurgiske utdanningskandidater som får telementoring som ekstra opplæring versus kandidater som får standard master-svenn opplæring uten telementoring.

Vi har gjennomført 23 telementoringsesjoner innen operasjonsstue, innen samme sykehus og mellom sykehus (også interkontinentalt, Tromsø-Cleveland) hvor vi har testet ut kvalitet/sikkerhet på informasjonshastighet på lyd/bilde og telestrasjon (tegning på live videoskjerm). Dette er blitt presentert som abstract/poster på Society of American Gastrointestinal and endoscopic Surgeons, april Salt Lake City). Dette er ledd i utviklingen av nødvendig programvare for å gjennomføre studien.

### Deltagere:

Rolv-Ole Lindsetmo (Forskningsgruppeleder, UNN, UIT), etai bogen (Doktorgradsstipendiat), Hitendra R.H. Patel (Prosjektdeltaker, UIT)

## Attenuation of Renal Ischemia-Reperfusion Injury

Prosjektansvarlig: **Erling Aarsæther** (erling.johan.aarsaether@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet satstingen på Dobbeltkompetanseløp.

### **Klinisk relevant dyre-eksperimentell studie med fokus på beskyttelse av nyret under iskemi-reperfusjons-skade**

Akutt nyresvikt etter iskemi- og reperfusjons-skade er en vanlig tilstand innen klinisk medisin som bidrar til både økt sykdom og dødelighet. Tilstanden inntreffer særlig etter kirurgiske operasjoner hvor det er nødvendig å stenge av sirkulasjonen til nyret, som f. eks. ved kirurgisk fjerning av nyresvulster eller ved kirurgisk reparasjon av utposning på hovedpulsåren. Vi er nå i gang med dyre-eksperimentelle studier hvor vi ser nærmere på hvordan vi best mulig kan beskytte nyrene mot denne type skade. Vi har utviklet en dyre-eksperimentell modell hvor vi utfører kikhullsoperasjoner som etterlikner den kirurgiske pasient-behandlingen av nyresvulster hvor avstengning av sirkulasjonen til det aktuelle nyret er påkrevd. I denne forsøksmodellen studerer vi nyrefunksjonen i to døgn etter en times avklemning av nyresirkulasjonen. I den første forsøks-serien har vi sammenlignet to forskjellige anestesi-metoder, hvor vi viser at den ene anestesi-metoden er fordelaktig for nyrefunksjonen. Studien er nylig avsluttet og vil bli publisert i løpet av året. Vi er nå i gang med neste fase av prosjektet hvor vi studerer spesifikke nyre-beskyttende strategier for å oppnå økt beskyttelse av nyret i denne settingen. Vi er halvveis i den andre forsøks-serien, og resultatene er lovende. Et overordnet mål ved prosjektet er å utvikle en klinisk anvendelig strategi. Dette vil potensielt kunne hjelpe både pasienter med nyresvulster og pasienter med andre tilstander hvor midlertidig stans i nyre-sirkulasjonen er påkrevd.

#### **Deltagere:**

Erling Aarsæther (Prosjektleder), Marius Roaldsen (Doktorgradsstipendiat), Hiten Patel (Prosjektdeltaker), Timothy Ciosek (Prosjektdeltaker)

## FRURIPRO - Fødselsrelatert urininkontinens og prolaps

Prosjektansvarlig: **Finn Egil Skjeldestad** (eskjelde@online.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet satstingen på Dobbeltkompetanseløp.

**Å være gravid og føde barn medfører forandringer i bekkenbunnen. I svangerskapet og etter fødselen kan dette gi uring- og analinkontinens, genitalt fremfall og problemer ved samleie. Studien omhandler andre fase av fødselen, aktiv utdrivningstid, riestimulerende medikamenter og forløsningsmetode mulige innvirkninger på senere helseplager.**

Lege-i-spesialisering, Elisabeth Ludvigsen, har dobbeltkompetanseløp doktorgradsstipend. Hun alterer mellom 6 måneders sammenhengende forskning (vår) og 6 måneder klinikk (høst). Våren 2014 har i hovedsak vært viet til datainnsamling. Data, som ikke er registrert eller feilregistrert i fødejournalprogrammet Partus overføres til «case-report-formen» (CRF) utarbeidet for studien. Hun er halvveis i datainnsamlingen (ca 4500 journaler). Det er regelmessige veiledningsmøter hvor utfordringer i datahøstingen diskuteres. Videre gjennomføres litteraturmøter med andre interessert leger/jordmødre ved avdelingen. Artiklene vurderes etter sjekklister og det skrives sammendrag.

Stipendiaten gjennomfører HEL 8013 Epidemiologi høsten 2014/vår 2015. Hun følger det formelle utdanningsopplegget som skissert i veilederavtalen.

CRF'ene skannes fortløpende ved Klinisk forskningsavdeling UNN. Avtale for skanning er gjort i tråd med bestemmelser datahåndteringstjenester ved avdelingen.

Det er utarbeidet spørreskjema til deltakerne. Skjemaet er pilottestet blant et tilfeldig utvalg kvinner som har født. Det er gjort ekstern databehandler avtale med Sentio Research, Trondheim, for utsendelse av spørreskjemaene/skanning/nettbaserte svar. Avtalen er gjort med mal for denne type avtaler utarbeidet av PVO UNN.

REK har godkjent informert samtykke som følger med spørreskjemaet.

Fullskala datainnsamling for prosjektet avsluttes primo juni 2015. Data ferdigstilles for analyser primo september 2015.

### **Deltagere:**

Elisabeth Ludvigsen (Doktorgradsstipendiat, UIT)

## "ADHD and nutrition; The influence of omega-3 fatty acid supplementation on ADHD related symptoms/ ADHD og ernæring:hvordan vil omega-3 påvirke symptombildet ved ADHD "

Prosjektansvarlig: **Siv Kvernmo** (siv.kvernmo@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet satstingen på Dobbeltkompetanseløp.

**Prosjektet er i planleggingsfasen. Beregnet oppstart januar 2016. Prosjektet er blitt forsinket pga forhold ved formuleringen av omega-3 som ikke godkjennes av Statens legemiddelverk. Vi har hatt problemer med å finne produsenter som kan lage en formulering som passer til barn og som ikke senker compliance. Prosjektet er nå godkjent av REK Nord.**

Prosjektet «ADHD og ernæring» fikk innvilget søknad om midler til dobbelkompetansestilling fra Helse Nord fom 2010. Stipendiat og lege i prosjektet i 2010, Silje Røssvoll, sluttet i 2011 pga flytting og skifte av jobb. I 2013 ble lege Heidi Høifødt ansatt i prosjektet. Det ble for 2013 sendt inn ny søknad på prosjektet da intervensjonen ble endret fra gluten og melkefri diett til intervensjon med omega-3. Vi fikk da en bevilgning fra 2014 og ut 2017.

Heidi Høifødt startet dobbelkompetansestillingen med sin kliniske tjeneste ved BUP Tromsø. I sin tid som lege i spesialisering (LiS) ved BUP har Høifødt benyttet noe av tiden til planlegging av studien sammen med meg. Det har fra min side vært ønskelig at 10-20 % av stillingen i klinisk praksis skulle settes av til forskningsvirksomhet for å planlegge studien. Dette har ikke vært tilfelle for Høifødt. I de første årene av spesialiseringen bruker LiS mye tid til obligatoriske kurs og veiledning. I tillegg kommer et stort trykk fra avdelingen på å jobbe klinisk og ta unna pasienter. Dette gjaldt også Høifødt. Kravene til spesialiseringen gjør at de fleste i stipendiater/leger i dobbelkompetansestillinger benytter de første årene til klinisk virksomhet. Dette kan skyldes at de ønsker å komme i gang med spesialiseringsforløp som knytter de identitetsmessig til avdelingen og det kliniske miljøet. En annen grunn er at det kam mangle innsamlede datasett å benytte for forskning.

Dette prosjektet gjelder en intervensjonsstudie av kosttilskuddet omega 3. Studien ble definert som en

legemiddelstudie noe som førte til at vi har hatt store utfordringer i forhold til godkjenning av formuleringen av omega 3. En legemiddelstudie krever at produsenten har tilvirkertillatelse for legemidler fra Statens legemiddelverk. Vi har ønsket å unngå å benytte en formulering av omega 3 som er ikke barnevennlig for å oppnå høy compliance. Mye tid har derfor vært benyttet til å sjekke markedet av omega 3 produkter og innhente opplysninger fra produsentene i forhold til deres tilvirkertillatelser.

Omega 3 gelekapsler har vært benyttet i en rekke studier, men med lavere doser omega 3 enn det vi ønsker å benytte i denne studien. Da vi ønsker å prøve ut over 1 gram omega 3 daglig betyr dette at kapslene blir store og vanskelige å svelge for barn eller at det blir flere kapsler å ta. I tillegg gir kapslene ofte ettersmak av fisk. Dette er visst å redusere compliance hos barn. Alternativene har vært å benytte geleputer som har en større oppløselighet av fettsyrene, som smaker godt og er enkle å tygge eller juice med omega 3 som også er svært barnevennlig. Vi har vært kartlagt 5-6 produkter som kan være aktuelle og innhentet informasjon fra 5 aktuelle produsenter. Imidlertid har ingen av produsentene for de to foretrukne formuleringene /geleputer og juice) tilvirkertillatelse for legemidler slik SLV krever. I våre søknad til SLV har dette vært beskrevet, men SLV krever at produsentene skal inneha de nødvendige tillatelser. Vår søknad til SLV ble avslått og vi må nå komme med en ny og endret. Vi har også vært i diskusjon med SLV over telefon og mail vedr. formuleringene og vil søke om dispensasjon (se brev fra SLV, vedlegg 1). Dersom dette ikke oppnås, blir vi nødt til å benytte gelekapsler selv om dette ikke er ønskelig.

Prosjektet er nå godkjent av REK.

Planlagt oppstart av prosjektet er i 2016.

### Deltagere:

Siv Kvernmo (Prosjektleder, UNN, UIT), Heidi Høifødt (Doktorgradsstipendiat)

## Obesity and risk of venous thromboembolism

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

Prosjektet er tilknyttet satstingen på Dobbeltkompetanseløp.

**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 årsaker.**

Venøs tromboembolisme (VTE) er et fellesbegrep for blodpropp i kroppens samleårer (dype vener). VTE omfatter diagnosene dyp venetrombose og lungeemboli, og er en vanlig sykdom med alvorlige kort- og langtidskomplikasjoner og potensielt dødelig utfall. Fedme gir 2-3 ganger 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, og hvilket fedmemål som er sterkest assosiert med risiko for VTE. Bakenforliggende mekanismer for sammenhengen mellom fedme og risiko for VTE er heller ikke kjent. Slik kunnskap vil kunne brukes i klinisk sammenheng til å identifisere individer under risiko og gjøre det mulig å iverksette målrettede forebyggende tiltak.

Studien tar utgangspunkt i den fjerde Tromsundersøkelsen som ble gjennomført i 1994-95. Det ble inkludert 27 158 personer (77 % av den forespurte populasjonen) og informasjon om deltakerne ble registrert gjennom spørreskjema, klinisk undersøkelse og ulike analyser, inkludert genetiske analyser i blodprøver. Deltakerne er siden fulgt opp med tanke på utvikling av VTE og registrert i eget endepunksregister som er grundig validert.

Det er tidligere publisert en artikkel i et anerkjent internasjonalt tidsskrift om resultatene fra en delstudie i prosjektet. Lars Daae Horvei begynte som stipendiat i dobbeltkompetanseløp på prosjektet 01.02.13 og har i perioden 01.09.13-31.08.14 vært engasjert i forskning i 100%-stilling. I løpet av av 2014 har ett manuskript blitt publisert i *European Journal of Epidemiology*. Ytterligere ett manuskript er i løpet av kort tid klart for innsending til anerkjent internasjonalt tidsskrift med fagfelleevaluering. Han har også startet opp arbeidet med ytterligere ett delprosjekt. Abstract fra disse to siste delprosjektene er sendt inn til vurdering for presentasjon på større internasjonal konferanse i 2015.

### Deltagere:

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, UIT), Lars Daae Horvei (Doktorgradsstipendiat), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, UIT)

### 1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2014

Horvei Lars D, Brækkan Sigrid K, Mathiesen Ellisiv B, Njølstad Inger, Wilsgaard Tom, Hansen John-Bjarne  
Obesity measures and risk of venous thromboembolism and myocardial infarction.  
Eur J Epidemiol 2014 Nov;29(11):821-30. Epub 2014 sep 12  
PMID: 25213403



## Kirurgisk behandling av anal inkontinens

Prosjektansvarlig: **Stig Norderval** (stig.norderval@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF  
Prosjektet er tilknyttet satstingen på Dobbeltkompetanseløp.

**Avføringslekkasje er vanlig hos kvinner som har opplevd skade på lukkemuskelen i forbindelse med fødsel. I denne studien har vi undersøkt ulike aspekter ved kirurgisk behandling av avføringslekkasje hos kvinner som ikke har hatt effekt av konservative tiltak.**

Fødselsskade på lukkemuskelen er en alvorlig fødselskomplikasjon som forekommer ved 0.5-9 % av alle vaginale fødsler. Avføringslekkasje er rapportert hos 30-60 % på tross av at skaden oppdages og opereres. Konservativ behandling som kostholdsendringer, bekkenbunnstrening og medikamenter tilbys alle pasienter først, men bare 50 % har effekt, og vil være aktuelle for kirurgisk behandling. Sakralnervemodulering (SNM) er en lite invasiv behandling for avføringslekkasje generelt; Pasientene går først gjennom en tre ukers testfase med en ekstern, midlertidig nervestimulatur. De med 50 % reduksjon i antall avføringsepisoder, selekteres til videre behandling med implantasjon av en intern nervestimulatur. SNM kan anvendes ved avføringslekkasje etter fødselsskader, også hos de som ikke har intakt lukkemuskel. Håndtering av disse plagene bygger imidlertid på forskningsrapporter med lav grad av evidens. I vår studie ønsket vi å undersøke andelen pasienter som oppnådde 50 % reduksjon i avføringslekkasje (respondere) og andelen som ikke oppnådde effekt (non-respondere) i test perioden, og undersøke forskjeller i gruppene (del 1). De med effekt ble videre randomisert til enten implantasjon av intern pacemaker eller til anale injeksjoner (del2), mens de uten effekt fikk anale injeksjoner (del3). Effekten av de ulike behandlingene ble evaluert etter 6 måneder.

### Foreløpige resultater

Ved Unn ble 63 kvinner testet med SNM fra februar 2012 til mars 2014, og 6 mnd resultatene var klare i september 2014. Av alle kvinnene ved UNN, oppnådde 89 % (n=56) effekt, mens 9 % ikke hadde effekt (n=7). Faktorer av betydning for effekt ble identifisert. St Olav hospital deltok også i studien, og bidro med ytterligere 3 pasienter, hvorav 2 hadde effekt. De 58 kvinnene med effekt ble randomisert, og 30 fikk videre behandling med SNM (intern nervestimulatur), mens 28 ble randomisert til anale injeksjoner, hvorav 2 trakk seg fra videre deltakelse. I den randomiserte studien fant vi også forskjell i effekt ved 6 mnd. Publisering av data er planlagt i 2015.

### Deltagere:

Stig Norderval (Prosjektleder, UNN, UIT), Mona Birgitte Rydningen (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Merethe Kumle (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Mona Stedenfeldt (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Rolv-Ole Lindsetmo (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Tom Wilsgaard (Prosjektdeltaker, UIT, UNN), Trond Dehli (Prosjektdeltaker, UIT, UNN)

## Tannhelse, kosthold, inflammasjon og biomarkører ved akutt intermitterende porfyri

Prosjektansvarlig: **Ole-Lars Brekke** (ole.lars.brekke@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF  
Prosjektet er tilknyttet satstingen på Dobbeltkompetanseløp.

**Akutt intermitterende porfyri (AIP) er en sjelden, autosomal dominant arvelig sykdom, som er relativt hyppig forekommende i Nordland fylke. Enkelte områder i Nordland har verdens nest høyeste prevalens av AIP. Dette gir muligheter for å frambringe ny kunnskap om denne ellers sjeldne tilstanden.**

AIP skyldes en mutasjon i porfobilinogen-deaminase, et av de første enzymene i hemsyntesen. AIP kan gi symptomer - særlig hos kvinner i fruktbar alder og hos eldre menn. Typiske symptomer er anfall med magesmerter og mørk rød urin, kvalme, oppkast, forstoppelse, nedsatt muskelkraft og nerveskade med bla. parestesier og pareser i alvorlige tilfeller. Dette kalles symptomgivende eller manifest AIP. Andre har ikke symptomer og det kalles latent AIP. AIP anfall kan utløses blant annet av en rekke medikamenter som påvirker hemsyntesen, infeksjoner, alkohol og stress. Behandling er å fjerne utløsende faktorer, inntak av mye sukker, alternativt gi glukose og/eller "Normosang" intravenøst.

Vi vil skaffe ny kunnskap om AIP ved å undersøke personer med AIP og en kontrollgruppe med sikte på å bedre oppfølgingen av personer med AIP. Vi undersøker betydningen av kronisk inflammasjon og kosthold ved AIP. Kostholdsdata er innhentet vha. av kostdagbok. Vi studerer en rekke parametere på bla. inflammasjon som kan bidra til å forklare sykdomsaktivitet hos personer med manifest AIP. Vi har også undersøkt markører på leverfibrose, dette fordi AIP er en metabolsk sykdom med hovedsete i lever.

Det er rimelig å anta at anbefalingen om betydelig økt sukkerinntak ved porfyrisymptomer (inntil 4 sukkerbiter per time ved porfyrisymptomer), samt oppkast under anfall kan gi økt forekomst av karies og redusert tannhelse hos personer med AIP. Tannlege og annet personell har undersøkt tannhelse på alle prosjektdeltakerene. Det planlegges gjøre statistikk på disse data sammenholdt med kostdata (sukkerinntak), i tillegg er det sett på periodontittstatus, og dette undersøkes opp mot inflammasjonsmarkører. Resultater skal sammenstilles sammen med samarbeidspartner Stella Månsson som har dr.grad om tannhelse/periodontitt fra Karolinska Institutet, Stockholm.

Arbeidet med studien går etter planen. Stipendiaten har fått sin opplæringsdel til ph.d.-studiet fullført og godkjent med 30 studiepoeng. Abstrakt om inflammasjon og AIP er publisert i Clinical Chemistry

and Laboratory Medicine og poster lagt fram på kongressen EuroLabFocus i Liverpool høsten 2014. Abstrakt også framlagt på vårmøtet i NSMB og NFMB (medisinsk biokjemi) 2014. Den første artikkelen om inflammasjon og AIP er i slutføringsfasen. Progresjonen i prosjektet er derfor tilfredsstillende

### Deltagere:

Elin Storjord (Doktorgradsstipendiat, HELSENSS, UIT)

## Exploration of signal transduction events in antigen-specific immune cells associated with platelet alloimmunization in pregnancy.

Prosjektansvarlig: **Maria Therese Ahlen** (maria.therese.ahlen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet satstingen på Dobbeltkompetanseløp.

**Prosjektet skal gi oss viktig informasjon om hvordan T cellene som er involvert i FNAIT reagerer når de stimuleres med antigen. Slik informasjon kan gi oss bedre forståelse for hvordan immunresponsen som forårsaker FNAIT forløper og hvorfor dette skjer hos noen av kvinnene i risikogruppen.**

Føtal/neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) er en tilstand som kan skade foster eller nyfødt barn, på grunn av immunresponser som kan forekomme hos noen kvinner i forbindelse med svangerskap. Mor kan danne antistoffer som reagerer med proteiner på fosterets blodplater - nedarvet fra far - og disse antistoffene kan føre til at fosteret/barnet får blodplatemangel og økt blødningsrisiko. I alvorlige tilfeller kan blødninger medføre hjerneskade og dødsfall. FNAIT forekommer i 1 av 1200 fødsler i Norge. Per i dag kan man ikke forebygge immunresponsen ved FNAIT, og tilstanden kan ikke behandles før etter at barnet er født. Vi har i de siste 5 årene fått en god del kunnskap om T-celleresponsene, ved å isolere og karakterisere antigen-spesifikke T-celler fra immuniserte kvinner. Disse cellekulturene er etablert i laboratoriet, og vil være utgjøre materialet for de første studiene.

Prosjektet er en del av forskningen ved Immunologisk Forskningsgruppe ved Universitetet i Tromsø, og er nært tilknyttet Nasjonalt referanselaboratorium for avansert blodplateimmunologi ved Diagnostisk klinikk UNN Tromsø. Prosjektet startet opp 1.juli 2014, og det har etter oppstarten vært fokus på forarbeidene til laboratorieeksperimentene som skal utføres i årene fremover. Det vil kreve svært avanserte flow cytometri eksperimenter. Det er en stor del av studien å vurdere hvilke signalveier, markører og stimuli som skal brukes.

Kandidaten har gått igjennom bakgrunns litteratur og er under opplæring høst 2014 og vår 2015. Vi designer paneler og reagenser skal testes og valideres.

### Deltagere:

Maria Therese Ahlen (Prosjektleder, UNN, UIT), Tor Brynjar Stuge (Forskningsgruppeleder, UIT), Ingvild Jenssen Lægreid (Doktorgradsstipendiat, UNN), Anne Husebekk (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Bjørn Ragnar Skogen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Egil Støre Blix (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Ida Løken Killie (Prosjektdeltaker, UIT)

## Kardiovaskulær sykdom og venøs tromboembolisme

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

Prosjektet er tilknyttet satstingen på Dobbeltkompetanseløp.

**Venøs tromboembolisme (VTE) oppstår i opp mot 50% av tilfellene uten at kjente risikofaktorer er til stede. I dette doktorgradsprosjektet undersøkes sammenhengen mellom venøs tromboembolisme (VTE) og aterosklerotiske risikofaktorer, med utgangspunkt i validerte data fra Tromsøundersøkelsen.**

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 åreforkalknings sykdommene hjerteinfarkt og hjerneslag, men denne sammenhengen er bare delvis forstått. Hensikten med dette prosjektet 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 og hjerteinfarkt i den samme populasjonen. Studien tar utgangspunkt i den fjerde Tromsøundersøkelsen som ble gjennomført i 1994-95. Her ble 27 158 personer inkludert (77 % av den forespurte populasjonen), og det ble registrert informasjon om deltakerne gjennom spørreskjema, klinisk undersøkelse og gjort ulike analyser i blodprøver. Deltakerne er siden fulgt opp med tanke på utvikling av hjerteinfarkt og VTE. Alle tilfellene av hjerteinfarkt og VTE er registrert i egne endepunksregister som er grundig validert.

Doktorgradsstipendiat Erin Mathiesen Hald har innvilget dobbeltkompetansestilling (kombinert klinikk og forskning), og har i løpet av 2014 vært i full forskningstilling fra april 2014 (etter endt svangerskapspermisjon). I denne perioden har er to artikler (hvorav en inngår i avhandlingen), ferdigstilt og og publisert i anerkjente vitenskapelige tidsskrift, og ytterligere en artikkel publisert som e-publikasjon (print-versjon ila 2015).

Kandidat Erin Mathiesen Hald forsvarte doktorgradsavhandlingen sin 22.12.2014.

### Deltagere:

John-Bjarne Hansen (Forskningsgruppetleder, UNN, UIT), Erin Mathiesen Hald (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, UIT)

### 1 doktorgrad er avlagt i 2014

Erin Mathiesen Hald  
Cardiovascular risk factors, atherosclerosis and venous thromboembolism. The Tromsø study  
Disputert: Desember 2014  
Hovedveileder: John-Bjarne Hansen

### 2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014

Hald Erin M, Lijfering Willem M, Mathiesen Ellisiv B, Johnsen Stein Harald, Løchen Maja-Lisa, Njølstad Inger, Wilsgaard Tom, Rosendaal Frits R, Brækkan Sigrid K, Hansen John-Bjarne  
Carotid atherosclerosis predicts future myocardial infarction but not venous thromboembolism: the Tromsø study.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014 Jan;34(1):226-30. Epub 2013 okt 31  
PMID: 24177328

Hald Erin M, Enga Kristin F, Løchen Maja-Lisa, Mathiesen Ellisiv B, Njølstad Inger, Wilsgaard Tom, Braekkan Sigrid K, Hansen John-Bjarne  
Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromsø study.  
J Am Heart Assoc 2014;3(1):e000483. Epub 2014 jan 2  
PMID: 24385452

# Forskerlinjestudenter

# Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: The role of Placenta-derived Human Platelet Antigen-1a in Alloimmunization.

Prosjektansvarlig: **Tor Brynjar Stuge** (tor.stuge@unn.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Forskerlinjestudentsatsingen.

**FNAIT er en tilstand som kan skade et foster eller et nyfødt barn og skyldes en maternell immunrespons i forbindelse med graviditet som kan ødelegge fosterets blodplater. Med tanke på utvikling av potensielle terapier er det viktig å identifisere opphavet til strukturene som utløser immunresponsen som fører til denne tilstanden.**

Noen kvinner kan danne en immunrespons i forbindelse med svangerskapet som angriper og ødelegger blodplater i fosteret og utsetter det for blødningsfare før og i forbindelse med fødsel; en tilstand for barnet kjent som føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT). Immunresponsen dannes når celler fra fosteret kommer i kontakt med morens immunsystem.

Immunresponsen rammer fosterets blodplater og dermed evnen til å stoppe blødninger. Fosterets blodplater brytes ned fordi de er dekket med antistoff produsert av mor mot strukturer på fosterets blodplater. I Norge viste en studie av 100448 svangerskap at FNAIT påvises hos 1:1200 nyfødte og gir hjerneblødning hos 1:12500-25000. Disse barna kan få alvorlig funksjonshemming. Immuniseringen skjer i forbindelse med forløsning hos 75 % av kvinnene. De resterende blir imidlertid immunisert i løpet av svangerskapet. Vi spør oss om denne immuniseringen skjer som følge av at de samme strukturer som er tilstede på føtale blodplater, og angripes av morens immunsystem, også er tilstede på føtale celler som er i kontakt med mors morkakevev under graviditeten.

Inneværende prosjekt har som mål å avgjøre hvilke celler som kan føre til immunisering.

Resultatene så langt viser at ikke bare fosterets blodplater, men også celler fra morkaken (fostervev) som uttrykker molekyler til felles med blodplater, kan aktivere FNAIT-assosierte immunresponser. Dette er en viktig oppdagelse som vil ha betydning for utvikling av terapi for å forebygge og behandle FNAIT.

## Deltagere:

Tor Brynjar Stuge (Prosjektleder, UIT), Gøril Heide (Doktorgradsstipendiat, UIT), Anne Husebekk (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Bjørn Ragnar Skogen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT), Maria Therese Ahlen (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)

## Forskerlinjestudent. Studier av virkningsmekanismen til korte lytiske antitumorale peptider

Prosjektansvarlig: **Baldur Sveinbjørnsson** (Baldur.sveinbjornsson@uit.no), Universitetet i Tromsø  
Prosjektet er tilknyttet Forskerlinjestudentsatsingen.

**I dette prosjektet har vi undersøkt effekten av korte lytiske peptider på ulike typer kreftceller. Vi har fokusert på virkningsmekanismen bak peptidenes immunologiske effekt vi tidligere har observert i dyremodeller. Våre forsøk så langt viser at peptidene fører til frigjøring av potente "faresignaler" (DAMP) som forsterker immunsystemet mot kreft.**

In this study, we investigate the mechanisms behind the killing of A375 melanoma cells by the lactoferricin-derived sort antitumor peptide LTX-315. The cells die rapidly by a lytic mode of action, with dying cells releasing Danger Associated Molecular Pattern molecules (DAMPs) with the potential to initiate inflammation and a powerful, systemic antitumor immune response. The peptide kills the tumor cells within a few minutes by direct plasma membrane attack, but at lower concentration internalizes- and can be associated with mitochondria, ultimately leading to a lytic cell death. The LTX-315 peptide was designed to treat solid tumors with intratumoral injections through a two-stage mode of action. First, the collapse of the tumor itself, then the released DAMPs from the dying tumor cell, could induce a subsequent immune protection against recurrences and metastasis. In this study, we demonstrate the rapid lytic killing mechanism of LTX-315 in vitro with confocal live cell imaging and transmission electron microscopy. We also show that a fluorescence-labeled peptide was internalized and localized in cytoplasmic vacuoles and accumulated around mitochondria. Furthermore we detected the secretion of DAMPs into the extracellular compartment minutes after peptide exposure using ELISA assay, ATP luciferase assay and western blot. Taken together, these findings suggest that LTX-315 has the ability to cause immunogenic cell death in cancer cells, and thus might have a potential as an in situ therapeutic vaccination agent.

### **Deltagere:**

Liv-Marie Eike (Doktorgradsstipendiat), Ketil Camilio (Postdoktorstipendiat)

## Forskerlinjestudent. Tidlige markører på metabolsk sykdom hos pasienter med fedme

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

**Prosjektet representerer kombinert klinisk forskning og translasjonell forskning for en pasientgruppe i sterk vekst og et betydelig bidrag til sykkelighet og dødelighet i befolkningen. Prosjektet vil bidra til et bedre behandlingstilbud – særlig gjelder dette å påvise tidlig alvorlige tilfeller metabolske komplikasjoner ved overvekt.**

Til nå er all datainnsamling foretatt. Endokrinologiske analyser er gjennomført. Artikkelen "Delayed clearance of triglyceride rich lipoproteins in young, healthy obese subjects" er under review. Denne artikkelen viser at "Friske" overvektige med normale fastende triglycider har sammenlignet med det normalvektige kontrollmaterialet en signifikant protrauert postprandial hypertriglyceridemi, både når det gjelder serum triglycider, og når det gjelder de måltidsspesifikke lipoproteinene, kylomikroner. Fettet etter at man har spist et måltid blir altså lengre i blodet hos de "friske" fete (Kroppsmasse indeks >30). Denne forskjellen er også tilstede når man har regulert for verdien av de fastende triglycidene. Det er velkjent at forhøyede postprandiale triglycider, og spesielt kylomikroner gir en økt kardiovaskulær risiko. I tillegg fant man ut at fastende triglycider i det øvre normalområdet kan predikere forsinket clearance av postprandiale triglycider, samt insulin resistens. Studien viser altså at det hos tilsynelatende "friske" fete likevel er en metabolske forstyrrelser i form av insulinresistens, og forsinket postprandial triglycerid clearance.

Det er forøvrig opprettet samarbeid med Prof. Hans Nordahl ved NTNU og Dr. Allan Geliebter ved St. Lukes hospital, New York, for videre utvikling av artikkelen "A weight loss behaviour scale as a measure of behavioural change in weight loss management", og denne artikkelen er under bearbeidelse.

Den siste del av studien er å studere sammenhengen mellom fettvevshormonene leptin og adiponectin og interaksjoner med insulin. Her er analysearbeidet nå ferdig og manus er under bearbeidelse.

### Deltagere:

Maria Larsen (Doktorgradsstipendiat, UIT), Rasmus Goll (Prosjektdeltaker, UNN, UIT)



## Forskerlinjestudent - White blood cells, platelets and risk of venous thromboembolism in overt cancer

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

Prosjektet er tilknyttet Forskerlinjestudentsatsingen.

### **Dyp venetrombose og lungeemboli, samlet omtalt som venøs tromboembolisme (VTE), er vanlig blant kreftpasienter. Likevel vet vi for lite om hvor mange som rammes og hva som disponerer for sykdommen.**

Studien tar utgangspunkt i den fjerde Tromsøundersøkelsen, samt to andre Skandinaviske befolkningsstudier. Informasjon om de vel 27 000 deltakerne i Tromsø IV ble innhentet ved klinisk undersøkelse, spørreskjemaer og blodprøver, og kreftdiagnoser ble registrert ved kobling til Kreftregisteret. Studien avslørte at VTE forekom hos 3-5% av kreftpasientene gjennom studietiden. Kreft kunne forklare hele 20-25% av VTE-tilfellene i befolkningen, og andelen var høyest blant middelaldrende der nærmere 30 % av tilfellene var forklart av kreft. De som utviklet kreft hadde 5 ganger høyere risiko for VTE. I samarbeidsstudien, som inkluderte Tromsø IV, Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT II) og Diet, Cancer and Health (DCH) fra Danmark, fant man at risikoen var høyest i de første 6 månedene etter diagnosen og falt deretter. Enkelte krefttyper som bukspyttkjertelkreft, lungekreft og hjernesvulster var assosiert med høyest risiko, men alle krefttyper var forbundet med høy risiko i den første tiden etter diagnosen. Høy alder, som vanligvis er en sterk disponerende faktor for VTE, var bare svakt assosiert med VTE i året etter en kreftdiagnose. Konsentrasjonen av blodplater i blodet målt før kreftutvikling påvirket VTE-risikoen hos de som utviklet kreft, og ga en dobling i risiko når 80-persentilen ble sammenliknet med 40-persentilen. Resultatet tyder på at basalnivået av blodplater bidrar til utvikling av blodpropp hos kreftpasienter. I motsetning var det ingen sammenheng mellom blodplattetall og risikoen for blodpropp hos personer som ikke fikk kreft.

### **Deltagere:**

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, UIT), Hilde Jensvoll (Doktorgradsstipendiat, UNN, UIT), Kristine Blix (Doktorgradsstipendiat, UIT), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, UIT)

### **1 doktorgrad er avlagt i 2014**

Kristine Blix  
Cancer-related venous thromboembolism - epidemiology and risk factors  
Disputert: November 2014  
Hovedveileder: John-Bjarne Hansen

### **2 vitenskapelige artikler er publisert i 2014**

Jensvoll Hilde, Blix Kristine, Brækkan Sigrid K, Hansen John-Bjarne  
Platelet count measured prior to cancer development is a risk factor for future symptomatic venous thromboembolism: the Tromsø Study.  
PLoS One 2014;9(3):e92011. Epub 2014 mar 18  
PMID: 24642868  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Blix Kristine, Brækkan Sigrid K, le Cessie Saskia, Skjeldestad Finn E, Cannegieter Suzanne C, Hansen John-Bjarne  
The increased risk of venous thromboembolism by advancing age cannot be attributed to the higher incidence of cancer in the elderly: the Tromsø study.  
Eur J Epidemiol 2014 Apr;29(4):277-84. Epub 2014 apr 19  
PMID: 24748425  
- Inngår i doktorgradsavhandlingen



Utgitt av Helse Nord RHF

Vedlegget er kun distribuert elektronisk.