

Faglig rapportering 2015

Vedlegg:
prosjektrapporter



Dato: 7. mars 2016

Forsiden: Hovedbygningen ved distriktpsykiatrisk senter i Mosjøen i høstskrud.

Foto: Helgelandssykehuset/Bjørn Leirvik



Psykiatrisk Senter Ytre Helgeland er lokalisert både i Sandnessjøen og Brønnøysund. I Sandnessjøen holder senteret til i den gamle delen av sykehuset.

Foto: Helgelandssykehuset/Bjørn Leirvik

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.

Innholdsfortegnelsen fungerer som lenke til de enkelte rapportene.

Innhold

Førstefase traumebehandling - stabiliseringsgruppe for kvinner utsett for menneskepåførte traumer

Kardiovaskulær sykdom og venøs tromboembolisme

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

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

Patient reported outcomes after coronary interventions

Molecular profiling of resected prostate cancer: prognostic impact of immune cells in the tumor microenvironment

Obesity and risk of venous thromboembolism

M3 - Mobile Medical Mentor

Barneleddgikt i Norden- en kohortstudie med fokus på regnbuehinnebetennelse, livskvalitet og prognose

Epigenetic and genetic alterations in non-small cell lung cancer

Triggers of Immunopathology in Inflammatory Bowel Disease

Strain and strain rate imaging: clinical implementations of global and regional myocardial function

Hjerneslag, risikofaktorer og prognose Helse-Nord og Helse-Midt

Kirurgisk behandling av anal inkontinens

Antidepressiva (SSRI) og kreftrisiko

Molecular mechanisms related to necrosis and inflammation in breast cancer

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

Molecular Mechanisms in non-small cell lung cancer

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

Production of reactive oxygen species – a possible cause of postoperative insulin resistance

Tannhelse, kosthold, inflammasjon og biomarkører ved akutt intermitterende porfyri

Uric acid and Xanthine Oxidase in Heart Disease

Towards detection and treatment of Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Development of advanced reagents for diagnosis and prophylaxis.

Investigation of treatment options for infections caused by multidrug-resistant β -lactamase-producing enterobacteriaceae

Human and murine lupus nephritis – molecular biology, genetics and epigenetics

MicroRNAs and age-related loss of kidney function – part II

The role of CD14 in inflammation and its cross talk with complement

Validering av Global Trigger Tool som målemetode for kartlegging av pasientskader

Early diagnostics of upcoming breast cancer from blood and tumor tissue

Favorable and unfavorable cardiovascular outcomes of physical activity

Mediators of endothelial activation in sepsis

The role of complement in the inflammatory reaction

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

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

Atopisk sykdom hos ungdom i Nord-Norge

Attenuation of Renal Ischemia-Reperfusion Injury

Genomic analysis of Staphylococcus haemolyticus

MikroRNA og kjemoresistens ved neuroblastom

Langvarig bruk av smertestillende legemidler i befolkningen. Forekomst og betydning av risikofaktorer, smertefølsomhet og kontraindikasjoner.

Uric acid and novel renal markers in heart and kidney disease

Pårørendes erfaringer: Omsorgsbelastning, helsetilbud og livstilfredshet ved traumatisk hjerneskade. En norsk multisenterstudie

Biomarker for early Inflammatory events and future Clinical outcomes in Inflammatory bowel disease based on a Systems biological Approach (BICISA)

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

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

Den globale vitamin D studien

Angiogenesis and immunological markers in non-small cell lung cancer

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

Long-Term Integrated Telerehabilitation of COPD Patients (delprosjekt)

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

Livsstil og overvektsproblematikk i en ungdomsgruppe

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

The Role of Microparticles in the Pathogenesis of Venous Thromboembolism (VTE)

Molecular immunopathology and translation to clinical practice in inflammatory bowel disease

Munnhulekreft, - patobiologiske aspekter

Snow disease surveillance system

Archetype-Based Modeling of Symptom Based Decision Support Systems

Role of tumor stromal fibroblasts in the overall response of NSCLC tumors to radiotherapy

Respirasjon og risiko for venøs tromboembolisme

Påvirker en sensitiviserende intervensjon av foreldre til premature barn med FV

Mekanistiske undersøkelser av forskjeller mellom hann og hunn hjerter ved hypertrofi og hjertesvikt

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

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

Kognitive og cerebrale endringer hos pasienter med anorexia nervosa

Cortical Porosity - Target for Fracture Prevention: The Tromsø Study

Cortical Porosity - Target for Fracture Prevention: The Tromsø Study

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

Ceramide metabolism and intrinsic radiation response of NSCLC tumors

FRURIPRO - Fødselsrelatert urininkontinens og prolaps

Nettbasert rusbehandling. En randomisert klinisk kontrollert studie av nettbasert versus tradisjonell behandling for rusproblematikk

Prostate cancer: The impact of inverse expression of the anti-apoptotic Trap 1 and pro-apoptotic DNaseI genes on prognosis and therapy resistance

Sammenheng mellom rehabiliteringstilbud og livskvalitet ett år etter hjerneslag i Nord-Norge og Danmark. En mixed method studie.

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

Exploration of signal transduction events in antigen-specific immune cells associated with platelet alloimmunization in pregnancy.

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

QUAKE: Quality control of medical performance with unstructured EMR data

DIASHOCK

Prediction of outcome after transcatheter or open conventional surgery for severe aortic stenosis in elderly patients with echocardiography

Data Driven Decision Support for Clinical Information Systems

Innate immune responses and microbial involvement in the pathogenesis in hidradenitis suppurativa

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

Maternelle HLA klasse I antistoff hos mor og blodplatemangel hos foster og nyfødt

Why do some women break their bones, while others do not? The Tromsø Study

Antimikrobiell behandling - bivirkninger hos nyfødte og utvikling av tarmmikrobiomet

Tailoring Diabetes Type 2 Self-Management

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

Pasienttilfredshet med videokonsultasjon i spesialisthelsetjenesten. En randomisert studie blant hodepinepasienter henvist fra fastlege til nevrolog

Proton beam therapy in treatment of breast cancer

Cardioprotection by hormone targeting of autophagy

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

Novel signature miRNAs for upcoming breast cancer - identification of molecular targets and pathways

Bruk av kommunikasjonshjelpemidler ved Kreftpoliklinikken

Cognitive and emotional functions in sick listed patients going through occupational rehabilitation: A multiregional study

The role of growth hormone in ageing and memory consolidation

Behandling av irritabel tarmsykdom gjennom fekal mikrobiotisk transplantasjon

The role of growth hormone in ageing and memory consolidation

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

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

Self-reported myocardial infarction in Sami and non-Sami populations in Northern Norway. The SAMINOR study

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

The impact of regulatory RNA as diagnostic factors and therapeutic targets in breast cancer

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

"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 "

Psoriasis and cardiovascular disease - The Tromsø Study

Epigenetics in inflammatory bowel disease (IBD)

Improving surgical training using telementoring in laparoscopic surgery: A randomized single-blinded prospective trial.

Betydning av mikroRNA og komplementsystemet for inflammasjon i en human fullblodsmodell for sepsis

Forskerlinjestudent. Studier av virkningsmekanismen til korte lytiske antitumorale peptider

Metodologiske utfordringer ved måling av pasientsikkerhet hos kreftpasienter

Oxidative stress and inflammation as risk factors for chronic kidney disease in old age - The Renal Iohexol-clearance Survey Follow-Up Study (RENIS-FU)

Promoting health and work-engagement in the public health sector in Northern Norway

Molecular markers in non-small cell lung cancer

Alcohol use and sleeping problems in the general population: The Tromsø Study

Renal Sympathetic Denervation for Treatment Resistant Hypertension and Potential Effects on Glucose Metabolism and Cardiovascular Risk-Factors (Re-Shape CV-Risk)

Munnhulekreft,- en multisenterstudie for påvisning og verifisering av biomarkører som verktøy for mer personrettet behandling.

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

Mechanisms for the spread of transferable multidrug-resistance: the role of sublethal concentrations of antibiotics and consequences

Data Driven Decision Support for Clinical Information Systems

Effekt av omega-3 flerumettet fett på blodplater, endotel-funksjon og inflammatoriske parametre hos personer med familiær hyperkolesterolemi

Study on STDs prevention

Forskerlinjestudent. Tidlige markører på metabolsk sykdom hos pasienter med fedme

Hvem har nytte av hjerte CT undersøkelse? Seleksjon, diagnostisk presisjon og behandlingseffekt

Targeting the signaling pathway defined by the atypical MAP kinases ERK3 - a potential therapeutic approach for lung and breast cancer.

Bad bugs demand new drugs

Sammenheng mellom funksjon etter hjerneslag og behandlings- og rehabiliteringstiltak i en norsk og en dansk kohort. En internasjonal sammenlignende prospektiv multisenterstudie.

LncRNA og kjemoresistens i aggressive neuroblastomer

Tverrfaglig, gruppebasert behandling av pasienter med kroniske smerter

Psychomotor and cognitive changes in early Alzheimer's disease and their association with white matter degeneration

Mangel på komplementfaktor 5 (C5): Kartlegging av den genetisk defekten og betydningen av komplementfaktor 5 for inflammasjonsprosessen og infeksjonsforsvaret.

Smartphones in Type-2 Diabetes Group Education Programs

Ny behandling av kirurgisk sepsis

Inkubatorstøtte. Development and validation of gonadotropin releasing hormone PET radioligands

Uric acid in heart and kidney disease. Exogenous and endogenous regulation of purine metabolism

What are the molecular consequences of BRCA1 and BRCA2 variants of unknown clinical significance in a Norwegian breast cancer population?

Gene variants and risk of venous thromboembolism - the replication study

Betydning av mikroRNA og komplementsystemet for inflammasjon i en human fullblodsmodell for sepsis

Netthinnens sirkulasjon og tykkelse

The influence of birth weight and childhood weight development on overweight and obesity, body composition and bone strength in young adults. The Tromsø Study: Fit Futures

Dobbeltkompetanse. Drug therapy in migraineurs during pregnancy and lactation

The Role of Complement in Human Disease - Targets for Therapeutic Inhibition

Regulation and impact of DNaseI and Trap 1 in lupus nephritis and prostate cancer

In vivo imaging of TLS in kidneys of lupus prone mice

Uric acid and novel renal markers in heart and kidney disease.

Novel alternatives for neuroblastoma treatment targeting the eicosanoid pathway

Hvem har nytte av hjerte CT undersøkelse? Seleksjon, diagnostisk presisjon og behandlingseffekt

Innovative Physiotherapy and Coordination of Care for People with MS: A Randomized Controlled Trial and a Qualitative Interview Study

Kognitive følger etter hjertestans

Dobbeltkompetanseløp. Juvenile idiopathic arthritis from childhood to young adulthood. Aspects of disease activity and uveitis

Forskerlinjestudent: Complement and TLR inhibition in Gram positive and polymicrobial sepsis

Second malignant neoplasms and causes of death among survivors of germ-cell testicular cancer in Denmark, Sweden and Norway

Coronary heart disease and cardiac rehabilitation

Does smoking and risk of lung cancer overall, according to histological subtypes and lung cancer mortality differ by gender?

Supporting doctor-patient communication in oncology.

Inflammasjon ved brystkreft

Health talk Norway (pilot)

Kroniske bekkensmerter hos kvinner - konservativ tverrfaglig behandling i gruppe sammenlignet med individuell konservativ behandling. En randomisert kontrollert studie.

Uric Acid in Heart and Kidney Disease

Temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. Validation of clinical findings and imaging in a large multicentre study.

Risk Factors and Blood gene expression in endometrial cancer: the NOWAC Study

Desentralisering av ortopediske konsultasjoner ved bruk av telemedisinske løsninger

Exploring the anti-inflammatory therapeutic potential of novel bacterial molecules

Optimizing transcranial direct current stimulation for treatment of chronic pain and depression

Tarmmikrobiomet til premature barn – en norsk multisenter studie

Molecular Regulation of Renal Physiology and Pathophysiology by Naphthoquinones

The impact of regulatory RNA as diagnostic factors and therapeutic targets in breast cancer

"Renal Sympathetic Denervation for Treatment Resistant Hypertension and Potential Effects on Glucose Metabolism and Cardiovascular Risk-Factors (Re-Shape CV-Risk) "

Cardiovascular mortality and morbidity in patients with severe mental disorders part II

Toppstipend

PACT - Patient centered health care teams

Capture the Fracture across Regions in Norway

Preventing postoperative liver failure

Development of longitudinal normative MRI-standards for the paediatric skeleton to better understand pathology- with focus on Juvenile Idiopathic Arthritis

DA factory

Forskerlinjestudent: Onkogenet MYCN og differensiering i høy-risiko neuroblastom

Forskerlinjestudent A.B. Kildal sitt prosjekt om mikrosirkulasjon ved akutt hjertesvikt

Classification of Skin Lesions

Etterlevelse av livsstilsråd hos personer med koronar hjertesykdom

Medication, integration and quality control

The metastasis-promoting protein Nephronectin: distribution and mechanisms of action

Effectiveness and cost-effectiveness of interdisciplinary teamwork in medical emergencies: The PATient-Centred Team (PACT) service model. Part 2: Economic evaluation

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

Gender based violence, ethnicity and mental health. A sub-project in SANINOR II

Mortality among drug users seeking treatment for the use of opioids, stimulants or poly drugs. A nationwide follow-up study based on central registry data.

Impact of acute infectious diseases on the risk of venous thromboembolism

The cardiorenal axis: influence of syndecan-1, novel urinary markers, uric acid and proinsulin on heart and kidney disease. The Tromsø Study.

Postdoc: Automatic Machine Learning and User Modelling of Intramural Communication in hospitals

Kartlegging av flått, Borrelia i flått og Borrelia-antistoffer hos blodgivere i Nord-Norge.

Tromsø Eye Study 2 - Diabetic retinopathy

Patient quality and safety I: The HARM score

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

Telecare CBT for Morbid Obesity

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

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

Patient pathways in cancer care

Practical Health Co-operation - a randomised controlled intervention study

VIDEOCARE: Decentralized Psychiatric Emergency Care Through Videoconferencing

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

Model driven diabetes care

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

Fra Toyota til UNN: en studie av implementering og effekter av LEAN-baserte pasientforløp ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Desentralisering av ortopediske konsultasjoner ved bruk av telemedisinske løsninger

Videokonferanse ved Stomi- og sårpoliklinikk. En randomisert, kontrollert studie

Snow Disease Surveillance System

Telemedisinsk konsultasjon for hodepine. En randomisert studie blant hodepinepasienter henvist fra fastlege til nevrolog

Tvungent psykisk helsevern uten døknopphold

Nevrokognitive og nevrofysiologiske karakteristika ved ADHD hos voksne.

Children with birthweight

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

Tvunget psykisk helsevern uten døgnopphold

Akuttpsykiatri i Barentsregionen

Brukermedvirkning i akuttpsykiatrisk sengepost i spesialisthelsetjenesten

Å leve med stemmer og lydar

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

CBT og elektronisk pasientkommunikasjon ved langvarig angst og depresjon

Oppmerksomhetsstrening for å mestre stress og bedre hjelperevner: en randomisert to-senter studie for psykologi-og medisinstudenter

Humorens betydning for mestring, livskvalitet og helse etter kreftsykdom. En studie blant voksne kreftpasienter og deres pårørende.

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

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

Intensiv trening av arm og håndfunksjon

The Tromsø dementia study

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

Miljøgifter i svangerskap og ammeperioden. Oppfølging av nye miljøgifter.

Stafylokokk infeksjoner – vert-mikrobe interaksjon og nye behandlingsstrategier

Continuous e-rehab

Pårørende ved alvorlig traumatisk hjerneskade. En nasjonal multisenterstudie.

Risk factors and gene expression in endometrial cancer

Prevention of type 2 diabetes with vitamin D supplementation in subjects with reduced glucose tolerance detected in the Tromsø study

Biologiske aspekter av intracellulær matrix metalloprotease 2 i homeostase og kreft.

MikroRNA og kjemoresistens ved neuroblastom

Overt cancer and risk of venous thrombosis in the general population

Lipid conjugated derivatives of cidofovir and specific siRNA may improve treatment of severe diseases caused by polyomavirus BK and JC in immunocompromised patients

Alternative pathway therapy in acute liver failure

Proteolytiske enzymer og utvikling av munnhulekreft

Kirurgisk behandling av anal inkontinens

Adolescents lifestyle and bone health. The Tromsø Study, Fit Futures.

The significance of PAX6 in lung cancer and sarcoma

Blandbarhet av total parenteral ernæring (TPN) og legemidler som y-infusjon til barn

Tidstrender i insidens og letalitet av hjerneslag og betydningen av nye biomarkører og subklinisk aterosklerose i risikoprediksjon av hjerneinfarkt

Forskerlinjestudent A.B. Kildal sitt prosjekt om mikrosirkulasjon ved akutt hjertesvikt

Forskerlinjestudent. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: The role of Placenta-derived Human Platelet Antigen-1a in Alloimmunization.

Forskerlinjestudent - White blood cells, platelets and risk of venous thromboembolism in overt cancer

Lekfolk ved akutt skade: Passiv tilskuer eller aktiv førstehjelper?

Modulating hepatic blood flow after major hepatectomy

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

Risikofaktorer for utvikling av aortastenose i en generell befolkning. Tromsøstudien.

Hypothalamus and Migraine

Stress hormone modulation of emotional and mnemonic processing in the hippocampus

Genekspresjonsprofiler i malignt og benignt brystkjertellev - kvinner og kreftstudien

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

Fetal vekstretardasjon: Hemodynamiske og metabolske konsekvenser hos fosteret.

Gynekologisk kreft

Kronisk postoperativ smerte

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

Planlagte hjemmefødsler i Skandinavia - en prospektiv studie

Proteases and protease-activated receptors in skin reactions to seafood

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

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

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

Astma blant skolebarn i Nordland 2008-2009

Proteases and protease-activated receptors in skin reactions to seafood

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

Postresectional Liver Failure

Norwegian Coronary Stent Trial - NorStent

Kontroll og behandling av aortadisleksjoner

New and improved methods for risk assessment of unruptured intracranial aneurysms

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

Kvinnehelse: Fysisk aktivitet mot hetetokter i kvinners overgangsalder

Cardiometabolic effects of exercise training

Early diagnostics of upcoming breast cancer in the Norwegian Women and Cancer postgenome cohort

Neuroblastoma treatment – targeting the eicosanoid signaling pathway

Uric Acid in Heart and Kidney Disease

SMS as an adjunct to an Internet-based smoking cessation intervention in health care setting

Kompetanseutvikling i distribuerte kliniske behandlingsteam

3P: Patients and Professionals in Productive teams

Førstefase traumebehandling - stabiliseringsgruppe for kvinner utsett for menneskepåførte traumer

Prosjektansvarlig: **Signe Hjelen Stige** (signestige@hotmail.com), Finnmarkssykehuset HF

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

Nyare forskning har belyst korleis klientar opplever behandlinga dei får i psykisk helsevern, og korleis dei konseptualiserer og opplever tilfriskingsprosessar. Ein veit imidlertid mindre om korleis klientar fortset å jobbe med hjelpsomme prosessar frå terapi etter behandling, og korleis behandlarane opplever introduksjonen av nye behandlingstilbod.

Dei siste åra har ein sett rapportar der så mange som kvar fjerde kvinne og kvar åttande mann har opplevd menneskepåførte traume i løpet av livet. Mange av desse slit med traumerelaterte plager i mange år etter hendinga. Ein har også fått ei utvikling der dei distriktspsykiatriske sentra (DPS) har overteke ansvar behandlinga for alle typar psykiske 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 bredt spekter diagnosar og traumeerfaringar, og representerer eit av få slike tilbod i Noreg på noverande tidspunkt. Det er difor viktig å systematisere kunnskap knytt til dette tilbodet. I det aktuelle prosjektet nyttar ein kvalitative intervju for å løfte fram klientane si oppleving av dette tilbodet. I 2013 leverte Signe H. Stige inn doktorgradsavhandlinga si, og disputerte for PhD-grad i Alta 04.11.13 på prosjektet, som fokuserte på korleis kvinner med traumerelaterte plager hadde opplevd behandlingstilbodet, samt korleis kvinnene hadde opplevd og konseptualiserte sin eigen hjelpsøkeprosess og endringsprosess.

Det aktuelle forskningsprosjektet er ei fortsetting av doktorgradsprosjektet. I dette prosjektet har ein intervju dei same deltakarane 1 år etter dei avslutta stabiliseringsgruppa, og ein har brukt fokusgruppeintervju med individualbehandlarar for å belyse korleis behandlarar opplever introduksjonen av nye behandlingstilbod. Prosjektet blir avslutta 31.12.15, men det er også forventa publikasjonar frå prosjektet neste år, då fleire artiklar er under utarbeiding.

Det har vore to publikasjonar på prosjektet i år. Ein vitenskapleg artikkel i "Tidsskrift for psykisk helsearbeid" tok for seg individualbehandlarane sitt perspektiv på introduksjonen av stabiliseringsgruppa. Artikkelen vart skriven saman med Vibeke Mathisen Grøtte, og Kjersti Utstøl, begge tilsette ved DPS Vest-Finnmark. I tillegg har dei same medforfattarane vore med på å publisere eit fagessay i "Tidsskrift for Norsk Psykologforening", der vi tok for oss gruppebehandlarane sine erfaringar med å drive samansette stabiliseringsgrupper.

Ein har i tillegg samarbeidd med Per-Einar Binder ved UiB om ein artikkel der ein har tatt for seg deltakarane sitt perspektiv på inklusjonen av ferdighetstrening i stabiliseringsgruppa, og korleis dei har brukt og forholdt seg til desse nye ferdighetene over tid. Artikkelen er antatt i "Psychotherapy Research" og vil komme på trykk i 2016. I tillegg har ein samarbeidd med Margrethe Seeger Halvorsen ved UiO om ein case artikkel som er til vurdering i "Qualitative Health Research". Ytterligere to artiklar er under utarbeiding, og vil bli ferdigstilte i 2016.

Deltagere:

Signe Hjelen Stige (Prosjektleder, UiB, uit, HELSEFINNM)

2 forskningspublikasjoner i 2015

Stige, Signe Hjelen; Grøtte, Vibeke Mathisen; Utstøl, Kjersti Individualbehandlernes erfaringer med traumespesifikk gruppebehandling på et mindre DPS
Tidsskrift for psykisk helsearbeid, 2015

Stige, Signe Hjelen; Grøtte, Vibeke Mathisen; Utstøl, Kjersti
Fleksible teraputar i faste strukturar
Tidsskrift for norsk psykologforening, 2015

Kardiovaskulær sykdom og 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).

I dette doktorgradsprosjektet undersøkes sammenhengen mellom venøs tromboembolisme (VTE) og kardiovaskulære sykdommer med utgangspunkt i validerte data fra Tromsundersøkelsen.

Blodpropp i kroppens dype venesystem, såkalt venøs tromboembolisme (VTE), er en vanlig sykdom som involverer både kliniske og genetiske risikofaktorer, og som gir hyppige og alvorlige komplikasjoner både på kort og lang sikt. I opp mot 50% av tilfellene er årsaken til en VTE-hendelse ukjent. Nyere studier har påvist en sammenheng mellom både risikofaktorer for åreforkalkning, og åreforkalkningssykdommene hjerteinfarkt og 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 Tromsundersøkelsen 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, atrieflimmer og VTE er registrert i egne endepunksregister som er grundig validert.

Doktorgradsstipendiat Erin Mathiesen Hald har innvilget dobbeltkompetansestilling (kombinert klinikk og forskning) og forsvarte doktorgradsavhandlingen sin 22.12.2014. I hele 2015 har hun vært i LIS-stilling på medisinsk klinikk ved UNN HF i hele 2015. Det ble publisert en artikkel om sammenhengen mellom atrieflimmer og VTE. Hovedfunnene var at om lag 20% av lungeemboli-tilfellene var forårsaket og at pasienter med atrieflimmer hadde en 10-12 ganger økt og forbigående risiko for lungeemboli. I tillegg deltok hun på verdenskongressen i trombose i Toronto med en muntlig presentasjon og som medforfatter på flere presentasjoner.

Deltagere:

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, uit), Erin Mathisen Hald (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, uit)

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** (ksorgaar@online.no), Nordlandssykehuset HF

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

Pasienter med psykoselidelser har ofte en lang varighet av ubehandlet psykose (VUP). Årsakene til dette kan være flere. I denne 3-årige studien skal man undersøke kilder til forsinkelse i behandlinglinjen for pasientgruppen; 1) Pasientrelaterte forsinkelser, 2) Forsinkelse i henvisning, 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 og manuserbeid ble gjennomført i tidsrommet 2014 – 2015.

Sluttdato for prosjektet er utsatt til medio 2016. Resultatene fra prosjektet vil publiseres i 2016 som tre ulike artikler i fagfelleverderte tidsskrifter. Studien inngår i en phd grad ved Universitetet i Tromsø.

Deltagere:

Erling Inge Kvig (Doktorgradsstipendiat, uit, HELSENSS)

2 forskningspublikasjoner i 2015

Moe Cathrine, Kvig Erling I, Brinchmann Beate, Brinchmann Berit S

'Working behind the scenes' An ethical view of mental health nursing and first-episode psychosis.

Nurs Ethics 2012 Nov. Epub 2012 nov 19

Kvig, EI, Brinchmann, B, Moe, C, Larsen, TK, Sørgaard, K
Determinants of the duration of untreated psychosis (DUP) in rural Norway: an examination of the causes of treatment delay
Early Intervention in Psychiatry 2012; 6 (Suppl. 1)

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).

ROP – Nord er et forskningsprosjekt som ble startet innenfor rusbehandling i Helse Nord høsten 2007. Alle pasienter innlagt til rusbehandling i Universitetssykehuset Nord-Norge, ble spurt om å delta i studien. 295 pasienter samtykket. Det utgjorde 52 % av de innlagte i perioden. Dette prosjektet er en oppfølgende post-doc av ROP-Nord.

Hovedformålet med prosjektet er å styrke forskning innen tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelavhengige.

Hovedmålene er:

- Undersøke behandlingseffekten på ulike grupper i ulike rusbehandlingstiltak.
- Undersøke grad av pasienttilfredshet og sammenheng med bedring.

Problemstillinger i prosjektet er:

- Hvordan virker behandling for ulike grupper av pasienter i ulike tiltak?
- Predikerer pasienttilfredshet bedring?

Studien er designet som klinisk pasientnær behandlingsforskning og er et helsetjenesteforskningsprosjekt. Studien er en naturalistisk prospektiv forløpsstudie som måler utkommevariabler knyttet til symptomnivå, pasienttilfredshet, livskvalitet over tre tidspunkter: ved innleggelse, utskrivning og 6 måneder etter utskrivning.

Prosjektet vil skape en vitenskapelig produksjon som genererer publikasjoner i anerkjente internasjonale tidsskrifter med fagfellevurdering, mastergrader og spesialistoppgaver fra kliniske psykologer. Det planlegges seks artikler:

- Recovery from substance use disorders as judged by patients and clinicians.

Planlagt innsendt til Drug and Alcohol Dependence.

- Is client satisfaction a predictor of recovery for inpatients with substance use

disorders? Planlagt innsendt til Journal of Substance Abuse Treatment.

- Predictors of suicidal behaviour among substance abusers. Planlagt innsendt til

Suicide & Life-Threatening Behavior.

- Factors influencing the choice of treatment models for substance abusers. Planlagt

innsendt til International Journal of Drug Policy.

- The effect of different treatment models on substance abusers. Planlagt innsendt til

Journal of Addictive Diseases.

- Individual predictors of success in substance abuse treatment. Planlagt innsendt til

European Addiction Research.

Grunnet uforutsette hendelser har det vært liten aktivitet i prosjektet over lang tid. Arbeidet vil bli gjenopptatt ved anledning.

Deltagere:

Trond Nergaard Bjerke (Postdoktorstipendiat, uit, UNN)

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).

Postdoktoren har fra 1. september 2014 til 1. september 2015 hatt permisjon fra postdoktorstillingen og vært engasjert i siste året i åremålsstillingen som Helsefaglig forskningsleder ved Universitetssykehuset Nord-Norge/ Helse Nord RHF. Det har likevel vært progresjon i forskningsprosjektene da forskningsleder har hatt noe forskningstid i stillingen.

Hovedmålet med postdoktorprosjektet er å bedre pasientrapporterte resultatmål (PROM) og pasientrapporterte erfaringsmål (PREM) 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/PREM gjennom ulike typer intervensjoner og studier med hensikten å bedre målingen av PROM/PREM.

I den randomiserte kontrollerte studien med 288 deltagere med gjennomgått hjerteinfarkt hvor effekt av telefonoppfølging på livskvalitet og livsstil er evaluert, er effekten på pasienttilfredshet analysert og en vitenskapelig artikkel er innsendt i flere omganger og under omarbeiding for publisering. Postdoktoren er samarbeidspart i et prosjekt forankret i Helse Vest hvor langtidseffekt etter hjerteklaffekirurgi er evaluert på helserelatert livskvalitet. Artikkel fra prosjektet er publisert i 2015.

I to pågående prosjekt er internasjonale måleinstrument oversatt og validert for å få tilgjengelig gode PROM/PREM mål: "The family Collaboration Questionnaire" som måler pårørendes tilfredshet med samarbeid et med pleiepersonalet og "Coronary Recascularisation Outcome Questionnaire- PCI version". En vitenskapelig artikkel er i manuskript og en er innsendingsklar.

Prosjektleder deltar i den pågående Norske Stent Studien (NorStent) med 9013 inkluderte pasienter. Datainnsamling pågår fortsatt. Postdoktoren er prosjektleder for et phd prosjekt som er startet opp høsten 2015 med finansiering fra Helse Nord. Prosjektet "Hjerterehabilitering ved koronarsykdom" undersøker utbredelse av rehabilitering og analyse av effekt av rehabilitering på PROM og retur til arbeidsliv. I en annen delstudie fra NorStent er en artikkel under utarbeidelse hvor kjønnsforskjeller med hensyn til hvordan symptom påvirker livskvalitet ved koronarsykdom undersøkes.

I prosjektene CT-Angio i Nord studien og RESHAPE studien er postdoktoren inne som samarbeidspart med ansvar for PROM. Abstrakt og artikler hvor postdoktoren er inne som førsteforfatter og medforfatter er under utarbeidelse.

Postdoktorstipendiaten deltar i flere prosjekt i samarbeid med kollegaer i European Academy of Nursing Science

(EANS). Postdoktoropphold i Exeter, Storbritannia er søkt og finansiert med støtte fra Helse Nord og vil gjennomføres i løpet av 2016 hvor president i EANS vil være mentor. Her vil både artikkelskriving og deltagelse i et nytt europeisk forskningsprosjekt inngå.

Postdoktoren er mentor for to universitetslektorer i førstelektorløp og fra forskningsprosjektene her er en vitenskapelig artikkel publisert i 2015 og en innsendt til fagfelleevaluering.

Deltagere:

Tove Aminda Hanssen (Postdoktorstipendiat, UNN, uit)

2 forskningspublikasjoner i 2015

Nilsen, Bente; Dehli Nordgaard, Lena; Miroslawska, Atena Kazimiera; Hanssen, Tove Aminda
Smertelindring ved renal denervering
Norsk tidsskrift for sykepleieforskning 2015 ;Volum 10.(4) s. 336-343

Skogheim, Gry; Hanssen, Tove Aminda.
Midwives' experiences of Labour care in midwifery units. A qualitative interview study in a Norwegian setting
Sexual & Reproductive HealthCare 2015 ;Volum 6.(4) s. 230-235

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).

Målet med denne retrospektive studien er å studere tumorbiologi, svulstens mikromiljø og finne cellulære molekulære markører som kan være indikatorer for diagnose, prognose og behandlingsstrategi

Prosjektet startet opp i 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.

Denne studien søker å finne intracellulære, molekulære markører som kan være indikatorer for diagnostikk, prognose, behandlingsstrategi og om mulig predikere behandlingsrespons for undergrupper av pasienter med prostatakreft. Med utgangspunkt i biologisk materiale fra radikale prostatektomi-preparater skal vår forskningsgruppe forsøke å forstå mekanismene for utvikling av prostatakreft. Databasen er ferdig innsamlet og det er etablert database for kliniske- og patologiske data. Metoder som benyttes: immunhistokjemi (IHC), polymerase chain reaction (PCR), fluorescent in-situ hybridisering (FISH) på vevsmatriser (tissue micro array, TMA) fra prostatektomi preparater. Parallelt gjøres også funksjonelle studier (proliferasjon- og migrasjons studier). Totalt antall pasienter inkludert i studien: 535. Kliniske data er tilgjengelig på samtlige inkluderte pasienter. Oppdatering av kliniske endepunkter er kontinuerlig under registrering.

Det er gjort immunhistokjemisk farging på immunologiske markører, vaskulære markører, og metabolske biologiske markører. I tillegg til cytokiner, interleukiner, microRNA's og glucocorticoider. Parallelt er det blitt gjort et betydelig arbeid med validering av samtlige undersøkte markører. Pr.dags dato er det publisert flere artikler i internasjonale tidsskrifter, hvorav 4 i 2015. I tillegg er ytterligere 2 artikler submitted og 2 er under bearbeidelse. En doktoravhandling forventes å bli avlagt våren 2016. Deler av arbeidene er utført ved hjelp av bildeanalyse hvor proteinuttrykk er scoret kvantitativt ved hjelp av ARIOL imaging system (Genetix, san Jose, USA). Videre vil vi ha økt fokus på immunologi og vevet som omgir kreftsvulsten.

Deltagere:

Lill-Tove Busund (Forskningsgruppetleder, uit, UNN), Roy M. Bremnes (Forskningsgruppetleder, UNN, uit), Elin Richardsen (Postdoktorstipendiat, uit), Sigve Andersen (Postdoktorstipendiat, uit, UNN), Nora Ness (Prosjektdeltaker, uit), Samer Al-Saad (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Thea Grindstad (Prosjektdeltaker, uit), Tom Dønnem (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Yngve Nordby (Prosjektdeltaker, uit)

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Richardsen E, Ness N, Melbø-Jørgensen C, Johannesen C, Grindstad T, Nordbakken C, Al-Saad S, Andersen S, Dønnem T, Nordby Y, Bremnes RM, Busund LT
The prognostic significance of CXCL16 and its receptor C-X-C chemokine receptor 6 in prostate cancer.
Am J Pathol 2015 Oct;185(10):2722-30. Epub 2015 aug 10
PMID: 26272362

Nordby Y, Andersen S, Richardsen E, Ness N, Al-Saad S, Melbø-Jørgensen C, Patel HR, Dønnem T, Busund LT, Bremnes RM
Stromal expression of VEGF-A and VEGFR-2 in prostate tissue is associated with biochemical and clinical recurrence after radical prostatectomy.
Prostate 2015 Nov;75(15):1682-93. Epub 2015 aug 13
PMID: 26268996

Andersen S, Solstad Ø, Moi L, Dønnem T, Eilertsen M, Nordby Y, Ness N, Richardsen E, Busund LT, Bremnes RM
Organized metabolic crime in prostate cancer: The coexpression of MCT1 in tumor and MCT4 in stroma is an independent prognosticator for biochemical failure.
Urol Oncol 2015 Aug;33(8):338.e9-17. Epub 2015 jun 8
PMID: 26066969

Grindstad T, Andersen S, Al-Saad S, Dønnem T, Kiselev Y, Nordahl Melbø-Jørgensen C, Skjefstad K, Busund LT, Bremnes RM, Richardsen E
High progesterone receptor expression in prostate cancer is associated with clinical failure.
PLoS One 2015;10(2):e0116691. Epub 2015 feb 27
PMID: 25723513

Obesity and risk of venous thromboembolism

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Overvekt og fedme er en viktig risikofaktor for venøs blodpropp, og forekomsten av fedme i befolkningen er økende. Lite er kjent om årsaksforholdene som ligger til grunn for denne sammenhengen. Hensikten med prosjektet er å kartlegge hvilket fedmemål som best predikerer venøs blodpropp og å identifisere bakenforliggende årsaker

Lars Daae Horvei er doktorgradsstipendiat i et dobbeltkompetanseløp. Han har i 2015 arbeidet med prosjektet på full tid fra og med september.

Delprosjekt 2 "overvekt, lavgradig inflammasjon og venøs trombose" har resultert i et manuskript som i løpet av januar vil sendes til fagfellevurdert tidsskrift. Resultater fra prosjektet ble presentert på International Society of Thrombosis and Hemostasis` kongress i Toronto, juni 2015 i form av muntlig presentasjon, og ble tildelt "Young Investigator Award". Hovedfunnet er at lavgradig inflammasjon synes å delvis (20% av risikoøkningen) mediere risiko for venøs trombose ved fedme hos kvinner, men i betydelig lavere (6%) grad hos menn.

Delprosjekt 3 "endring i fedmemål over tid og risiko for venøs trombose" har også frambrakt et manuskript som vil bli sendt til fagfellevurdert tidsskrift om kort tid. Resultater fra prosjektet ble presentert på International Society of Thrombosis and Hemostasis` kongress i Toronto, juni 2015 i form av poster, og ble tildelt "20% Best Posters" pris. Hovedfunnet er at vektendring, både vektøkning og vektreduksjon, medfører økt risiko for venøs blodpropp. Risikoen forbundet med vektreduksjon forklares ikke av samtidig kreftsykdom. Risikoen ved vektøkning er uavhengig av fedmestatus, og det er en additiv effekt på risiko ved vektøkning hos personer med fedme.

Det pågår nå et arbeid om interaksjoner mellom arvelige protrombotiske risikofaktorer og overvekt. Resultatene derfra planlegges publisert i løpet av våren 2016.

Deltagere:

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, uit), Lars Daae Horvei (Doktorgradsstipendiat, uit), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, uit)

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).

Video conferencing (VC) based surgical telementoring was researched in detail in the scope of this project. Some fundamental limitations of previous implementations contributing to slow integration of the technique into clinical practices were identified. The shortcomings were addressed through a novel service-oriented approach to the development of clinical VC systems. The proposed implementation was validated in non-clinical experiments with regards to the published quality indicators.

The project put emphasis on the technical side of telementoring systems, aiming to provide sustainable and scalable infrastructure for remote supervision of the surgeons. The developed prototype implemented the concept of “telementoring as a service” addressing usability, flexibility and integration challenges many systems are facing.

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 performed. They provided numerous findings on usability characteristics of popular computational devices (PC, tablet and smartphone) in surgical telementoring scenario, demonstrated the feasibility of an end-user-hardware-agnostic service [1]. In addition, the impact of live video annotation (telestration) functionality was assessed and mapped to the clinical and education outcomes of telementoring [2].

In the duration of the project 12 research publications were produced, in companion to numerous conference presentations, several scientific posters and one registered disclosure of invention (DOFI 2015/1683-3). Nine papers were included into candidate’s doctoral thesis [3], which was defended on the 13th of October, 2015.

The results achieved in the duration of the project laid fundamentals for further research and clinical studies. However, they are highly dependent on clinical collaboration.

[1] A. Budrionis, G. Hartvigsen, R. O. Lindsetmo, and J. G. Bellika, “What device should be used for telementoring? Randomized controlled trial,” *Int. J. Med. Inf.*, vol. 84, no. 9, pp. 715–723, 2015.

[2] A. Budrionis, P. Hasvold, G. Hartvigsen, and J. G. Bellika, “Assessing the impact of telestration on surgical telementoring: A randomized controlled trial,” *J. Telemed. Telecare*, May 2015.

[3] Andrius Budrionis, “Web-Based Surgical Telementoring. Service design and evaluation of the key features,” Doctoral dissertation, UiT The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway, 2015.

The project provided in-depth knowledge on the development and deployment of surgical telementoring systems following international regulations and keeping patient safety concerns a top priority. It emphasized the importance of a large-scale integrable infrastructure to bring telementoring to its potential and generate sound and comparable research results.

Research activities mapped the functionality of surgical telementoring systems to the legal regulations for development and experiments within clinical settings, summarized in European Medical Device Directive [1] and documents from American Food and Drugs Administration (FDA) [2-4]. The changes in the regulatory frameworks introduced after the beginning of the project delayed the initial plans for clinical studies and prolonged preclinical evaluation.

Due to the lacking clinical evaluation of the proposed solution, direct impact on health services remains limited. Many lessons were learned while including end users into design, development and preclinical testing phases. Many shortcomings of popular telementoring systems were addressed in the “telementoring as a service” concept. Dependency of telementoring outcomes on the end user hardware was assessed and the utility telestration feature was quantified.

The conceptual and experimental results laid fundamentals for transforming surgical telementoring from proprietary hardware-heavy systems to a lightweight, integrable and hardware-agnostic service. It is still a long way till the impact of the technology on functional healthcare services could be assessed. Results achieved in the scope of this project brought new winds into surgical telementoring field, which may ease the adoption of this technique by the surgeons worldwide.

[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] InTouch Health, “FDA Regulation of Mobile Health Technologies The Current Regulatory Framework as Applied to InTouch Health’s Telemedicine Solution,” InTouch Health, White paper, Jun. 2012.

[3] Food and Drug Administration (FDA), “Code of Federal Regulations Title 21, Sec. 880.6310 Medical device data system.” [Online]. Available: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=880.6310>. [Accessed: 03-Jun-2015].

[4] Food and Drug Administration (FDA), “Code of Federal Regulations Title 21, Sec. 890.3710 Powered communication system.” [Online]. Available: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=890.3710>. [Accessed: 28-May-2015].

Deltagere:

Johan Gustav Bellika (Prosjektleder, NTNU, uit, UNN), Andrius Budrionis (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Gunnar Hartvigsen (Prosjektdeltaker, UNN, uit, NTNU), Kim Erlend Mortensen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Knut Magne Augestad (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Per Erlend Hasvold (Prosjektdeltaker, UNN), Rolv-Ole Lindsetmo (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Andrius Budrionis
Web-Based Surgical Telementoring. Service design and evaluation of the key features
Disputert: Oktober 2015
Hovedveileder: Johan Gustav Bellika

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Budrionis A, Hartvigsen G, Lindsetmo RO, Bellika JG
What device should be used for telementoring? Randomized controlled trial.
Int J Med Inform 2015 Sep;84(9):715-23. Epub 2015 mai 22
PMID: 26048739
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Budrionis A, Hasvold P, Hartvigsen G, Bellika JG
Video Conferencing Services in Healthcare: One Communication Platform to Support All.
Stud Health Technol Inform 2015;216():887.
PMID: 26262189
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

2 forskningspublikasjoner i 2015

Budrionis A, Hasvold P, Hartvigsen G, Bellika JG
Assessing the impact of telestration on surgical telementoring: A randomized controlled trial
J Telemed Telecare. 2016 Jan;22(1):12-7. doi: 10.1177/1357633X15585071. Epub 2015 May 29. PMID: 26026177

Budrionis A, Hartvigsen G, Bellika JG
Camera Movement during Telementoring and Laparoscopic Surgery: Challenges and Innovative Solutions
Proceedings from The Scandinavian Health Informatics Conference 2015, Tromsø, Norway, 2015, pp. 1–5. Available at <http://www.ep.liu.se/ecp/115/001/ecp115115001.pdf>

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 er en av de hyppigste kroniske sykdommene hos barn, og rammer 1-2 pr 1000 barn i Norden. I tillegg til betennelse i ledd, får omlag 1 av 5 barn en regnbuehinnebetennelse. Hvordan er skoledeltakelse, livskvalitet og prognose ved barneleddgikt, og kan vi forutsi hvem som vil få regnbuehinnebetennelse?

For barn og ungdom er deltakelse på skole og i kroppsoving en viktig del av hverdagen. Vi har undersøkt barn med barneleddgikt åtte år etter sykdomsdebut og finner at skolefraværet generelt er lavt. Imidlertid rapporterer 6,7 % av ungdommene mer enn 3 dagers skolefravær på grunn av leddsykdommen i løpet av siste to måneders periode. Over 80% deltar fullt i kroppsoving, mens 17 % deltar delvis og 3 % deltar ikke. Ikke overraskende viste lav deltakelse i kroppsoving og høyere skolefravær sammenheng med høyere antall aktive ledd og høyere selvrapportert sykdomsaktivitet. Lav deltakelse i kroppsoving fant vi særlig i gruppa barn med entesitt-relatert artritt. Fysisk aktivitet er gunstig for alle barn, men kan være spesielt viktig ved barneleddgikt og for gruppa med entesitt-relatert artritt som ofte har nakke, rygg og hofter involvert. Disse resultatene er presentert som abstrakt på den største europeiske kongressen for revmatologi i Roma i 2015. Vi ønsker videre se på hva som karakteriserer barna med stort skolefravær.

Grunnlaget for denne studien er en undersøkelse av over 500 nordiske barn med barneleddgikt (Juvenil idiopatisk artritt, JIA) i en prospektiv kohort fulgt over åtte år etter sykdomsdebut. Studien er befolkningsbasert, slik at hvert senter inkluderer alle barn med barneleddgikt fra et definert geografisk område for å få med hele sykdomsspekteret med både mild og alvorlig sykdom.

Undersøkelsen viser også at regnbuehinnebetennelse forekommer hyppigere blant disse nordiske barna, enn i de fleste andre studier. Øyebetennelsen rammer begge kjønn, og 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, og dette er ny kunnskap. Forekomst av antistoffene ANA i blodet innebærer også økt risiko først og fremst hos jenter. Nye analyser har vist at antistoffer mot histon som kan påvises tidlig i sykdomsforløpet kan hjelpe oss forutsi hvem som har risiko for å utvikle regnbuehinnebetennelse.

Betennelse i kjeveledd forekommer hyppig hos barn med barneleddgikt. I et forskningssamarbeid med PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials organization) har vi funnet en forekomst av kjeveleddartritt på vel 11 % basert på vanlig klinisk undersøkelse i en kohort på over 3000 barn fra 32 land. Dette må vurderes som minimumstall på forekomst, siden oppfølgingsstudier med billeddiagnostikk som MR og CT

har vist forandringer i kjeveledd hos om lag to av tre barn med JIA i andre studier. Vi fant at betennelse i kjeveledd var assosiert med flerleddssykdom, nakkeaffeksjon, kvinnelig kjønn og reduserte egenrapportert helse og funksjonsevne. Disse resultatene er presentert på to internasjonale kongresser i barnerevmatologi (PReS og ACR) og en tverrfaglig kongress angående kjeveledd (EURO TMjoint).

En undersøkelse av hele kohorten 15 år etter sykdomsdebut har startet i 2015. I denne oppfølgingsstudien undersøker vi hvor stor andel som fortsatt har aktiv sykdom i ung voksen alder. Forekomst av regnbuehinnebetennelse, kjeveleddsartritt og vekstforstyrrelser i kjeve vil bli studert. Vi spør også etter forekomst av smerter, søvnvansker og egenrapportert livskvalitet. Et viktig tema er hvor mange som har utviklet og hva som kan predikere senskader av barneleddgikt og/eller øyebetennelse.

Deltagere:

Veronika Gjertsen Rypdal (Doktorgradsstipendiat, uit), Ellen Berit Nordal (Postdoktorstipendiat, uit, UNN), Anders Fasth (Prosjektdeltaker), Bjørn Straume (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Ellen Dalen Arnstad (Prosjektdeltaker, STOLAV, NTNU), Geir Bertelsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Marite Rygg (Prosjektdeltaker, STOLAV, NTNU, HIST), Mia Glerup (Prosjektdeltaker), Paula Hanna Therese Frid (Prosjektdeltaker, uit, UIO, UiB), Terje Christoffersen (Prosjektdeltaker, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Esbjörnsson AC, Aalto K, Broström EW, Fasth A, Herlin T, Nielsen S, Nordal E, Peltoniemi S, Rygg M, Zak M, Berntson L, Ankle arthritis predicts polyarticular disease course and unfavourable outcome in children with juvenile idiopathic arthritis.

Clin Exp Rheumatol 2015 Sep-Oct;33(5):751-7. Epub 2015 jul 23

PMID: 26213158

Epigenetic and genetic alterations in non-small cell lung cancer

Prosjektansvarlig: **Lill-Tove Busund** (lill.tove.busund@unn.no), UiT Norges arktiske universitet

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. Some of prognostic markers may show a concomitant predictive value and aid to present new relevant targets for the therapy of 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 microarray have now been constructed of the additional material.

Additionally, we have re-evaluated sections of metastatic tumor in lymphnodes of the whole cohort and new paraffinblocks from this material will also be constructed. Using material from lymphnodes with metastases will give us the possibility to study eventual differences of proteinexpression profile in primary and secondary lungcancer. I am the main supervisor of the research line student Kaja Skjefstad, who is a medical student at the Arctic University of Tromsø.

Kaja has now, under my supervision, studied the prevalence and prognostic significance of Progesteron A-B in NSCLC. We have evaluated the prevalence and the significant prognostic behavior of progesterone in NSCLC. Kaja has now under my supervision published her first article in "Steroids". In 2015 we have further investigated the prognostic significance of hormonesubtypes in non-small cell lungcancer including estrogen alfa, estrogen beta, progesteron A and progesteron B subtypes separately.

Kaja has now written her second publication which is expected to be published in an international medical journal in 2016. We have already started planning for her third article, and we are considering epigenetic factors as micro RNAs as prognostic factors.

I am now writing a paper as first author investigating 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.

While studying the genes, using a method, which tags specific genes on chromosomes called Silver in situ hybridisation (SISH) I found that the number of chromosomes (polysomy of chromosomes) could also have a significant impact in patients with NSCLC. I am going to further investigate this issue, which will be included in my paper. I am planning to write a total number of three publications in the period of my postdoctoral research.

Deltagere:

Samer Al-Saad (Postdoktorstipendiat, uit, UNN)

11 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Richardsen E, Ness N, Melbø-Jørgensen C, Johannessen C, Grindstad T, Nordbakken C, Al-Saad S, Andersen S, Dønnem T, Nordby Y, Bremnes RM, Busund LT
The prognostic significance of CXCL16 and its receptor C-X-C chemokine receptor 6 in prostate cancer.
Am J Pathol 2015 Oct;185(10):2722-30. Epub 2015 aug 10
PMID: 26272362

Nordby Y, Andersen S, Richardsen E, Ness N, Al-Saad S, Melbø-Jørgensen C, Patel HR, Dønnem T, Busund LT, Bremnes RM
Stromal expression of VEGF-A and VEGFR-2 in prostate tissue is associated with biochemical and clinical recurrence after radical prostatectomy.
Prostate 2015 Nov;75(15):1682-93. Epub 2015 aug 13
PMID: 26268996

Grindstad T, Andersen S, Al-Saad S, Dønnem T, Kiselev Y, Nordahl Melbø-Jørgensen C, Skjefstad K, Busund LT, Bremnes RM, Richardsen E
High progesterone receptor expression in prostate cancer is associated with clinical failure.
PLoS One 2015;10(2):e0116691. Epub 2015 feb 27
PMID: 25723513

Skjefstad K, Richardsen E, Dønnem T, Andersen S, Kiselev Y, Grindstad T, Hald SM, Al-Shibli K, Bremnes RM, Busund LT, Al-Saad S
The prognostic role of progesterone receptor expression in non-small cell lung cancer patients: Gender-related impacts and correlation with disease-specific survival.
Steroids 2015 Jun;98():29-36. Epub 2015 feb 7
PMID: 25668612

Dønnem T, Hald SM, Paulsen EE, Richardsen E, Al-Saad S, Kilvaer TK, Brustugun OT, Helland A, Lund-Iversen M, Poehl M, Olsen KE, Ditzel HJ, Hansen O, Al-Shibli K, Kiselev Y, Sandanger TM, Andersen S, Pezzella F, Bremnes RM, Busund LT
Stromal CD8+ T-cell Density—A Promising Supplement to TNM Staging in Non-Small Cell Lung Cancer.
Clin Cancer Res 2015 Jun 1;21(11):2635-43. Epub 2015 feb 13
PMID: 25680376

Hald SM, Kiselev Y, Al-Saad S, Richardsen E, Johannessen C, Eilertsen M, Kilvaer TK, Al-Shibli K, Andersen S, Busund LT, Bremnes RM, Dønnem T
Prognostic impact of CXCL16 and CXCR6 in non-small cell lung cancer: combined high CXCL16 expression in tumor stroma and cancer cells yields improved survival.
BMC Cancer 2015;15():441. Epub 2015 mai 29
PMID: 26021984

Gorchs L, Hellevik T, Bruun JA, Camilio KA, Al-Saad S, Stuge TB, Martinez-Zubiaurre I
Cancer-associated fibroblasts from lung tumors maintain their immunosuppressive abilities after high-dose irradiation.
Front Oncol 2015;5():87. Epub 2015 mai 12
PMID: 26029659

Pøhl M, Olsen KE, Holst R, Dønnem T, Busund LT, Bremnes RM, Al-Saad S, Andersen S, Richardsen E, Ditzel HJ, Hansen O
Keratin 34betaE12/keratin7 expression is a prognostic factor of cancer-specific and overall survival in patients with early stage non-small cell lung cancer.
Acta Oncol 2015 Jun 9. Epub 2015 jun 9
PMID: 26057535

Kilvaer TK, Khanekhenari MR, Hellevik T, Al-Saad S, Paulsen EE, Bremnes RM, Busund LT, Dønnem T, Martinez IZ
Cancer Associated Fibroblasts in Stage I-III A NSCLC: Prognostic Impact and Their Correlations with Tumor Molecular Markers.

PLoS One 2015;10(8):e0134965. Epub 2015 aug 7
PMID: 26252379

Donnem T, Kilvaer TK, Andersen S, Richardsen E, Paulsen EE, Hald SM, Al-Saad S, Brustugun OT, Helland A, Lund-Iversen M, Solberg S, Gronberg BH, Wahl SG, Helgeland L, Fløtten O, Pohl M, Al-Shibli K, Sandanger TM, Pezzella F, Busund LT, Bremnes RM

Strategies for clinical implementation of TNM-Immunoscore in resected nonsmall-cell lung cancer.

Ann Oncol 2015 Nov 16. Epub 2015 nov 16

PMID: 26578726

Paulsen EE, Kilvaer T, Khanekhenari MR, Maurseth RJ, Al-Saad S, Hald SM, Al-Shibli K, Andersen S, Richardsen E, Busund LT, Bremnes R, Donnem T

CD45RO(+) Memory T Lymphocytes - a Candidate Marker for TNM-Immunoscore in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer.

Neoplasia 2015 Nov;17(11):839-48.

PMID: 26678911

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).

Doktorgradsstipendiaten har avsluttet prosjektet før tid da han måtte flytte til en annen del av landet. Det er derfor foreløpig ikke publisert noe fra prosjektet ut over i posterform. Prosjektet møtte en del utfordringer blant annet fordi instrumentplattformen ved UiT ikke var adekvat. Dette er noe som er under utbedring og prosjektet vil bli reaktivert med en ny stipendiat i løpet av 2016. Dr Heitmanns midler er imidlertid blitt stoppet og videre rapportering under dette prosjektnummer er ikke aktuelt.

Ingen

Deltagere:

Rasmus Goll (Prosjektleder, uit, UNN), Jon Florholmen (Forskningsgruppeleder, UNN, uit), Richard Heitmann (Doktorgradsstipendiat, uit)

Strain and strain rate imaging: clinical implementations of global and regional myocardial function

Prosjektansvarlig: **Assami Røsner** (assami.rosner@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

COSTA studien beskriver høyre og venstre ventrikkelfunksjon hos pasienter med aortaklafferstatning via kateter eller konvensjonell operativt. I «Speckle studien» evalueres forskjellige metoder for to dimensjonale Strain målinger. Det undersøkes forskjellige faktorer som opptakshastighet og forskjellige software i forhold til målinger.

Resultatene bygger på tidligere funn fra mitt doktorgradsprosjekt, hvor det ble publisert to av tre videre artikler om venstre og høyre ventrikkelfunksjon før og etter CABG. I «Speckle studien» evalueres forskjellige metoder for to dimensjonale Strain målinger. Det undersøkes forskjellige faktorer som opptakshastighet og forskjellige software i forhold til målinger og det undersøkes nye programmer for 2D og 3D opptak.

Framdriftsrapport: Innsamling av pasientdata til COSTA studien har blitt avsluttet i det første halvåret 2014. Strain analyser på venstre ventrikkelfunksjon er fullført i løpet av det første halvåret i 2015. Pasientdatabasen er nesten ferdigstilt og inkluderer nå alle kliniske data fra Tromsø. Det legges også inn strain-målinger av venstre og høyre ventrikkel. Dermed kommer dataene til å bli klare til statistiske analyser i løpet av det første halvåret i 2016. Vi har fått tilgang til alle ekkodata fra OUS hos om lag 150 TAVI pasienter. Disse må først analyseres i løpet av 2016. Videre har det tatt tid til å få tilgang til de kliniske data til disse pasientene som legges inn i databasen i løpet av det første halvåret i 2016. Dette skjer i samarbeid med PhD stipendiat Didrik Kjørås.

Ut av samarbeid med Leuven ble det publisert en artikkel om effekten av opptakshastighet på strain-målinger. I februar 2016 planlegges å analysere dataer til en Europeisk «task-force», hvor det sammenliknes 9 forskjellige Speckle-software ved målinger på et modell. Det planlegges å ferdigstille artikkelen i løpet av året. (1). I en ny studie skal det undersøkes om segmental strain kan tilstrekkelig analyseres med de forskjellige programmer fra forskjellige leverandører.

Fra utenlandsoppholdet i 2015 har jeg jobbet med et prosjekt om ACHD (adult congenital heart disease). I denne studien har jeg utarbeidet en retrospektiv studie, hvor det undersøkes om ventrikkelfunksjon og andre hemodynamiske parametere er forskjellige hos pasienter med og uten PLE (protein losing enteropathy). Samtidig undersøkes det dyssynkroni hos disse pasientene med en kammer ventrikkel. Strain analysene ble ferdigstilt og databasen kompletteres i Stanford med kliniske data i løpet av 2016. Som kontrollpasienter brukes det unge voksne fra HUNT studien som da analyseres i løpet av januar/februar 2016.

En artikkel om ischemi hos aorto-coronar bypass pasienter i min doktorgradsstudiet PRODOS har blitt sendt inn og fått avslag ved to tidskifter. Det sendes inn på nytt i løpet av neste måneden i tidskiftet «Cardiovascular Ultrasound».

I en 5. års oppgave undersøker Øystein Lysvold strain og prediksjon av dødelighet i Tromsø 6 studien. Oppgaven ble gokjent i juni 2015.

Resultater: 3 artikler med meg som førsteforfatter ble publisert i løpet av 2015

Referanser:

1 Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging.

Voigt J, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014 Dec 18. pii: jeu184. [Epub ahead of print] Review.

Deltagere:

Assami Røsner (Postdoktorstipendiat, uit)

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Rösner A, Avenarius D, Malm S, Iqbal A, Schirmer H, Bijmens B, Myrmet T
Changes in Right Ventricular Shape and Deformation Following Coronary Artery Bypass Surgery-Insights from Echocardiography with Strain Rate and Magnetic Resonance Imaging.
Echocardiography 2015 Dec;32(12):1809-20. Epub 2015 mai 25
PMID: 26010320

Rösner A, Avenarius D, Malm S, Iqbal A, Bijmens B, Schirmer H
Severe regional myocardial dysfunction by stress echocardiography does not predict the presence of transmural scarring in chronic coronary artery disease.
Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015 Oct;16(10):1074-81. Epub 2015 apr 28
PMID: 25920924

Rösner A, Barbosa D, Aarsæther E, Kjørnås D, Schirmer H, D'hooge J
The influence of frame rate on two-dimensional speckle-tracking strain measurements: a study on silico-simulated models and images recorded in patients.
Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015 Oct;16(10):1137-47. Epub 2015 mar 9
PMID: 25762560

Murbaech K, Smeland KB, Holte H, Loge JH, Lund MB, Wethal T, Holte E, Rösner A, Dalen H, Kvaløy S, Falk RS, Aakhus S, Kiserud CE
Heart Failure and Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction in Lymphoma Survivors Treated With Autologous Stem-Cell Transplantation: A National Cross-Sectional Study.
J Clin Oncol 2015 Aug 20;33(24):2683-91. Epub 2015 jul 13
PMID: 26169610

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).

Prosjekt i 3 deler. Delstudie 1: Slagoverlevende og en kontrollgruppe fra Tromsundersøkelsen undersøkt i 1997. Klinisk kjemiske funn sammenholdes med død 16 år senere. Delstudie 2 og 3 baseres på pasienter registrert i nasjonalt slagregister ved UNN. Delstudie 2: Validerer diagnosen hjerneslag. Delstudie 3: Undersøker prediktorer for prognose.

Oppsummert pr 31.12.15

Samling av data til delprosjekt 2 og 3, (hhv validering av hjerneslagdiagnosen og kartlegging prediktorer for funksjonsnivå) er avsluttet i Tromsø og Harstad.

Det er samlet lab-prøver og førstedagsskjema på pasienter som er kommet til slagenhetene i Harstad og Tromsø.

Forsinket oppstart, men samlet nok pasienter /data.

Lab-prøvene er sortert og de prøver som ikke er analysert fortløpende er klare til analyse.

Det er søkt REK om bruk av elektronisk pasientjournal for å sikre kvaliteten på data som er samlet inn i førstedagsskjemaene. Vi venter på svar fra REK (Sendt til REK Midt som er godkjennende instans for prosjektet.).

Skrivearbeid på artikkel 1 som tar for seg død sammenholdt med 4 inflammasjonsmarkører er avsluttet og artikkelen ble returnert fra flere tidsskrift etter review, eller avvisning pga kapasitetsproblem. Etter ny gjennomgang sendes den nå til et nytt tidsskrift.

Arbeidet i 2014: Arbeid med artikkel til delprosjekt 1: Skrivearbeid artikkel 1. En del endring av tabeller og skrivning 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 er gjort. Artikkelen er nå til review hos det 3. tidsskriftet.

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 registrert. Det arbeidet som pågår nå er kvalitetssikring og bearbeiding av data.

Det har også vært jobbet mer med rutiner for innsamling og analysering av lab-prøver. Prøvene er tatt ved innkomst

av alle pasienter meldt med hjerneslag i inkluderingsperioden. 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.

Vurdering:

Vi regner med at studien vil være ferdig innen tiden som er satt av (til sammen 6 år med 50% PhD- stilling). Det er samlet 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. Vi er nå ferdig med datainnsamlingen til prosjektet og håper publiseringen av artikkel 1 avklares snart.

Stipendiaten mangler et av de obligatoriske kursene i opplæringsdelen for ph.d.-studenter, ellers har hun de godkjente studiepoeng som kreves.

Deltagere:

Torgeir Engstad (Prosjektleder, utt, UNN), Hanne Mathilde Frøyskov (Doktorgradsstipendiat, UNN, utt), Bent Indredavik (Prosjektdeltaker, HIST, STOLAV, NTNU), Dag Seeger Halvorsen (Prosjektdeltaker, UNN, utt)

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).

Behandling av avføringslekkasje hos kvinner som tidligere har gjennomgått obstetrisk anal sfinkter-ruptur.

Oppgaven omhandler minimal invasiv behandling av avføringslekkasje hos kvinner som tidligere har gjennomgått obstetrisk anal sfinkter-ruptur. Hovedstudien er en randomisert kontrollert klinisk studie med sammenligning av sakral nervemodulering mot anale bulking injeksjoner med Permacol i behandling av avføringslekkasje hos kvinner som tidligere har gjennomgått obstetrisk anal sfinkter ruptur.

Det kliniske arbeidet inklusiv oppfølging er gjennomført, og var ferdig høst 2014.

I 2015 er data gjennomarbeidet, resultatene er presentert på 4 internasjonale kongresser, ASCRS Boston mai/juni 2015, ESCP Dublin September 2015, ICS Montreal Oktober 2015, APFM Tromsø November 2015 og arbeidet med to artikler er påbegynt.

Den første artikkelen tar for seg karakteristikken av alle 63 kvinnene som ble inkludert i prosjektet. Analysene går på effekt av en test for sakral nervemodulering . Spesielt fokuseres på effekt og relasjon til baseline data. Den andre artikkelen er hovedartikkel og presenterer forskjellene mellom de to behandlingene, både på avføringslekkasje, men også på livskvalitet og urinlekkasje.

I tillegg er utdanningsdelen så godt som ferdig. I 2014 er det gjennomført kurs i tillegg til presentasjonene.

Forskningsprosjektet er del av ett dobbelkompetanseløp, og utdanningen i gastroenterologisk kirurgi inklusiv kurs gjøres parallellt med PhD prosjektet, med noe varierende prosentlig fordeling. Totalt sett følges plan, progresjon er som forventet, og prosjektet inklusiv PhD forventes ferdigstilt i løpet av planlagt tid.

Deltagere:

Mona Birgitte Rydningen (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit)

Antidepressiva (SSRI) og kreftrisiko

Prosjektansvarlig: **Marit Waaseth** (marit.waaseth@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

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.

Manuskriptene som omhandler bruk av SSRI blant norske kvinner og sammenheng mellom SSRI-bruk og kreft er begge ferdigstilte og i publiseringsfasen. Det har imidlertid 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 2015. 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 har også vært forsinket på grunn av tilgang på data. Disse vil heldigvis også være tilgjengelige i løpet av kort 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, NORUT), Vidje Hansen (Prosjektdeltaker, uit)

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).

Nuclear Enriched Abundant Transcript 1 (Neat1) - What is its function in normal and malignant breast tissue?

Long non-coding RNAs (lncRNAs) er et RNA molekyl som er lenger enn 200 nukleotider men som ikke translateres til et protein. Dybdesequensering har i økende grad påvist long-non coding RNA (lncRNAs), som altså ikke representerer proteinkodende gener, men som likevel synes involvert i sykdomsutvikling. I tillegg synes disse ha en relativ spesifisitet for ulike organer og vevstyper. Vårt hovedfokus i 2015 har vært dybdesequenseringsfunn (next generation sequencing) i materiale fra brystkreftsvulster innsamlet 2012-13. Spesielt har funn av oppregulering av et long non-coding RNA kalt Neat1 (Nuclear Enriched Abundant Transcript 1) ledet til interessante funn. Vi har sammenlignet uttrykk av Neat1 i maligne brystkreftsvulster mot normalt brystvev og i benigne tumores. I tillegg er det vist at Neat1 sannsynligvis er under delvis hormonell påvirkning, ettersom studier på mus har vist at fravær av Neat1 medfører hypoplasi av brystkjertelstrukturer og fravær av kjønnsmodning/corpus luteumutvikling. Derfor har vi i tillegg utført undersøkelser på Neat1 uttrykk i melkeproduserende /nylig melkeproduserende brystvev, i første rekke i form av in situ hybridisering (FISH) med funn av intranukleære paraspeckles. Paraspeckles er små strukturerr som består av ribonukleoproteiner og som er lokalisert mellom kromatinet i mammalske nuklei. Paraspeckles spiller sannsynligvis en rolle i regulering av genuttrykk i differensierte celler vha nukleær retensjon av RNA. Nylig publiserte studier styrker hypotesen om at intranukleære paraspeckles sannsynligvis er assosiert til malignitetsutvikling. Dette samsvarer med de funn vi har gjort.

Manuskript er under bearbeiding, og i det siste har vi villet styrke statistisk power med å øke antall maligne tumores og antallet normale kontroller. I tillegg er det utført translasjonelle undersøkelser i form av Neat1 uttrykk i ulike brystkreftrelaterte cellelinjer og i forhold til eventuell påvirkning på epitelial-mesenchymal transisjon.

Artikkelens hovedmål er å undersøke om det foreligger en relasjon mellom brystkreftsvulster og Neat1-uttrykk og hvorvidt dette har sammenheng med tumorgrad og metastaseringspotensiale.

I tillegg har vi samlet inn ekstensive demografiske data (tumorstørrelse, tumorstadium, tumortype etc) som kan ses i sammenheng med molekylærgenetiske og mikroskopiske funn.

I tillegg til manuset som er under utarbeidelse er første del av prosjektet som omhandler 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, publisert i BMC Cancer.

På siden av dette har post dok Silje Fismen deltatt i et fruktbart multisentersamarbeid mellom avd for klinisk patologi og hudavdelingen UNN, Institutt for genetik ved Universitetet i Freiburg, Hud- og patologiavdelingene ved Uppsala universitetssykehus, avdeling for genetik i Freiburg samt seksjon for bioinformatikk ved Max Planck Instituttet i Freiburg. Samarbeidet, basert på en familie i Finnmark med arvelig keratodermi, resulterte i påvisning av en ikke tidligere kjent DSG1 mutasjon i hud og er publisert i det anerkjente dermatologitidsskriftet British Journal of Dermatology.

Deltagere:

Elin Synnøve Mortensen (Prosjektleder, HIST, uit, UNN), Silje Fismen (Postdoktorstipendiat, uit, UNN), Erik Knutsen (Prosjektdeltaker, uit), Maria Perander (Prosjektdeltaker, uit)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Schlipf NA, Vahlquist A, Teigen N, Virtanen M, Dragomir A, Fismen S, Barenboim M, Manke T, Rösler B, Zimmer A, Fischer J

Whole exome sequencing identifies novel autosomal recessive DSG1 mutations associated with mild SAM syndrome.

Br J Dermatol 2015 Aug 19. Epub 2015 aug 19

PMID: 26288349

Fismen S, Grimstad Ø

Two cases of erythroplasia of Queyrat with persistent post-treatment inflammation after histological remission of epithelial dysplasia.

Eur J Dermatol 2015 Jul-Aug;25(4):348-9.

PMID: 26105658

Figenschau SL, Fismen S, Fenton KA, Fenton C, Mortensen ES Tertiary lymphoid structures are associated with higher tumor grade in primary operable breast cancer patients.

BMC Cancer 2015;15():101. Epub 2015 mar 6

PMID: 25884667

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

Prosjektansvarlig: **Anne Cecilie Jávo** (a-cecili@online.no), Finnmarkssykehuset HF

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

Prosjektet er et underprosjekt i en større spørreundersøkelse om helse og levekår i norsk og samisk befolkning (SAMINOR II). Prosjektet vil undersøke om det er etniske forskjeller mhp kjønnsbasert vold, og se på sammenhenger mellom psykisk helse og vold relatert til kjønn og etnisitet. Resultatene kan få betydning for tjenestetilbudene til samene.

Internasjonalt har man funnet store forskjeller i forekomsten av kjønnsbasert vold (emosjonell, fysisk og seksuell). 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 urbefolkninger 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 som vært utsatt for seksuell vold. Hittil har ikke kjønnsbasert vold vært undersøkt i den samiske befolkningen. 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 tjenestetilbudene 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) og datatilsynet.

I løpet av 2015 har kandidaten primært arbeidet med artikkelskrivingen. Det ble publisert en vitenskapelig artikkel: Eriksen, A.M.A., Hansen, K.L., Jávo, C., & Schei, B. (2015). Emotional, physical and sexual violence among Sami and non-Sami populations in Norway: The SAMINOR 2 questionnaire study. *Scandinavian Journal of Public Health*, 43, 588-596.

Den andre artikkelen er under revisjon: Eriksen, A.M.A., Hansen, K. L., Sørli, T., Schei, B., Stigum, H., & Jávo, C. The association between emotional, physical and sexual violence in childhood and adult mental health problems among Sami and non-Sami populations in Norway: the SAMINOR 2 questionnaire study.

Den tredje artikkelen er under arbeid: Eriksen, A.M.A., Schei, B., Hansen, K.L., Sørli, T., Fleten, N., & Jávo, C. (in progress). The association between interpersonal violence in childhood and adult chronic pain among Sami and non-Sami in Norway: the SAMINOR 2 questionnaire study

Prosjektet er forsinket i forhold til opprinnelig plan, men beregnes sluttført høsten 2016.

Deltagere:

Anne Cecilie Jávo (Prosjektleder), Berit Schei (Forskningsgruppeleder, HIST, NTNU, STOLAV, uit, UIO), Astrid M.A. Eriksen (Doktorgradsstipendiat, UIO, uit, HIOA), Ketil Lenert Hansen (Prosjektdeltaker, uit), Tore Sørli (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Eriksen AM, Hansen KL, Jávo C, Schei B
Emotional, physical and sexual violence among Sami and non-Sami populations in Norway: The SAMINOR 2 questionnaire study.

Scand J Public Health 2015 Aug;43(6):588-96. Epub 2015 mai 12

PMID: 25969164

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Molecular Mechanisms in non-small cell lung cancer

Prosjektansvarlig: **Tom Dønnem** (Tom.donnem@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

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.

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). Lungekreft har vært hovedfokus, men også sarkom og prostatakreft 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 fra 335 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, St.Olav i Trondheim og Haukeland Universitetssykehus i Bergen) og internasjonalt (Odense, Danmark og Universitetet i Oxford, UK).

Et hovedfokus de siste årene 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. Et sentralt arbeide ble publisert i Clinical Cancer Research, som viser at tilstedeværelsen av en type immuncelle i kreftvevet i stor grad ser ut til å påvirke om pasientene overlever sin sykdom. Som tillegg til det tradisjonelle stadi-inndelingssystemet (TNM), kan denne typen informasjon om immunsystemet (Immunoscore) potensielt benyttes til å forbedre behandlingsstrategier ved lungekreft. Det er skrevet en review på tema sammen med samarbeidspartnere lokalt, nasjonalt og internasjonalt som er publisert i Annals of Oncology. Videre planlegges en nasjonal, multisenter, prospektiv studie som utforsker TNM-Immunoscore for lungekreft hvor Dønnem er PI. I kartleggingen av aktuelle markører som kan inngå i den prospektive studien er det utgående flere arbeider fra prosjektet som er publisert.

Deltagere:

Tom Dønnem (Prosjektleder, UNN, uit)

12 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Richardsen E, Ness N, Melbø-Jørgensen C, Johannesen C, Grindstad T, Nordbakken C, Al-Saad S, Andersen S, Dønnem T, Nordby Y, Bremnes RM, Busund LT
The prognostic significance of CXCL16 and its receptor C-X-C chemokine receptor 6 in prostate cancer.
Am J Pathol 2015 Oct;185(10):2722-30. Epub 2015 aug 10
PMID: 26272362

Nordby Y, Andersen S, Richardsen E, Ness N, Al-Saad S, Melbø-Jørgensen C, Patel HR, Dønnem T, Busund LT, Bremnes RM
Stromal expression of VEGF-A and VEGFR-2 in prostate tissue is associated with biochemical and clinical recurrence after radical prostatectomy.
Prostate 2015 Nov;75(15):1682-93. Epub 2015 aug 13
PMID: 26268996

Andersen S, Solstad Ø, Moi L, Dønnem T, Eilertsen M, Nordby Y, Ness N, Richardsen E, Busund LT, Bremnes RM
Organized metabolic crime in prostate cancer: The coexpression of MCT1 in tumor and MCT4 in stroma is an independent prognosticator for biochemical failure.
Urol Oncol 2015 Aug;33(8):338.e9-17. Epub 2015 jun 8
PMID: 26066969

Grindstad T, Andersen S, Al-Saad S, Dønnem T, Kiselev Y, Nordahl Melbø-Jørgensen C, Skjefstad K, Busund LT, Bremnes RM, Richardsen E
High progesterone receptor expression in prostate cancer is associated with clinical failure.
PLoS One 2015;10(2):e0116691. Epub 2015 feb 27
PMID: 25723513

Skjefstad K, Richardsen E, Dønnem T, Andersen S, Kiselev Y, Grindstad T, Hald SM, Al-Shibli K, Bremnes RM, Busund LT, Al-Saad S
The prognostic role of progesterone receptor expression in non-small cell lung cancer patients: Gender-related impacts and correlation with disease-specific survival.
Steroids 2015 Jun;98():29-36. Epub 2015 feb 7
PMID: 25668612

Dønnem T, Hald SM, Paulsen EE, Richardsen E, Al-Saad S, Kilvaer TK, Brustugun OT, Helland A, Lund-Iversen M, Poehl M, Olsen KE, Ditzel HJ, Hansen O, Al-Shibli K, Kiselev Y, Sandanger TM, Andersen S, Pezzella F, Bremnes RM, Busund LT
Stromal CD8+ T-cell Density—A Promising Supplement to TNM Staging in Non-Small Cell Lung Cancer.
Clin Cancer Res 2015 Jun 1;21(11):2635-43. Epub 2015 feb 13
PMID: 25680376

Hald SM, Kiselev Y, Al-Saad S, Richardsen E, Johannesen C, Eilertsen M, Kilvaer TK, Al-Shibli K, Andersen S, Busund LT, Bremnes RM, Dønnem T
Prognostic impact of CXCL16 and CXCR6 in non-small cell lung cancer: combined high CXCL16 expression in tumor stroma and cancer cells yields improved survival.
BMC Cancer 2015;15():441. Epub 2015 mai 29
PMID: 26021984

Pøhl M, Olsen KE, Holst R, Dønnem T, Busund LT, Bremnes RM, Al-Saad S, Andersen S, Richardsen E, Ditzel HJ, Hansen O
Keratin 34betaE12/keratin7 expression is a prognostic factor of cancer-specific and overall survival in patients with early stage non-small cell lung cancer.
Acta Oncol 2015 Jun 9. Epub 2015 jun 9
PMID: 26057535

Kilvaer TK, Khanekhenari MR, Hellevik T, Al-Saad S, Paulsen EE, Bremnes RM, Busund LT, Dønnem T, Martinez IZ

Cancer Associated Fibroblasts in Stage I-III NSCLC: Prognostic Impact and Their Correlations with Tumor Molecular Markers.

PLoS One 2015;10(8):e0134965. Epub 2015 aug 7

PMID: 26252379

Donnem T, Kilvaer TK, Andersen S, Richardsen E, Paulsen EE, Hald SM, Al-Saad S, Brustugun OT, Helland A, Lund-Iversen M, Solberg S, Gronberg BH, Wahl SG, Helgeland L, Fløtten O, Pohl M, Al-Shibli K, Sandanger TM, Pezzella F, Busund LT, Bremnes RM

Strategies for clinical implementation of TNM-Immunoscore in resected nonsmall-cell lung cancer.

Ann Oncol 2015 Nov 16. Epub 2015 nov 16

PMID: 26578726

Paulsen EE, Kilvaer T, Khanekhenari MR, Maurseth RJ, Al-Saad S, Hald SM, Al-Shibli K, Andersen S, Richardsen E, Busund LT, Bremnes R, Donnem T

CD45RO(+) Memory T Lymphocytes - a Candidate Marker for TNM-Immunoscore in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer.

Neoplasia 2015 Nov;17(11):839-48.

PMID: 26678911

Kilvaer TK, Paulsen EE, Hald SM, Wilsgaard T, Bremnes RM, Busund LT, Donnem T

Lymphangiogenic Markers and Their Impact on Nodal Metastasis and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer--A Structured Review with Meta-Analysis.

PLoS One 2015;10(8):e0132481. Epub 2015 aug 25

PMID: 26305218

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 behov for helsetjenester erfarer ofte utfordringer med kontinuitet, oversikt og forutsigbarhet i tjenestene. Ph.d.-prosjektet omfatter kvalitative studier av ulike koordineringstiltak i sykehus som skal sikre sammenheng i pasientforløpet for denne pasientgruppa.

Spesialisthelsetjenesten har plikt til å gi et helhetlig og koordinert tjenestetilbud til pasientene. En rekke ulike ordninger er etablert for å bidra til dette.

Ph.d.-prosjektet har som formål å bidra med kunnskap av nytte for utvikling av ordninger som kan bidra til å oppfylle formålene om kontinuitet i forløp for pasienter med komplekse tjenestebehov i spenningsfeltet mellom standardiserte forløp og individualiserte tiltak. Hoveddelen av dataene innsamlet, og i 2016 vil analyse og artikkelsskriving stå i fokus.

En delstudie har som formål å utvikle innsikt i etablerte koordineringspraksiser i klinikkene: 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 intervju med erfarne fagfolk. Analysen er inspirert av institusjonell etnografi.

I den andre delstudien gjøres en diskursanalyse av to ulike pasientkoordinatorroller knyttet til pasientforløp slik de beskrives i politiske dokumenter og debatter. Modeller og rammeverk innenfor; 'continuity of care', 'coordination of care', 'care pathways, samt teori omkring håndtering av kompleksitet og pasientforløpsplanlegging som koordineringsstrategi blir anvendt.

Det er ikke publisert vitenskapelige artikler i prosjektet i 2015.

Fagfellevurdert bokkapittel: Høyem, A. 2015. Koordinatorordning med kontinuitet som mål. Diskusjon av ordningen koordinator i spesialisthelsetjenesten i lys av forskning omkring continuity of care. I: Arntzen, C., Gramstad, A. og Jentoft, R. (eds.) Ergoterapi - mangfold og muligheter. Stamsund: Orkana Akademisk.

Prosjektet har vært presentert på to internasjonale og to nasjonale konferanser i 2015

Deltagere:

Barbara Deede Gammon (Prosjektleder, UNN, HBV, OUS), Audhild Høyem (Doktorgradsstipendiat, uit), Gro Berntsen (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

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).

Postoperativ insulinresistens gir økt morbiditet hos pasienter. Videre forsinket det rekonvalesensen.

Årsaken til den postoperative insulinresistens er kun delvis kartlagt. I dette doktorgrads studie har vi sett på og kartlagt mulige mekanismer som er medvirkende. Vi har kartlagt noen mekanismer som er medvirkende i denne prosessen.

Postoperativ insulinresistens medfører økt morbiditet og forlenget rekonvalesens hos pasienter etter kirurgi. Man ser de samme mekanismene hos pasienter etter større traumer. Vi har tidligere etablert en grisemodell på kirurgisk forskningslaboratorium ved Universitetet i Tromsø. Denne modellen har vi nå brukt i dette doktorgradsarbeidet. Artikkelen "Skeletal muscle mitochondria exhibit decreased pyruvate oxidation capacity and increased ROS emission during surgery-induced acute insulin resistance" Hagve M, Gjessing PF, Fuskevåg OM, Larsen TS, Irtun Ø. ble publisert i *PhysAm J Physiol Endocrinol Metab.* 2015 Apr 15;308(8):E613-20.

Dette året har vi gjennomført nok et studie som har resultert i artikkelen: "A perioperative infusion of glucagon like peptide 1 (GLP-1) diminishes peripheral insulin resistance after surgical trauma in pigs" Martin Hagve, Petter Fosse Gjessing, Mikal Jakob Hole, Ole Martin Fuskevåg, Tom-Erik Mollnes, Terje S. Larsen, and Øivind Irtun. Dette arbeidet er nå under innsendelse for publisering.

Deltagere:

Martin Iversen Hagve (Doktorgradsstipendiat, 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).

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 hydroxymethylbilan syntase, 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 7 dagers kostdagbok. Vi studerer en rekke parametere på bla. inflammasjon som kan bidra til å forklare sykdomsaktivitet hos personer med manifest AIP. En artikkel om inflammasjon ved AIP sammenlignet med matchede kontroller er ferdig skrevet. 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 presentert som poster ved "The 15Th European Meeting on Complement in Human Disease, Uppsala, 27-30 juni 2015. To abstrakt ble også innsendt og utvalgt til oral presentasjon ved "International congress on Porphyrins and Porphyrrias" i Dusseldorf, 14-16 september 2015. Den

første artikkelen om inflammasjon og AIP er ferdig skrevet. En annen artikkel om prøvetaking av cytokiner er i manuskript. En tredje artikkel om tannhelsen ved AIP er under skriving. Progresjonen i prosjektet er derfor tilfredsstillende.

Deltagere:

Ole Lars Brekke (Prosjektleder, HELSENS, uit), Tom Eirik Mollnes (Forskningsgruppeleder, OUS, uit, UIO, NTNU), Elin Storjord (Doktorgradsstipendiat, HELSENS, uit), Erik Waage Nielsen (Prosjektdeltaker, uit, HELSENS, UIO, UIN)

1 forskningspublikasjon i 2015

Landsem A, Fure H, Christiansen D, Nielsen EW, Østerud B, Mollnes TE, Brekke OL

The key roles of complement and tissue factor in Escherichia coli-induced coagulation in human whole blood.

Clin Exp Immunol. 2015 Oct;182(1):81-9. doi: 10.1111/cei.12663. Epub 2015 Aug 2.

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).

Dette doktorgradsprosjektet undersøker assosiasjonen mellom urinsyre/xantin oxidase og kardiovaskulær sykdom ved hjelp av både eksperimentelle og epidemiologiske modeller.

Urinsyre og enzymet som katalyserer reaksjonen som danner urinsyre, xantin oxidase, har lenge vært satt i sammenheng med utvikling av kardiovaskulær sykdom. I dette doktorgradsprosjektet som kombinerer eksperimentell og epidemiologisk forskning, skal vi studere sammenhengen mellom urinsyre/xantin oxidase og utviklingen av kardiovaskulær sykdom.

I løpet av året som har gått ble vi ferdige med den siste serien med eksperimenter der vi i en rottemodell har skapt høyt blodtrykk ved hjelp av angiotensin II, og der vi har gitt allopurinol, en potent hemmer av xantin oxidase. Fokus i denne delstudien har vært på de patofysiologiske endringene som økte nivåer av angiotensin II medfører og de effektene som hemming av xantin oxidase skaper. Rottene ble fulgt opp under eksperimentets varighet med kroppsvekt, blodprøver, blodtrykk og ekkokardiografi. Vi har ferdigstilt analyser av genuttrykk og proteinaktivitet. Disse dataene vil bli satt sammen til et manuskript i løpet av våren 2016.

I den andre delen av arbeidet ser vi på sammenhengen mellom urinsyrenivå og kardiovaskulær helse i en generell populasjon. Vi har gjort klart et epidemiologisk manuskript og sendt det inn. Det tar for seg data fra Tromsø-undersøkelsene i 1994-95 og 2001, og undersøker sammenhengen mellom urinsyrenivåer og utviklingen av det metabolske syndrom. I tillegg er vi ferdige med analysene på en annen studie som skal se på sammenhengen mellom urinsyre, ekkodata fra Tromsø-undersøkelsen 1994-95 og nye tilfeller av hjerteinfarkt, slag og død etter 18 års oppfølgingstid.

Deltagere:

Kirsti Ytrehus (Prosjektleder, uit), Bjørn Odvar Eriksen (Forskningsgruppeleder, UNN, uit), Jon Viljar Norvik (Doktorgradsstipendiat, uit), Henrik Schirmer (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Hilde-Merete Storhaug (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Marit Dahl Solbu (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Trond Geir Jensen (Prosjektdeltaker, uit, OUS)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Storhaug HM, Toft I, Norvik JV, Jensen T, Eriksen BO, Melsom T, Løchen ML, Solbu MD

Uric acid is associated with microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate in the general population during 7 and 13 years of follow-up: The Tromsø Study.

BMC Nephrol 2015;16(1):210. Epub 2015 des 11

PMID: 26651613

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Towards detection and treatment of Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Development of advanced reagents for diagnosis and prophylaxis.

Prosjektansvarlig: **Tor Brynjar Stuge** (tor.stuge@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Noen kvinner vil danne antistoffer mot barnets blodplater i forbindelse med svangerskapet. Disse antistoffene kan føre til NAIT – en potensielt livstruende tilstand for foster og nyfødt. I dette prosjektet utvikles reagenser til deteksjon og forebygging av immunresponsen som fører til NAIT.

Neonatal alloimmun trombocytopeni (NAIT) er en tilstand som kan skade et foster eller et nyfødt barn. Det skyldes en immunrespons som kan forekomme hos noen kvinner i forbindelse med svangerskap. Immunresponsen rammer fosterets blodplater og dermed evnen til å stoppe blødninger. I alvorlige tilfeller kan blødninger i hodet medføre hjerneskade og dødsfall. NAIT forekommer i 1 av 1200 fødsler i Norge. Per i dag kan man ikke forebygge immunresponsen ved NAIT, og man kan ikke behandle NAIT før etter at barnet er født.

I dette prosjektet tar vi sikte på å utvikle en peptidbasert behandling som har til hensikt å hindre forekomsten av NAIT. I et tidligere prosjekt i vår gruppe har vi identifisert en type hvite blodceller (NAIT-assosierte hvite blodceller), isolert fra kvinner som har født barn med NAIT. Disse cellene har en sentral rolle i immunresponsen som fører til NAIT. Prosjektets primære mål er å utvikle et peptid som er egnet til å “slå av” NAIT-assosierte hvite blodceller, uten å påvirke normale immunresponser. En viktig del av prosjektet er å kunne måle forekomsten og tilstanden til de hvite blodcellene behandlingen er rettet mot før og etter behandlingen: hva har skjedd med cellene? Har vi klart å slå dem av? For å kunne måle dette vil vi utvikle et unikt biologisk reagens: pMHC-tetramer, som spesifikt identifiserer NAIT-assosierte hvite blodceller. Foruten å kunne bruke reagentet til å undersøke om behandlingen virker, vil det også bli et verdifullt diagnostisk redskap egnet til å undersøke om en kvinne har, eller er i ferd med å utvikle, en NAIT-assosiert immunrespons, og til å evaluere tilstanden til NAIT-assosierte hvite blodceller: om de er aktiverte, inaktiverede, hvilende, osv.

Vi har testet ulike reagenser (muterte peptider) i laboratorie-eksperimenter med isolerte NAIT-assosierte hvite blodceller og identifisert peptider som er kandidater for behandling. Et manuskript med resultater fra disse eksperimentene er nå sendt inn for publisering (januar 2016). Disse peptidene blir nå testet i en preklinisk modell for å finne ut om de kan hemme immunresponsen som fører til NAIT. Parallelt med dette har vi kommet godt i gang med utvikling av pMHC-tetramer reagentet og har påvist binding av rekombinant pMHC til NAIT-assosierte hvite blodceller vi har isolert og holder i cellekultur i laboratoriet.

Deltagere:

Tor Brynjar Stuge (Prosjektleder, uit), Maria Therese Ahlen (Postdoktorstipendiat, UNN, uit)

Investigation of treatment options for infections caused by multidrug-resistant β -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 antibiotikagruppe 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 2015 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 akseptert i vitenskapelig tidsskrift med publiseringsdato januar 2016. 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. Dyrestudier ved Statens Serum Institutt hvor resultatene indikerer at fosfomycin er aktivt mot multiresistente ESBL-produserende E. coli isolater in vivo er nå ferdigstilt og manus utarbeides for publisering. PhD kandidaten i prosjektet har i deler av 2015 (ca. 6mnd) hatt fødselspermisjon og som vil vare i halve 2015. Nye dyrestudier er under planlegging.

Deltagere:

Ørjan Samuelsen (Prosjektleder, UNN, uit), Arnfinn Sundsfjord (Forskningsgruppeleder, UNN, uit), Ilya Nikolaevich Zykov (Doktorgradsstipendiat, uit), Lars Småbrekke (Prosjektdeltaker, uit)

Human and murine lupus nephritis – molecular biology, genetics and epigenetics

Prosjektansvarlig: **Ole Petter Rekvig** (olepr@fagmed.uit.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

For 2 decades, I and my Group have studied in detail the pathogenesis of murine and human lupus nephritis. This has resulted in a new view on the pathogenesis of this organ disease. We have described origin of the anti-dsDNA antibodies, and the target structures for nephritogenic anti-dsDNA/anti-chromatin antibodies in kidneys.

We have done two major observations in lupus nephritis that have impact on our understanding of the disease pathogenesis. We described that in response to TNFalpha, DNaseI expression was upregulated in tubular cells, while in response to IL-1beta, the upregulated DNaseI translocated from cytoplasm into the nucleus. During this process, DNaseI lost its endonuclease activity and bound to chromatin. Of even greater interest is that the translocated DNaseI bound to the promoter of the Fas Receptor gene, and in that particular context, the Fas Receptor expression was strongly upregulated. That is, the translocated variant of DNaseI acquired the function as a transcription factor for the pro-apoptotic Fas Receptor gene (manuscript ready to submit: Thiyagarajan D, Pedersen HL, Horvei KD, Seredkina N, Sonneveld R, Nijenhuis T, van der Vlag J, Rekvig OP. Nuclear translocation of DNaseI induced by TNFalpha/IL-1β promotes up-regulation of the Fas Receptor gene). Furthermore, we have successfully determined that lupus nephritis in transplanted kidneys follow the same pathogenetic rules as in autologous kidneys. This is important as the data demonstrate that renal genes are of minor importance with respect to pathogenesis.

Altogether, 2015 is among the most successful years in my scientific period. We follow the project plans, and are opening for new sub-projects that will increase our insight into lupus nephritis further. We now aim to point at crosspoints that may be targeted by specific, causal therapy strategies.

I received two invitations to write in Nature Review Rheumatology. First, I was invited to publish an extensive and critical review on origin and impact of anti-dsDNA with a focus on all the dogmas and controversies that in the end crystallized into consensus thinking. This was published in Nature Review Rheumatology. In that context, they asked me to further write a critical review on pathogenesis of lupus nephritis. This is in process to be evaluated after accepting the proposed content, also in Nat Rev Rheum. This demonstrate our central international position within the two research fields described in the Ingress.

Deltagere:

Ole Petter Rekvig (Prosjektleder, uit, UNN), Kjersti Daae Horvei (Doktorgradsstipendiat, uit), Dhivya Thiyagarajan (Postdoktorstipendiat, uit), Hege Lynum Pedersen (Postdoktorstipendiat, uit), Ian Geoffrey Mills (Prosjektdeltaker, UIO, OUS), Johan van der Vlag (Prosjektdeltaker), Natalya Seredkina (Prosjektdeltaker, uit), Thomas Winkler (Prosjektdeltaker)

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Nielsen CT, Østergaard O, Rekvig OP, Sturfelt G, Jacobsen S, Heegaard NH
Galectin-3 binding protein links circulating microparticles with electron dense glomerular deposits in lupus nephritis.
Lupus 2015 Oct;24(11):1150-60. Epub 2015 apr 2
PMID: 25837289

Rekvig OP
The anti-DNA antibody: origin and impact, dogmas and controversies.
Nat Rev Rheumatol 2015 Sep;11(9):530-40. Epub 2015 jun 2
PMID: 26034836

Thiyagarajan D, Rekvig OP, Seredkina N
TNFa Amplifies DNaseI Expression in Renal Tubular Cells while IL-1β Promotes Nuclear DNaseI Translocation in an Endonuclease-Inactive Form.
PLoS One 2015;10(6):e0129485. Epub 2015 jun 11
PMID: 26065428

Pedersen HL, Horvei KD, Thiyagarajan D, Seredkina N, Rekvig OP
Murine and Human Lupus Nephritis: Pathogenic Mechanisms and Theoretical Strategies for Therapy.
Semin Nephrol 2015 Sep;35(5):427-38.
PMID: 26573545

Rekvig OP
Anti-dsDNA antibodies as a classification criterion and a diagnostic marker for systemic lupus erythematosus: critical remarks.
Clin Exp Immunol 2015 Jan;179(1):5-10.
PMID: 24533624

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 in January 2015. Eighty-three percent of the participants in the RENIS-cohort were examined.

So far, one manuscript from the study has been published. Toralf Melsom found that prediabetes is a risk factor for renal hyperfiltration, which in some persons may develop to progressive kidney disease (Am J Kidney Dis, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.10.025>). The Ph.D.-students Jørgen Schei and Vidar T. N. Stefansson are working on their projects about age-related kidney decline and inflammation and oxydative stress (Schei) and obesity (Stefansson). Several manuscripts are under preparation.

Deltagere:

Bjørn Odvar Eriksen (Prosjektleder, UNN, uit), Toralf Melsom (Postdoktorstipendiat, uit, UNN)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Schei J, Stefansson VT, Mathisen UD, Eriksen BO, Solbu MD, Jenssen TG, Melsom T
Residual Associations of Inflammatory Markers with eGFR after Accounting for Measured GFR in a Community-Based Cohort without CKD.
Clin J Am Soc Nephrol 2015 Dec 14. Epub 2015 des 14
PMID: 26668020

Eriksen BO, Løchen ML, Arntzen KA, Bertelsen G, Winther Eilertsen BA, von Hanno T, Herder M, Jenssen TG, Mathisen UD, Melsom T, Njølstad I, Solbu MD, Mathiesen EB
Estimated and Measured GFR Associate Differently with Retinal Vasculopathy in the General Population.
Nephron 2015;131(3):175-84. Epub 2015 okt 2
PMID: 26426198

Melsom T, Fuskevåg OM, Mathisen UD, Strand H, Schei J, Jenssen T, Solbu M, Eriksen BO
Estimated GFR is biased by non-traditional cardiovascular risk factors.
Am J Nephrol 2015;41(1):7-15. Epub 2015 jan 23
PMID: 25612475

1 forskningspublikasjon i 2015

Melsom, T. et al
Prediabetes and Risk of Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in the General Nondiabetic Population
Am J Kidney Dis, 2015

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).

Det medfødte immunforsvaret aktiveres tidlig ved systemisk inflammasjon som blodforgiftning (sepsis). Blokkering av hovedaktørene CD14 og komplement kan dempe det potensielt dødelige immunsvaret. I dette prosjekt utvikles blokkerende anti-CD14 antistoff til framtidig terapeutisk bruk samt belyses CD14 sine virkemekanismer i samspill med komplement.

Prosjektet er delt i tre gren: (i) utvikling og produksjon av anti-CD14 og kontrollantistoff for bruk i medisinsk forskning, (ii) identifisering av binde-sete til anti-human CD14 antistoffet, og (iii) analyse av samspillet mellom CD14 og komplement systemet ved systemisk inflammasjon.

(i) I løpet av 2015 ble et unikt kontrollantistoff for våre rekombinante anti-CD14 IgG2/4 hybrid antistoff utviklet og nøye karakterisert for bruk i in vitro og in vivo forsøk. Her samarbeider vi med proteomikkenheten ved UIT (J.A. Bruun) og Immunologisk institutt ved UIO (J.T. Andersen). Utover dette er det etablert en ny prosedyre for økt produksjon ved bruk av stabile celle pools og suspensjonskultur. Dermed har forskningslaboratoriet muligheten til å produsere 1-2 g/L antistoff med terapeutisk potensial, som dekker vårt behov og det til eksterne samarbeidsprosjekter over lang tid. Denne delen anses å være avsluttet.

(ii) I samarbeid med NorStruct ved UIT (R. Helland) skal komplekset mellom humant CD14 og vårt blokkerende anti-CD14 antistoff (r18D11) krystalliseres. For å øke sjansen til å lykkes måtte rekombinant løselig CD14 renses for strukturelle og funksjonelle sukkermolekyler. Antistoff er per definisjon veldig fleksible molekyler, noe som gjør det umulig å krystallisere hele antistoff. Derfor ble det laget et fragment (Fab) som har bindeevnen bevart. Begge proteiner er blitt renses og testet nøye for renhet og funksjon. Neste steg er selve krystallisering og den faktiske identifisering av binde-sete, som vil bli utført hos NorStruct. Informasjonen som genereres vil forbedre forståelsen for hvordan anti-CD14 virker og muliggjøre tilpassinger med hensyn på framtidig bruk.

(iii) CD14 er kjent som reseptor for det bakterielle færemolekyl LPS, men kjenner også igjen andre færemolekyler i samarbeid med reseptorer (TLR) som finnes på celleoverflater og i cellene. I våre forskningsmodeller har vi i en årrekke vist at blokkering av CD14 har god effekt ved systemisk inflammasjon. Best effekt sees dog ved samtidig blokkering av komplement systemet. For å kunne undersøke samspillet mellom CD14 og komplement systemet i vårt fullblodsmodell, en ny metode er i ferd med å bli etablert på forskningslaboratoriet som er basert på multi-color flow cytometrisk analyse av enkeltceller. Vi undersøker aktiveringsstatus på sentrale mediatorer nedstrøms av reseptorer og oppstrøms for den inflammatoriske

responsen for å finne kryssinteraksjoner mellom CD14 og komplement. Det viser seg så langt at kinasen p38 spiller en overordnet rolle her.

Deltagere:

Tom Eirik Mollnes (Forskningsgruppeleder, OUS, utt, UIO, NTNU), Jack-Ansgar Bruun (Prosjektdeltaker, utt), Jan Terje Andersen (Prosjektdeltaker, UIO), Ronny Helland (Prosjektdeltaker, utt)

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Skjeflo EW, Sagatun C, Dybwik K, Aam S, Urving SH, Nunn MA, Fure H, Lau C, Brekke OL, Huber-Lang M, Espevik T, Barratt-Due A, Nielsen EW, Mollnes TE
Combined inhibition of complement and CD14 improved outcome in porcine polymicrobial sepsis.
Crit Care 2015;19():415. Epub 2015 nov 27
PMID: 26612199

Lau C, Olstad OK, Holden M, Nygård S, Fure H, Lappegård KT, Brekke OL, Espevik T, Hovig E, Mollnes TE
Gene expression profiling of Gram-negative bacteria-induced inflammation in human whole blood: The role of complement and CD14-mediated innate immune response.
Genom Data 2015 Sep;5():176-83. Epub 2015 mai 30
PMID: 26484252

Egge KH, Barratt-Due A, Nymo S, Lindstad JK, Pharo A, Lau C, Espevik T, Thorgersen EB, Mollnes TE
The anti-inflammatory effect of combined complement and CD14 inhibition is preserved during escalating bacterial load.
Clin Exp Immunol 2015 Sep;181(3):457-67. Epub 2015 jul 19
PMID: 25907631

Lau C, Nygård S, Fure H, Olstad OK, Holden M, Lappegård KT, Brekke OL, Espevik T, Hovig E, Mollnes TE
CD14 and complement crosstalk and largely mediate the transcriptional response to Escherichia coli in human whole blood as revealed by DNA microarray.
PLoS One 2015;10(2):e0117261. Epub 2015 feb 23
PMID: 25706641

Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, Jæger S, Gedde-Dahl T, Holt J, Christiansen D, Lau C, Brekke OL, Armstrong E, Stefanovic V, Andersen JT, Sandlie I, Mollnes TE
Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn.
Immunobiology 2015 Apr;220(4):452-9. Epub 2014 nov 13
PMID: 25468724

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).

I dette prosjektet ønsker vi å undersøke om det er en sammenheng mellom antall tilfeldige stikkprøver som granskes og antall skader per 1000 liggedøgn som avdekkes.

Vi har funnet en sammenheng med antall opphold som granskes og antall skader per 1000 liggedøgn som avdekkes. Videre har vi funnet at samsvar i tolkingen er meget god hvis en av to primære granskerer beholdes i et analyseteam selv om de andre granskerne byttes ut.

I den første studien konkluderes det med at metodens anbefalte utvalgsstørrelse på 10 pasientopphold per 14 dager finner færre skader enn hvis utvalgsstørrelsen økes. I vår studie sammenlignet vi utvalg på henholdsvis 10 og 70 opphold per 14 dagers periode og fant at det største utvalget fant en skaderate på 39.3 skader per 1000 liggedøgn versus 27.2 skader per 1000 liggedøgn for det mindre utvalget. Det store utvalget finner altså 1.45 flere skader og forskjellen er signifikant. Imidlertid var ikke fordelingen av alvorlighetsgrad og type skade forskjellig mellom de to utvalgene. Disse funnene viser at hvis man ønsker å kartlegge skadetyper og alvorlighetsgrad er 10 opphold per 14 dag nok, men for å kartlegge omfanget av skader bør utvalget som undersøkes økes. Hvilken størrelse som er den optimale er usikkert da ikke vi ikke har testet flere utvalgsstørrelser.

I den andre studien sammenlignet vi resultater fra ulike granskningsteam som gransket de samme 120 oppholdene. To team hadde for alle opphold minst en av de samme granskerne mens de tredje teamet hadde granskerer som var forskjellige fra de to andre teamene. Vi fant at de teamene som hadde noen av de samme team medlemmene hadde høy grad av samsvar i resultatene mens det teamet med ulike granskerer hadde dårligere samsvar i resultatene. Disse funnene viser viktigheten av å beholde minst en av de to primære granskerne når det er behov for utskifting av granskerne.

Deltagere:

Barthold Vonen (Prosjektleder, uit), Kjersti Mevik (Doktorgradsstipendiat, HELSENSS, uit), Ellen C Tveter Deilkås (Prosjektdeltaker, AHUS, NOKC, UIO), Frances Griffin (Prosjektdeltaker), Tonje Elisabeth Hansen (Prosjektdeltaker, HELSENSS, uit)

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, særlig de aggressive svulstene. Prosjektet tar utgangspunkt i små molekyler som benevnes microRNA. MicroRNA synes å spille en rolle i kreftutvikling, kan undersøkes i både kreftceller og blod og er lovende biomarkører for kreft.

Kvinner og Kreft (Norwegian Women and Cancer - NOWAC) studien inkluderer 172 000 kvinner hvor man har informasjon om risikofaktorer for brystkreft via spørreskjema. I perioden 2003-2006 ble blodprøver samlet fra 50.000 av disse kvinnene født i perioden 1943-57 (NOWAC postgenom kohorten). Mange av NOWAC deltakerne er nå i en alder hvor brystkreft er hyppig forekommende. 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 for studien er å identifisere microRNA som kan bidra til tidlig diagnose av kreft eller gi informasjon om senere kreftfrisiko.

I 2014 gjennomførte vi en pilotstudie med 110 brystkrefttilfeller blant NOWAC-deltakere i Helse Nords område. RNA ble rensset fra arkivert svulstvev i parafinblokker hvor microRNA viste seg å være av god kvalitet og egnet for microarray. Videre viste pilotstudien tydelige forskjeller i microRNA-profil mellom normalvev og brystkreftvev og mellom undergrupper av brystkreftsvulster med ulik prognose. Arbeidet med undergruppering av svulstene har til dels vært tidskrevende grunnet endringer i diagnostikken over tid med introduksjon av nye markører som medfører at ekstra undersøkelser må gjøres på de eldste prøvene. Videre har vi etablert vevsmatriser for brystkreftsvulster for såkalt in situ hybridisering hvor man kan påvise og kvantitere ulike microRNA ved mikroskopisk undersøkelse. Denne metoden gir mulighet til å studere forskjeller i microRNA uttrykk mellom ulike svulster og mellom ulike cellyper i svulstene (eksempelvis kreftceller, bindevevsceller, blodkar). Parallelt med metodeutviklingen i pilotstudien har vi samlet inn svulstvev fra ytterligere 150 brystkrefttilfeller i NOWAC. Arbeidet med å lage mer systematiske vevsmatriser fra dette utvidede materialet er nå startet og forventes ferdigstilt i løpet av våren 2016 slik at resultater av in situ-hybridisering og artikkelskriving kan pågå høsten 2016.

Det er også utført en pilotstudie for analyse av microRNA i blodprøver fra NOWAC-deltakere i samarbeid med NTNU. Pilotstudien viste at det i fullblod er et par microRNA som utgjør mesteparten av populasjonen og representerer microRNA fra røde blodceller som er mindre interessante. Det arbeides nå med alternative metoder for

å identifisere de microRNA i blod som er relevante i forhold til kreftsykdommen. MicroRNA hentet fra svulstvev, og etter hvert blod, vil også bli sammenliknet med mRNA resultatene for de samme kvinnene. mRNA er analysert i blodprøver tatt før diagnosen. 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 kreftutvikling. En slik sammenligning mellom ulike genuttrykk i ulike materialer og ved ulike tidspunkt er statistisk krevende, men det er etablert samarbeid med sterke faglige miljø med kompetanse innen biostatistikk.

I forskningsgruppen gjøres også forsøk i brystkreftcellerlinjer på enkelte av de microRNA som synes særlig interessante basert på funn i NOWAC. Vi benytter oss av metodikk som gir informasjon om brystkreftcellenes evne til vekst og invasjon basert på nivå av microRNA. Den første artikkelen basert på dette arbeidet er nå under sammenskriving.

Manuskript: Differential expression of the mir-17-92 cluster in breast cancer according to receptor status and tumor grade in the Norwegian women and cancer study.

Deltagere:

Line Leonore Haugan Moi (Postdoktorstipendiat, uit, UiB, UNN)

Favorable and unfavorable cardiovascular outcomes of physical activity

Prosjektansvarlig: **Maja-Lisa Løchen** (maja-lisa.lochen@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

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.

Background: 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.

Aims: 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.

Results: A paper on physical activity and atrial fibrillation has been submitted. We plan to submit a paper on physical activity and mortality in 2016.

Deltagere:

Maja-Lisa Løchen (Prosjektleder, UNN, uit), Bente Morseth (Postdoktorstipendiat, uit)

1 forskningspublikasjon i 2015

Morseth B, Løchen ML

1. Morseth B, Løchen ML. Fysisk aktivitet og effekt på hjertesykdom og død.

Hjerteforum 2014;27(1):26-32.

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).

Immunforsvaret spiller en sentral rolle i en rekke sykdommer, alt fra blodforgiftning, hjerte-kar sykdommer til store skader. Likevel har det vist seg svært vanskelig å finne måter å påvirke hvordan immunsystemet reagerer. En av grunnene til dette er at de metodene man har brukt for å studere immunsystemet ikke har vært gode nok. Immunsystemet kan sammenlignes med et økosystem, hvor man så langt har sett på enkeltkomponenter for seg selv, mens samspillet har blitt neglisjert. Kandidaten har i sitt doktorgradsarbeid utviklet en metode for å se på samspillet i dette økosystemet, og dermed bedre forstå hvordan det kan påvirkes for å hindre sykdom.

Med spesielt fokus på samspillet mellom endotelceller, cellene som utgjør blodkarene i kroppen og immuncellene i blodbanene, fant kandidaten at ved å hemme enkelte sentrale komponenter kan man helt slå ut aktiveringen av immunsystemet og endotelcellene. Dette kan potensielt gi oss nye medisiner i behandlingen av en rekke tilstander slik som blodforgiftning, aterosklerose («åreforkalkning»), hjerte- og hjerneinfarkt, store skader, bindevevssykdommer og forkastelse av organtransplantater.

Kandidaten avsluttet sitt arbeid høsten 2015 og sendte i januar 2016 inn sin avhandling: "Teaming up to fight inflammation: Combined inhibition to modulate activation in complex human models of inflammation". I tillegg til arbeidet med avhandlingen har kandidaten bidratt til andre prosjekter, som avspeiles i de to PubMed indekserte publikasjonene 2015.

Avhandlingen er basert på 4 artikler, samt sammenskriving. Følgende artikler inngår:

1. Samstad EO, et al. (Nymo delt 2.forfatterskap). Cholesterol crystals induce complement-dependent inflammasome activation and cytokine release. *J Immunol* 192:2837-2845. 2014.
2. Nymo S et al. Cholesterol crystal-induced endothelial cell activation is complement-dependent and mediated by TNF. *Immunobiology* 219: 786-792, 2014.
3. Nymo S et al. Human endothelial cell activation by *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* is mediated by TNF and IL-1 β secondarily to activation of C5 and CD14 in whole blood. *J Immunol* 2016 (in press).
4. Gustavsen A, Nymo S et al (Nymo delt 1.forfatterskap). Combined inhibition of complement and CD14 attenuates bacteria-induced inflammation in human whole blood more efficiently than antagonizing TLR4-MD2 (submitted).

Relevans for helseforetakene.

Sepsis og hjerte-kar-sykdommer er hyppige og alvorlige tilstander som legger beslag på betydelige ressurser på alle sykehusnivåer. Tilstandene har høy morbiditet og mortalitet og behandlingen ved intensivmedisinske avdelinger er ofte lang og meget kostnadskrevenende.

Prosjektet har avdekket nye mekanismer ved sepsis som vil gi grunnlag for å utvikle nye behandlingsregimer for de mange pasientene som lider eller dør av disse alvorlige lidelsene. Prosjektet har følgelig direkte betydning for spesialisthelsetjenesten ved helseforetakene.

Deltagere:

Tom Eirik Mollnes (Prosjektleder, OUS, uit, UIO, NTNU), Stig Haugset Nymo (Doktorgradsstipendiat, uit), Terje Espevik (Prosjekt deltaker, NTNU, UIO)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Egge KH, Barratt-Due A, Nymo S, Lindstad JK, Pharo A, Lau C, Espevik T, Thorgersen EB, Mollnes TE
The anti-inflammatory effect of combined complement and CD14 inhibition is preserved during escalating bacterial load. *Clin Exp Immunol* 2015 Sep;181(3):457-67. Epub 2015 jul 19
PMID: 25907631
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Berg A, Otterdal K, Patel S, Gonca M, David C, Dalen I, Nymo S, Nilsson M, Nordling S, Magnusson PU, Ueland T, Prato M, Giribaldi G, Mollnes TE, Aukrust P, Langeland N, Nilsson PH
Complement Activation Correlates With Disease Severity and Contributes to Cytokine Responses in *Plasmodium falciparum* Malaria. *J Infect Dis* 2015 Dec 1;212(11):1835-40. Epub 2015 mai 15
PMID: 25980034
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

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).

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 kaskadeaktiveringen. 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.

Vi har tidligere rapportert resultater fra 2013 og 2014 og rapporterer nå fra siste år av prosjektperioden (2015). Vi publiserte 12 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 samspeillet 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.

Inflammasjon er ev viktig del av patofysiologien ved en rekke sykdommer, inkludert sepsis, atherosklerose, hjerteinfarkt og revmatiske sykdommer. Prosjektet har hatt som hovedmål å avdekke mekanismene som utløser inflammasjonsprosessen og lage en ny plattform for terapi av disse sykdommene. Dette ville kunne få betydelig relevans for store pasientgrupper som innlegges både på lokalsykehus og på de større sykehusene. Disse sykdommene er en betydelig belastning ikke bare for pasientene, men for helsevesenet og samfunnsøkonomien.

Deltagere:

Tom Eirik Mollnes (Forskningsgruppeleder, OUS, uit, UIO, NTNU), Corinna Lau (Prosjektdeltaker, UiB, HELSENSS), Erik Waage Nielsen (Prosjektdeltaker, uit, HELSENSS, UIO, UIN), Knut Tore Lappegård (Prosjektdeltaker, uit, HELSENSS), Ole Lars Brekke (Prosjektdeltaker, HELSENSS, uit), Terje Espevik (Prosjektdeltaker, NTNU, UIO)

12 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Egge KH, Barratt-Due A, Nymo S, Lindstad JK, Pharo A, Lau C, Espevik T, Thorgersen EB, Mollnes TE
The anti-inflammatory effect of combined complement and CD14 inhibition is preserved during escalating bacterial load.
Clin Exp Immunol 2015 Sep;181(3):457-67. Epub 2015 jul 19
PMID: 25907631

Lau C, Nygård S, Fure H, Olstad OK, Holden M, Lappegård KT, Brekke OL, Espevik T, Hovig E, Mollnes TE
CD14 and complement crosstalk and largely mediate the transcriptional response to *Escherichia coli* in human whole blood as revealed by DNA microarray.
PLoS One 2015;10(2):e0117261. Epub 2015 feb 23
PMID: 25706641

Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, Jæger S, Gedde-Dahl T, Holt J, Christiansen D, Lau C, Brekke OL, Armstrong E, Stefanovic V, Andersen JT, Sandlie I, Mollnes TE
Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn.
Immunobiology 2015 Apr;220(4):452-9. Epub 2014 nov 13
PMID: 25468724

Berg A, Otterdal K, Patel S, Gonca M, David C, Dalen I, Nymo S, Nilsson M, Nordling S, Magnusson PU, Ueland T, Prato M, Giribaldi G, Mollnes TE, Aukrust P, Langeland N, Nilsson PH
Complement Activation Correlates With Disease Severity and Contributes to Cytokine Responses in *Plasmodium falciparum* Malaria.
J Infect Dis 2015 Dec 1;212(11):1835-40. Epub 2015 mai 15
PMID: 25980034

Volokhina EB, Westra D, van der Velden TJ, van de Kar NC, Mollnes TE, van den Heuvel LP
Complement activation patterns in atypical haemolytic uraemic syndrome during acute phase and in remission.
Clin Exp Immunol 2015 Aug;181(2):306-13.
PMID: 25079699

Hein E, Munthe-Fog L, Thiara AS, Fiane AE, Mollnes TE, Garred P
Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits selectively deplete the pattern recognition molecule ficolin-2 of the lectin complement pathway in vivo.
Clin Exp Immunol 2015 Feb;179(2):294-9.
PMID: 25174443

Smedbråten YV, Sagedal S, Mjøen G, Hartmann A, Fagerland MW, Rollag H, Mollnes TE, Thiel S
High ficolin-3 level at the time of transplantation is an independent risk factor for graft loss in kidney transplant recipients.
Transplantation 2015 Apr;99(4):791-6.
PMID: 25222012

Engberg AE, Nilsson PH, Huang S, Fromell K, Hamad OA, Mollnes TE, Rosengren-Holmberg JP, Sandholm K, Teramura Y, Nicholls IA, Nilsson B, Ekdahl KN
Prediction of inflammatory responses induced by biomaterials in contact with human blood using protein fingerprint from plasma.
Biomaterials 2015 Jan;36():55-65. Epub 2014 okt 5
PMID: 25292422

Owen EP, Würzner R, Leisegang F, Rizkallah P, Whitelaw A, Simpson J, Thomas AD, Harris CL, Giles JL, Hellerud BC, Mollnes TE, Morgan BP, Potter PC, Orren A
A complement C5 gene mutation, c.754G>A:p.A252T, is common in the Western Cape, South Africa and found to be homozygous in seven percent of Black African meningococcal disease cases.
Mol Immunol 2015 Mar;64(1):170-6. Epub 2014 des 19
PMID: 25534848

Wyller VB, Sørensen Ø, Sulheim D, Fagermoen E, Ueland T, Mollnes TE
Plasma cytokine expression in adolescent chronic fatigue syndrome.
Brain Behav Immun 2015 May;46():80-6. Epub 2014 des 31
PMID: 25555530

Lindenskov PH, Castellheim A, Saugstad OD, Mollnes TE
Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies.
Neonatology 2015;107(3):225-30.
PMID: 25721501

Egge KH, Thorgersen EB, Pischke SE, Lindstad JK, Pharo A, Bongoni AK, Rieben R, Nunn MA, Barratt-Due A, Mollnes TE
Organ inflammation in porcine Escherichia coli sepsis is markedly attenuated by combined inhibition of C5 and CD14.
Immunobiology 2015 Aug;220(8):999-1005. Epub 2015 apr 27
PMID: 25956456

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 kognitiv atferdsterapeutisk behandling av angst og depresjon. I en randomisert kontrollert studie undersøkes effekten av behandling av SMART over 6 sesjoner hos ungdom henvist til BUP. Kontrollgruppe er pasienter på venteliste i 6 uker. Effekten måles som endring av symptomer på angst og depresjon like etter endt behandling og etter 6 mnd.

Det mangler praksisnær forskning på behandling av angst og depresjon hos ungdom. SMART er den eneste behandlingsmanualen for kombinerte emosjonelle lidelser utarbeidet på norsk.

Formål: Å finne best mulig tilpasset behandling for ungdom med emosjonelle vansker ved: Finne kriterier for utvelgelse av egnede pasienter til behandling med det kognitiv- atferdsterapeutiske programmet SMART i en poliklinisk populasjon (14-18 år). Finne prediktorer for gjennomføring av behandlingsprogrammet SMART. Undersøke behandlingseffekter av SMART-programmet på angst og depresjon ved 6 mnd oppfølging. Videre undersøke om terapeuters trofasthet mot og fleksible bruk av innholdet i behandlingsmanualen har betydning for utfall. Samt å undersøke pasientenes opplevelse og oppfatning av virksomme faktorer i SMART.

Design: Behandlingsstudie med ventelistekontroll ved fem BUPer i Helse Nord HF. Utvalg 160 henviste ungdommer (14-18 år) med

henvisningsdiagnose angst og/ eller depresjon. Eksklusjonskriterier er at pasienter har problemer av en alvorlighetsgrad som gir rett til kortere ventetid enn 6 uker (som psykose og suicidalitet). To tredjedeler får behandling med SMART-manualen

umiddelbart, mens kontrollgruppen får SMART-behandling etter seks uker.

Formidling: Resultatene søkes publisert internasjonalt og nasjonalt og vil kommuniseres til behandlere gjennom råd om individuell tilpasning av SMART.

Status i prosjektet ved utgangen av 2015 er at datainnsamlingen nærmer seg fullført ved at man har ferdigbehandlet 118 pasienter.

Datainnsamlingen fullføres innen sommer 2016.

Det har ikke blitt publisert ennå, da datainnsamlingen fortsatt pågår, men prosjektet har ført frem til to hovedoppgaver i psykologi, hvorav en vant hovedoppgaveprisen ved Institutt for psykologi, UiT, samt en konferansepresentasjon i 2015.

Deltagere:

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

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 kognitiv atferdsterapeutisk behandling av angst og depresjon. I en randomisert kontrollert studie undersøkes effekten av behandling av SMART over 6 sesjoner hos ungdom henvist til BUP. Kontrollgruppe er pasienter på venteliste i 6 uker. Effekten måles som endring av symptomer på angst og depresjon like etter endt behandling og etter 6 mnd.

Det mangler praksisnær forskning på behandling av angst og depresjon hos ungdom. SMART er den eneste behandlingsmanualen for kombinerte emosjonelle lidelser utarbeidet på norsk.

Formål: Å finne best mulig tilpasset behandling for ungdom med emosjonelle vansker ved: Finne kriterier for utvelgelse av egnede pasienter til behandling med det kognitiv- atferdsterapeutiske programmet SMART i en poliklinisk populasjon (14-18 år). Finne prediktorer for gjennomføring av behandlingsprogrammet SMART. Undersøke behandlingseffekter av SMART-programmet på angst og depresjon ved 6 mnd oppfølging. Videre undersøke om terapeuters trofasthet mot og fleksible bruk av innholdet i behandlingsmanualen har betydning for utfall. Samt å undersøke pasientenes opplevelse og oppfatning av virksomme faktorer i SMART.

Design: Behandlingsstudie med ventelistekontroll ved fem BUPer i Helse Nord HF. Utvalg 160 henviste ungdommer (14-18 år) med

henvisningsdiagnose angst og/ eller depresjon. Eksklusjonskriterier er at pasienter har problemer av en alvorlighetsgrad som gir rett til kortere ventetid enn 6 uker (som psykose og alvorlig suicidalitet). To tredjedeler får behandling med SMART-manualen

umiddelbart, mens kontrollgruppen får SMART-behandling etter seks uker.

Formidling: Resultatene søkes publisert internasjonalt og nasjonalt og vil kommuniseres til behandlere gjennom råd om individuell tilpasning av SMART.

Status i prosjektet ved utgangen av 2015 er at datainnsamlingen nærmer seg fullført ved at man har ferdigbehandlet 118 pasienter.

Datainnsamlingen fullføres innen sommer 2016.

Det har ikke blitt publisert ennå, da datainnsamlingen fortsatt pågår, men prosjektet har ført frem til to hovedoppgaver i psykologi, hvorav en vant hovedoppgaveprisen ved Institutt for psykologi, UiT, samt en konferansepresentasjon i 2015.

Deltagere:

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

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).

Gjennom ungdomsundersøkelsen i Tromsundersøkelsen, Fit Futures, undersøkes forekomst av allergisk sykdom og assosiasjon til kolonisering med bakterien *Stafylococcus Aureus* hos ungdom i videregående skole. I Tromsø fiskeallergi studie (TRO-FAST) undersøkes om barn og ungdom med fiskeallergi kan tåle noen typer fisk.

PhD prosjektet Atopisk sykdom hos ungdom i Nord-Norge består av to delprosjekter. Det første prosjektet er et delprosjekt av Tromsøundersøkelsens ungdomsstudie, Fit Futures hvor ungdom i 3 klasse i videregående skole ble invitert til å delta. I dette prosjektet har vi kartlagt forekomsten av astma, eksem og allergi hos 868 ungdommer og sett nærmere på assosiasjonen mellom allergisk sykdom og kolonisering med bakterien *Stafylokokkus aureus*. Vi har benyttet oss av et internasjonalt spørreskjema for allergisk sykdom i tillegg til at vi har målt lungefunksjon, tatt allergiprøver i blod og dyrkningsprøver fra nese og eksemhud med tanke på bakterien *Stafylokokkus Aureus*. Første vitenskapelige artikkel fra denne undersøkelsen er nå klar til innsending for publisering. Konklusjonen i denne artikkelen er at astma, eksem og allergi er svært vanlige sykdommer hos ungdom i Nord-Norge. I tillegg ble det påvist statistisk sammenheng mellom kolonisering med *Stafylokokkus aureus* og sensibilisering for mange luftveisallergener fra pollen og dyrehår. Det ble også påvist en klar sammenheng mellom kolonisering med *Stafylokokkus aureus* i eksem og alvorlighetsgrad av eksem; jo mer alvorlig eksem, jo større andel var kolonisert med bakterien. Andre vitenskapelige artikkel fra denne undersøkelsen forventes å være klart til innsending for publisering i begynnelsen av februar 2016. Den omhandler forekomst av allergisk sensibilisering til de vanligste matvare- og luftveisallergener, samt assosiasjon til kolonisering med bakterien *Stafylokokkus Aureus*.

Det andre delprosjektet er en undersøkelse på barn og ungdom med fiskeallergi hvor hensikten er å finne ut om de kan tåle å spise noen typer fisk selv om de har fiskeallergi. 35 deltagere i alderen 6-19 år har deltatt. De har gjennomgått dobbelt blindet provokasjonstest med torsk, laks, makrell og placebo. Testmaten for blindede provokasjoner er utviklet i samarbeid med Nofima som har laget et tørket pulver av hhv torsk, laks og makrell. En samarbeidende forskergruppe ved universitetet i Manchester har inkorporert disse pulverne i en sjokoladedessert som deltagerne har spist. Hensikten med dette er at deltagerne ikke skal kjenne fiskesmak og dermed ikke kunne smake hvilken fisk de blir testet med, eller om de blir testet med fisk i det hele tatt. En annen samarbeidende forskergruppe fra Luxembourg analyserer blodprøver fra deltagerne mht nye allergitester for fiskeallergi. Prosjektet ble gjennomført ved forskningsposten ved Universitetssykehuset i Nord-Norge

og avsluttet høsten 2015. Alle data er klare, men ikke analysert tilstrekkelig til at resultater kan gjengis. Det planlegges å sende inn en vitenskapelig artikkel for publisering i tidsskrift i løpet av våren 2016.

Sammenskriving av doktorgraden er påbegynt og innsending av doktorgrad er planlagt like før, eller like etter sommerferien 2016.

Deltagere:

Claus Klingenberg (Prosjektleder, UNN, ut), Martin Sørensen (Doktorgradsstipendiat, UNN, ut)

Attenuation of Renal Ischemia-Reperfusion Injury

Prosjektansvarlig: **Erling Aarsæther** (erling.johan.aarsaether@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Prosjektet er en klinisk relevant, dyre-eksperimentell studie med fokus på beskyttelse av nyret under nyre-kirurgi.

Vi har så langt sammenlignet effekten av to anestesi-protokoller på nyrecelle-skade, og publisert resultater som viser at isofluran utøver beskyttelse av nyret sammenlignet med propofol i denne modellen.

Akutt nyresvikt etter iskemi- og reperfusjons-skade er en vanlig tilstand innen klinisk sykehus-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. 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 behandling av nyresvulster, hvor vi studerer 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. Anestesi-protokollene som er sammenlignet er propofol-anestesi og isofluran-anestesi. Resultatene våre indikerer at isofluran har en beskyttende effekt mot denne typen nyre-celle-skade. Studien er nylig avsluttet og ble presentert under kirurgisk høstmøte i november.

En av målsetningene ved prosjektet har vært å utvikle en prekondisjoneringmodell for klinisk anvendelse. Tidligere studier har ikke klart å vise at prekondisjonering beskytter nyret mot denne typen skade. Vår hypotese har vært at dette skyldtes bruk av isofluran som anestesi-middel. Vår påfølgende forsøks-serie har derfor brukt prekondisjonering med propofol-anestesi, for å se om ikke prekondisjonering likevel er effektivt i denne modellen. Dette har vi så langt ikke klart å vise, og arbeidet pågår nå for best mulig å forstå hvorfor det er slik.

Deltagere:

Erling Johan Aarsæther (Prosjektleder, UNN, uit), Marius Håke Roaldsen (Doktorgradsstipendiat, uit), Hitendra R.H. Patel (Prosjektdeltaker, uit), Tim Ciosek (Prosjektdeltaker)

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).

Staphylococcus haemolyticus is the second most frequently CoNS isolated from human blood cultures, accounting for 10-15% of all CoNS infections. The notoriously multi-resistant S. haemolyticus is an emerging pathogen causing serious infections in immunocompromised patients, we aim to discover mechanism involved in hospital adaption

The coagulase-negative staphylococci (CoNS) were previously considered mere skin contaminants. Today CoNS are the most prevalent gram positive bacterial species causing nosocomial infections. *Staphylococcus haemolyticus* is the second most frequently CoNS isolated from human blood cultures, accounting for 10-15% of all CoNS infections. The notoriously multi-resistant *S. haemolyticus* is an emerging pathogen causing serious infections in immunocompromised patients

The hallmark of *S. haemolyticus* is the frequent acquisition of antibiotic resistance genes making it a hub of resistance. Furthermore, the combination of biofilm formation and the high degree of resistance are important factors contributing to persistence and pathogenicity.

This project aims at studying mechanisms contributing to establishment and spread of antibiotic resistance, in particular distribution of antibiotic resistance genes to the common staphylococcal gene pool. We will closely examine *S. haemolyticus* role in the development of multi resistant *S. aureus* by conducting a detailed analysis of the molecular basis of pathogenesis and resistance by performing comparative and functional genomics.

In 2014 we collected coagulase negative staphylococci isolates from healthy individuals. This collection was then sequenced in order to have a “normal” population to compare clinical isolates to. During 2015 we have analysed these commensal isolates with respect to body site distribution and levels of antimicrobial resistance (the manuscript is submitted for publication ARIC). The genomes of the clinical and the commensal isolates are currently being examined with respect to presence of resistance genes and levels of core genome recombination, which is a trait in clinical isolates. Additionally we are working on examining expressed and secreted extracellular proteins and their role in virulence and hospital adaption. This is achieved by a combination of proteomics, genomics and functional assays.

Due to personal reasons I was on a 50% sick leave in 2015 which resulted in a reduced progress of my post Doc.

Deltagere:

Jorunn Pauline Cavanagh (Postdoktorstipendiat, uit)

MikroRNA og kjemoresistens ved neuroblastom

Prosjektansvarlig: **Trond Flægstad** (trond.flægstad@unn.no), UiT Norges arktiske universitet

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% tross for intensiv multimodal terapi.

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 dybdesekvensert alle mikroRNA fra 6 isogene par av neuroblastomcellerlinjer, hvor parene er isolert fra samme pasient før og etter behandling (totalt 12 cellerlinjer).

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 cellerlinjer 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 dybdesekvenseringsdata er fullført. Manuskript er under utarbeidelse. Det er identifisert en rekke mikroRNA som har endret uttrykk i cellerlinjer som er isolert fra post-behandlede pasienter sammenlignet med cellerlinjer 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 tilfredsstillende måte.

Deltagere:

Christer Einvik (Prosjektleder, UNN, uit), Trond Flægstad (Forskningsgruppeleder, UNN, uit), Peter Andree Utnes (Doktorgradsstipendiat, uit), Sarah A Roth (Doktorgradsstipendiat, uit), Swapnil Parashram Bhavsar (Doktorgradsstipendiat, uit), Øyvind Hald (Doktorgradsstipendiat, uit), Cecilie Løkke (Prosjektdeltaker, uit), Lotte Olsen (Prosjektdeltaker, uit)

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Roth SA, Knutsen E, Fiskaa T, Utnes P, Bhavsar S, Hald ØH, Løkke C, Mestdagh P, Johansen SD, Flægstad T, Einvik C
Next generation sequencing of microRNAs from isogenic neuroblastoma cell lines isolated before and after treatment.
Cancer Lett 2015 Dec 17. Epub 2015 des 17
PMID: 26708804

Haug BH, Hald ØH, Utnes P, Roth SA, Løkke C, Flægstad T, Einvik C
Exosome-like Extracellular Vesicles from MYCN-amplified Neuroblastoma Cells Contain Oncogenic miRNAs.
Anticancer Res 2015 May;35(5):2521-30.
PMID: 25964525

Wickström M, Dyberg C, Milosevic J, Einvik C, Calero R, Sveinbjörnsson B, Sandén E, Darabi A, Siesjö P, Kool M, Kogner P, Baryawno N, Johnsen JI
Wnt/ β -catenin pathway regulates MGMT gene expression in cancer and inhibition of Wnt signalling prevents chemoresistance.
Nat Commun 2015;6():8904. Epub 2015 nov 25
PMID: 26603103

Nordlund J, Bäcklin CL, Zachariadis V, Cavellier L, Dahlberg J, Öfverholm I, Barbany G, Nordgren A, Övernäs E, Abrahamsson J, Flægstad T, Heyman MM, Jónsson ÓG, Kanerva J, Larsson R, Palle J, Schmiegelow K, Gustafsson MG, Lönnerholm G, Forestier E, Syvänen AC
DNA methylation-based subtype prediction for pediatric acute lymphoblastic leukemia.
Clin Epigenetics 2015;7(1):11. Epub 2015 feb 17
PMID: 25729447

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).

Smertestillende har begrenset eller dårlig dokumentert effekt ved langtidsbruk, spesielt ved behandling av kroniske smerter. Bivirkningene er derimot godt kjente. Denne delen av prosjektet estimerer hvor mange som bruker smertestillende langvarig, og hva assosiasjonen er til kronisk smerte, sosiodemografi, komorbiditet og smertefølsomhet.

Status for prosjektet per 31.12.15:

Det er utviklet en definisjon for langvarig smertestillendebruk basert på uthentede resepter registrert i Reseptregisteret. Informasjonen fra Reseptregisteret er koblet sammen med data fra den sjette Tromsøundersøkelsen, med informasjon om kroniske smerter, sosiodemografi og komorbiditet. Dataene er ferdig analyserte. Vi har estimert forekomsten av langvarig smertestillendebruk i befolkningen generelt, og blant de med og uten kroniske smerter. I tillegg har vi analysert sammenhengen med en rekke mulige risikofaktorer. En artikkel basert på disse resultatene er sendt til et vitenskapelig tidsskrift, og er for tiden under fagfelleevaluering.

I den siste delen av prosjektet bygger vi videre på det tidligere arbeidet. Formålet er å undersøke sammenhengene mellom smertefølsomhet og smertestillendebruk, inkludert både reseptpliktige og reseptfrie smertestillende. Videre vil undersøke om høy smertefølsomhet er en risikofaktor for framtidig langvarig smertestillendebruk. Smertefølsomhet er målt ved en standardisert kuldebelastningstest, cold pressor test, hvor deltakerne har holdt hånden i kaldt vann. Hovedanalysene er fullført og et manuskript er under utarbeidelse.

Publikasjon i 2015: Samuelsen PJ, Slørdal L, Mathisen UD, Eggen AE. Analgesic use in a Norwegian general population: change over time and high-risk use - The Tromsø Study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015;16(1):16.

Prosjektet er om lag fire måneder forskjøvet i forhold til opprinnelig tidsplan, men er likevel forventet avsluttet på normert tid.

Deltagere:

Anne Elise Eggen (Prosjektleder, uit)

1 forskningspublikasjon i 2015

Samuelsen PJ, Slørdal L, Mathisen UD, Eggen AE. Analgesic use in a Norwegian general population: change over time and high-risk use--The Tromsø Study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015;16:16. doi:10.1186/s40360-015-0016-y.

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 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 studere sammenhengen mellom flere andre markører på nyreskade (inkl eGFR, NAG, orosomuroid og albuminuri), metabolsk syndrom og hjerte-/karsykdom og nyresykdom.

Postdoc-kand. Marit D Solbu har i 2015 arbeidet med følgende:

1. N-acetyl glucosaminidase (NAG), er en lite undersøkt biomarkør som utskilles via urin. NAG 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 er selvstendig risikofaktor for førstegangs hjerteinfarkt, hjerneslag og totalmortalitet, uavhengig av ACR, er i 2015 publisert i Journal of American Society of Nephrology (Solbu er førsteforfatter).

2. Solbu er hovedveileder for stipendiat Hilde Storhaug, se egen rapport. En artikkel som viser at urinsyre og stigning i urinsyre over tid (Tromsø 4,5 og 6) øker risikoen for nyreskade definert som økt albuminutskillelse og/eller moderat redusert filtrasjonsrate ble publisert i BMC Nephrology desember 2015 (Solbu er sisteforfatter).

3. Solbu er biveileder for stipendiat Jon-Viljar Norvik, som studerer assosiasjonen mellom urinsyre og venstre ventrikkelmasse, hjerte-/karsykdom og død. Manuskriptet forventes ferdigstilt våren 2016. Norvik har nylig sendt inn en artikkel (BMC Medicine) som for første gang beskriver at urinsyre predikerer utviklingen av høyt blodtrykk og økt blodsukker hos overvektige, men ikke normalvektige, etter 7 år. Solbu er sisteforfatter på begge studiene.

4. I 2015 har Solbu jobbet med tverrsnittsdata fra Tromsø 6-studien. To artikler er under utarbeidelse. Det ene arbeidet undersøker sammenhengen mellom urinsyre (som kan gi nyreskade) og adiponectin (som kan være beskyttende) og urinmarkører på lavgradig nyreskade (NAG og ACR). Studien viser at urinsyre og adiponectin ikke påvirker hverandres assosiasjon med nyreskade i en lavrisiko-befolkning. Urinsyre er assosiert med ACR, men ikke med NAG, mens høy og ikke (som forventet) lav adiponectin er assosiert med ACR og NAG. Artikkelen skal sendes til egnet tidsskrift i løpet av februar 2016. Den andre tverrsnittartikelen tar for seg assosiasjonen mellom urinsyre og urinmarkøren orosomuroid hos personer med og uten metabolsk syndrom. Studien er under planlegging.

5. Et annet arbeid omhandler endring i urinsyre og endring i ACR fra Tromsø 4- til Tromsø 5-studien (1994/95 til 2001/02) som prediktorer for hjerteinfarkt, hjerneslag og død. Analysene viser at økning i ACR, men ikke i urinsyre, er selvstendig risikofaktor for endepunktene. Det første manuskriptet ble refusert juli 2015 og må omarbeides med

fokus på evt. ikke-lineære sammenhenger og interaksjoner. Den neste versjonen forventes å være klar i løpet av våren 2016. Solbu er førsteforfatter.

6. En planlagt en randomisert multisenterstudie 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, se forrige årsrapport. Solbu er prosjektmedarbeider, men studien er foreløpig ikke realisert.

7. Solbu har i 2015 ledet arbeidet med å melde "nyredata" fra Tromsøundersøkelsen inn "Chronic Kidney Diseases Prognosis Consortium". Hun skal i 2016 være medforfatter på en stor internasjonal studie som ser på prediktorer for endring i albuminutskillelse i urin.

Øvrig forskningsrelatert aktivitet i 2015: biveileder for stip. Atena Miroslawska (ReShape CV Risk-studien; datainnsamlingen avsluttet desember 2015; 1 publikasjon i 2015), planlegging og gjennomføring av "nyrestudien" i Tromsø 7, utenlandsopphold (Glasgow; se egen rapport).

Deltagere:

Bjørn Odvar Eriksen (Forskningsgruppeleder, UNN, uit), Hilde-Merete Storhaug (Doktorgradstipendiat, uit, UNN), Jon Viljar Norvik (Doktorgradstipendiat, uit), Toralf Melsom (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Trond Geir Jenssen (Prosjektdeltaker, uit, OUS)

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Storhaug HM, Toft I, Norvik JV, Jenssen T, Eriksen BO, Melsom T, Løchen ML, Solbu MD
Uric acid is associated with microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate in the general population during 7 and 13 years of follow-up: The Tromsø Study.
BMC Nephrol 2015;16(1):210. Epub 2015 des 11
PMID: 26651613

Schei J, Stefansson VT, Mathisen UD, Eriksen BO, Solbu MD, Jenssen TG, Melsom T
Residual Associations of Inflammatory Markers with eGFR after Accounting for Measured GFR in a Community-Based Cohort without CKD.
Clin J Am Soc Nephrol 2015 Dec 14. Epub 2015 des 14
PMID: 26668020

Eriksen BO, Løchen ML, Arntzen KA, Bertelsen G, Winther Eilertsen BA, von Hanno T, Herder M, Jenssen TG, Mathisen UD, Melsom T, Njølstad I, Solbu MD, Mathiesen EB
Estimated and Measured GFR Associate Differently with Retinal Vasculopathy in the General Population.
Nephron 2015;131(3):175-84. Epub 2015 okt 2
PMID: 26426198

Melsom T, Fuskevåg OM, Mathisen UD, Strand H, Schei J, Jenssen T, Solbu M, Eriksen BO
Estimated GFR is biased by non-traditional cardiovascular risk factors.
Am J Nephrol 2015;41(1):7-15. Epub 2015 jan 23
PMID: 25612475

Solbu MD, Toft I, Løchen ML, Mathiesen EB, Eriksen BO, Melsom T, Njølstad I, Wilsgaard T, Jenssen TG
N-Acetyl- β -d-Glucosaminidase Does Not Enhance Prediction of Cardiovascular or All-Cause Mortality by Albuminuria in a Low-Risk Population.
J Am Soc Nephrol 2015 Jun 5. Epub 2015 jun 5
PMID: 26047791

Miroslawska A, Solbu M, Skjølvik E, Toft I, Steigen TK
Renal sympathetic denervation: effect on ambulatory blood pressure and blood pressure variability in patients with treatment-resistant hypertension. The ReShape CV-risk study.
J Hum Hypertens 2015 Jul 2. Epub 2015 jul 2
PMID: 26134621

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).

Alvorlig traumatisk hjerneskade (TBI) er en av de vanligste årsaker til død og funksjonsnedsettelse hos unge mennesker og er regnet som et stort folkehelseproblem. Det er manglende forskning internasjonalt angående pårørendes erfaringer fra helsetjenesten samt omsorgsbyrden til pårørende over tid.

Det er stadig fremskritt i prosjektet, og progresjon var som planlagt i 2015. Første halvdel av 2015 ble konsentrert om 2. artikkel "Erfaring og tilfredshet med helsetjenesten", der vi undersøkte pårørendes erfaring fra de forskjellige faser av pasientens akutt-og rehabiliteringsforløp i spesialisthelsetjenesten frem til utskriving til hjemmet. I denne artikkelen beskriver vi også pårørende- og pasientrelaterte prediktorer for dårlig erfaring med helsetjenesten. Artikkelen ble sendt inn til vurdering i tidsskrift sammen med en tilhørende metodeartikkel der i høst men fikk avslag. Vi sender artikkel 2 inn til annet tidsskrift i starten av 2016. De rapporterte erfaringene fra pårørende vil være viktig i forhold til å synliggjøre behovet for å forbedre helsetjenestene i de ulike faser av pasientens behandlingsforløp i spesialisthelsetjenesten.

Arbeid med artikkel nr 3, "Patterns of change and stability in caregiver burden and life satisfaction after severe traumatic brain injury" er arbeidet med og prioritert i siste halvdel av 2015, og vil være klar for innsending for publisering i januar/februar 2016. Artikkelen vil beskrive grad av opplevd omsorgsbyrde ved 1 og 2 år etter pasientens skade, se på andel som har en stabil, forbedret og forverret byrde fra 1 til 2 år samt prediktorer for en endring av byrde mellom 1 til 2 år. Artikkelen vil frembringe ny og viktig kunnskap som synliggjør viktigheten av langtidsoppfølging av de pårørende i kommunehelsetjenesten spesielt.

Prosjektet og resultater har vært presentert lokalt og nasjonalt flere ganger i 2015. Det har vært avviklet et samarbeidsmøte med en av våre utenlandske samarbeidspartnere høsten 2015 som var veldig fruktbar og var med på utarbeidelse av manuset for artikkel nr 3 samt revidering av manus for artikkel nr 2. Stipendiaten har vært på en ukes forskningsopphold med kolleger i Spania der tiden ble brukt til å forberede artikkel nr 3. Samarbeidet med den nasjonale styringsgruppen for pårørendeprojektet er fortsatt veldig fruktbar og flere av disse personene er medforfattere på både artikkel nr 2 og 3.

Deltagere:

Audny Anke (Prosjektleder, UNN, ut), Unn Sollid Manskow (Doktorgradsstipendiat, ut, UNN)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Røe C, Skandsen T, Manskow U, Ader T, Anke A
Mortality and One-Year Functional Outcome in Elderly and Very Old Patients with Severe Traumatic Brain Injuries: Observed and Predicted.
Behav Neurol 2015;2015():845491. Epub 2015 nov 24
PMID: 26688614
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

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 rammer over 2,5 millioner mennesker i Europa. Årsaken er ukjent. Dette prosjektet ser på signalstoffer i vevsprøver tatt fra tarmslimhinnen til pasienter med aktiv og tilhelet sykdom. En ser etter markører i slimhinnen som kan bedre forståelsen og behandlingen.

Vi har sett på ulike signalmarkører i tarmslimhinnen hos pasienter med akutt ulcerøs kolitt (en kronisk tarmbetennelse) som har blitt behandlet med biologisk medisin. En av komplikasjonene i inflammatorisk tarmsykdom er dannelsen av arrvev, som kan medfører store plager. Det er ukjent hvorfor noen får problemer med dannelse av arrvev, mens andre får tilsynelatende normal tilhelet tarmslimhinne. Spesielt har vi sett på signalveier som er involvert i tilheling og arrvev-dannelse. Preliminære data fra disse undersøkelsene ble presentert ved en internasjonale konferanse (Advances in IBD, CCFA, USA) og det arbeides nå med å lage en artikkel slik at resultatene kan bli publisert.

Det fortsettes med å etablere metoder for å bedre forståelsen av signalmolekylet interleukin 33, et relativt nytt og ukjent molekyl i immunforsvaret. Dette molekylet ser ut til å ha en dobbeltrolle i tarmens immunforsvar; både som en tidlig varsler av immunforsvaret ved skade, samt involvert i tilhelingsprosessen i tarmen. Denne dobbeltrollen er svært spennende og kan være en av flere nøkler til å forstå inflammatoriske tarmsykdommer. Immunhistokjemisk analyse er etablert og det arbeides videre med immunfluorescens teknikker for signalmolekylet Il-33 i tarmslimhinnen. Det samarbeides med forskningsgruppen for inflammasjon, Rikshospitalet, Universitet i Oslo. Pågående arbeid ble presentert ved et nasjonalt møte i gastroenterologi i februar 2015 (NGF årsmøte 2015, Lillehammer). Det arbeides videre med å etablere en ny modell som kan

Deltagere:

Jon Florholmen (Prosjektleder, UNN, uit), Mona Dixon Gundersen (Doktorgradsstipendiat), Guttorm Haraldsen (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Rasmus Goll (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Ruth H Paulssen (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

1 forskningspublikasjon i 2015

Gundersen MD, Goll R, Florholmen J, Paulssen RH
Mucosal healing in active ulcerative colitis treated with infliximab to disease remission.
P-179. Poster presentation. 2015 Advances in Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's&Colitis Foundation's Clinical and Research Conference, Orlando, Florida.

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).

Prosjektet avsluttes etter halv tid grunnet videreføring og utvidelse av forskningsmessige problemstillinger ved innvilgelse av miljøstøtte til psykiatrisk forskning UIT/UNN i prosjektet "Somatisk sykkelighet og dødelighet hos pasienter med alvorlige psykisk lidelser" og ansettelse av prosjektleder Anne Høye som professorstipendiat ved UIT.

Målsetting med studien har vært å undersøke somatisk dødelighet hos pasienter med alvorlige psykiske lidelser. Data fra UNN HF 1980-2013 er koblet med Dødsårsaksregisteret.

Hovedmål 1: I 2014 ble det HF-interne kvalitetsregisteret ferdig kvalitetssikret fram til og med 2013. Registeret er koblet med data fra Dødsårsaksregisteret. Artikkel "Sex differences in mortality of admitted patients with personality disorders in North Norway - a prospective register study" ble publisert i 2014, artikkel "Sex differences in mortality among patients admitted with affective disorders in North Norway - a 33-year prospective register study" ble innsendt Bipolar Disorders august 2015 og revidert versjon innsendt desember 2015. Hovedfunn: økt dødelighet hos pasienter med affektiv lidelse, både bipolare lidelser og depresjon. Dødeligheten har ikke blitt redusert gjennom 33 år, og det er en tendens til økt dødelighet grunnet selvmord hos kvinner med affektiv lidelse. Hovedmål 2: Se rapport fra 2013, og hovedmål 4. Hovedmål 3: Prosjektbeskrivelse for bruk av data fra NPR psykiatri (databehandler SKDE) utarbeidet januar 2014, konsesjon innvilget fra Datatilsynet juni 2014 men søknad om fritak fra taushetsplikt medførte 14 måneders behandlingstid (først Helsedirektoratet, deretter NPR). Data er fortsatt ikke oversendt fra NPR. Hovedmål 4: Prosjektet "Cardiovascular mortality and morbidity in patients with severe mental disorders - a national, multigenerational register study" fikk tildelt midler fra Helse Nord RHF fra 2015, stipendiat startet opp sommer 2015 med Anne Høye som hovedveileder. Prosjektet utføres i samarbeid med FHI, hovedmålsettinger er å undersøke dødelighet og somatisk sykkelighet (hovedfokus hjerte- og karlidelser) hos pasienter med alvorlige psykiske lidelser, samt assosiasjon med uforklarte familiære faktorer og sosiøkonomiske faktorer. Prosjektet gjennomføres i tett samarbeid mellom UNN/UIT, FHI og SKDE, og er basert på en større kobling mellom en rekke nasjonale registre. Prosjektet "Dødelighet hos pasienter med alvorlige psykiske lidelser" (databehandlingsansvarlig SKDE) er også igangsatt fra januar 2015. I dette prosjektet vil datakvalitet i NPR også belyses (tidligere Hovedmål 2). Hovedmål 5 og 6: 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. 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. Det er innledet samarbeid rundt bruk av psykiatridata i Tromsøundersøkelsen. Postdoc-prosjektet avsluttes etter halv tid fordi prosjektleder har fått innvilget miljøstøtte fra UIT og UNN til prosjektet "Somatisk sykkelighet og dødelighet hos pasienter med alvorlige psykisk lidelser", og starter i ny stilling som professorstipendiat ved UIT 01.01.2016 med 20 % bistilling på UNN HF. Dette prosjektet representerer en videreføring og utvidelse av postdoc-prosjektet, i nært samarbeid mellom UIT, UNN, SKDE og nasjonale miljøer. En viktig målsetting med miljøstøtten er å styrke klinisk forskningsaktivitet ved psykiatrisk avdeling UNN HF.

Deltagere:

Anne Høye (Prosjektleder, UNN, uit, HELSENORD, FHI), Bjarne Koster Jacobsen (Prosjektdeltaker, HELSENORD, uit), Ragnar Nesvåg (Prosjektdeltaker, DIAKONSYK, UIO, FHI), Ted Reichborn-Kjennerud (Prosjektdeltaker, FHI, UIO)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Nesvåg R, Knudsen GP, Bakken IJ, Høye A, Ystrom E, Surén P, Reneflot A, Stoltenberg C, Reichborn-Kjennerud T
Substance use disorders in schizophrenia, bipolar disorder, and depressive illness: a registry-based study.
Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2015 Aug;50(8):1267-76.
Epub 2015 feb 14
PMID: 25680837

Hansen AH, Høye A
Gender differences in the use of psychiatric outpatient specialist services in Tromsø, Norway are dependent on age: a population-based cross-sectional survey.
BMC Health Serv Res 2015;15(0):477. Epub 2015 okt 22
PMID: 26493268

1 forskningspublikasjon i 2015

Høye A, Jacobsen BK, Nesvåg R, Reichborn-Kjennerud T
Sex differences in mortality among patients admitted with affective disorders in North Norway
Submitted Dec 2015

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).

I eTeam-Surgery undersøkes om flytting av deler av kirurgisk planlegging hjem til pasienten ved hjelp av elektronisk kommunikasjon reduserer kanselleringsraten. Gjennom en tett og effektiv dialog med pasienten er hypotesen at kirurgisk planlegging kan skje med høyere kvalitet og økt effektivitet og redusere antallet strykninger av planlagt kirurgi.

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 kanselleringer av elektiv kirurgi.

Kirurgiske avdelinger er svært kostnadsintensive samtidig som de representerer den største inntektskilden for de fleste sykehus. Likevel blir mellom 10 og 30% av planlagt kirurgi kansellert. Betydelige ressurser anvendes til planlegging av drift av operasjonssalene, men til tross for dette blir opp til 20% av planlagte kirurgiske inngrep kansellert operasjonsdagen. Slike kanselleringer resulterer i økte kostnader, redusert produktivitet og effektivitet, økte ventelister og er ofte til ulempe for pasientene. Mange av disse kanselleringene kan unngås.

Årsakene til kansellering av elektiv kirurgi er varierte og kan deles i to hovedkategorier: a) sykehus-relaterte, og b) pasient-relaterte årsaker. Sykehus-relaterte årsaker er den hyppigste grunnen til kansellering og omfatter årsaker som utilgjengelighet av kirurgisk team eller sengeplasser, ufullstendig pre-operativ undersøkelse/behandling, og mangel på operasjonsstuekapasitet, blant annet på grunn av forlenget varighet av andre operasjoner. Pasient-relaterte årsaker til kansellering ofte at pasienten ikke møter opp eller ikke ønsker å gjennomføre operasjonen.

Prosjektet har avdekket at mangelfull planlegging på grunn av mangel på informasjon er en viktig årsak til kanselleringer av elektive inngrep ved UNN. Det er forventet at den pre-operative planleggingen kan bli bedre hvis tilstrekkelig pasientinformasjon blir samlet på et tidligere stadium, før pasienten er innlagt på sykehuset. For å få dette til undersøkes om internett-basert kommunikasjon mellom pasient og sykehus kan bidra til bedre informasjonsflyt og planlegging. Prosjektet har utviklet et verktøy for slik kommunikasjon, men på grunn av mange andre store IT-prosjekter i Helse Nord har det ikke vært mulig å få dette verktøyet i drift.

I 2015 har prosjektet:

- forsøkt å få på plass integrasjon mellom et internettbasert kommunikasjonsverktøy for pasienter og UNNs elektroniske pasientjournal (DIPS).

- analysert data fra UNNs elektroniske operasjonsplanlegging og intervjuet helsearbeidere og pasienter for bedre å forstå hva som bidrar til kanselleringer av elektiv kirurgi.

- videreutviklet internasjonalt forskningssamarbeid.

- publisert flere vitenskapelige artikler.

Deltagere:

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

6 forskningspublikasjoner i 2015

Granja, C., Dyb, K., Bolle, S-R., Hartvigsen, G.
On the Development of a Hospital-Patient Web-Based Communication Tool: A Case Study from Norway
Studies in Health Technology and Informatics, 2015;216:438-42.
PMID: 26262189

Dyb, K., Granja, C., Bolle, S-R., Hartvigsen, G.
Online Patients in Offline Health Care Systems: Are hospitals ready for electronic communication with patients?
In: Hettinga, M; Smedberg, Å; Van Gemert-Pijnen, L; Dyb, K; Ekland, AG (Eds.), eTELEMED 2015. International Academy, Research and Industry Association (IARIA), pp. 26-30. (ISBN: 978-1-61208-384-1)

Dyb, K., Granja, C., Bolle, S-R., Hartvigsen, G.
On The Need For Interdisciplinary Teams in Health IT Design
In: Hettinga, M; Smedberg, Å; Van Gemert-Pijnen, L; Dyb, K; Ekland, AG (Eds.), eTELEMED 2015. International Academy, Research and Industry Association (IARIA), pp. 130-132. (ISBN: 978-1-61208-384-1)

Granja, C., Dyb, K., Bolle, S.R., Hartvigsen, G.
The Role of Research Institutions in Health IT: Health IT Research Institutions vs. Health IT Companies
I: Granja, C, Budrionis, A (Red.). SHI 2015. Linköping Electronic Conference Proceedings, No. 115. Linköping, Sweden: Linköping University Electronic Press, 2015, pp. 85-88. (ISSN: 1650-3686)

Dyb, K., Granja, C., Bolle, S-R., Hartvigsen, G.
On The Need For Interdisciplinary Teams in Health IT Design
In: Hettinga, M; Smedberg, Å; Van Gemert-Pijnen, L; Dyb, K; Ekland, AG (Eds.), eTELEMED 2015. International Academy, Research and Industry Association (IARIA), pp. 130-132. (ISBN: 978-1-61208-384-1) POSTER

Chelsom, J., Pande, I., Gaywood, I., Granja, C., Bolle, S-R.
Document-Driven Care Pathways Using HL7 CDA
I: Hettinga, M; Smedberg, Å; Van Gemert-Pijnen, L; Dyb, K; Ekland, AG (Eds.), eTELEMED 2015. International Academy, Research and Industry Association (IARIA), pp. 118-123. (ISBN: 978-1-61208-384-1)

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- α -hydroxylase in the kidneys, which forms the active form of the vitamin, 1,25(OH)₂D. The main regulator of this hydroxylation is parathyroid hormone (PTH), which increases the formation of 1,25(OH)₂D 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- α -hydroxylation, which accordingly is under tight control. In addition, the enzyme 1- α -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)₂D 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)₂D, 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- α -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:

Yvonne Pasing (Doktorgradsstipendiat, uit)

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 molekulære markører har som prediktorer for bl.a. behandlingsrespons, metastasering, overlevelse og behandlingsstrategier.

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). Lungekreft har vært hovedfokus, men også sarkom og prostatakrefte 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 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 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).

Stipendiat Erna-Elise Paulsen startet prosjektet september 2013. Et hovedfokus de siste årene 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. Stipendiaten er medforfatter på en artikkel, publisert i *Clinical Cancer Research*, som viser at tilstedeværelsen av en type immuncelle i kreftvevet i stor grad ser ut til å påvirke om pasientene overlever sin sykdom. Som tillegg til det tradisjonelle stadiemessige inndelingssystemet (TNM), kan denne typen informasjon om immunsystemet (Immunoscore) potensielt benyttes til å forbedre behandlingsstrategier ved lungekreft. Stipendiaten er førsteforfatter for en artikkel som viser at også tilstedeværelsen av «hukommelsesceller» (CD45RO+) er knyttet til pasientenes prognose, og er en kandidat til nevnte TNM-Immunoscore. En multisenter, nasjonal, prospektiv studie som utforsker TNM-Immunoscore for lungekreft vil iverksettes i år, og stipendiaten har deltatt i planleggingsfasen, i form av datainnsamling, analyser og medforfatterskap. Stipendiaten har i tillegg medvirket i to andre publikasjoner, hvorav hun er andreforfatter for en review/metaanalyse innenfor temaet spredning til lymfeknuter ved lungekreft. Før sammenskrivingen, vil de neste to arbeidene til stipendiaten omhandle såkalte «kontrollpunkts-hemmere» ved lungekreft, hvor datainnsamling er fullført og analyser/skriving pågår.

Deltagere:

Erna Elise Paulsen (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN)

5 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Donnem T, Hald SM, Paulsen EE, Richardsen E, Al-Saad S, Kilvaer TK, Brustugun OT, Helland A, Lund-Iversen M, Poehl M, Olsen KE, Ditzel HJ, Hansen O, Al-Shibli K, Kiselev Y, Sandanger TM, Andersen S, Pezzella F, Bremnes RM, Busund LT

Stromal CD8+ T-cell Density—A Promising Supplement to TNM Staging in Non-Small Cell Lung Cancer.

Clin Cancer Res 2015 Jun 1;21(11):2635-43. Epub 2015 feb 13
PMID: 25680376

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Kilvaer TK, Khanekhenari MR, Hellevik T, Al-Saad S, Paulsen EE, Bremnes RM, Busund LT, Donnem T, Martinez IZ
Cancer Associated Fibroblasts in Stage I-IIIa NSCLC: Prognostic Impact and Their Correlations with Tumor Molecular Markers.

PLoS One 2015;10(8):e0134965. Epub 2015 aug 7
PMID: 26252379

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Donnem T, Kilvaer TK, Andersen S, Richardsen E, Paulsen EE, Hald SM, Al-Saad S, Brustugun OT, Helland A, Lund-Iversen M, Solberg S, Gronberg BH, Wahl SG, Helgeland L, Fløtten O, Pohl M, Al-Shibli K, Sandanger TM, Pezzella F, Busund LT, Bremnes RM

Strategies for clinical implementation of TNM-Immunoscore in resected nonsmall-cell lung cancer.

Ann Oncol 2015 Nov 16. Epub 2015 nov 16
PMID: 26578726

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Paulsen EE, Kilvaer T, Khanekhenari MR, Maurseth RJ, Al-Saad S, Hald SM, Al-Shibli K, Andersen S, Richardsen E, Busund LT, Bremnes R, Donnem T

CD45RO(+) Memory T Lymphocytes - a Candidate Marker for TNM-Immunoscore in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Neoplasia* 2015 Nov;17(11):839-48.

PMID: 26678911

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Kilvaer TK, Paulsen EE, Hald SM, Wilsgaard T, Bremnes RM, Busund LT, Donnem T

Lymphangiogenic Markers and Their Impact on Nodal Metastasis and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer--A Structured Review with Meta-Analysis.

PLoS One 2015;10(8):e0132481. Epub 2015 aug 25
PMID: 26305218

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

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 hospitalisations;
- 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

Recruitment of patients started in October 2014 and is still ongoing. 72 patients have been recruited so far, of which 31 from Norway, 23 from Denmark and 15 from Australia. Recruitment is expected to end during the first months of 2016. During 2016 several new patients were recruited in the project, baseline visits were conducted, equipment installed and training provided. Moreover, 6-months follow-up visits were conducted for all those patients whose participation in the study was longer than 6 months. PhD student Hanne Hoaas participated to all the project activities, included recruitment and data collection. The iTrain-study had several local dissemination activities in each country to increase the awareness of the project thus supporting the recruitment process. A scientific paper describing the clinical protocol of the study is currently being prepared by the project manager in collaboration with all the project partners.

Deltagere:

Paolo Zanaboni (Prosjektleder, UNN), Hanne Hoaas (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Audhild Hjalmsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Linda Aarøen Lien (Prosjektdeltaker, LHLKLIN), Richard Wootton (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

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 hospitalisations;
- 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

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

Hanne has obtained 24 credits in her PhD from participating to the following courses: MF 9260 Hva er sykdom? Ved Universitetet i Oslo (5 credits); HEL 8010 Forskningsetikk og vitenskapsteori, ved UiT (6 credits); HEL 8012 Quantitative research methods, ved UiT (6 credits); HEL 8018 Introduction to Randomised Control Trials (RCT), ved UiT (2 credits); HEL 8004 Allmennrettet og vitenskapelig forskningskommunikasjon, ved UiT (3 credits); Presentasjon ved internasjonal konferanse: Hoaas, Hanne; Lien, Linda Aarøen; Zanaboni, Paolo. Adherence and factors affecting satisfaction in long-term telerehabilitation for COPD patients. The 47th Nordic Lung Congress: 11-13 June 2015; Oslo, Norway (2 credits).

Hanne Hoaas has also participated to the following conference presentation: Zanaboni P, Aarøen Lien L, Hoaas H, Hjalmarsen A, Wootton R. Long-term exercise maintenance in COPD via telerehabilitation: effects from a 2-year pilot study. European Respiratory Society 2015 International Congress: 26-30 September 2015; Amsterdam, Netherlands.

Deltagere:

Paolo Zanaboni (Prosjektleder, UNN), Hanne Hoaas (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Audhild Hjalmarsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Linda Aarøen Lien (Prosjektdeltaker, LHLKLIN)

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).

Tidligere har vi funnet høy laeverin gen mRNA ekspresjon i morkakevev av kvinner med preeklampsi. I dene studien planlegger vi å studere ekspresjon av laeverin protein i placenta og mors blod hos gravide kvinner med og uten preeklampsi. Stipendiaten er i slutfasen av prosjektet og vil disputere i 2016.

Tidligere har vi funnet høy laeverin gen mRNA ekspresjon i morkakevev av kvinner med preeklampsi. I dene studien planlegger vi å studere ekspresjon av laeverin protein i placenta og mors blod hos gravide kvinner med og uten preeklampsi. Stipendiaten er i slutfasen av prosjektet og vil disputere i 2016. Det har vært tilfredsstillende progresjon i prosjektarbeidet. En artikkel ble publisert in 2014 i et nivå 2 tidsskiftet (Am J Obstet Gynecol). I 2015 har stipendiaten arbeidet med biomarkøranalyse av laeverin i serum- og plasmaprøver. Dette arbeidet har munnet ut i en artikkel med tittelen: "Longitudinal reference ranges for maternal plasma laeverin, and its role as a potential biomarker of preeclampsia". Den er sendt inn til BMC Pregnancy and Childbirth for referee vurdering. Sekvensering av laeverin-genets 20 ekson og intron-ekson overganger er nesten ferdig. Det arbeides med tissue microarray analyser (TMA) av normale placentaprøver og prøver fra placenta fra kvinner med preeklampsi. Stipendiaten deltok på konferanse: Genomics in current clinical practice og på Nasjonalt genetikkmøte i Bergen og ledet workshop om fosterdiagnostikk i november 2015.

I tillegg har kandidaten deltatt med innlegg (med tittelen "Pasientnær forskning kan redde mor og barn") i en nasjonal forskningskampanje kalt Hjernekraftkampanjen på Facebook i regi av Forskningsforum . Kandidaten har publisert en kronikk (Nystad M (2015): "Byen med de gode tankene" Forskerforum 1:41) i 2015. Stipendiaten har bestått siste eksamen i "Correlative Light and Electron Microscopy" (CLEM) MBI-8003 V-2015 og obligatorisk gel av PhD utdanning er ferdig. Skrivning av avhandlingen er påbegynt. Avhandlingen planlegges innlevert våren 2016.

Deltagere:

Ganesh Acharya (Prosjektleder, UNN, uit), Mona Nystad (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Vasilis Sitras (Prosjektdeltaker, uit)

Sitras V, Fenton C, Acharya G

Gene expression profile in cardiovascular disease and preeclampsia: a meta-analysis of the transcriptome based on raw data from human studies deposited in Gene Expression Omnibus. Placenta 2015 Feb;36(2):170-8. Epub 2014 des 11
PMID: 25555499

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Livsstil og overvektspromblematikk i en ungdomsgruppe

Prosjektansvarlig: **Nina Emaus** (nina.emaus@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Prosjektet er pågående og nærmer seg slutfasen. Gjennom bruk av kvalitativ metode og intervjuer har vi funnet interessante aspekter ved problematikken. Vi går nå videre og undersøker tematikken nærmere ved bruk av kvantitative data som målinger av høyde og vekt (kropps masseindeks) og data fra spørreskjema.

Prosjektet omhandler problematikk knyttet til overvekt og fedme i en ungdomsgruppe, spesielt unge kvinner. Vi benytter både kvalitative og kvantitative metoder. Deltakerne er rekruttert fra den skolebaserte ungdomsundersøkelsen Fit Futures - som er en del av Tromsøundersøkelsen. Materialet består av intervjuer med 12 unge kvinner og data fra spørreskjemaet som ble brukt i andre runde av undersøkelsen der i alt 870 unge, hovedsaklig i alderen 18-20 år, deltok i løpet av skoleåret 2012/2013. Sentrale tema er aktuelle livsstilss faktorer, og deltakernes egne erfaringer med og oppfatninger av egne livsstilsvaner/valg og tanker rundt disse. Fokus på overvektsutviklingen i media, skole og signaler fra autoriteter og foreldre har også stått sentralt i datainnsamlingen. Så langt har 1 artikkel blitt publisert, og den har tittelen "Overweight and obesity in young adult women: A matter of health or appearance? The Tromsø study: Fit Futures. Resultatene i artikkelen indikerer at unge kvinner opplever et betydelig fokus på overvektspromblematikk med en hovedvekt på utseende og kroppsstørrelse mer enn selve helseaspektet, noe de opplevde som provoserende. Videre ble temaet overvekt beskrevet som sensitivt, og flere deltakere opplevde å stå i krysspress mellom kulturelle normer og egne oppfatninger av kropp og helse. Dette presset ble beskrevet som en mulig negativ faktor for eget velvære, selvfølelse og selvopplevd helse, noe som igjen kan være et hinder for positive livsstilsendringer.

To påfølgende og oppfølgende artikler er under utarbeidelse, hvorav artikkel 2 undersøker faktorer som har betydning for motivasjon for vektnedgang/balanse i den samme gruppen. Artikkel 3 tar utgangspunkt i data fra selve hovedundersøkelsen og det tilhørende spørreskjema. Den omhandler aktuell vektstatus (kropps masseindeks) sammenholdt med oppfatninger om egen vekt og "body image" eller kroppsbilde. Disse relaterer vi til selvopplevd helse og en rekke bakgrunnsfaktorer angående livsstil. I denne artikkelen har vi også muligheten til se på kjønnsforskjeller. Artikkel 2 og 3 forventes sendt inn til relevante tidsskrift i løpet av våren 2016.

Deltagere:

Nina Emaus (Prosjektleder, uit), Anne-Sofie Sand (Doktorgradsstipendiat, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Sand AS, Emaus N, Lian O

Overweight and obesity in young adult women: A matter of health or appearance? The Tromsø study: Fit futures.

Int J Qual Stud Health Well-being 2015;10():29026. Epub 2015 sep 22

PMID: 26400463

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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

Prosjektansvarlig: **Snefrid Møllersen** (snefrid.mollersen@helse-finnmark.no), Finnmarkssykehuset HF

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

"Reindriftas hverdag" kartlegger og utforsker faktorer som kan ha betydning for psykisk helse og livskvalitet hos voksne samiske reindriftsutøvere i Norge. Prosjektet har samlet inn data fra spørreskjema basert på samiske reindriftsutøvere sin erfaringsbaserte kunnskap og gjennomføres i tett samarbeid med reindriftsutøverne.

"Reindriftas hverdag" benytter en arbeidsmodell med høy brukermedvirkning (Community Based Participatory Research og etiske retningslinjer for helseforskning på urfolk). Formålet er å sikre at urfolksetikk og kultur er integrert i forskningsprosessen, og at forskningen får nytteverdi for urfolket det forskes på. Prosjektet er organisert i ei styringsgruppe, ei referansegruppe og ei prosjektgruppe, alle med forskere og reindriftsutøvere som deltakere.

Prosjektet har samlet inn data fra vel 600 reindriftsutøvere med god fordeling på kjønn, alder, geografisk tilhørighet, oppgaver og roller i reindrifta og økonomisk avhengighet av reindrift. Dataene som beskriver faktorer med potensiell betydning for helsemessig belastning er analysert. Resultatene viser omfanget av ulike typer belastninger og beskyttelsesfaktorer ved selve arbeidet og det sosiale arbeidsmiljøet, i forholdet til samfunnet utenfor reindrifta og ytre inngrep. Resultatene viser også variasjoner i belastninger mellom ulike undergrupper av reindriftsutøvere. Resultatene er satt inn i en reindriftssamisk virkelighet. Sammenhenger og forståelse av enkeltresultater er utforsket i fokusgrupper med reindriftsutøvere. Jevnlig informasjon og drøftinger mellom forskere og reindriftsutøvere har bidratt til integrering av akademisk og reindriftsfaglig kunnskap ved fortolkning av resultater og for å kunne formidle resultatene innenfor en reindriftssamisk forståelsesramme. Delrapport I, "Reindriftas hverdag" - interne og eksterne forhold som påvirker reindriftsøvere" er overlevert Norske Reindriftssamers Landsforbund for avsluttende kommentarer.

Prosjektet har testet ut en arbeidsmodell med høy grad av brukermedvirkning i kombinasjon med anvendelse av kanadiske etiske retningslinjer for helseforskning på urfolk. Erfaringene med denne arbeidsformen i forskning på samiske reindriftsutøvere i Norge er beskrevet i vitenskapelige publikasjoner, og er presentert både lokalt, regionalt, nasjonalt og internasjonalt i forskningsfaglige, helsefaglige og reindriftsfaglige fora. Det styrker og forenkler forskningsprosessen når forskningen får tilført viktig kunnskap fra brukerruppen. Integrering av den forskningsfaglige og den reindriftsfaglige kunnskap i alle ledd av forskningsprosessen har krevd at begge parter lærer seg "å vandre i to verdener". Det har vært utfordrende og mer tidkrevende enn vi kunne forutse.

Prosjektresultatene så langt har synliggjort hvordan velkjente faktorer med betydning for helseskadelig belastning og stress i arbeidslivet manifesterer seg i den samiske reindriftshverdagen i Norge. Det dreier seg om rent fysiske belastninger og forhold som påvirker opplevelse av å ha eller være fratatt innflytelse, kontroll og sosial ivaretagelse. Prosjektet arbeider videre med å analysere og utforske hvilke sammenhenger det er mellom disse ulike faktorene og psykisk helse og livskvalitet i samisk reindriftsbefolkning, og hvilke forhold det er som i særlig grad representerer helserisiko for mennesker som lever i reindrifta.

Det er opprettet to mindre tilleggspjeker. Ett prosjekt utforsker reindriftsutøvernes spesifikke erfaringer med å delta i forskningsprosessen, og ett prosjekt undersøker hvordan skalaen for psykisk helse er tilpasset samisk reindriftsbefolkning (validering). Disse prosjektene er hhv meldt inn til og søkt godkjent av REK-nord.

Deltagere:

Alf Johansen (Prosjektdeltaker), Anne Jannok eira (Prosjektdeltaker), Anne Silviken (Prosjektdeltaker, UIO, HELSEFINNM, uit), Grete Tørres (Prosjektdeltaker), Gunn Heatta (Prosjektdeltaker), Inga Kristina Jonsson Eira (Prosjektdeltaker), Inger Marit Eira-Åhrén (Prosjektdeltaker), Karen Anette Anti-Oskal (Prosjektdeltaker), Kristen Ringdal (Prosjektdeltaker, HIST, SAMFORSK, UIO, NTNU), Lars Jacobsson (Prosjektdeltaker), Nils Henrik Sara (Prosjektdeltaker), Nils Oskal (Prosjektdeltaker, uit, SA/SH), Per John Anti (Prosjektdeltaker), Tonje Haanæs-Rensberg (Prosjektdeltaker), Torunn Pettersen (Prosjektdeltaker, SA/SH, uit), Vigdis Stordahl (Prosjektdeltaker, HELSEFINNM, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Stordahl V, Tørres G, Møllersen S, Eira-Åhren IM
Ethical guidelines for Sami research: the issue that disappeared from the Norwegian Sami Parliament's agenda?
Int J Circumpolar Health 2015;74():27024. Epub 2015 apr 8
PMID: 25862334

The Role of Microparticles in the Pathogenesis of Venous Thromboembolism (VTE)

Prosjektansvarlig: **John-Bjarne Hansen** (john.bjarne.hansen@unn.no), UiT Norges arktiske universitet

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

We presented for the first time a panel of differentially expressed miRNAs identified in plasma of patients with unprovoked VTE and healthy control individuals recruited from the general population. Our findings indicate that plasma levels of nine miRNAs can be important potential biomarkers for the diagnosis of unprovoked VTE.

Venous thromboembolism (VTE) remains the third most common cardiovascular disease and is considered to be a multicausal disorder driven by a variety of genetic and/or acquired risk factors. Despite its high morbidity and commonly dramatic presentation, the disease could also have a silent course that complicates diagnostics. Thus, there is a great need for discovery of novel diagnostic and prognostic biomarkers for better risk stratification of patients at risk and for initiation of timely treatment. MicroRNAs (or, miRNAs) are small non-coding RNAs that play a crucial role in the regulation of gene expression. In addition to their important role in healthy individuals, miRNAs are implicated in a number of diseases. MiRNAs enter the circulation through passive leakage from a cell or active secretion via microvesicles and exosomes. Extracellular (or, circulating) miRNAs are found in plasma either associated with AGO2 and NSM1 proteins, or encapsulated into apoptotic bodies, extracellular vesicles, and HDL particles. Circulating miRNA emerge as a promising class of biomarkers in many cardiovascular diseases and malignancies. However, little is known on the associations between circulating miRNAs and VTE.

The present study was designed as a pilot screening project in order to obtain an overview of a complete panel of miRNAs found in the plasma and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of VTE patients, as well as to assess miRNAs as novel diagnostic markers of unprovoked VTE.

In this work, we used a number of novel experimental approaches (real-time PCR and microarrays expression analysis based on Long Nucleic Acid (LNATM) technology) and bioinformatics tools (HeatMap, Volcano Plot, Principal Component Analysis (PCA) for unsupervised clustering analysis).

A part of the project was completed in 2014-2015; the obtained results are presented in the journal "Thrombosis Research". We focused on investigating differential expression of circulating plasma miRNAs in patients with unprovoked VTE and healthy individuals. We performed the analysis of 742 miRNAs identified in platelet-free plasma in all study samples (twenty patients and twenty controls) and found nine miRNAs that were differentially expressed in plasma of VTE patients versus controls.

Further, we have inspected the profile of 446 miRNAs identified in PBMC samples of VTE patients and healthy controls. Interestingly, the profiling of 446 miRNAs recognized in PBMCs did not reveal any of the total number of miRNAs to be differentially expressed in the groups of VTE patients versus controls. We also sought to describe the miRNAs profiles of extracellular vesicles-enriched fraction obtained from plasma of VTE patients and healthy controls. MiRNAs expression analysis showed no significant difference between the study groups. This is now an on-going project; the concluding results will be reported later. The manuscript is under preparation and is to be submitted within 2-3 months.

Deltagere:

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, uit), Irina Starikova (Postdoktorstipendiat, uit), Nadezhda Latysheva (Prosjektdeltaker, uit), Simin Jamaly (Prosjektdeltaker, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Starikova I, Jamaly S, Sorrentino A, Blondal T, Latysheva N, Sovershaev M, Hansen JB
Differential expression of plasma miRNAs in patients with unprovoked venous thromboembolism and healthy control individuals.
Thromb Res 2015 Sep;136(3):566-72. Epub 2015 jul 15
PMID: 26235746

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).

Dette er et flerårig prosjekt Molecular immunopathology and translation to clinical practice 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 underprosjekter som er kritisk viktig for å gjennomføre hovedprosjektet og som i 2015 har økt betydelig i omfang da det har generert underprosjekter med ulike forskningsstøtter og hvor det nå er 1 postdoc prosjekt og 5 pågående PhD prosjekter og 1 forskerlinjeprojekt.

Disse prosjektene har vært grunnlaget for mange PhD prosjekter, se under.

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: 2015

Innsamling av data fra de i 11 nordnorske sykehus, St Olav, Drammen og Ringerike sykehus og ca 150 pasienter er inkludert i studien. Videre har man startet analyser innen genomikk (UiT, NTNU), proteomikk (IFA, UiT) og metabolomikk (Umeå). Dette vil være pågående analyser de neste 2-3 år da vi skal ha 400 pasient inkludert.

Underprosjekter. PhD prosjektet til Mona D Gundersen (SFP1134-13)

Biomarkers in the Tumor necrosis factor alpha.. Se egen rapport. PhD prosjektet til Amir Rad. For prosjektet Epigenetics in inflammatory bowel disease (IBD)DFP 1209-14 Nystartet prosjekt 2014, 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).. Forskerlinjekandidat Christian Arkteg, UiT: Mucosal healing studies in IBD- nylig oppstart høst 2015; . Phd kandidat Kay-Martin Johnsen: Mucosal healing to cure of disease (PhD HelseNord fra 2016). 1. artikkel innlevert, PhD prosjektet Proteomics in inflammatory bowel disease. Dette er proteomikk delen i

ASIB ledet av I. amanuensis Terkel Hansen, IFA, UiT, som startet i 2014 og med Armin Schniers som PhD (UiT): utvikling av analysemetoder (massespec) fra biopsier,

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). Innvilget 3 års kommersialiseringsprosjekt Innovasjon Norge/NFR-Forny-2021 sammen med tyske Novatec.

Resultat: prototype for kommersialisert assay avsluttet 2015. Prosjektet har også ført til et patent- godkjent i England, det søkes nå for Europa og USA.

De mest originale resultatene som har gitt betydelig internasjonalt oppmerksomhet og klinisk betydning for pasientgruppen er de to artiklene Rismo R, et al. Normalization of mucosal cytokine gene expression levels predicts long-term remission after after discontinuation of anti-TNF therapy in Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 2013 Jan 10. PMID: 23302000; og Olsen T et al. Normalization of mucosal tumor necrosis factor- α : A new criterion for discontinuing infliximab therapy in ulcerative colitis. Cytokine. 2016 Jan 8;79:90-95. PMID 26775117

Dette strategiske prosjektet går videre 3 nye år med støtte fra HelseNord.- SFP 1274-16 og SFP 1275-16. Vi velger å levere inn sluttrapport selv om det kommer resultater videre

Prosjektet har gitt nye kunnskaper i forståelsen av både utvikling av sykdom, gir grunnlag for en mer praktisk klassifisering av sykdommen, biomarkører for hvorledes sykdommen vil kunne utvikle seg, og hvorledes man skal behandle denne invalidiserende sykdommen. Spesielt har prosjektet ført til at man for første gang har funnet viable biomarkører for stopp av høykostnadsbehandling av inflammatorisk tarmsykdom som er effektiv men med sjeldne men alvorlige komplikasjoner til behandlingen

Deltagere:

Armin Schniers (Doktorgradsstipendiat, uit), Christian Arkteg (Doktorgradsstipendiat), Christian Arkteg (Doktorgradsstipendiat), Kay-Martin Johnsen (Doktorgradsstipendiat), Mona Dixon Gundersen (Doktorgradsstipendiat), Richard Heitman (Doktorgradsstipendiat), Rasmus Goll (Postdoktorstipendiat, uit, UNN), Arne Sandvik (Prosjektdeltaker, UIO), Einar Jensen (Prosjektdeltaker), Ruth H Paulssen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Terkel Hansen (Prosjektdeltaker), Thomas Moritz (Prosjektdeltaker)

7 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Florholmen J
Mucosal healing in the era of biologic agents in treatment of inflammatory bowel disease.
Scand J Gastroenterol 2015 Jan;50(1):43-52.
PMID: 25523555

Florholmen J, Sandvik A
Achievements and challenges in the management of inflammatory bowel disease.
Scand J Gastroenterol 2015 Jan;50(1):1-2.
PMID: 25523550

Lawrance IC, Rogler G, Bamias G, Breynaert C, Florholmen J, Pellino G, Reif S, Specia S, Latella G
Cellular and Molecular Mediators of Intestinal Fibrosis.
J Crohns Colitis 2015 Nov 2. Epub 2015 nov 2
PMID: 25306501

Qi H, Yang H, Xu G, Ren J, Hua W, Shi Y, Torsvik M, Florholmen J, Cui G
Therapeutic efficacy of IL-17A antibody injection in preventing the development of colitis associated carcinogenesis in mice.
Immunobiology 2015 Jan;220(1):54-9. Epub 2014 sep 8
PMID: 25239511

Cui G, Yang H, Zhao J, Yuan A, Florholmen J
Elevated proinflammatory cytokine IL-17A in the adjacent tissues along the adenoma-carcinoma sequence.
Pathol Oncol Res 2015 Jan;21(1):139-46. Epub 2014 mai 25
PMID: 24859972

Hua W, Yuan A, Zheng W, Li C, Cui J, Pang Z, Zhang L, Li Z, Goll R, Cui G
Accumulation of FoxP3+ T regulatory cells in the tumor microenvironment of human colorectal adenomas.
Pathol Res Pract 2015 Dec 14. Epub 2015 des 14
PMID: 26724144

Lazarus D, Suzuki N, Caulet JP, Nigrini C, Goll I, Goll R, Dolven JK, Diver P, Sanfilippo A
An evaluated list of Cenozoic-Recent radiolarian species names (Polycystinea), based on those used in the DSDP, ODP and IODP deep-sea drilling programs.
Zootaxa 2015;3999(3):301-33. Epub 2015 aug 11
PMID: 26623580

Munnhulekreft, - patobiologiske aspekter

Prosjektansvarlig: **Lars Uhlin-Hansen** (lars.uhlin.hansen@unn.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Prosjektet har bestått av flere delprosjekter som omhandler munnhulekreft. Prosjektet har dels vært basert på eksperimentell forskning, dels på undersøkelse av vev fra pasienter. Målet har vært å finne forklaringer på hvorfor munnhulekreft ofte har et aggressivt forløp, samt å påvise prognostiske biomarkører som kan danne grunnlag for mer individrettet behandling.

Den eksperimentelle delen av prosjektet har vært fokusert på analyser av hvordan omkringliggende bindevevsmolekyler degraderes av proteaser utenfor og inni kreftcellene. Økt kunnskap om de ulike MMPenes lokalisering og funksjoner er viktig for å kunne utvikle spesifikke og forutsigbare MMP-hemmere. Ett mål har vært å identifisere hvilke proteaser som er involvert i progresjon av munnhulekreft. I tillegg til at kreftcellene kan skille ut proteaser som bryter ned de omkringliggende bindevevsmolekylene, har vi funnet at bindevevsmolekyler blir tatt opp av kreftcellene og brutt ned intracellulært. Vi har langt på vei konkludert med hvilke grupper av proteaser som er involvert i denne prosessen og funnet at disse bidrar både til en initial degradering på utsiden av cellen og etter at bindevevsmolekylene er tatt opp. Mekanismene og betydningen av dette opptaket av bindevevsmolekylene er svært komplisert og vi har så langt ikke klart å identifisere nøyaktig hvilke reseptorer som er involvert.

Et av delprosjektene har fokusert på matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) som er ett av få MMPer som også er påvist i aktiv form intracellulært. Vi har tidligere påvist at dette enzymet er aktivt i kreftceller, spesielt i den invasive front av tumor. I første fase av dette delprosjektet undersøkte vi om MMP-2 også kan finnes intracellulært i normale celler. Et stort antall ulike vev og celler ble analysert. I tillegg til kreftceller, fant vi at MMP-2 blant annet viser høy aktivitet i type II muskelfibre, men ikke i type I fibre. Dette ga grunnlaget for hypotesen om at intracellulær MMP-2 er knyttet til glukosemetabolismen. En rekke studier, blant annet i samarbeid med Ernæringsinstituttet, UiO, har blitt gjennomført, men uten at en sammenheng med glykosemetabolismen kunne verifiseres. Vi leter nå etter andre intracellulære bindingspartnere til MMP-2.

I et annet delprosjekt har vi studert rollen til komponenter i plasminogen aktivator (PA) systemet i munnhulekreft. Vi fant at to av komponentene, PAI-1 og uPAR, er potensielle prognostiske biomarkører da de i vårt pasientmateriale viste korrelasjon til overlevelse. Videre ble det funnet i prekliniske modeller at uttrykket av uPAR er påvirket av mikromiljøet rundt tumor og at dette igjen påvirker de proteolytiske enzymene som omgir tumoren. Dette har igjen innvirkning på kreftcellenes evne til migrasjon og invasjon.

Både gjennom dyreforsøk og ved undersøkelse av tumorvev fra pasienter har vi studert betydningen av immunceller og ulike proteiner for utvikling og progresjon

av munnhulekreft. Vi har blant annet studert forekomst av såkalte tertiære lymfoide strukturer. Disse studiene har vist at flere molekylene har prognostisk verdi og at de potensielt kan benyttes som markører for valg av behandling av pasienter med munnhulekreft.

Både den eksperimentelle delen av prosjektet og den mer klinisk rettede delen hvor det har blitt utført immunhistokjemiske farginger på et stort antall svulster, har medført store utgifter til blant annet reagenser, antistoffer og innkjøp/oppstalling av mus. Uten støtten fra Helse Nords forskningsfond hadde ikke prosjektet latt seg gjennomføre.

Plateepitelkarzinomer i munnhulen er heterogene, og svulster med samme TNM-klassifisering kan ha svært forskjellig forløp. Det finnes i dag ingen gode metoder som kan forutsi aggressiviteten til en gitt svulst, noe som gjør utvikling av individuelt tilpasset behandling og oppfølging av pasientene vanskelig. Det aktuelle prosjekt har resultert i flere lovende biomarkører som kan være nyttige med tanke på å skille mellom pasienter som vil ha nytte av utvidet/intensivert 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. Prosjektet har medført at vår forskningsgruppe har fått en sentral rolle for forskning på munnhulekreft i Norge. Som et resultat av prosjektet har vi etablert et nasjonalt samarbeid som involverer Rikshospitalet, Haukeland universitetssykehus og St. Olavs hospital. Dette nasjonale samarbeidet danner grunnlag for den største studien i sitt slag vedrørende munnhulekreft. Studien gjør det mulig å verifisere den prognostiske betydningen av en rekke biomarkører, samt å påvise nye biomarkører som kan benyttes til å gi pasientene en mer individrettet behandling.

Deltagere:

Lars Uhlin-Hansen (Prosjektleder, UNN, uit), Gunbjørg Svineng (Forskningsgruppeleder, uit), Ann Iren Solli (Doktorgradsstipendiat, uit), Anna Maria Wirsing (Doktorgradsstipendiat, uit), Inger-Heidi Bjerkli (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Liv Tone Eliassen (Postdoktorstipendiat, uit), Synnøve Magnussen (Postdoktorstipendiat, uit), Elin Synnøve Hadler-Olsen (Prosjektdeltaker, uit), Oddveig G Rikardsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Sonja Eriksson Steigen (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Synnøve Magnussen
oral Squamous Cell Carcinoma, Role of the plasminogen
activation system in tumour progression
Disputert: Januar 2015
Hovedveileder: Gunbjørg Svineng

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Wirsing AM, Rikardsen OG, Steigen SE, Uhlin-Hansen L,
Hadler-Olsen E
Presence of tumour high-endothelial venules is an independent
positive prognostic factor and stratifies patients with advanced-
stage oral squamous cell carcinoma.
Tumour Biol 2015 Sep 17. Epub 2015 sep 17
PMID: 26383526

Rikardsen OG, Magnussen SN, Svineng G, Hadler-Olsen E,
Uhlin-Hansen L, Steigen SE
Plectin as a prognostic marker in non-metastatic oral squamous
cell carcinoma.
BMC Oral Health 2015;15():98. Epub 2015 aug 26
PMID: 26306491

Pirilä E, Väyrynen O, Sundquist E, Pääkilä K, Nyberg P,
Nurmenniemi S, Pääkkönen V, Pesonen P, Dayan D, Vered M,
Uhlin-Hansen L, Salo T
Macrophages modulate migration and invasion of human tongue
squamous cell carcinoma.
PLoS One 2015;10(3):e0120895. Epub 2015 mar 26
PMID: 25811194

Hadler-Olsen E, Solli AI, Hafstad A, Winberg JO, Uhlin-Hansen
L
Intracellular MMP-2 activity in skeletal muscle is associated with
type II fibers.
J Cell Physiol 2015 Jan;230(1):160-9.
PMID: 24905939

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 Nord i 2007 og 2010. 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. Vi benytter de epidemiologiske dataene sammen med en egenutviklet søkemotor til å gi befolkningen selvhjelpsinformasjon via informasjonstjenesten tilgjengelig på www.erdusyk.no. Informasjonen gir befolkningen informasjon om hvilke bakterier eller virus som mest sannsynlig kan være årsak til symptomene som vanlige søkemotorer på Internett ikke kan gi.

Personer som registrerer sine symptomer ved hjelp av www.erdusyk.no kan dele sine data med sin fastlege ved å gi legen sitt snow referansenummer. Legen kan videreformidle denne informasjonen til laboratorielegene, som kan benytte denne i sin undersøkelse av det mikrobiologiske prøvematerialet. Via det samme systemet kan fastlegen gi pasienten en link til selvhjelpsinformasjon som hjelper pasienten med tilgang til god og kvalitetssikret informasjon om hans/hennes tilstand. Systemet åpner også for at mikrobiologilaboratoriet kan informere pasienten direkte, dersom dette er avtalt med fastlegen på forhånd.

Via websidene på www.erdusyk.no vil vi rekruttere personer til vår studie om effekter av søkemotoren og tilgang til god selvhjelpsinformasjon. For å kunne analysere effektene på helsetjenesten er vi avhengig av samarbeid med legevakter, fastleger og laboratorier. Vi har oppfordret alle legevakter og fastleger som mottar data fra Snow systemet til å kontakte oss om deltagelse i prosjektet.

I 2016 ønsker vi å starte innsamling av data fra pasienter, fastleger og legevakter i stor skala. For å kunne gjøre dette har vi vært avhengige av kapasitet hos våre samarbeidspartnere i primærhelsetjenesten til pilotering av løsning og hos de som leverer IT tjenester til sykehusene i Helse Nord. For at de epidemiologiske dataene skal kunne geo-lokaliseres korrekt, har vi vært avhengig av at rekvirentsystemene i Helse Nord harmoniseres. Denne prosessen er enda ikke ferdigstilt slik at vi kan være sikre på at de epidemiologiske dataene på kommunalt nivå presenteres korrekt. I 2015 fikk vi inkludert begge

laboratoriene i Helse Nord i Snow løsningen og kan derfor nå tilby www.erdusyk.no tjenesten og den medfølgende studien til hele befolkningen i regionen.

Dataene Snow systemet fremskaffer er tilgjengelig på Internet 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.

Prosjektet ledes av Nasjonalt Senter for e-helseforskning (NSE) i et samarbeid med mange aktører. Se oversikt i tidligere årsrapporter. Nytt for 2015 er samarbeid med Norsk Helseinformatikk AS som leverer god pasientinformasjon til landets pasienter fra sine websider og Først Medisinsk Laboratorium som sikrer oss tilgang til komplette data for mikrobiologi i Helse Nord. Prosjektet er/har vært finansiert av Helse Nord's forskningsmidler, Tromsø Telemedicine Laboratory (Norges forskningsråds finansiering til SFI senter) og våre samarbeidspartnere.

Deltagere:

Johan Gustav Bellika (Prosjektleder, NTNU, uit, UNN), Anton Giæver (Prosjektdeltaker), Dag Nordvåg (Prosjektdeltaker), Erlend Bønes (Prosjektdeltaker, UNN), Gro Berntsen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Gunnar Skov Simonsen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Nils Kolstrup (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Sandra Åsheim (Prosjektdeltaker, uit), Stein Olav Skrøvseth (Prosjektdeltaker, NTNU, UNN, uit), Svein Gjelstad (Prosjektdeltaker, UIO), Tore Jarl Gutteberg (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Torje Starbo Henriksen (Prosjektdeltaker)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Kampik T, Larsen F, Bellika JG
Internet-based remote consultations - general practitioner experience and attitudes in Norway and Germany.
Stud Health Technol Inform 2015;210():452-4.
PMID: 25991185

1 forskningspublikasjon i 2015

Bellika, J.G., Ruiz, L.M., Wynn, R.
A Communicable Disease Query Engine
Poster. In Digital healthcare empowering Europeans: proceedings of MIE2015. Madrid 27th to 29th of May 2015.

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. Our project focuses in the development of Clinical Decision Support Systems (CDSS) for patients. A key area of work to create scalable CDS systems for patients is the interoperability. To unveil the research gaps in CDSS interoperability, we performed a literature review that was published at MEDINFO 2015 (1). Two main areas of work were identified to address CDS systems interoperability: knowledge base (KB) modelling and data reuse from Health Information Systems.

This two areas marked our directions of work. The first direction has been the development of methods to build models that allow to express the CDS system knowledge bases using medical information standards and terminologies such as openEHR and SNOMED-CT in combination with semantic web technologies. Archetypes and SNOMED-CT were used to model symptoms to feed the DQE. This methods have been published in the MIE 2015 conference (2).

The second area of work is complementary to the development of CDSS knowledge bases and consists in a methodology to allow reuse of clinical data contained in the EHRs for clinical research and decision support systems. This is needed to structure data in openEHR format to feed the DQE with data compliant with the models for symptoms and diseases. The methodology was published in the International Journal of Medical Informatics (3) and presented as a tutorial at the MEDINFO 2015 conference in Sao Paulo (Brasil) (4).

The research studies to elaborate the methods described require knowledge on many areas. Therefore, we established collaborations with partners from different countries and disciplines. To define the METL methodology we collaborated with the research institute ITACA at the Technical University of Valencia (Spain). The researchers at ITACA provided the transformation tool LinkEHR and actively participated in the drafting of the paper. We also collaborated with the Slovenian software vendor Marand d.o.o. that provided the openEHR database Think!EHR to store standardized data and execute AQL queries over it.

Deltagere:

Johan Gustav Bellika (Prosjektleder, NTNU, uit, UNN), Luis Marco Ruiz (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Nils Kolstrup (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Randi Karlsen (Prosjektdeltaker, uit)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Marco-Ruiz L, Bellika JG
Semantic Interoperability in Clinical Decision Support Systems: A Systematic Review.
Stud Health Technol Inform 2015;216():958.
PMID: 26262260
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Marco-Ruiz L, Moner D, Maldonado JA, Kolstrup N, Bellika JG
Archetype-based data warehouse environment to enable the reuse of electronic health record data.
Int J Med Inform 2015 Sep;84(9):702-14. Epub 2015 jun 1
PMID: 26094821
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Marco-Ruiz L, Maldonado JA, Karlsen R, Bellika JG
Multidisciplinary Modelling of Symptoms and Signs with Archetypes and SNOMED-CT for Clinical Decision Support.
Stud Health Technol Inform 2015;210():125-9.
PMID: 25991115
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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 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. Vår hypotese er at de positive kliniske resultatene kommer av positive effekter frambrakt av høydose-bestrålte CAFer, som for eksempel kan medføre redusert tumorvekst, redusert nydanning av blodkar og lavere tumorinvasivitet.

Hovedmålet med dette prosjektet er å se på hvilken effekt høydose bestråling av CAFer har på tumorvekst og tumorprogresjon in vivo. Vi har derfor etablert og karakterisert forskjellige grupper av tumormodeller (xenograft) bestående av kun kreftceller og kreftceller blandet med ubestrålte eller ex vivo bestrålte (høy enkeltdose og fraksjonert) CAFer.

Som forventet observerte vi en raskere vekst i tumorer bestående av ubestrålte CAFer og kreftceller sammenlignet med tumorer bestående av kun kreftceller. Tumorer med CAFer som var er bestrålt ex vivo (både med høy enkeltdose og fraksjonert regime) viste lignende vekstkurver som tumorer som var etablert av kun kreftceller, noe som tyder på at de injiserte CAFene mister sin evne til å fremme tumorvekst når de blir bestrålt. 18F-FDG PET/CT-skanning har også blitt utført på flere av musene i samtlige grupper og med ulike tumorstørrelse og resultatene viser et høyt 18F-FDG-opptak i tumorvevet.

I løpet av 2015 har vi gjennomført en rekke immunhistokjemiske analyser (IHC) for å se på tilstedeværelse av CAFer og immunceller samt dannelse av bindevev, nekrose og angiogenese i tumorvevet. Alle analysene har blitt utført blindet for å unngå at fortolkningen av resultatene har blitt påvirket av subjektive antakelser. Resultatene viste for det første at det er infiltrerte CAFer i alle eksperimentgruppene, og at det er en trend mot en høyere andel i gruppene med bestrålte CAFer (FAP1-merking). En pilot ble i tillegg gjennomført der vi merket CAFene med fluorescerens før injeksjon i mus og resultatene fra denne viser at de injiserte CAFene fortsatt er til stede i tumor 1 uke, men i liten grad til stede 5 uker etter etablering av tumor. Disse resultatene

indikerer at CAFene påvirker tumorvekst tidlig under etablering av tumor.

På grunn av stor variasjon av markørene (fra IHC) i hver enkelt gruppe, var det ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene. For angiogenese (CD31-merking) viste IHC-resultatene at det er en trend mot høyere tetthet av kapillærer per areal i gruppen med fraksjonert-bestrålte CAFer (22.8±12.4) sammenlignet med tumorene uten injiserte CAFer (7.3±7.1). Massons trichrome-farging av bindevev viste at tumorene i samtlige grupper har evne til å danne bindevev. Vi observerte ingen forskjeller i inflammatorisk aktivitet (makrofager type 1 (iNOS) og 2 (Arg1), nøtrocytter (MPO)) eller proliferasjon (ki-67) mellom gruppene. Ki-67-analysene ble utført ved hjelp av automatiske bildeanalyser.

I løpet av 2016 ønsker vi å repetere forsøket og samle tumorvev i et tidligere stadium (5-6mm) for å redusere variasjonen mellom gruppene. En manuskript med alle disse resultatene er for tiden under utvikling. 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:

Turid Hellevik (Prosjektleder, UNN), Inigo Zubiaurre Martinez (Forskningsgruppeleder, uit), Jørg Vik (Prosjektdeltaker)

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. Akutt forverrelse av KOLS er assosiert med økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE) og 1-års dødelighet etter utskrivelse. I dette doktorgradsprosjektet undersøker kandidaten i hvilken grad KOLS og redusert surstoffmetning i blodet er assosiert med risiko for VTE og dødelighet i den generelle befolkning.

VTE er en vanlig, multifaktoriell sykdom som inkluderer dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE). Tilstanden har 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. Det foreligger ingen kjente risikofaktorer eller utløsende årsak hos 30-50% av VTE pasientene. I dette doktorgradsprosjektet undersøker kandidaten i hvilken grad KOLS og redusert surstoffmetning i blodet er assosiert med risiko for VTE og dødelighet i den generelle befolkning. Det er ikke kjent i hvilken grad lungefunksjon, vurdert ved spirometri og surstoff-metning i blodet, og høyre ventrikkelbelastning, vurdert ved ekkokardiografi og serum pro-BNP, er assosiert med risiko for VTE i en generell befolkning. I prosjektet har man brukt data fra Tromsøundersøkelsen. I det første delprosjektet har kandidaten undersøkt om personer med KOLS, vurdert ved spirometri, har økt risiko for VTE og død. Hovedfunnene var at personer med alvorlig KOLS (stadium 3 og 4) hadde moderat økt risiko for provosert VTE. Videre hadde KOLS pasienter som fikk VTE betydelig økt risiko for død sammenlignet med KOLS pasienter som ikke utviklet VTE. Denne studien er publisert i et meget anerkjent lungemedisinsk tidsskrift.

Videre har kandidaten presentert 3 abstrakt på verdenskongressen i tromboseforskning i Toronto og jobbet med manuskripter om risikoen for død hos VTE pasienter som har KOLS, risikoen for VTE hos personer med lav surstoffmetning i blodet, og i hvilken grad mild reduksjon i surstoffmetning og stase, som ved KOLS, gir økt aktivering av koagulasjonssystemet. Manuskriptene er under utarbeidelse og snart klar for innsending til anerkjente tidsskrift.

Deltagere:

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, uit), Trond Børvik (Doktorgradsstipendiat, uit), Hasse Melbye (Prosjektdeltaker, uit), Henrik Schirmer (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Børvik T, Brækkan SK, Enga K, Schirmer H, Brodin EE, Melbye H, Hansen JB
COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population.
Eur Respir J 2015 Nov 19. Epub 2015 nov 19
PMID: 26585434
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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).

Primære mål: Å vurdere forskjeller mellom de som fikk tiltaket (foreldre-sensitivisering) og de som ikke fikk det på områder som mental helse, IQ, foreldrestress og opplevd livskvalitet. Sekundære mål: Undersøke utviklingsmønster i de 3 gruppene fra fødsel og oppover, med det mål å avdekke forskjeller og utviklingsmekanismer.

Spedbarn med fødselsvekt >2000 gram, født mellom mars 1999 og august 2002 i Troms og Finnmark, uten medfødte misdannelser og hvor mors naturlige språk var norsk ble spurt om å delta. Spedbarna ble randomisert til en intervensjonsgruppe (n=72) eller en kontrollgruppe (n=74). En gruppe født til termin (n=75) utgjorde en referansegruppe. Gruppetørrelse ble bestemt ved styrkeberegninger og baserte seg på det premiss at det 80% sannsynlig å oppdage en liten til medium effektstørrelse og en forventet avgang på under 10%. En modifisert versjon av "The Mother-Infant Transaction Program" (MITP) ble brukt som tiltak hvor foreldre fikk se og lære sine barns unike karakteristika, temperament og utviklingspotensial. Modifikasjonen besto i en mer aktiv foreldredeltagelse og økt oppmerksomhet på foreldrestress. Intervensjonen ble utført av 8 trente sykepleiere en time hver dag en uke før utskriving, og fulgt opp med 4 hjemmebesøk i løpet av de 3 første månedene etter utskriving. Hjemmebesøkene konsentrerte seg om tilpasning til hjemmemiljøet, hvordan rettlede og stimulere spedbarnet og en diskusjon og evaluering av intervensjonsprogrammet. At intervensjonen ble gjennomført ble passet på av en professor i barnepsykologi og studiens koordinator samt at loggbøker ble brukt for dokumentasjon. I september 2011 data var innsamlet for alle barna på seks tidspunkt og deltagelsen oversteg 90% på hvert tidspunkt Resultatene frem til 9 år er meget interessante, etter som intervensjonen synes å stimulere de premature barna til å nå og passere tidlige viktige utviklingsmilepæler. Intervensjonen har også bidratt til å skape et bedre omsorgs- og utviklingsmiljø. Utvikling er kumulativ. Dette betyr at effekten av en intervensjon ikke nødvendigvis er umiddelbar, men kan manifesterer seg over tid avhengig av hvor godt individ (det premature barnet) og omsorgsmiljøet (foreldre, barnehage, helsestasjon og skole) stimulerer hverandre. Viktige funn er at lærere rapporterer om færre oppmerksomhetsproblemer og bedre tilpasning i skolen og foreldre rapporterer om færre mentale helseproblemer. I det hele tatt skilte ikke den premature gruppen som hadde blitt sensitivisert seg fra gruppen som var født til termin. Dette gjaldt for rapporter fra mor, far og lærere. Det ble også i denne gruppen rapportert om betydningsfulle forskjeller i foreldrestress, særlig stress i forhold til barnet. Bare en fortsatt oppfølging kan avdekke hvorvidt intervensjonen har ført til en stabil normalisering (ingen betydningsfulle forskjeller mellom intervensjonsgruppen og gruppen født til termin). Ut fra

dette kan vi fastslå at oppfølging er en forutsetning for utvikling av en hensiktsmessig service til barn i risiko.

Ved ni år kan hverken foreldre eller lærere se forskjell når det gjelder atferdsproblemer eller tilpasning på prematur intervensjonsgruppe og en gruppe født til termin.

Den fjerde dr. graden i dette prosjektet vil forsvares den 28 februar 2016 av doktorgradsstipendiat/spesialsykepleier Inger Pauline Landsem. Før det har en nevropsykolog og to pediatere forsvart sine grader. Landsem fullførte den obligatoriske opplæringsdelen av forskerutdanningen høsten 2015 og leverte avhandlingen i slutten av oktober. Sluttrapport i forhold til hennes stipendiattildeling vil bli oversendt Helse Nord ved neste rapporteringstidspunkt.

Deltagere:

John Andreas Rønning (Prosjektleder, UNN, uit), Inger Pauline Landsem (Doktorgradsstipendiat, uit), Bjørn Helge Handegård (Prosjektdeltaker, uit), Jorunn Tunby (Prosjektdeltaker, uit), Per Ivar Kaaresen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Stein Erik Ulvund (Prosjektdeltaker, uit, UIO)

2 forskningspublikasjoner i 2015

Landsem IP, Handegård BH, Ulvund SE, Kaaresen PI, Rønning JA:

Early intervention influences positively quality of life as reported by prematurely born children at age nine and their parents Health Qual Life Outcomes. 2015 Feb 22;13:25 doi;

Landsem IP, Handegård BH, Ulvund SE, Tunby J, Kaaresen PI, Rønning JA.

Does An Early Intervention Influence Behavior Development Until Age 9 in Children Born Prematurely? Child Dev. 2015 Apr 15 doi:

Mekanistiske undersøkelser av forskjeller mellom hann og hunn hjerter ved hypertrofi og hjertesvikt

Prosjektansvarlig: **Kirsti Ytrehus** (kirsti.ytrehus@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Høyt blodtrykk, hypertensjon, er en viktig bakenforliggende årsak til kardiovaskulær sykdom slik som hjertesvikt. Prosjektet er en eksperimentell studie der strukturelle, funksjonelle og molekylære endringer i hjertemuskelen hentet fra hypertensive individer studeres.

I dette eksperimentelle prosjektet har vi tatt utgangspunkt i sammenhengen mellom saltinntak og utvikling av hypertensjon hos genetisk disponerte individer. Målsettingen er å avdekke patofysiologiske mekanismer relatert til alder og kjønn ved hjertemuskel hypertrofi og hjertesvikt som følge av hypertensjon. Hjerterfunksjon evalueres med ekko dobler teknikk og trykk volum målinger i venstre ventrikkel og sammenholdes med strukturelle og molekylære endringer. Genuttrykk studeres ved RT-PCR teknikk og protein uttrykk med western blotting. Hjerrets struktur studeres ved hjelp av elektronmikroskopi og spesielle histologiske fargeteknikker slik som Sirius Red for deteksjon av kollagen. I den første delen av studien har vi sett på forskjellen mellom hann og hunn hjerter. I samsvar med andre studier finner vi at hann hjerter utvikler strukturelle og funksjonelle endringer på et tidligere tidspunkt enn hunn-hjerter med intakt ovarialfunksjon. Vi har sett på betydningen av intakt ovarial funksjon og har funnet signifikante forskjeller i kollageninnhold i det interstitielle rom samt også i hjerrets funksjon ved utvikling av hypertrofi med økt slag volum og slag arbeid etter tap av ovarial funksjon. I den andre delen av studien har vi sett på betydningen av metabolsk belastning i to grupper av hunn individer (med og uten intakt ovarial funksjon) gjennom økt inntak av lettfordøyelige karbohydrater i form av fruktose ved genetisk betinget saltsensitiv hypertensjon. Innsamlede data og prøvemateriale fra disse to store studiene bearbeides nå for publisering. Prosjektet er et samarbeid med forskere ved Universitetet i Napoli, Italia (Professor Giovanni de Simone og medarbeider Costatino Mancusi) og ved Universitetet i Bergen/ Haukeland Universitetssykehus (professor Eva Gerds).

Deltagere:

Kirsti Ytrehus (Prosjektleder, uit), Stian Ludvigsen (Postdoktorstipendiat, uit)

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).

I eTeam-Surgery undersøkes om flytting av deler av kirurgisk planlegging hjem til pasienten ved hjelp av elektronisk kommunikasjon reduserer kanselleringsraten. Gjennom en tett og effektiv dialog med pasienten er hypotesen at kirurgisk planlegging kan skje med høyere kvalitet og økt effektivitet og redusere antallet strykninger av planlagt kirurgi.

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.

Årsakene til kansellering av elektiv kirurgi er varierte og kan deles i to hovedkategorier: a) sykehus-relaterte, og b) pasient-relaterte årsaker. 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. Pasient-relaterte årsaker til kansellering ofte at pasienten ikke møter opp eller ikke ønsker å gjennomføre operasjonen.

Prosjektet har avdekket at mangelfull planlegging på grunn av mangel på informasjon er en viktig årsak til kanselleringer av elektive inngrep

ved UNN. Det er forventet at den pre-operative planleggingen kan bli bedre hvis tilstrekkelig pasientinformasjon blir samlet på et tidligere stadium, før pasienten er innlagt på sykehuset. For å få dette til undersøkes om internett-basert kommunikasjon mellom pasient og sykehus kan bidra til bedre informasjonsflyt og planlegging.

I 2015 har Kari Dyb bl.a. gjennomført:

Konferansepresentasjoner:

- «Online Patients in an Offline Health Care Sector; are Hospitals Ready for Electronic Communication With Patients? eTeled The Seventh International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine, Lisbon, Portugal, 22-27 februar 2015.

- “Welfare Technology is not about Technology but rather about People” – Challenging the rhetoric of policy documents through Science and Technology Studies and Feminist Technology Research” The 12th Scandinavian

workshop on E-government, Copenhagen, 2-4 februar 2015

- “Welfare Technology is not about Technology but rather about People” – Challenging the rhetoric of policy documents through Science and Technology Studies and Feminist Technology Research” Kjønnforskning NÅ, Bergen, 24-25 november 2015

Kurs:

- kvalitativt metodekurs ved universitet I Oxford; Training DIPeX methodology, University of Oxford, 9-12 mars 2015

Arrangert og deltatt på flg. workshops:

- Workshop om IKT implementeringsteori: "Normalisation Process Theory" med kursledere fra University of Southampton (C.May og C.Pope). Tromsø 8 mars 2015.

- Workshop; Meta-ethnography (with C.May and C.Pope, University of Southampton, UK, 6-9 september 2015.

- Social science steam at “eTeled The Seventh International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine, Lisbon Portugal 22-27 februar 2015.

Arrangert og deltatt på nettmøter (internasjonale nettverk):

- Veiledning/ arbeidsseminarer med S.Halford, professor ved University of Southampton, vedrørende artikkel og prosjektarbeid. Møteserie, 5 møter januar - juni 2015.

- Metaethnography on digitally mediated professional-patient interactions - nettmøter med professor C.May og professor C.Pope ved Southampton University. møteserie, 8 møter i 2015.

- Talking about welfare technology –nettmøteserie med, HG Corneliussen ved Universitet i Bergen, 8 møter i 2015.

Deltagere:

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

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Granja C, Dyb K, Bolle SR, Hartvigsen G
On the Development of a Hospital-Patient Web-Based
Communication Tool: A Case Study From Norway.
Stud Health Technol Inform 2015;216():438-42.
PMID: 26262088

5 forskningspublikasjoner i 2015

Granja, C., Dyb, K., Bolle, S.R., Hartvigsen, G.
The Role of Research Institutions in Health IT: Health IT
Research Institutions vs. Health IT Companies
I: Granja, C, Budrionis, A (Red.). SHI 2015. Linköping
Electronic Conference Proceedings, No. 115. Linköping,
Sweden: Linköping University Electronic Press, 2015, pp. 85-88.
(ISSN: 1650-3686)

Dyb, K., Granja, C., Bolle, S-R., Hartvigsen, G.
On The Need For Interdisciplinary Teams in Health IT Design
I: Hettinga, M; Smedberg, Å; Van Gemert-Pijnen, L; Dyb, K;
Ekland, AG (Eds.), eTELEMED 2015. International Academy,
Research and Industry Association (IARIA), pp. 130-132.
(ISBN: 978-1-61208-384-1)

Dyb, K., Granja, C., Bolle, S-R., Hartvigsen, G.
Online Patients in Offline Health Care Systems: Are hospitals
ready for electronic communication with patients?
I: Hettinga, M; Smedberg, Å; Van Gemert-Pijnen, L; Dyb, K;
Ekland, AG (Eds.), eTELEMED 2015. International Academy,
Research and Industry Association (IARIA), pp. 26-30. (ISBN:
978-1-61208-384-1)

Andreassen, H.K; Dyb, K.; Trondsen, M.V.; Warth, L.L.
Study Protocol: Health Talk Norway
I: Granja, C, Budrionis, A (Red.). SHI 2015. Linköping
Electronic Conference Proceedings, No. 115. Linköping,
Sweden: Linköping University Electronic Press, 2015, pp. 63-65.
(ISSN: 1650-3686)

Hettinga, M., Smedberg, Å., Dyb, K., Ekland, A. G. (Eds.)
eTELEMED 2015, The Seventh International Conference on
eHealth, Telemedicine, and Social Medicine
International Academy, Research and Industry Association
(IARIA) (ISBN 978-1-61208-384-1) (Conference Proceedings)

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).

I eTeam-Surgery undersøkes om flytting av deler av kirurgisk planlegging hjem til pasienten ved hjelp av elektronisk kommunikasjon reduserer kanselleringsraten. Gjennom en tett og effektiv dialog med pasienten er hypotesen at kirurgisk planlegging kan skje med høyere kvalitet og økt effektivitet og redusere antallet strykninger av planlagt kirurgi.

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. 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. Pasient-relaterte årsaker til kansellering ofte at pasienten ikke møter opp eller ikke ønsker å gjennomføre operasjonen.

Prosjektet har avdekket at mangelfull planlegging på grunn av mangel på informasjon er en viktig årsak til kanselleringer av elektive inngrep ved UNN. Det er forventet at den pre-operative planleggingen kan bli bedre hvis tilstrekkelig pasientinformasjon blir samlet på et tidligere stadium, før pasienten er innlagt på sykehuset. For å få dette til undersøkes om internett-basert kommunikasjon mellom pasient og sykehus kan bidra til bedre informasjonsflyt og planlegging. Prosjektet har

utviklet et verktøy for slik kommunikasjon, men på grunn av mange andre store IT-prosjekter i Helse Nord har det ikke vært mulig å få dette verktøyet i drift.

I 2015:

- forsøkt å få på plass integrasjon mellom et internettbasert kommunikasjonsverktøy for pasienter og UNNs elektroniske pasientjournal (DIPS).

- analysert data fra UNNs elektroniske operasjonsplanlegging og intervjuet helsearbeidere og pasienter for bedre å forstå hva som bidrar til kanselleringer av elektiv kirurgi.

- videreutviklet internasjonalt forskningssamarbeid.

- publisert flere vitenskapelige artikler.

Konferansepresentasjoner:

- "On the Need for Interdisciplinary Teams in Health IT Design". eTELEMED 2015 - The Seventh International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine; 2015-02-22 - 2015-02-27

- "The Role of Research Institutions in Health IT: Health IT Research Institutions vs. Health IT Companies" I: SHI 2015 - Proceedings of the 13th Scandinavian Conference on Health Informatics, June 15-17, Tromsø, Norway. Linköping University Electronic Press 2015 ISBN 978-91-7685-985-8. p. 85-88

- "On the Development of a Hospital-Patient Web-Based Communication Tool: A Case Study From Norway". Medinfo 2015 - The 15th World Congress on Health and Biomedical Informatics; 2015-08-19 - 2015-08-23

Panels:

- "Visions of the Future - Knowledge and Education 10 Years from Now". The Seventh International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine; 2015-02-22 - 2015-02-27

- "What are the most promising areas for doing research in health informatics?", PRE SHI 2015 & Tromsø E-health Week seminar (12. juni, Tromsø, Norway)

Kurs:

- Kvalitativt metodekurs ved universitet I Oxford; Training DIPeX methodology, University of Oxford, 9-12 mars 2015

Arrangert og deltatt på nettmøter (internasjonale nettverk):

- Workflow description using HL7-CDA - nettmøter med professor J. Chelsom ved City University. møteserie, 6 møter i 2015

Deltagere:

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

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Granja C, Dyb K, Bolle SR, Hartvigsen G
On the Development of a Hospital-Patient Web-Based Communication Tool: A Case Study From Norway.
Stud Health Technol Inform 2015;216():438-42.
PMID: 26262088

7 forskningspublikasjoner i 2015

Chelsom, J., Pande, I., Gaywood, I., Granja, C., Bolle, S-R.
Document-Driven Care Pathways Using HL7 CDA
I: Hettinga, M; Smedberg, Å; Van Gemert-Pijnen, L; Dyb, K; Ekland, AG (Eds.), eTELEMED 2015. International Academy, Research and Industry Association (IARIA), pp. 118-123. (ISBN: 978-1-61208-384-1)

Granja, C., Budrionis, A. (Eds.)
SHI 2015 - Proceedings of the 13th Scandinavian Conference on Health Informatics
Linköping Electronic Conference Proceedings, No. 115.
Linköping, Sweden: Linköping University Electronic Press, 2015. (ISSN: 1650-3686)

Granja, C., Malzahn, D. (Eds.)
eKNOW 2015, The Seventh International Conference on Information, Process, and Knowledge Management
International Academy, Research and Industry Association (IARIA) (ISBN 978-1-61208-386-5) (Conference Proceedings)

Walderhaug, S., Granja, C., Horsch, A., Hartvigsen, G.
Telemedicine Services in Arctic Environments – Challenges for Successful Implementation
I: Granja, C, Budrionis, A (Red.). SHI 2015. Linköping Electronic Conference Proceedings, No. 115. Linköping, Sweden: Linköping University Electronic Press, 2015, pp. 98-101. (ISSN: 1650-3686)

Granja, C., Dyb, K., Bolle, S.R., Hartvigsen, G.
The Role of Research Institutions in Health IT: Health IT Research Institutions vs. Health IT Companies
I: Granja, C, Budrionis, A (Red.). SHI 2015. Linköping Electronic Conference Proceedings, No. 115. Linköping, Sweden: Linköping University Electronic Press, 2015, pp. 85-88. (ISSN: 1650-3686)

Dyb, K., Granja, C., Bolle, S-R., Hartvigsen, G.
On The Need For Interdisciplinary Teams in Health IT Design
Hettinga, M; Smedberg, Å; Van Gemert-Pijnen, L; Dyb, K; Ekland, AG (Eds.), eTELEMED 2015. International Academy, Research and Industry Association (IARIA), pp. 130-132. (ISBN: 978-1-61208-384-1)

Dyb, K., Granja, C., Bolle, S-R., Hartvigsen, G.
Online Patients in Offline Health Care Systems: Are hospitals ready for electronic communication with patients?
I: Hettinga, M; Smedberg, Å; Van Gemert-Pijnen, L; Dyb, K; Ekland, AG (Eds.), eTELEMED 2015. International Academy, Research and Industry Association (IARIA), pp. 26-30. (ISBN: 978-1-61208-384-1)

Kognitive og cerebrale endringer hos pasienter med anorexia nervosa

Prosjektansvarlig: **Per M. Aslaksen** (per.aslaksen@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

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

Dette prosjektet undersøker hvordan hjerneorganiske endringer påvirker kognitive funksjoner hos pasienter med anoreksi. Vi benytter nevropsykologisk metodikk og skanning av hjernen med MR for å undersøke endring i kognitive og cerebrale funksjoner hos pasienter med anoreksi over en periode på 12 måneder.

Anoreksi er en svært alvorlig psykisk lidelse med høy risiko for død og alvorlige somatiske komplikasjoner. Tidligere studier har vist at hjernen kan få strukturelle skader av anoreksi, og at dette blant annet kan medføre reduksjoner i kognitive funksjoner – som oppmerksomhet, planleggingsevne og evner til å endre atferd. Det er imidlertid usikkert hvor raskt disse skadene oppstår, og om skadene og nedsatt kognitiv fungering reverseres dersom sykdommen kureres. I denne studien undersøker vi pasienter i alderen 15-18 år som innlegges ved Regionalt Senter for Spiseforstyrrelser, UNN Tromsø, og ved RASP, OUS-Ullevål. Friske frivillige jenter i samme alder rekrutteres som kontroller for pasientgruppen. Pasientene undersøkes med nevropsykologiske tester og MR-skanning av hjernen ved innleggelse, og 9-11 måneder etter første undersøkelse. Vi forventer at pasientene har reduserte kognitive funksjoner ved innleggelse, og at de har avvikende aktiveringsmønstre i hjernenes nettverk sammenlignet med friske jenter på samme alder. Dersom pasientene etter 9-11 måneder ikke har hatt bedring i form av økt vekt og stabilt næringsinntak, forventer vi at både kognitive dysfunksjoner og avvikende cerebrale funn også er tilstede ved oppfølgingsundersøkelsen. Motsatt, så forventer vi at pasienter som har opplevd bedring vil ha samme funksjonsnivå målt ved nevropsykologiske tester og MR-data for hjernenettverk som de friske kontrollene. Resultater fra prosjektet vil bli presentert på en internasjonal konferanse sommeren 2016, og vi forventer å publisere vitenskapelige artikler fra prosjektet etter sommeren 2016.

Deltagere:

Per M. Aslaksen (Prosjektleder, UIO, uit), Anna Dahl Myrvang (Doktorgradsstipendiat, uit), Jan H Rosenvinge (Prosjektdeltaker, uit), Øyvind Rø (Prosjektdeltaker, UIO, OUS)

Cortical Porosity - Target for Fracture Prevention: The Tromsø Study

Prosjektansvarlig: **Åshild Bjørnerem** (ashild.bjornerem@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Kvinner som har hatt beinbrudd, har en unormal beinstruktur i lårbeinet, viser en del-studie av Tromsøundersøkelsen.

Formålet med studien var å undersøke hvorfor noen kvinner etter overgangsalderen har høy beinomsetning, taper mye beinmasse og brekker bein, mens andre ikke gjør det. Hypotesen var at kvinner med brudd har en unormal beinstruktur, særlig i det ytterste «skallet» av beinet, som ikke oppdages ved vanlig måling av beintetthet. Deltakerne ble rekruttert fra Tromsøundersøkelsen. De fylte ut spørreskjema, avga blodprøver, fikk målt beintetthet og tatt en CT undersøkelse. Disse CT bildene ble sendt til Universitetet i Melbourne i Australia og ble der analysert ved hjelp av en nyutviklet metode.

Resultatene viste at kvinner med beinbrudd, hadde en mer porøs beinstruktur ytterst i «skallet» av lårbeinet sammenlignet med kvinner uten beinbrudd. Dette bekreftet dermed vår hypotese.

Disse resultatene er viktig fordi måling av beinstruktur med CT muligens kan inngå i et framtidig diagnostisk verktøy for å finne de kvinnene som har høy risiko for beinbrudd, slik at de kan få forebyggende behandling for beinskjørhet.

PhD studenten har publisert 3 artikler som inngår i hans avhandling. Sammenskrivningen med tittelen "Cortical porosity as a target for fracture prevention: The Tromsø Study" ble levert høsten 2015, og disputas er planlagt til våren 2016.

I tillegg har PhD student Marit Osima presentert et framlegg med resultater ved en verdenskonferanse i Milano våren 2015, med følgende tittel:

"Combining measurement of cortical porosity at the proximal femur with FRAX improves the sensitivity and maintains high specificity for fracture".

Og Åshild Bjørnerem ble invitert til å presentere resultater fra prosjektet med følgende tema ved Amgen Scientific Event, i København høst 2015:

"Prevention of non-vertebral fractures – The importance of cortical bone".

Dette prosjektet er knyttet til 2 andre prosjektbevilgninger fra Helse Nord: SFP1135-13 og SFP1206-14.

Deltagere:

Åshild Bjørnerem (Prosjektleder, UNN, uit), Rajesh Shigdel (Doktorgradsstipendiat, uit), Ego Seeman (Prosjektdeltaker), Erik Fink Eriksen (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Luai Awad Ahmed (Prosjektdeltaker, uit), Marit Osima (Prosjektdeltaker, uit), Ragnar Martin Joakimsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Roger Zebaze (Prosjektdeltaker)

Ahmed LA, Shigdel R, Joakimsen RM, Eldevik OP, Eriksen EF, Ghasem-Zadeh A, Bala Y, Zebaze R, Seeman E, Bjørnerem Å
Measurement of cortical porosity of the proximal femur improves identification of women with nonvertebral fragility fractures. Osteoporos Int 2015 Aug;26(8):2137-46. Epub 2015 apr 16
PMID: 25876879

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Shigdel R, Osima M, Ahmed LA, Joakimsen RM, Eriksen EF, Zebaze R, Bjørnerem Å

Bone turnover markers are associated with higher cortical porosity, thinner cortices, and larger size of the proximal femur and non-vertebral fractures.

Bone 2015 Dec;81():1-6. Epub 2015 jun 22

PMID: 26112819

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Shigdel R, Osima M, Lukic M, Ahmed LA, Joakimsen RM, Eriksen EF, Bjørnerem Å

Determinants of Transitional Zone Area and Porosity of the Proximal Femur Quantified In Vivo in Postmenopausal Women. J Bone Miner Res 2015 Nov 20. Epub 2015 nov 20

PMID: 26588794

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Cortical Porosity - Target for Fracture Prevention: The Tromsø Study

Prosjektansvarlig: **Åshild Bjørnerem** (ashild.bjornerem@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Kvinner som har hatt beinbrudd, har en unormal beinstruktur i lårbeinet, viser en del-studie av Tromsøundersøkelsen.

Videre har vi studert andre faktorer som er assosiert med både beinstruktur og brudd risiko for å forstå mer av patogenesen og hvorfor noen kvinner brykker bein mens andre ikke gjør det. Dette arbeidet pågår.

Formålet med studien var å undersøke hvorfor noen kvinner etter overgangsalderen har høy beinomsetning, taper mye beinmasse og brykker bein, mens andre ikke gjør det. Hypotesen var at kvinner med brudd har en unormal beinstruktur, særlig i det ytterste «skallet» av beinet, som ikke oppdages ved vanlig måling av beintetthet. Deltakerne ble rekruttert fra Tromsøundersøkelsen. De fylte ut spørreskjema, avga blodprøver, fikk målt beintetthet og tatt en CT undersøkelse. Disse CT bildene ble sendt til Universitetet i Melbourne i Australia og ble der analysert ved hjelp av en nyutviklet metode.

Resultatene viste at kvinner med beinbrudd, hadde en mer porøs beinstruktur ytterst i «skallet» av lårbeinet sammenlignet med kvinner uten beinbrudd. Dette bekreftet dermed vår hypotese.

Disse resultatene er viktig fordi måling av beinstruktur med CT muligens kan inngå i et framtidig diagnostisk verktøy for å finne de kvinnene som har høy risiko for beinbrudd, slik at de kan få forebyggende behandling for beinskjørhet.

PhD studenten Rajesh Shigdel har publisert 3 artikler som inngår i hans avhandling. Sammenskrivningen med tittelen "Cortical porosity as a target for fracture prevention: The Tromsø Study" ble levert høsten 2015, og disputas er planlagt til våren 2016.

Videre har PhD student Marit Osima presentert et framlegg med resultater ved en verdenskongress i Milano våren 2015, med følgende tittel:

"Combining measurement of cortical porosity at the proximal femur with FRAX improves the sensitivity and maintains high specificity for fracture".

Et abstract ble sendt inn til en europeisk kongress våren 2015, med følgende tittel:

"Serum vitamin D, parathyroid hormone and calcium are associated with non-vertebral fracture independent of cortical bone architecture"

Disse arbeidene er under omarbeidelse for snarlig publisering.

Åshild Bjørnerem ble invitert til å presentere resultater fra prosjektet med følgende oppgitte tema ved Amgen Scientific Event i København høst 2015:

"Prevention of non-vertebral fractures – The importance of cortical bone".

Dette prosjektet er knyttet til 2 andre prosjektbevilgninger fra Helse Nord: SFP1090-13 og SFP1206-14.

Deltagere:

Åshild Bjørnerem (Prosjektleder, UNN, uit), Marit Osima (Doktorgradsstipendiat, uit), Rajesh Shigdel (Doktorgradsstipendiat, uit), Ego Seeman (Prosjektdeltaker), Erik Fink Eriksen (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Luai Awad Ahmed (Prosjektdeltaker, uit), Ragnar Martin Joakimsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Roger Zebaze (Prosjektdeltaker)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Ahmed LA, Shigdel R, Joakimsen RM, Eldevik OP, Eriksen EF, Ghasem-Zadeh A, Bala Y, Zebaze R, Seeman E, Bjørnerem Å
Measurement of cortical porosity of the proximal femur improves identification of women with nonvertebral fragility fractures. *Osteoporos Int* 2015 Aug;26(8):2137-46. Epub 2015 apr 16
PMID: 25876879

Shigdel R, Osima M, Ahmed LA, Joakimsen RM, Eriksen EF, Zebaze R, Bjørnerem Å
Bone turnover markers are associated with higher cortical porosity, thinner cortices, and larger size of the proximal femur and non-vertebral fractures. *Bone* 2015 Dec;81():1-6. Epub 2015 jun 22
PMID: 26112819

Shigdel R, Osima M, Lukic M, Ahmed LA, Joakimsen RM, Eriksen EF, Bjørnerem Å
Determinants of Transitional Zone Area and Porosity of the Proximal Femur Quantified In Vivo in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res* 2015 Nov 20. Epub 2015 nov 20
PMID: 26588794

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 behandlingsskjeden og hva dette betyr for kvalitet og kostnader.

Prosjektet bidrar med kunnskap om betingelser for hvordan VK best kan utnyttes for å optimalisere pasientflyt, bedre samhandling, identifisere utfordringer og modellere kostnader og gevinster under ulike scenarier og forutsetninger. Modellene bidrar til å si noe om hvor, under hvilke betingelser og for hvem VK kan fungere (del 1) samt etablere kostnadseffektive behandlingsforløp med basis i samhandlingsreformen (del 2). Prosjektet er nå inne i avslutningsfasen.

Del 1 av prosjektet har til nå publisert to artikler. Den ene artikkelen presenterte teoretiske modeller for samhandling med videokonferanse (VK) og fant at samhandling er en dynamisk prosess som vedlikeholdes gjennom pågående tilførsel av ressurser, inkludert teknologi, støttefunksjoner, menneskelig innsats m.m. Samhandlingsmodeller kan ha karakter både av hierarki, nettverk og andre skiftende modeller. Det avhenger i stor grad av samarbeidets hensikt. Den andre artikkelen omhandler en konkret tjeneste i helse Nord: videokonferanse i ortopediske konsultasjoner. I denne artikkelen gjennomgås samhandlingens skiftende karakter i ulike faser av tjenesten. Sårbarheten knyttet til både foreldet teknologi, motivasjon hos deltakerne, støttefunksjoner i ulike deler av organisasjonene og utviklingsmuligheter omtales som kritisk for å opprettholde tjenesten.

I 2015 har denne delen av prosjektet gjennomført datainnsamling for en tredje artikkel gjennom en systematisk litteratur review. Artikkelen vil omhandle måten videokonferanse som tjeneste spilles ut. Hypotesen er at videokonferanse i økende grad ikke framstår som en særskilt tjeneste, men derimot er integrert med andre former for samhandling og foregår gjennom ulike teknologiske redskap. Å benytte begrepet videokonferanse kan begrense beskrivelsen av de empiriske sosio-tekniske samhandlingsformene som nå er virksomme i helsetjenesten og nye begreper etterspørres. Analysearbeidet er påbegynt og artikkelen vil bli sendt i løpet av neste måned. Det vil avslutte denne delen av prosjektet.

Del 2 av prosjektet har publisert 3 artikler og er avsluttet. Det ble laget en økonomiske modell som har kombinert effektdata fra litteraturen og lokale kostnadsdata for å analysere kostnader og gevinster ved å bruke klinisk

videokonferanse på UNN. Den siste artikkelen beskriver modellen og oppsummerer resultatene. En litteraturgjennomgang viser at videokonferanse er nyttig for omentrent 70% av pasientene. Det ble laget to modeller, en generisk og en spesifikk for urologi. Resultatene fra den generelle modellen viser at en tjeneste med VK studio som håndterer i underkant av 200 pasienter per år er lønnsomt for UNN dersom reisekostnadene overstiger 600 kroner per pasient.

Deltagere:

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

2 forskningspublikasjoner i 2015

Trine S Bergmo
An Economic Model of Remote Specialist Consultations using Videoconferencing
International Journal on Advances in Life Sciences 2015: vol 7 no 1 & 2, 20-29

Anne G Ekeland
Assembling Agency for Viability: Videoconference in Orthopaedic Consultations.
International Academy, Research and Industry Association (IARIA) 2015 ISBN 978-1-61208-384-1.

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).

Radiotherapy outcome depends on the total response from tumor and stromal cells, but stromal effects from radiation remains poorly defined. Our project aims at exploring biological responses of radiation in lung tumor stroma, for ultimately uncovering new targets for pharmacological manipulation towards enhanced radioresponses and patient survival.

BACKGROUND & SIGNIFICANCE:

Cancer-associated fibroblasts (CAFs) are a heterogeneous group of cells found in large numbers inside and around solid tumors. In many cancer types, high abundance of intra-tumoral CAFs is associated with poor prognosis, and their role as important determinants of tumor establishment and progression is widely acknowledged. In the context of radiotherapy (RT), all tumor-associated host cells within the planning target volume will receive the same prescribed radiation dose as malignant cells. Radioresponses by the tumor microenvironment is therefore ultimately affecting the overall therapeutic outcome. Given the fundamental role played by CAFs on general tumor growth regulation, we hypothesize that CAFs may change their phenotype and pro-malignant nature upon irradiation, and that this circumstance could influence the ultimate fate of tumors and patients post-therapy.

AIMS: During the last year, we have been exploring a) whether irradiation alters the pro-malignant influence of CAFs in vivo; b) if diverse dose/fraction regimens exert different CAF-mediated tumor growth regulations; and c) potential mechanism(s) behind the radiation-induced effects, by histopathology analyses of tumors.

METHODOLOGY:

Along with lung tumor cells, Irradiated and non-irradiated CAFs have been implanted into immuno-compromised mice. Tumor growth kinetics have been monitored and tumor biological parameters including vessel density, tumor cell proliferation, collagen deposition and immune cell infiltration have been analyzed on tumor tissue specimens and quantified manually or by software.

RESULTS/CONCLUSIONS:

Our findings indicate that co-administration of CAFs with lung tumor cells increases growth of xenograft tumors, but irradiated CAFs lose this pro-tumorigenic capacity. Histopathology assessments of major tumor biological features do not reveal any clear mechanism behind the observed effects, and CAF-mediated pro-tumorigenic effects apparently occur at early stages of tumor-initiation. To finalize this work, we are currently investigating the extent of tumor infiltration by natural killer (immune) cells as well as CAF-behavior post-transplantation.

SCIENTIFIC Productivity/Dissemination:

During the year 2015, our group has presented scientific results at the following meetings: 1) CELL symposia: Cancer, Inflammation and Immunity, June 14-16, 2015; Sitges, Spain (Poster). 2) International meeting on Cancer-Associated Fibroblasts. Bergen, Norway; October 22-23 2015 (Oral+Poster). Additionally, two original international peer review articles have been published in 2015; a) CAF-mediated immuno-suppressive effects and b) Prognostic impact of CAF-related molecular markers in human tissue specimens. Recent results generated in animals will be presented at MedFys-2016 (Kvitfjell, Feb 8-10)(Oral+poster) and at the international meeting "3rd Symposium on Small Animal Precision Image-Guided RadioTherapy" (Ghent, Belgium, 21-23 March 2016) (Oral).

Deltagere:

Inigo Zubiavrrre Martinez (Forskningsgruppeleder, uit), Maria Tunset Grinde (Postdoktorstipendiat, NTNU), Jørg Vik (Prosjektdeltaker), Laia Gorchs (Prosjektdeltaker, uit)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Gorchs L, Hellevik T, Bruun JA, Camilio KA, Al-Saad S, Stuge TB, Martinez-Zubiaurre I
Cancer-associated fibroblasts from lung tumors maintain their immunosuppressive abilities after high-dose irradiation. *Front Oncol* 2015;5():87. Epub 2015 mai 12
PMID: 26029659

Kilvaer TK, Khanekhenari MR, Hellevik T, Al-Saad S, Paulsen EE, Bremnes RM, Busund LT, Donnem T, Martinez IZ
Cancer Associated Fibroblasts in Stage I-III NSCLC: Prognostic Impact and Their Correlations with Tumor Molecular Markers. *PLoS One* 2015;10(8):e0134965. Epub 2015 aug 7
PMID: 26252379

FRURIPRO - Fødselsrelatert urininkontinens og prolaps

Prosjektansvarlig: **Finn Egil Skjeldestad** (eskjelde@online.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Å være gravid og føde barn medfører forandringer i bekkenbunnen. I svangerskapet og etter fødselen kan dette gi urin- og analinkontinens, genitalt fremfall og problemer ved samleie. Studien omhandler spesielt andre fase av fødselen, aktiv utdrivningstid, riestimulerende medikamenter og forløsningsmetodes mulige innvirkninger på senere helseplager

Prosjektet følger framdriftsplanen for gjennomføring. Data for nær 4400 fødsler er registrert (fødsler ved UNN Tromsø, fødestuene i Nordreisa og Finnsnes for årene 2011, 2012 og 2013). Tilsvarende er spørreskjemaundersøkelsen til de respektive fødende gjennomført. Data er skannet og konsistens analyser foregår p.t. (januar 2016). Fra slutten av januar 2016 starter analysefasen og rapportskriving. Det er utarbeidet en analyseplan for de respektive publikasjoner.

Data for første publikasjonen i prosjektet planlegges formidlet som abstrakt ved nordisk møte i gynekologi og obstetikk i Helsingfors, Finland, medio juni 2016. Artikkelen vil omhandle varighet av andre fødselsfase, hvordan ulike intervensjoner (induksjon, epidural, oxytocin) påvirker denne fasen, og hva posisjon av fosterhodet ved utslettet mormunn, betyr for varigheten. Andre fødselsfase består av en passiv og en aktiv fase. Den passive delen defineres som tid fra mormunnen er utslettet, til hodet når bekkenbunnen og aktiv trykking starter. Den aktive fasen er trykkesiden. Vår hypotese er at det er lang aktiv fase som er av mest betydning for bekkenbunnsforandringer som kan relateres til vedvarende plager senere i livet, som for eksempel urininkontinens. Det er spesielt de detaljerte data fra fødselens andre fase i dette prosjektet som kan gi ny kunnskap om fødselsforløp og varige bekkenbunnsforandringer.

Lege-i-spesialisering, Elisabeth Ludvigsen, følger progresjon for planlagte kurs for dobbeltkompetanseløp doktorgradsstipend.

Deltagere:

Elisabeth Ludvigsen (Doktorgradsstipendiat, ut)

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).

Prosjektet ble godkjent av REK 2012 med Universitetssykehuset Nord-Norge, Rus og spesialpsykiatrisk klinikk, som forskningsansvarlig institusjon. Den Helse Nord finansierte PhD studenten (K-A Kristiansen) startet i prosjektet i 2013. Grunnet betydelig svikt i rekrutteringen av pasienter ble prosjektet etter halvannet års drift besluttet nedlagt (nov 2014). Sluttmelding om dette ble sendt Helse Nord, som aksepterte sluttmeldingen og trakk tilbake finansieringen av prosjektet (februar 2015). Prosjektet er også meldt avsluttet til REK. Det foreligger således ingen resultater av prosjektet.

Ingen.

Deltagere:

Oddgeir Friborg (Prosjektleder, uit, UNN), Kari-Ann Kristiansen (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit)

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), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

We have demonstrated that up-regulation of the anti-apoptotic survival protein Trap 1 is promoting progression of lupus nephritis by suppressing the pro-apoptotic endonuclease DNaseI. Trap 1 has also been shown to upregulate survival genes in cancer cells. In this project we will determine regulation pathways of Trap 1/DNaseI.

Dhivya Thiyagarajan, PhD, started as post doc May 1 2014, and left for maternal leave February 13, 2015. During this time, she finished her baseline studies on basic regulatory aspects of DNaseI gene expression, and developed the methods and analytical strategies for studies of DNaseI and Trap 1 expression in prostate cancer cells. These methods were validated in tubular cells, the cells best investigated in our laboratory. She did the following observations: Proinflammatory TNFalpha upregulates DNaseI expression and another proinflammatory cytokine, the IL-1beta. We demonstrated that IL-1beta is responsible for nuclear translocation of DNaseI in an endonuclease inactive form. These data are now published. Detailed analyses demonstrated that this form of DNaseI bound to the promoter region of the Fas Receptor, which induced upregulation of Fas Receptor protein. This process make the cells susceptible for apoptosis (manuscript ready for submission). In this situation, Trap 1 is down-regulated. In parallel, we investigated the expression profiles of DNaseI and Trap 1 in prostate cancer biopsies in collaboration with Sarah Minner in Hamburg (Eppendorf Hospital) and Ian Mills at the Norwegian Center for Molecular Mesicin (NCMM, University of Oslo). The data are very promising as we consistently observed that DNaseI and Trap 1 demonstrated inverse expression profiles, and that high Trap 1 conferred to low DNaseI, and vice versa. Furthermore, high Trap 1 correlated with poor prognosis of cancer prostate, while high DNaseI correlated with a more favorable prognosis. In prostate cancer cells, we are transferring the protocols used for baseline studies in tubular cells, to determine how we can upregulate DNaseI and consequently downregulate Trap 1 and thereby improve the prognosis and therapy sensitivity of prostate cancer. This is the status of the project after 10 months studies when Dhivya Thiyagarajan left for maternal leave. So far, the project is quite succesful, with new, potentially important result, particularly concerning up-regulated DNaseI as a transcription factor for the apoptosis-associated Fas Receptor. The project follows, and will follow, the plans described in the project application.

Deltagere:

Ole Petter Rekvig (Prosjektleder, uit, UNN), Dhivya Thiyagarajan (Postdoktorstipendiat, uit), Ian Geoffrey Mills (Prosjektdeltaker, UIO, OUS), Natalya Seredkina (Prosjektdeltaker, uit), Sarah Minner (Prosjektdeltaker), Thomas Winkler (Prosjektdeltaker)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Thiyagarajan D, Rekvig OP, Seredkina N
TNFa Amplifies DNaseI Expression in Renal Tubular Cells while IL-1 β Promotes Nuclear DNaseI Translocation in an Endonuclease-Inactive Form.
PLoS One 2015;10(6):e0129485. Epub 2015 jun 11
PMID: 26065428

Pedersen HL, Horvei KD, Thiyagarajan D, Seredkina N, Rekvig OP
Murine and Human Lupus Nephritis: Pathogenic Mechanisms and Theoretical Strategies for Therapy.
Semin Nephrol 2015 Sep;35(5):427-38.
PMID: 26573545

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.

Ved å beskrive og sammenligne forløpsdata fra ulike pasientkohorter i to skandinaviske land vil studien bidra til evaluering av dagens tilbud og gjennom sammenligninger og analyser tilføre en kunnskapsbase til nytte for utformingen av fremtidige rehabiliteringstjenester. En populasjonsbasert prospektiv studie med systematisk registrering av rehabiliteringstilbud og helserelatert 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.

Kandidaten skal i studien beskrive og sammenligne helserelatert 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)”. Ettersom begrepet livskvalitet er komplekst og sammensatt, har denne studien videre til hensikt å beskrive aspekter ved fenomenet livskvalitet etter ett år, slik det erfares hos personer med hjerneslag i Norge og Danmark. 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 helserelaterte 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 helserelatert 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?

Progresjon:

Inklusjon av pasienter ble avsluttet 1. januar 2016. Inklusjonstiden har vart lenger enn antatt av flere årsaker, men først og fremst fordi en god del av pasientene innlagt ved UNN Tromsø ikke har bosted i studieregionen. Svarprosenten er imidlertid relativt høy.

Stipendiaten har i løpet av perioden tatt PhD-kurs som tilsvarer 18 stp. Første artikkel er påbegynt og vil ferdigstilles i løpet av våren 2016.

Deltagere:

Cathrine Arntzen (Prosjektleder, UNN, UIO, uit), Synne Garder Pedersen (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Audny Anke (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 Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Prosjektet skal på ulike måter studere legemiddelbruk hos eldre i sykehus, sykehjem og hjemme. Det vil være fokus på ulikheter mellom gruppene, utfall som sykehusinnleggelses og rapporterte bivirkninger hos eldre.

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. Data fra de ulike kildene er mottatt, databasen er laget, og de første analysene er utført og første artikkel er under skriving.

2. Hvem er pasientene på geriatrike 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 geriatrik avdeling. Hva skiller eldre pasienter på geriatrike avdelinger i Norge fra eldre innlagt på sykehuset generelt og er det noen forskjell mellom de ulike universitetssykehusene i Norge? Vi har Godkjenning fra REK og har vært via NSD, konsesjonssøknad er nå hos Datatilsynet Her regner vi med at vi vil få data i første halvdel av 2016.

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 samles nå inn av to masterstudenter i farmasi, og data skal være tilgjengelig for analysering første halvdel i 2016.

Resultater per dags dato:

Delprosjekt 1 har blitt presentert som poster ved International Conference of Pharmacoepidemiology (ICPE) i Boston i August 2015

Deltagere:

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

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 Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

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 opparbeidet oss en god del kunnskap om T-celleresponsene som antas være en del av immunresponen, gjennom isolering og karakterisering av 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.

I løpet av 2015 har vi utarbeidet en strategi for den antigen-spesifikke stimuleringen av T celle klonene,. Det er utført en rekke initielle eksperimenter for å bestemme tidsintervaller og justering av stimuli for T celler og kontroller. Kandidaten har tatt phd kurs i kvalitative og kvantitative forskningsmetoder (UiT), hun har også fått god trening i avansert flow cytometri og dertil egnet software for analyse av data.

Deltagere:

Ingvild Jenssen Lægreid (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Anne Husebekk (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Bjørn Ragnar Skogen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Egil Støre Blix (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Ida Løken Killie (Prosjektdeltaker, uit), Tor Brynjar Stuge (Prosjektdeltaker, uit)

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).

Store deler av den kirurgiske opplæringen foregår som læring i arbeidspraksis. Kirurger under utdanning trenes stegvis på prosedyrer, under veiledning av en spesialist. Tradisjonelt evalueres kandidat ved å score gjennomføringen av teknisk prosedyre. De sosiale aspektene slik som samarbeid mellom mentor og kandidat, er ikke med i denne evalueringen.

Dette studiet skal utforske organiseringen av dagens kirurgutdanning, betydningen av samarbeid i kirurgisk utdanning, hvordan kunnskap deles og konstrueres for å trene og fullføre kirurgiske prosedyrer lokalt, og hvordan bruk av videokonferanse (VK) kan gi tilgang på nasjonal og internasjonal kunnskap under utdanning. I de tilfellene der VK benyttes skal vi utforske betydningen av digitale verktøy i den kirurgiske utdanningen. Prosjektperiode: mars 2015- mars 2018.

Studiet er eksplorerende og todelt. Den første delen ser på VK som samarbeidsverktøy i utdanningen av kirurger. I 2015 startet datainnsamlingen, med både videoobservasjoner av interaksjon mellom kirurger og med intervjuer. Denne prosessen vil også pågå i 2016/2017. Oppstartsfasen av studiet har fokusert på første del av problemstillingen, å utforske organiseringen av dagens kirurgutdanning, og en forståelse for kirurgien som profesjon. Dette er nyttig kunnskap for videre analyser av samarbeid mellom veileder og kandidat, og for forståelsen av dagens utdanningspraksis.

VK for kunnskapsdeling har blitt inkludert i en prosedyre, i en serie på 8 caser, og disse utgjør oppstarten på observasjonsstudiet av interaksjon i kirurgisk utdanning. I 2015 ble det publisert to vitenskapelig arbeid. Disse fokuserer på utfordringer knyttet til datainnsamling under kirurgisk opplæring og hvordan man kan i møtekomme disse utfordringene. Gjennom erfaringer fra operasjonsalen har man kommet frem til et design som vil være utgangspunktet for video observasjonene av et dynamisk kirurgisk team.

Den andre delen av studiet skal se på sosiale aspekter ved bruk av telemedisin/ digitale verktøy i en større sammenheng. Her vil vi belyse forskningsfeltet ved å knytte 1) empiriske funn fra mindre studier av interaksjon (her i kirurgisk utdanning) med 2) forståelse av sosiale forhold som påvirker interaksjon og sosiale strukturer, i forbindelse med digitaliseringen av helsetjenesten. En kvalitativ syntese av empiriske studier av digital mediert interaksjon er under ferdigstilling. Denne syntesen skal benyttes for å få en helhetlig forståelse av sosiale aspekter ved bruk av teknologi for interaksjon i helsetjenesten.

Deltagere:

Line Lundvoll Warth (Prosjektleder, UNN), Hege K. Andreassen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Hitendra R.H. Patel (Prosjektdeltaker, uit), Moredehi Etai Bogen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Rolv-Ole Lindsetmo (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

2 forskningspublikasjoner i 2015

Warth, Line Lundvoll; Patel, Hitendra R.H.; Bogen, Etai; Gjessing, Petter Fosse; Augestad, Knut Magne; Ponsky, Todd A.; Lindsetmo, Rolv-Ole.

Video-recorded Observations of Surgical Telementoring: Approaching collaboration...

International Journal On Advances in Life Sciences 2015 ;Volum 7.(3&4) s. 87-94.

Warth, Line Lundvoll; Bogen, Etai; Lindsetmo, Rolv-Ole; Patel, Hitendra R.H.; Augestad, Knut Magne

Collaboration in Surgical Training: A Qualitative Study of Mentoring Laparoscopic Surgeons ...

eTELEMED 2015, The Seventh International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine. International Academy, Research and Industry Association (IARIA) 2015; s. 6-9.

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 dette prosjektet tar vi utgangspunkt i EMR data som er produsert ved en kirurgisk avdeling ıla en 10 års periode. Dataene har både en strukturert og en mer ustrukturert form (fritekst). Vha tradisjonelle statistiske metoder kombinert med mønster gjenkjenningmetoder (machine learning) ønsker vi å kvalitetssikre kirurgisk virksomhet.

Mesteparten av arbeidsinnsatsen i 2015 har blitt brukt til å utvikle en database vha uttrekk fra EMR data. Målsettingen med databasen er å identifisere pasienter som vi kan følge 100% mtp sykehusinnleggelser over en lengre periode. Vi har identifisert en kohorte på ca 6000 pasienter som vi kan følge opp 10 år etter det kirurgiske inngrepet. Statistiker Kristian Hindberg har vært sentral i datauttrekket og databearbeidelse, da dataene ble overført i et ustrukturert format. Data består av fritekst, ICD 10/NCPC/NCMP koder/demografiske data/innleggeleses data/ blodprøver med mere. Disse dataene har nå blitt strukturert og klargjort for videre statistiske analyser (ved Liavåg). Vi har kategorisert alle komplikasjoner (reoperasjoner, overflytting til intensiv, respiratorbehandling, blødning med mere) under primærinnleggelse og reinnleggelser.

Vi har en mer eller mindre komplett oversikt over alle sykehusinnleggelser i denne perioden og hva som skjedde under hver sykehusinnleggelse. Målsettingen er å fokusere på årsaker til reinnleggelser og lage et klassifiseringssystem for reinnleggelser. Vi ønsker også å lage en oversikt over resurrsforbruk ved reinleggelser og identifisere fokusområder for å redusere reinnleggelser. Sekundært ønsker vi å identifisere de viktigste komplikasjoner (kort og langtids) etter gastrointestinal kirurgi, og identifisere eventuelle insattsområder for å redusere komplkasjoner. Olav Liavåg er ansatt i prosjektet i 50% stilling. Liavåg arbeider nå med å lage en komplett oversikt over kirurgiske komplikasjoners epidemiologi i en gastrokirurgisk "normalpopulasjon", såvidt vi vet er dette ikke gjort tidligere.

Deltagere:

Knut Magne Augestad (Prosjektleder, uit, UNN), Olav Magnus Ivar Liavåg (Doktorgradsstipendiat, uit), Rolv-Ole Lindsetmo (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Stein Olav Skrøvseth (Prosjektdeltaker, NTNU, UNN, uit)

4 forskningspublikasjoner i 2015

Jenssen K, Augestad KM, Lindsetmo RO, Skrøvseth SO
From unstructured EHR text to data-driven clinical decision support.

International Journal of Integrated Care 2015 ;Volum 15.2015

Skrøvseth, Stein Olav; Augestad, Knut Magne; Ebadollahi, Shahram.

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

Journal of Biomedical Informatics 2015 ;Volum 53. s. 270-276

Soguero-Ruiz, Cristina; Wang, Fei; Jenssen, Robert; Augestad, Knut Magne; Álvarez, JL; Jiménez, Inmaculada Mora; Lindsetmo, Rolv-Ole; Skrøvseth, Stein Olav.

Data-driven Temporal Prediction of Surgical Site Infection
AMIA Annual Symposium Proceedings 2015

Knut Magne Augestad; Stein Olav Skrøvseth, MSc, PhD; Arthur Revhaug; Mortensen Kim; Kristian Hindberg, PhD; Fred Godtliebsen, PhD; Benjamin P. Crawshaw, MD; Rolv-Ole Lindsetmo; Conor P. Delaney, MBCh PhD FACS

Long-term Readmissions and Complications in Open and Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery. A Propensity Score Matched Analysis

Journal of American College of Surgeons, October 2014Volume 219, Issue 4, Supplement, Page e146

DIASHOCK

Prosjektansvarlig: **Ole-Jakob How** (ole-jakob.how@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Omecamtiv er et nytt legemiddel for pasienter med systolisk hjertesvikt. På hjertekongressen, AHA 2015, presenterte amerikanske forskere positive resultater i behandlingen av hjertesvikt. Vi har imidlertid utført et studie som indikerer at legemiddelet kan ha en uheldig effekt på hjertets evne til å slappe av.

Omecamtiv mecarbil virker gjennom å aktivere proteinet myosin ATPase, som er direkte involvert i sammentrekningen av muskelfibre. Dette fører til at sammentrekningfasen varer lenger og at hjertet kan pumpe mer blod ut i kroppen ved hvert hjerteslag. I motsetning til andre medikamenter som styrker pumpekraften til hjertet påvirker med andre ord ikke omecamtiv mecarbil kalsiumhåndteringen i hjertemuskelcellene. Dette har vært ankepunktet mot disse medikamentene, ettersom økt kalsiumhåndtering øker arbeidsbelastningen til hjertet. Vårt studie viser likevel at også omecamtiv mecarbil øker oksygenforbruket til hjertemuskelcellene i to ulike dyremodeller.

Sju friske griser og sju griser påført hjertesvikt ble inkludert i de første eksperimentene. I begge grisegruppene førte omecamtiv mecarbil til forlenget sammentrekningfase og at en høyere andel av blodet i venstre hjertekammer ble pumpet ut i kroppen. Likevel pumpet ikke hjertet ut mer blod for hvert hjerteslag, ettersom hjertets hvilefase ble forkortet og mindre blod fløt inn i hjertet mellom slagene. I forsøk med levende musehjerter som var hentet ut fra friske mus og tilført omecamtiv mecarbil var også sammentrekningfasen forlenget uten at blodmengden som ble pumpet ut av hjertet økte.

Videre viste eksperimentene på både grisene og musehjerter at hjertets oksygenforbruk økte som følge av omecamtiv mecarbil, og at den forbedrede pumpefunksjonen ikke veiet opp for denne økningen. Hjertet arbeidet med andre ord mindre effektivt enn når dyrene ikke fikk medisinen. Vi testet grisehjerter under flere arbeidsbelastninger, og resultatene fra alle testene viste det samme.

Det var en trend til at omecamtiv mecarbil økte forbrenningen av sukker og reduserte forbrenningen av frie fettsyrer i hjertemuskulaturen, men tendensen var marginal og kan ikke forklare hvorfor oksygenforbruket økte som følge av legemiddelet. I ytterligere forsøk på musehjerter kunne imidlertid vi avdekke noen av mekanismene bak den reduserte effektiviteten. Det viste seg at det var hvileenergiomsætningen som var økt, og at hele denne økningen ble borte da de tilførte et stoff som hindret virkningen av myosin ATPase. Funnene indikerer dermed at hyperaktiv myosin ATPase-aktivitet forårsaker økt arbeidsbelastning på hjertet i avslapningsfasen gjennom å aktivere hjertemuskelcellene kontinuerlig, og at den markedsførte effekten av omecamtiv mecarbil altså

ikke er gunstig for å gjøre hjertet mer effektivt hos pasienter med hjertesvikt.

NB! De amerikanske forskerne bak COSMIC-HF-studien mener vårt studie lider under enkelte mangler, blant annet at ikke griser som fikk juksemedisin ble inkludert som kontrollgruppe, og at medikamentdosene var minst tre ganger høyere enn de som er studert i andre dyremodeller og på mennesker. Vi svarte på brevet med å påpeke at stabiliteten av grisemodellen er verifisert i placebo-kontrollerte forsøk tidligere, og at medisindosen vi anvendte førte til en tilsvarende forlengelse av sammentrekningfasen som i studiene til de amerikanske forskerne. Korrespondansen mellom forskergruppene er inkludert i referanselista under.

Deltagere:

Ole-Jakob How (Prosjektleder, UIO, uit), Anders Benjamin Kildal (Prosjektdeltaker, uit), Jens Petter Bakkehaug (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Truls Myrmed (Prosjektdeltaker, UNN, UIO, uit)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Anders Benjamin Kildal
Acute heart failure – Exploring pathophysiology, monitoring tools and drug treatment in experimental animal models
Disputert: Oktober 2015
Hovedveileder: Ole-Jakob How

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Bakkehaug JP, Kildal AB, Engstad ET, Boardman N, Næsheim T, Rønning L, Aasum E, Larsen TS, Myrmed T, How OJ
Response to Letter Regarding Article, "Myosin Activator Omecamtiv Mecarbil Increases Myocardial Oxygen Consumption and Impairs Cardiac Efficiency Mediated by Resting Myosin ATPase Activity".
Circ Heart Fail 2015 Nov;8(6):1142.
PMID: 26738203

Bakkehaug JP, Kildal AB, Engstad ET, Boardman N, Næsheim T, Rønning L, Aasum E, Larsen TS, Myrmed T, How OJ
Myosin Activator Omecamtiv Mecarbil Increases Myocardial Oxygen Consumption and Impairs Cardiac Efficiency Mediated by Resting Myosin ATPase Activity.
Circ Heart Fail 2015 Jul;8(4):766-75. Epub 2015 mai 29
PMID: 26025342

Kildal AB, Stenberg TA, Sanden E, Myrmed T, How OJ
Prolonged observation time reveals temporal fluctuations in the sublingual microcirculation in pigs given arginine vasopressin.
J Appl Physiol (1985) 2015 Apr 15;118(8):965-70. Epub 2015 feb 12
PMID: 25678699

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).

Preoperativ risikovurdering er viktig i valg av metode for operativ behandling av aortastenose. Nye behandlingsmetoder for pasienter som ikke er kandidat for åpen kirurgi innebærer behov for ny kunnskap om hvilke faktorer som potensielt utgjør en økt risiko hos denne gruppen. Ekkokardiografi kan bidra i den preoperative vurderingen.

Per i dag er det hovedsakelig to operative modaliteter for behandling av aortastenose. Det kan gjøres enten ved åpen kirurgi (SAVR) eller via et kateter i lysken/eller et lite snitt i brystveggen (TAVI). Sistnevnte er en relativt ny prosedyre (første gjort i 2002) og tilbys til pasienter med høy risiko ved åpen kirurgi. Metoden som velges er basert på en total preoperativ risikovurdering. Dette inkluderer ultralyd av hjerte (ekkokardiografi) i tillegg til en klinisk vurdering basert på pasientens tidligere sykehistorie og preoperative tilstand. Det eksisterer fortsatt stor usikkerhet om hva som utgjør risiko for pasientpopulasjonen vurdert for TAVI. I løpet av året har man gjennomgått pasientenes (Tromsø populasjonen) preoperative og postoperative ekko-bilder og gjort strain-analyser som er en relativt ny metode for å vurdere hjertets kontraksjon. Dette er en analyse som gjøres i forbindelse med studien som et tillegg til standard ekkokardiografiske mål. Man har også gått igjennom pasientenes journaler og hentet ut kliniske parametre som brukes til å beregne intra-og postoperativ risiko basert på flere ulike risikoalgoritmer. Både strain-analyser og kliniske data er lagt inn i tilpassede databaser for videre analyse og statistiske tester planlagt vinter/vår -16. Prosjektet er et samarbeid mellom UNN Tromsø og OUS. Grunnet vanskeligheter med tilgang til journalopplysninger i fra pasientene behandlet ved OUS har innhentingen av disse opplysningene blitt utsatt til feb/mars -16. Man vil om ikke lenge ha alle dataene på plass slik at man kan gjøre statistiske analyser å se om ekkokardiografi med strainmålinger kan bidra til en bedre preoperativ vurdering med tanke på risiko og fremtidig funksjonsforbedring ved de ulike behandlingsmetodene. PhD-kandidaten har tatt og bestått alle obligatoriske doktorgradskurs ved UiT i tillegg til 6 valgfrie studiepoeng.

Deltagere:

Didrik Kjørås (Doktorgradsstipendiat, uit), Assami Røsner (Postdoktorstipendiat, uit), Henrik Schirmer (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Rolf Busund (Prosjektdeltaker, uit), Svend Aakhus (Prosjektdeltaker, NTNU, OUS)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Røsner A, Barbosa D, Aarsæther E, Kjørås D, Schirmer H, D'hooge J

The influence of frame rate on two-dimensional speckle-tracking strain measurements: a study on silico-simulated models and images recorded in patients.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015 Oct;16(10):1137-47. Epub 2015 mar 9

PMID: 25762560

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Data Driven Decision Support for Clinical Information Systems

Prosjektansvarlig: **Stein Olav Skrovseth** (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 muliggjøre beslutningsstøtte basert på komplekse og ustrukturerte data.

I helsetjenesten 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.

De store mengdene data som inneholdes i elektroniske pasientjournaler og andre deler av helsetjenesten har et stort potensiale for gjenbruk for å forbedre behandling og gjøre sammenlignende analyser. Imidlertid gjør kompleksiteten i dataene med tanke på blant annet feilkilder, ulike datakilder og ujevne samplingsrater analysene krevende, og avanserte statistiske metoder må tas i bruk. Særlig mønstergjenkjenningsteknikker er aktuelt for denne typen problemstillinger, og vi arbeider derfor tett med Institutt for Fysikk, UiT med dette formålet. 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.

Prosjektet har hatt noe mindre aktivitet enn forventet i 2015 på grunn av omstilling ved Nasjonalt Senter for Samhandling og Telemedisin, der prosjektleder har fungert i en lederrolle siden mai 2015. Prosjektet har imidlertid understøttet postdoktorstipendiaten i tilhørende prosjekt HST1187-14, som har hatt framdrift i henhold til planen.

Deltagere:

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

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Skrovseth SO, Augestad KM, Ebadollahi S
Data-driven approach for assessing utility of medical tests using electronic medical records.
J Biomed Inform 2015 Feb;53():270-6. Epub 2014 des 4
PMID: 25481626

4 forskningspublikasjoner i 2015

Soguero-Ruiz C, Hindberg K, Mora-Jiménez I, Godtliebsen F, Rojo-Álvarez JL, Mortensen K, Revhaug A, Lindsetmo R-O, Skrovseth SO, Augestad KM, Jenssen R
Prediction of Surgical Complications Using Heterogenous Clinical Data and Kernel Methods
NIPS Workshop on Machine Learning in Healthcare, 2015

Jensen K, Augestad KM, Lindsetmo RO, Skrovseth SO
From unstructured EHR text to data-driven clinical decision support
International Journal of Integrated Care, 2015

Soguero-Ruiz C, Wang F, Jenssen R, Augestad KM, Rojo-Álvarez JL, Mora-Jiménez I, Lindsetmo RO, Skrovseth SO
Data-driven Temporal Prediction of Surgical Site Infection
American Medical Informatics Association Annual Symposium, 2015

Mikalsen KØ, Hindberg K, Godtliebsen F, Gran M, Revhaug A, Lindsetmo RO, Skrovseth SO, Jensen K, Soguero-Ruiz C, Jenssen R
Predicting Postoperative Delirium Using Anchors
NIPS Workshop on Machine Learning in Healthcare, 2015

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).

Hidrosadenitt kjennetegnes av residiverende ømme byller (verkebyller), som fører til smertefull og skjemmende arrdannelse, pusssekresjon og fistler i huden. Sykdomsprosessen settes i gang ved at utførselsganger i huden tilstoppes og man får en betennelse i kjertellev. Mye er ukjent om hvordan betennelsesreaksjonen blir så kraftig og langvarig.

I dette forskningsprosjektet studerer vi både hva som skjer i betennelsesprosessen, genetiske faktorer, sårtilheling og alternative behandlingsmåter ved hidrosadenitt.

Ved å studere hvordan innhold fra kjertler setter i gang betennelsesprosesser i fullblod, forsøker vi å finne mer ut om betennelsesreaksjoner som igangsettes når innhold fra tilstoppede hudkjertler støter materiale ut i vevet, istedenfor ut fra huden. Når betennelsesprosesser blir bedre kjent, kan man kanskje også tilpasse behandlingen bedre.

I enkelte familier hvor der er opphopning av hidrosadenittfeller er der mistanke om mutasjoner i gener som påvirker strukturen til avstøtningsprodukter i kjertler, og dermed kan føre til en lettere tilstopping. Vi gjør også genetiske analyser av familier med opphopning og samtidig uttalt hidrosadenittsykdom. Vi har påvist nye mutasjoner i genmateriale og samtidig strukturfeil i proteiner som følge av mutasjoner.

Pasienter fra hele landet med uttalt hidrosadenittsykdom har vi i flere år operert med CO₂-laser ved seksjon for hudsykdommer ved UNN. Det fjernes betent og aktivt vev, og man etterlater til dels store sårflater som skal gro igjen av seg selv. Vanlig sårbehandlingsopplegg har vært å bruke absorberende bandasjer på sårene. Vi kjører nå en studie hvor vi sammenlikner konservativ postoperativ sårbehandling med såkalt vac-behandling, hvor det anlegges et negativt trykk over sårområder med et lufttett bandagesystem tilkoblet en liten pumpe som man kan ha i lomma. Vi vil se på om sårtilheling kan gå hurtigere og gi mindre ubehag for pasienten med denne nye behandlingsmetoden.

Operasjon av områder med hidrosadenitt er som regel effektivt, men det er gjerne store felt som skal gro etterpå. Dette kan være brysomt for pasienten, både med tanke på væsking, bandageskifter og arrproblematikk når såret har lukket seg. Derfor vil vi forsøke å behandle enkelte pasienter som har mange væskende gangsystem i huden på en annen måte. Istedenfor å åpne opp ganger og fjerne vev, vil vi sette inn fettvev fra pasientens egen buk. Denne behandlingsmåten har vist seg effektiv i behandling av fistler mellom hud og andre organer. Forhåpningen vår er at dette er en effektiv behandlingsmåte som kan redusere behovet for større kirurgiske inngrep hos mange pasienter.

Deltagere:

Øystein Grimstad (Prosjektleder), Gisli Ingvarsson (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Silje Fismen (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

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

Prosjektansvarlig: **Rune Pedersen** (rune.pedersen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

Basert på regionalt og nasjonalt arbeid i forbindelse med implementeringen av DIPS Arena, samt utviklingen av et nasjonalt bibliotek for arketyper.

Utviklingsprosjektet for DIPS Arena er fremdeles pågående og Helse Nord har en sentral rolle gjennom FIKS prosjektet. I tillegg har UNN HF en rolle som regional klinisk forvalter gjennom NST og seksjon for ehelse og IKT forvaltning. Prosjektet følger utviklingsprosjekter samt pilotering og implementering gjennom en aktiv medvirkende rolle hos prosjektleder samt gjennom stipendiater i NST som har tilknytning til prosjektet.

Prosjektleder er fremdeles leder for arbeidet med å opprette en regional ressursgruppe for arketyper. Dette arbeidet har pågått siden før prosjektperioden, og har fulgt de nasjonale prosessene samt KOORDINERT disse mot regionale initiativer. Prosjektleder sitter også i diverse nasjonal fora som følger disse prosessene.

Til sammen gjør dette grunnlaget for den vitenskapelige produksjon. Deltagelse og oppbygging av ressursgrupper, samt intervjuer og observasjoner i forbindelse med møter og work-shops.

Prosjektleder deltar månedlig i til sammen 3 nasjonale grupperinger hvor relevante problemstillinger diskuteres. I tillegg har prosjektleder gjennom denne deltagelsen fått ytterligere relevant kunnskap gjennom deltagelse i prosjekter som er initiert av Direktoratet for EHelse. Til sammen utgjør dette en stor del av bakgrunnskunnskapen som i neste omgang fører til innsamling av mere konkrete data, da ved intervjuer og observasjoner underbygget av disse erfaringene samt dokumentasjon. Denne utviklingen er stigende og gir tilgang på store datamengder, noe som i neste omgang vil føre til behov for flere ressurser inn i prosjektet. Dette kan for eksempel være søknad til HST om en stipendiatstilling i 2016.

Prosjektleder planlegger i tillegg et utenlandsopphold hos et relevant vitenskapelig miljø i løpet av 2017.

Deltagere:

Rune Pedersen (Prosjektleder, ut)

6 forskningspublikasjoner i 2015

Pedersen, R, Wynn, R, Ellingsen, G
Electronic Patient Records: The Importance of Semantic Interoperability
MIE 2015, IOS Press

Pedersen, R, Ellingsen, G
Semantic Interoperable Electronic Patient Records: The Unfolding of Consensus based Archetypes.
Article in Studies in health technology and informatics 210:170-4 • January 2015

Pedersen, R, Ullriksen, G, Ellingsen, G
Contextualization of Archetypes: Clinical Template Governance
CSHI 2015, Curitiba, Brasil, IOS Press

Pedersen, R, Ellingsen, G
Interoperable archetypes with a three folded terminology Governance
Medinfo 2015, Sao Paulo, Brasil.

Ullriksen, GH, Pedersen, R, Ellingsen, G
Organizing a Regional Governance of an ICT Portfolio
Stud Health Technol Inform. 2015; 218:166-71.

Ullriksen, GH, Pedersen, R, Ellingsen, G
Establishing ICT Governance for Regional Information Infrastructures in Healthcare
HICCS 2015

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).

Påvisning av maternelle alloantistoff mot HLA klasse I i forbindelse med graviditet anses som normalt, men en mulig sammenheng mellom slike antistoffer og blodplatemangel hos den nyfødte er rapportert. Målet med dette prosjektet er å redegjøre for eventuelle kliniske konsekvenser av maternelle anti-HLA klasse I hos foster/ nyfødt.

Omtrent en tredjedel av kvinner som har vært gravide tidligere har HLA klasse I antistoff i blodet. Vanligvis gir slike antistoffer ikke opphav til sykdom hos foster eller nyfødt. Det finnes imidlertid lite litteratur om eventuelle kliniske komplikasjoner av HLA klasse I antistoffer i forbindelse med graviditet. En mulig assosiasjon mellom HLA klasse I antistoff hos mor og habituell abort er beskrevet. Nylig ble det også vist en sammenheng mellom anti-HLA klasse I antistoff hos mor og risiko for spontan prematur fødsel. Det er beskrevet flere tilfeller av alvorlig blodplatemangel hos ellers friske nyfødte der eneste funn er anti-HLA klasse I antistoffer hos mor. Det har derfor i årevis vært spekulert i om disse antistoffene kan være årsak til trombocytopeni hos den nyfødte. Mindre studier hittil har imidlertid ikke kunnet avklare hvorvidt det foreligger en slik sammenheng. Det er kjent at inkompatibilitet for HLA klasse I mellom donor og pasient kan føre til destruksjon av blodplater ved blodplatedtransfusjon. IgG antistoffer hos mor kan gå over placenta til foster via neonatal Fc receptor i trofoblastceller i placenta, og anti-HLA klasse I antistoffer vil dermed komme over i føtal sirkulasjon. Fosteret har HLA klasse I på alle kjerneholdige celler og blodplater. Det er derfor mulig at HLA klasse I antistoffer hos mor kan forårsake føtal/neonatal trombocytopeni. Vi har tidligere påvist en lineær assosiasjon mellom det klassiske blodplate antistoffet anti-HPA-1a hos mor og fødselsvekt hos gutter. Hovedhypotesen i prosjektet er at inkompatibilitet mellom mor og foster i HLA klasse I antigen kan føre til at mor danner anti-HLA klasse I antistoffer i svangerskapet som kan passere placenta og føre til både blodplatemangel så vel som redusert fødselsvekt.

Det første prosjektet er avsluttet og der fant vi at kraftig forekomst av anti-HLA klasse I antistoff hos mor i svangerskap var assosiert med redusert fødselsvekt når barnet samtidig hadde blodplatemangel ved fødsel, men at de samme antistoffene ikke påvirket fødselsvekt når blodplatedtallet hos barnet var normalt. I prosjekt nummer 2 studerer vi nærmere hvilke antistoff-spesifisiteter mor har i svangerskap der barnet hadde lave blodplater ved fødsel, og ser på om dette er i samsvar med hva slags HLA klasse I genotype mor og barn har. Det siste prosjektet bruker prospektive data fra både Polen og Norge og ser på om tilstedeværelse av anti-HLA klasse I antistoff i tillegg til blodplateantistoffet anti-HPA-1a påvirker alvorlighetsgraden av trombocytopeni hos den nyfødte.

Deltagere:

Heidi Tiller (Prosjektleder, uit, UNN), Tor Brynjar Stuge (Forskningsgruppeleder, uit), Jesper Dahl (Doktorgradsstipendiat, uit), Anne Husebekk (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Bjørn Ragnar Skogen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Ganesh Acharya (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Maria Therese Ahlen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Torstein Egeland (Prosjektdeltaker, OUS, UIO)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Dahl J, Husebekk A, Acharya G, Flo K, Stuge TB, Skogen B, Straume B, Tiller H
Maternal anti-HLA class I antibodies are associated with reduced birth weight in thrombocytopenic neonates.
J Reprod Immunol 2015 Oct 29;113(0):27-34. Epub 2015 okt 29
PMID: 26547815
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Why do some women break their bones, while others do not? The Tromsø Study

Prosjektansvarlig: **Åshild Bjørnerem** (ashild.bjornerem@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Kvinner som har hatt beinbrudd, har en unormal beinstruktur i lårbeinet, viser en del-studie av Tromsøundersøkelsen.

Videre har vi studert andre faktorer som er assosiert med både beinstruktur og brudd risiko for å forstå mer av patogenesen og hvorfor noen kvinner brykker bein men andre ikke gjør det. Dette arbeidet pågår.

Formålet med studien var å undersøke hvorfor noen kvinner etter overgangsalderen har høy beinomsetning, taper mye beinmasse og brykker bein, mens andre ikke gjør det. Hypotesen var at kvinner med brudd har en unormal beinstruktur, særlig i det ytterste «skallet» av beinet, som ikke oppdages ved vanlig måling av beintetthet. Deltakerne ble rekruttert fra Tromsøundersøkelsen. De fylte ut spørreskjema, avga blodprøver, fikk målt beintetthet og tatt en CT undersøkelse. Disse CT bildene ble sendt til Universitetet i Melbourne i Australia og ble der analysert ved hjelp av en nyutviklet metode.

Resultatene viste at kvinner med beinbrudd, hadde en mer porøs beinstruktur ytterst i «skallet» av lårbeinet sammenlignet med kvinner uten beinbrudd. Dette bekreftet dermed vår hypotese.

Disse resultatene er viktig fordi måling av beinstruktur med CT muligens kan inngå i et framtidig diagnostisk verktøy for å finne de kvinnene som har høy risiko for beinbrudd, slik at de kan få forebyggende behandling for beinskjørhet.

PhD studenten Rajesh Shigdel har publisert 3 artikler som inngår i hans avhandling. Sammenskrivningen med tittelen "Cortical porosity as a target for fracture prevention: The Tromsø Study" ble levert høsten 2015, og disputas er planlagt til våren 2016.

Videre har PhD student Marit Osima presentert et framlegg med resultater ved en verdenskongress i Milano våren 2015, med følgende tittel:

"Combining measurement of cortical porosity at the proximal femur with FRAX improves the sensitivity and maintains high specificity for fracture".

Et abstract ble sendt inn til en europeisk kongress våren 2015, med følgende tittel:

"Serum vitamin D, parathyroid hormone and calcium are associated with non-vertebral fracture independent of cortical bone architecture"

Disse arbeidene er under omarbeidelse for snarlig publisering.

Åshild Bjørnerem var invitert til å presentere resultater fra prosjektet med følgende oppgitte tema ved Amgen Scientific Event i København høst 2015:

"Prevention of non-vertebral fractures – The importance of cortical bone".

Dette prosjektet er knyttet til 2 andre prosjektbevilgninger fra Helse Nord: SFP1090-13 og SFP1135-13.

Deltagere:

Åshild Bjørnerem (Prosjektleder, UNN, uit), Marit Osima (Doktorgradsstipendiat, uit), Rajesh Shigdel (Doktorgradsstipendiat, uit), Ego Seeman (Prosjektdeltaker), Erik Fink Eriksen (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Luai Awad Ahmed (Prosjektdeltaker, uit), Ragnar Martin Joakimsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Roger Zebaze (Prosjektdeltaker)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Ahmed LA, Shigdel R, Joakimsen RM, Eldevik OP, Eriksen EF, Ghasem-Zadeh A, Bala Y, Zebaze R, Seeman E, Bjørnerem Å
Measurement of cortical porosity of the proximal femur improves identification of women with nonvertebral fragility fractures. Osteoporos Int 2015 Aug;26(8):2137-46. Epub 2015 apr 16
PMID: 25876879

Shigdel R, Osima M, Ahmed LA, Joakimsen RM, Eriksen EF, Zebaze R, Bjørnerem Å
Bone turnover markers are associated with higher cortical porosity, thinner cortices, and larger size of the proximal femur and non-vertebral fractures. Bone 2015 Dec;81():1-6. Epub 2015 jun 22
PMID: 26112819

Shigdel R, Osima M, Lukic M, Ahmed LA, Joakimsen RM, Eriksen EF, Bjørnerem Å
Determinants of Transitional Zone Area and Porosity of the Proximal Femur Quantified In Vivo in Postmenopausal Women. J Bone Miner Res 2015 Nov 20. Epub 2015 nov 20
PMID: 26588794

Antimikrobiell behandling - bivirkninger hos nyfødte og utvikling av tarmmikrobiomet

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 pågår:

1. Preterm Infant Gut (PINGU) studien: Vi har samlet inn avføringsprøver fra for tidlig fødte barn ved 6 sykehus i Norge. Vi har inkludert barn som får behandling med probiotika (melkesyre bakterier) og en gruppe som ikke får probiotika. Vi vil se på utviklingen av tarmmikrobiomet (sammensetning av alle bakteriene i tarmen) og bruker 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. Studien er ferdig med å inkludere barn, og per januar 2016 har vi nesten komplett innsamlede avføringsprøver opp til 4 måneders alder. Vi arbeider med å analysere avføringsprøvene, men vil ikke ha ferdige resultater for en publikasjon før om 6-8 måneder pga meget kompliserte analyser. PINGU studien er presentert på nasjonale og internasjonale møter. PhD studenten er ansvarlig for all datainnsamling og logistikk i PINGU-studien.

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 våren 2016.

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. Vi er ferdig med alle analysene og planlegger innsending av manuskript våren 2016.

I tillegg til disse delstudiene har vi sendt inn en case report om infeksjoner med probiotika-bakterier hos premature barn som per i dag er under evaluering i et anerkjent medisinsk tidsskrift. PhD studenten er førsteforfatter.

PhD studenten i dette prosjektet start i april 2014.

Deltagere:

Claus Klingenberg (Prosjektleder, UNN, uit), Eirin Esaiassen (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Britt Nakstad (Prosjektdeltaker, AHUS, UIO), Jorunn Pauline Cavanagh (Prosjektdeltaker, uit), Ragnhild Støen (Prosjektdeltaker, HIST, STOLAV, NTNU), Siren Rettedal (Prosjektdeltaker, SUS)

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, and new solutions are needed. On the basis of the research-based mobile health self-management tool Diabetesdagboka (Diabetes Diary), a new tailored version (an app) have been designed based on users input and preferences.

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. We aim to combine such features in the system we currently are designing. The first year of this project was used to recruit patients and gather data about how the target group, i.e. people with Type 2 diabetes who already are using a mobile self-management app, ideally want to use such self-management systems. 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 tailoring functionalities as additions to the Diabetes Diary (see www.diabetesdagboka.no) during 2015, and these functionalities are currently under last-stage development and test. In addition, an accompanied app for the smartwatch Pebble have been designed and released. This solution enables a two-way communication between a users mobile phone and her watch, using the self-management app. The results from the feedback from the patient sub-group and key medical personnel will in 2016 inform and be used in the final cross-randomized trial, from which final results will be documented and submitted to relevant journals, and presented at relevant conferences. Subsequently, the functions found useful and sound for the users, will be implemented in a new version of the mobile phone app Diabetesdagboka. The aim is that any user themselves can tailor this app to their own needs and preferences, possible also people without diabetes, but with relevant challenges, by self-monitoring medication, weight, physical activity, food intake, blood pressure, etc., and set their own goals related to one or more of these parameters.

Deltagere:

Eirik Årsand (Prosjektleder, UNN, uit), Alain Giordanengo (Prosjektdeltaker, UNN), Astrid Grøttland (Prosjektdeltaker, UNN), Håvard Blixgård (Prosjektdeltaker), Miroslav Mužný (Prosjektdeltaker, UNN), Silje Camilla Wangberg (Prosjektdeltaker, uit, UNN, HIN)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Årsand E, Muzny M, Bradway M, Muzik J, Hartvigsen G
Performance of the first combined smartwatch and smartphone diabetes diary application study.
J Diabetes Sci Technol 2015 May;9(3):556-63. Epub 2015 jan 14
PMID: 25591859

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), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

I Norge er risikoen for brudd høy blant voksne. Grunnlaget for skjeletthelse legges gjennom oppvekst og barndom inntil høyeste beintetthet nås i 20 årsalderen. I dette prosjektet studerer vi sammenhengen mellom fødselsvekt, brudd i barneår og beintetthet i ungdomsalder. Videre undersøker vi om disse forholdene blir modifisert av fysisk aktivitet.

Norge har høy forekomst av osteoporotiske brudd i den eldre befolkningen. Disse bruddene medfører store lidelser og belastinger for den enkelte, samt store kostnader for samfunnet. De alvorligste bruddene er assosiert med betydelig funksjonssvikt og økt dødelighet. Grunnlaget for god skjeletthelse bygges gjennom oppvekst og barndom inntil den genetisk optimale beintetthet nås i 20 årsalderen. Det er holdepunkter for at den maksimale beinmassen et individ oppnår kan påvirkes gjennom en rekke livsstilsfaktorer. Våre egne og andres studier viser at fysisk aktivitet opp gjennom oppveksten har stor betydning i positiv retning. Vekt er også en viktig faktor som påvirker både beinmasse og bruddrisiko. 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. Beintetthetsmålingene er samlet inn under Fit Futures 1 og 2 som er en utvidelse av Tromsøundersøkelsen. I 2010 - 2011 ble alle førsteårs videregåendelever fra Tromsø og Balsfjord invitert til å delta i denne populasjonsbaserte helseundersøkelsen, med oppfølging i 2012-2013. Beintetthetsmålinger er utført i begge omgangene av undersøkelser og disse er nå koblet med data fra Norsk medisinsk fødselsregister. Det er videre gjort registrering av brudd hos ungdommene ut fra data tilgjengelig ved Universitetssykehuset i Nord-Norge. Første artikkel som fokuserer på effekten av fysisk aktivitet og ulike doseringer av aktivitet ble publisert i november 2015. En publikasjon som beskriver bruddforekomst hos ungdommene er under utarbeidelse. Videre er en studie som undersøker forholdet mellom fødselsvekt og beinmasse planlagt.

Deltagere:

Tore Christoffersen (Doktorgradsstipendiat, UIO)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Christoffersen T, Winther A, Nilsen OA, Ahmed LA, Furberg AS, Grimnes G, Dennison E, Emaus N
Does the frequency and intensity of physical activity in adolescence have an impact on bone? The Tromsø Study, Fit Futures.
BMC Sports Sci Med Rehabil 2015;7():26. Epub 2015 nov 10
PMID: 26561526
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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).

Hodepine er vanlig i befolkningen, og en hyppig årsak til konsultasjon hos fastlege og spesialist. Dersom pasientene er fornøyd med videokonsultasjon hos spesialist, og at metoden er praktisk gjennomførbart og sikker, vil dette gi en økonomisk besparelse og redusert tidsbruk for pasienter i Nord-Norge.

I løpet av et år vil omtrent halvparten av befolkningen få hodepine. Av disse vil 10-15 % ha migrene, mens ca. 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 spesialist. Hodepine har stor betydning for befolkningens helse og samfunnets økonomi. Diagnosen kan som regel avklares ved en strukturert og grundig samtale hos lege.

På bakgrunn av utfordrende geografiske og værmessige forhold i Nord-Norge, vil behandling gjennom videokonsultasjon hos spesialist kunne skape en mer effektiv helsetjeneste. Formålet med prosjektet er å undersøke pasienttilfredshet, økonomisk besparelse, gjennomførbarhet og pasientsikkerhet ved å utføre videokonsultasjon for hodepine.

Deltakerne er pasienter henvist til nevrolog pga. hodepine. 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. Det foretas loddtrekning om hvem som får videokonsultasjon (randomisering). Fornøydhet med konsultasjonen undersøkes gjennom spørreskjema. I tillegg vil vi kartlegge hvor mye man kan spare i reiseutgifter og tapt arbeidsfortjeneste, praktisk gjennomførbarhet samt om de som fikk videokonsultasjon oppsøker lege pga. hodepine oftere eller sjeldnere enn andre i løpet av 12 måneder etter konsultasjonen.

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 oppfølgingskjema etter 3 måneder og ett oppfølgingskjema 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).

Prosjektstatus per 1.1. 2016:

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. Totalt er 402 pasienter inkludert, og 3-måneders dataene er gjennomført. Innsamling av 12-måneders oppfølgingsdata pågår.

2. Utkast til 2 artikler foreligger:

- a) Cost-effectiveness and feasibility of telemedicine for primary headaches
- b) Telemedicine in diagnosis and management of nonacute headaches – an open-labeled noninferiority randomized clinical trial

3. Fremdriftsplan 2016:

- Datainnsamling planlegges avsluttet innen april 2016.
- En 3. artikkel basert på 12 måneders oppfølgingsdata planlegges ferdigstilt ila. 2016.
- Kongresspresentasjon

Deltagere:

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

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 prosjektet er å undersøke hvordan autofagi blir kontrollert i hjertemuskelen ved svikt (iskemi-reperfusjon). Det er ukjent hvilke signaler som starter potensiell kardioprotektiv autofagi. Vi vil derfor i dette prosjektet også undersøke om denne prosessen kan påvirkes av hormonelle eller parakrine forhold.

Det er et mål å utvikle nye terapeutiske strategier for å redusere skade som oppstår i hjertet ved kardiovaskulære sykdommer. Et nytt biologisk konsept er å modulere autofagi. Autofagi er det viktigste renovasjonssystemet i alle våre celler og sørger for nedbryting av toksiske protein aggregater og ødelagte/svekkede organeller, inkludert mitokondrier (mitofagi). Autofagi har en beskyttende effekt i normale hjerter. Hvordan autofagi aktiveres og kontrolleres ved sykdommer i hjertemuskelen er fortsatt uklart og er prosjektets overordnede mål. Det er ukjent hvilke signaler som starter potensiell kardioprotektiv autofagi. I dette prosjektet ønsker vi også å kartlegge den hormonelle reguleringen av autofagi, spesielt med fokus på det natriuretiske hormonet adrenomedullin (ADM).

Vi har hittil i prosjektet studert effekten av ADM på autofagi i cellekulturer. Under normale vekstforhold har ikke ADM en stor effekt på autofagi. Vi har derfor også utført simulert iskemi-reperfusjon i cellemodellene for å kartlegge funksjonen av ADM i slik sammenheng. Våre foreløpige resultater indikerer at ADM kan øke autofagi under iskemi. Vi utfører nå eksperimenter for å klargjøre om ADM kan ha en cellebeskyttende effekt via autofagi ved slikt stress.

For å undersøke autofagi i hjertemuskelen har vi benyttet gris med økludert blodstrøm (infarkt eller iskemi-reperfusjon) som klinisk relevant modell. I denne modellen har vi hatt en unik mulighet til å følge nivået av autofagi i hjertet til hvert enkelt individ under iskemi-reperfusjon. I vår modell øker autofagi aktiviteten i hjertet tilsynelatende kraftig, ikke bare i muskel med infarkt, men også til dels i tilliggende muskel. Proteinmarkører som indikerer økt autofagi kan paradoksalt nok også indikere at autofagi prosessen er hemmet. Derfor er det viktig å samtidig måle reell autofagi fluks. Det gjøres ved å bruke autofagi hemmere som feks malariamedisinen klorokin. Nyere studier med klorokin i rotter tyder på at autofagi prosessen er hemmet ved iskemi-reperfusjon. Foreløpige resultater fra vår modell indikerer derimot at autofagi faktisk er oppregulert. Vi er igang med omfattende elektronmikroskopiske undersøkelser av hjertevevet for å bekrefte dette. Videre tyder våre funn på at sirkulerende forbindelser kan regulere autofagi i områder som ikke påvirkes direkte av celleskadende faktorer. Analyse av serumprøver vil kunne gi en pekepinn på hvilke sirkulerende forbindelser kan gi en slik effekt.

I det siste året av dette prosjektet vil vi fullføre våre undersøkelser og analyser av autofagi og autofagi regulering med et klart mål om publikasjoner i internasjonale fagfellevurderte tidsskrift.

Deltagere:

Truls Myrmel (Prosjektleder, UNN, UIO, uit), Trine Kalstad (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Åsa Birna Birgisdottir (Prosjektdeltaker, uit)

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 focus on standardization processes necessary to enable patient pathways across in the EPR system enabling Lean projects to succeed.

There has been several attempts to reorganize health care services based on the notion of improving quality, efficiency and patient safety. 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. An important contributor identified for reaching such goals is for the electronic patient record systems (EPR) to move from information storage systems to interactive worktools for system users including structured information, decision support and patient pathways to enable communication across institutional boundaries in the healthcare. The essence of Lean is to take non-standard work processes and transform them into standard processes. This is of particular concern when the aim is to standardize the larger work processes in healthcare, namely patient pathways as a way of improving efficiency and reducing treatment time for patients. Lean is a promising management approach used as a quality improvement philosophy at North Norwegian hospitals. Standardizing patient pathways is a way of using Lean in healthcare

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. In 2015, we have studied some important factors for this to succeed like semantic interoperability, standardization of the clinical content including workpractices and archetypes (clinical content), as well as how to organise technical and clinical governance around these issues that cuts across institutional and professional boundaries and ensure that the regional focus is maintained. Currently we are approaching these questions through a qualitative longitudinal study and we are collecting data from key actors in FIKS, the hospitals and the North Norwegian Health Authorities.

Some of our findings so far:

-Establish necessary regional ICT governance organization – key factor for success both with standardization and NewEPR

-The regional ICT governance organization have to preserve the regional focus after the project finish

-Standardization of technology and work processes, patient pathways as well as interorganizational governance collaboration is necessary to reach the goals of today's EPR systems to evolve into interoperable user-centered work tools supporting e.g Lean projects.

-Regionalizing an ICT portfolio and introducing standardized patient pathways to support Lean is challenging, the standards established might not always fit local needs. Standards must evolve alongside the EPR to be useful

-A fragmented governance solution demands close collaboration and clearly defined borders between the different health trusts.

-A fragmented ICT governance structure may be an acceptable but challenging solution for a loosely connected Information infrastructure as a Health Region, it might be as far as the regionalization has come at this point.

Deltagere:

Gro-Hilde Ulriksen (Doktorgradsstipendiat, uit)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Ulriksen GH, Pedersen R, Wynn R, Ellingsen G
How to organize for a large-scale openEHR-based Electronic Patient Record.

Stud Health Technol Inform 2015;210():808-12.
PMID: 25991266

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Pedersen R, Ulriksen GH, Ellingsen G
The Contextualization of Archetypes: Clinical Template Governance.

Stud Health Technol Inform 2015;218():40616.
PMID: 26262546

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2015

Ulriksen GH, Pedersen R, Ellingsen G
Establishing ICT Governance for Regional Information Infrastructures in Healthcare

IEEE Catalog Number: CFP16XXX-USB, 2016

Novel signature miRNAs for upcoming breast cancer - identification of molecular targets and pathways

Prosjektansvarlig: **Lill-Tove Busund** (lill.tove.busund@unn.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Micro-RNA (miRNAs) er korte RNA-molekyler som er involvert i reguleringen av gen-uttrykk. Flere miRNA har blitt grundig studert, siden de har vist seg å ha ulik uttrykksprofil i kreftvev sammenlignet med normalt vev. Dette prosjektet har identifisert flere miRNAs som har viktig betydning for brystkreftcellers evne til vekst og spredning.

Micro-RNA (miRNAs) er korte ikke-kodende RNA-molekyler som er involvert i reguleringen av gen-uttrykk. Flere slike miRNA har gjennom de siste årene blitt grundig studert, på bakgrunn av at de har vist seg å ha ulik uttrykksprofil i kreftvev sammenlignet med normalt vev. Dette prosjektet har så langt identifisert flere miRNAs som har vist seg å ha viktig betydning for brystkreftcellers evne til vekst, spredning og overlevelse. Samtidig tyder nylig utførte eksperimenter på at disse miRNA kan ha stor klinisk verdi.

Funksjonelle studier med utvalgte miRNA utført på flere ulike kreftcellelinjer, hovedsaklig fra bryst, men også fra lunge og prostata, har avslørt at disse har betydning for kreftcellelinjenes evne til å proliferere (dele seg) og migrere (spre seg). Brystkreftcellelinjer ble i hovedsak valgt på bakgrunn av reseptorstatus. I tillegg til dette kan foreløpige resultater peke mot at enkelte av disse miRNA også ser ut til å indusere celledød. Fremtidige funksjonelle studier vil fastslå om denne effekten er reell, og genuttrykksanalyser vil kunne bidra til å identifisere potensielle målgener for de ulike miRNA.

Samtidig med funksjonelle studier er det også gjort innledende miRNA eksperimenter på brystvev. Disse innledende eksperimentene har gitt meget lovende resultater så langt. De viser at miRNA-uttrykket er svært differensiert mellom normalt brystvev og kreftvev, og det ser ut til at det også vil kunne være mulig å benytte miRNA-analysen til å differensiere kreftvevet ytterligere.

Deltagere:

Charles Johannessen (Doktorgradsstipendiat, uit)

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 på 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).

For å vite litt mer om hvor mange spørsmål den jevne kreftpasient stiller lege under konsultasjon er det tatt lydopptak av 31 konsultasjoner i 2014 mellom nyhenviste pasienter og lege, disse er transkribert og kodet og har gitt oss en pekepinn om bla hvilke spørsmål kreftpasienter tar opp i vanlige konsultasjoner.

I løpet av 2014/15 er den Australske QPL "So you have cancer..." oversatt til norsk og har gjennomgått en omfattende adaptasjonsprosess med fokusgrupper og spørreskjema til erfarne norske kreftpasienter for å sikre at kulturelle forskjeller gjenspeiles i innholdet.

I løpet av 2015 har 30 nyhenviste kreftpasienter testet ut den norske QPL som har fått navnet "Spørsmål til kreftlegen" og prosjektet er i overgangen mot 2016 i ferd med å teste ut kombinasjonen av hjelpemidlene QPL og at pasienter får med seg en minnepinne med lydfil av konsultasjonen hjem.

Endepunktene vi ønsker å se på er antall spørsmål pasienten stiller til sin lege (spesielt om sensitive tema som prognose), i hvor stor grad pasienter deltar i avgjørelser som angår egen behandling (Shared Decision Making) og om kommunikasjonshjelpemidlene fører til endring i tilfredshet med konsultasjon/QoL/angst/depresjon.

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, uit, UNN), Anita Amundsen (Doktorgradsstipendiat, uit), Svein Bergvik (Prosjektdeltaker, uit), Tore Sørli (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

Cognitive and emotional functions in sick listed patients going through occupational rehabilitation: A multiregional study

Prosjektansvarlig: **Thomas Johansen** (Thomas.Johansen@air.no), Valnesfjord Helseportssenter

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Arbeidsrettet rehabilitering (ARR) tilbys 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 retur til arbeid. Med kognitiv fungering menes oppmerksomhet, hukommelse og konsentrasjon.

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 Helseportssenter, 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, praktikere, arbeidsgivere, Nav og andre myndighetspersoner å bedre forstå sammenhengen mellom arbeid og helseplager.

Fokus i 2015 har vært på datainnsamling/testing 3 og 12 måneder etter ARR. Kontrollgruppene utgjør personer som får et annet arbeidsrettet tiltak enn døgnbasert ARR og personer som er i full jobb. Dette for å undersøke om endring i kognitiv fungering er større i ARR-gruppa enn i kontrollgruppene. 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 er nylig akseptert for publisering i *Scandinavian Journal of Occupational Therapy*.

Deltagere:

Irene Larsen Øyeflaten (Prosjektleder, Uni, UiB), Thomas Johansen (Prosjektleder), Chris Jensen (Forskningsgruppeleder, NTNU), Ann-Marit Flokenes (Prosjektdeltaker), Beate Brinchmann (Prosjektdeltaker, HELSENS, uit), Hege Randi Eriksen (Prosjektdeltaker, UiB, Uni), Jann-Hårek Lillevoll (Prosjektdeltaker)

1 forskningspublikasjon i 2015

Johansen T, Skjerve A, Jensen C, Dittrich WH, Øyeflaten I
Changes in cognitive functioning in sick-listed participants in occupational rehabilitation: A feasibility study.
Scandinavian Journal of Occupational Therapy, 2016

The role of growth hormone in ageing and memory consolidation

Prosjektansvarlig: **Vegard Heimly Brun** (vegard.heimly.brun@unn.no), UiT Norges arktiske universitet

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 veksthormonutskelelse 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. Vi har nå etablert metoder for 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. Etter denne behandlingen kan kognitive prosesser studeres gjennom atferd, elektrofysiologi og man kan studere hjernevevet i mikroskop for å se om det finnes strukturelle forandringer. 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.

Veksthormon er en av mange nevromodulatorer som har en uklar rolle i kognitive prosesser som for eksempel hukommelse eller læring. Nevromodulatorer er et naturlig angrepspunkt når man skal utvikle medikamenter eller andre terapiformer der kognitive funksjoner svikter. Dette gir forskningen translasjonell verdi. Prosjektet vil fortsette hele 2016 og deler av 2017.

Deltagere:

Vegard Brun (Prosjektleder, uit, NTNU), Kamilla Gjerland Haugland (Doktorgradsstipendiat, uit), Angel Moldes-Anaya (Postdoktorstipendiat, UIO, VETINST, uit), Kirsten Brun Kjelstrup (Prosjektdeltaker, NTNU, uit)

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).

REFIT studien undersøker effekten av fæcestransplantasjon ved irritabel tarmsyndrom i en dobbeltblindet placebokontrollert studie. Det er den første studie av denne størrelse der behandlingsmetoden testes ut i praksis i en klassisk dobbeltblindet protokoll. Studien er i gang og alle deltagere er inkludert.

Irritabel tarm syndrom er en hyppigt forekommende tilstand som kan være plagsom og sosialt invaliderende. Av kjente behandlingsmuligheter brukes primært diettråd som kan være mer eller mindre effektive. Det finnes ingen gode behandlinger som kan helbrede syndromet. Fæces transplantasjon har vært forsøkt med god effekt i denne sammenheng i mindre ukontrollerte behandlingsserier og rapporterte enkelttilfelle.

Inklusjonen til studien startet i mars 2015 og gikk frem til oktober 2015. I den perioden ble 90 deltagere med irritabel tarmsyndrom inkludert. Etter en screening for andre tilstander ble hver deltager behandlet med fæcestransplantasjon. Hver deltager har enten fått transplantasjon med donorfæces eller med egen fæces som var levert inn på forhånd. Hverken deltager eller behandlere vet om den pågjeldende har fått fæces fra donor. Det er i studien brukt to normalvektige, friske donorer som har blitt screenet for en lang rekke sykdommer og som aldri har fått antibiotika.

Deltagerne rapporterer en rekke opplysninger såsom symptomintensitet, livskvalitet og eventuelle bivirkninger. Videre samles inn data om kosthold og avføringsprøver for nærmere analyse av mikrobiologien i avføringen før og etter transplantasjonen.

Inntil nå har to deltagere trukket seg fra studien, men resten er fortsatt med og rapporterer til prosjektet. I øyeblikket samles data for 6 mnd registrering, men det er planlagt å følge deltagerne i 12 mnd etter transplantasjonen. Således er datainnsamlingen fortsatt igang selvom alle behandlingene er gjennomført. Den første forskningsrapport skal presentere 6 mnd data og vil kunne bli offentliggjort i løpet av sommer/høst 2016.

Deltagere:

Rasmus Goll (Prosjektleder, uit, UNN), Peter Holger Johnsen (Doktorgradsstipendiat, uit), Frank Hilpüsch (Prosjektdeltaker), Jorunn Pauline Cavanagh (Prosjektdeltaker, uit), Per Christian Valle (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

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. Vi har nå etablert metoder for 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. Etter denne behandlingen kan kognitive prosesser studeres gjennom atferd, elektrofysiologi og man kan studere hjernevevet i mikroskop for å se om det finnes strukturelle forandringer. 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. Veksthormon er en av mange nevromodulatorer som har en uklar rolle i kognitive prosesser som for eksempel hukommelse eller læring. Nevromodulatorer er et naturlig angrepspunkt når man skal utvikle medikamenter eller andre terapiformer der kognitive funksjoner svikter. Dette gir forskningen translasjonell verdi. Prosjektet vil fortsette hele 2016 og deler av 2017.

Deltagere:

Vegard Brun (Prosjektleder, uit, NTNU), Kamilla Gjerland Haugland (Doktorgradsstipendiat, uit), Angel Moldes-Anaya (Postdoktorstipendiat, UIO, VETINST, uit), Kirsten Brun Kjelstrup (Prosjektdeltaker, NTNU, uit)

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).

Ikke-invasiv hjernestimulering er metoder for å endre hjernefunksjon - uten å benytte mediakamenter eller operative inngrep. Disse metodene har svært få bivirkninger. Transcranial direct current stimulation (tDCS) er en slik metode, og skaper endring i hjernefunksjoner ved at man gir svak strøm over lengre perioder på hodeskallen.

Prosjektet er i startfasen, og stipendiaten er pr i dag i fødselspermisjon. UiT er i ferd med å bygge opp kompetanse på ikke-invasiv hjernestimulering i form av andre prosjekter, og når kandidaten er tilbake fra fødselspermisjon - vil hun starte direkte med datainnsamling og inngå i et miljø med både teknisk og klinisk kompetanse på tDCS. Vi vil benytte MR-skanning for å få oversikt over den enkeltes pasients hjerneanatomy, for å individuelt tilpasse tDCS elektrodene plassering, samt å tilpasse strømstyrken som er nødvendig for å gi ønsket effekt. Hos pasienter med Alzheimers sykdom ønsker vi å stimulere de delene av hjernen som først blir skadet som følge av sykdommen. Vi forventer at pasientene vil oppleve bedring i kognitive funksjoner som evne til nyinnlæring og evne til konsentrasjon i tiden etter stimuleringen. tDCS virker ved å endre tersklene for når kretser av hjerneceller skal aktiveres eller deaktiveres. I denne studien ønsker vi å senke terskelen for nevralt aktivitet, slik at pasientene oppnår større hjerneorganisk aktivering i de områdene som blir stimulert med tDCS. Behandlingen blir gjentatt over en lengre tidsperiode sammenlignet med hva tidligere studier har gjort, ettersom flere tidligere studier har antydnet at repeterte behandlingssesjoner gir akkumulerende effekt. Prosjektet gjennomføres som en randomisert kontrollert studie der verken pasientene eller behandlerne vet om behandlingen som gis er aktiv eller ikke. Ettersom dette er en svært alvorlig sykdom, vil likevel de pasientene som fikk placebobehandling i første behandlingsrunde, få aktiv tDCS senere.

Deltagere:

Per M. Aslaksen (Prosjektleder, UIO, uit), Ingrid Daae Rasmussen (Doktorgradsstipendiat, uit), Martin Kragnes Bystad (Prosjektdeltaker, UNN, 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).

Internasjonale studier viser høy forekomst av psykiske helseplager hos barn med lav IQ. I Norge har forskning og tilbudet i helsetjenesten for psykiske helsevansker hos gruppen vært mangelfull. Prosjektet vil undersøke kartleggingsmål på psykiske helsevansker for barn og unge med lav IQ samt omfanget av slike vansker.

Hovedmålet for 2015 har vært datainnsamling. Vi ligger i dag i rute ifht skissert tidsplan og har inkludert ca. 300 pasienter som har deltatt i studien. Prosjektet er omtalt i Storbritannia av Child Outcomes Research Consortium, hvor forskere og fagfolk som jobber med barn med lav IQ ønsker å skaffe til veie kartleggingsmål på psykisk helse for denne gruppen: http://www.corc.uk.net/wp-content/uploads/2014/02/CYP-LD.Feedback-ROMS.Final_.pdf.

Prosjektet deltar jevnlig i forum arrangert av Child Outcomes Research Consortium i Storbritannia hvor vi bidrar til kunnskapsutvikling på feltet.

Vi har presentert foreløpige resultater for kartleggingsmålet The Aberrant Behavior Checklist på psykisk helse, utviklet for gruppen med lav IQ, på internasjonal konferanse i barnpsykiatri. Foreløpige funn viser at målet synes velegent for barn og unge med lav IQ i Norge. Vi har videre publisert en systematisk litteraturgjennomgangsstudie på psykometriske egenskaper til The Aberrant Behavior Checklist i utvalg av barn og unge med lav IQ i Norge og Skandinavia. Vi har også lagt fram foreløpige funn, på den nasjonale forskningskonferansen i habilitering, som viser betydelig forekomst av psykiske vansker hos barn og unge med lav IQ i barnehabiliteringstjenesten. Derneft har vi bidratt til kunnskapsformidling i Norge med en oppsummeringsartikkel om psykiske helsevansker hos barn og unge med lav IQ som er publisert av Nasjonalt kompetansemiljø om utviklingshemning samt en artikkel om kognitive og atferdsmedssige utfordringer hos barn og unge med autismespektervansker.

Deltagere:

Marianne Halvorsen (Prosjektleder, UNN, uit)

2 forskningspublikasjoner i 2015

Halvorsen M, Myrbakk E, Martinussen, M
Måleegenskaper ved den norske versjonen av Aberrant Behavior Checklist (ABC)
PsykTestBARN, 2015

Garrels V, Halvorsen M
"Vil ikke eller kan ikke"? Om eksekutive vansker og kognitiv overbelastning hos elever med autismespekterforstyrrelser
Spesialpedagogikk, 2015

Self-reported myocardial infarction in Sami and non-Sami populations in Northern Norway. The SAMINOR study

Prosjektansvarlig: **Bent-Martin Eliassen** (bent-martin.eliassen@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Postdoktorprosjektets hensikt er å måle forekomsten av selvrappportert hjerteinfarkt blant samer og ikke-samer i Nord-Norge. Status 2015: En artikkel er publisert og en annen er ferdigstilt.

Postdoktorprosjektets hensikt er å måle forekomsten av selvrappportert hjerteinfarkt blant samer og ikke-samer i Nord-Norge. Videre skal jeg undersøke hvilken effekt biologiske og atferdsmessige risikofaktorer, herunder spesielt sosioøkonomisk status, har på fordelingen av sykdom blant samer og ikke-samer. Data fra både den første og andre helse- og levekårsundersøkelsen i områder med samisk og norsk bosetting (SAMINOR 1 og SAMINOR 2, klinisk del) benyttes i prosjektet.

På grunn av forsinkelser i EUTRO-systemet fikk jeg først tilgang til data i slutten av oktober 2015; deler av denne forsinkelsen har blitt dekket inn via driftsmidler på Senter for samisk helseforskning (SSHF) (se rapport for 2014). Da jeg ikke har hatt tilgang til min postdok.-data, 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 jeg ferdigstilt utkast på en artikkel der hovedmålet har vært å validere spørreskjemaopplysninger om hjerte- og karsykdom (CVD). Spørreskjemaer blir ofte brukt til å samle inn data på forekomsten og hyppigheten av slike sykdommer. I Norge har det imidlertid vært gjort lite forskning med hensyn til å vurdere måleegenskapene til disse instrumentene. Denne artikkelen sendes inn til tidsskriftet i løpet av januar 2016 og er skrevet i samarbeid med forskere ved Folkehelseinstituttet, UNN og Universitetet i Bergen. Data fra SAMINOR 1 og CVDNOR-prosjektet (<https://cvdnor.b.uib.no/>) har blitt benyttet.

I august 2015 ansatte jeg en stipendiat på SSHF som bl.a. skal forske på risikoen for CVD og CVD-død blant samer og ikke-samer i Nord-Norge. Data fra både SAMINOR 1 og SAMINOR 2, klinisk del, og CVDNOR benyttes i dette prosjektet. Jeg er allerede biveileder for en annen stipendiat ved SSHF.

I oktober fikk jeg permisjon i seks måneder fra min stilling som postdoktor for å delta i prosjektet «Ethiske retningslinjer» (se brev av 09.10.2015 fra rådgiver Helen Sagerup med ref.nr. 2014/208). Fram tom. mars 2016 skal jeg registrere og systematisere ulike internasjonale etiske retningslinjer for helseforskning på urfolk. Dette skal systematiseres i en rapport. Formålet er å danne et kunnskapsgrunnlag for utarbeidelse av slike retningslinjer også i Norge. Utviklingen av etiske retningslinjer for helseforskning i samiske samfunn er først og fremst viktig for samisk helseforskning som felt, men også for Helse

Nord RHF som finansør og premissleverandør for god helseforskning i regionen.

Deltagere:

Ann Ragnhild Broderstad (Forskningsgruppeleder, uit, UNN), Sidsel Graff-Iversen (Prosjektdeltaker, FHI, uit, UIO), Tonje Braaten (Prosjektdeltaker, uit)

Føflekk 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 i fremtiden skal hjelpe allmennleger til å diagnostisere melanom og annen hudkreft tidligere. Programmet analyserer digitale fotografier av hudforandringer. Programmet Nevus doctor med tilhørende utstyr (kamera med dermatoskop) blir for tiden testet i et pilotforsøk ved Kirkenes legesenter.

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%. 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 med det blotte øyet. Dermatopski har så langt ikke etablert seg blant allmennleger. Metoden er krevende å lære, selv for hudleger, og i Norge anbefales allmennleger så langt ikke å tilegne seg denne ferdigheten.

På Nasjonalt senter for e-helseforskning (tidligere Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin) har man i samarbeid med Universitetet i Tromsø utviklet beslutningsstøtteverktøyet Nevus doctor. Nevus doctor er en programvare som kan analysere bilder tatt gjennom dermatoskop. Slik kan f.eks. allmennleger få tilgang til informasjon som ellers er forbeholdt leger med kompetanse innen dermatopski. Hensikten er å oppdage melanom og annen hudkreft tidligere. Nevus doctor har blitt testet på et utvalg dermatoskopiske bilder med lovende resultater. I dette postdoc-prosjektet skal programmet Nevus doctor prøves ut i en randomisert kontrollert studie i allmennpraksis.

Programmet Nevus doctor med tilhørende spesialutstyr (kamera med dermatoskop) blir for tiden testet i et pilotforsøk ved Kirkenes legesenter. Hensikten er å teste utstyr og program i praksis, bl.a. med tanke på en optimal arbeidsdeling mellom lege og assistent på legekantoret samt en effektiv behandling av bildematerialet. Alle pasienter som oppsøker Kirkenes legesenter pga en usikker pigmentforandring i huden kan delta i forsøket. Datainnsamlingen skal pågå frem til medio 2016. Deretter skal rekruttering av deltagere til den randomiserte kontrollerte studien starte opp. Det søkes 39 allmennleger til henholdsvis intervensjons- og kontrollgruppen.

Deltagere:

Thomas Roger Griesbeck Schopf (Postdoktorstipendiat, uit, UNN)

The impact of regulatory RNA as diagnostic factors and therapeutic targets in breast cancer

Prosjektansvarlig: **Elin Mortensen** (elin.mortensen@unn.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

The impact of regulatory RNA as diagnostic factors and therapeutic targets in breast cancer består av to delprosjekter: i) Studier av små RNA som skilles ut fra brystkreftceller i eksosomer og ii) studier av lange ikke-kodende RNA i epithelial-mesenchymal transisjon og brystkreftprøver

i) Kreftceller er vist å skille ut store mengder vesikler som inneholder proteiner, DNA og RNA. Disse kan man detektere i blod og man tror at vesiklene kan tas opp av andre celler. De har dermed en viktig rolle i kommunikasjon mellom celler. Nylig er det vist at ekstracellulære vesikler spiller en stor rolle i metastase av kreft. Slike vesikler har fått mye oppmerksomhet da man tror at molekyler som er assosiert med dem kan brukes som spesifikke biomarkører for ulike krefttyper. Vi har fokusert på små RNA molekyler i slike vesikler. Ved hjelp av nestegenerasjonssekvensering av RNA isolert fra celler og vesikler har vi funnet at brystkreftcellerlinjer spesifikt skiller ut enkelte RNA species. Mest påfallende er at det finnes store mengder av et fragment som stammer fra ribosomalt RNA (28S rRNA). Vår teori er at dette fragmentet mulig kan regulere proteinsyntese. Videre har vi funnet at miRNA sammensetninga i vesikler til en store grad gjenspeiler miRNA sammensetninga inne i cellene, men det er unntak. Blant disse unntakene er miR-21 som er et brystkreftassosiert miRNA. Det virker som om kreftcellene aktivt holder igjen dette miRNAet. Dermed kan det være vanskelig å påvise dette i blod. Vi har også sett at ved å se på sammensetninga av miRNA i vesikler fra ulike brystkreftcellerlinjer så skiller brystkreft seg fra andre krefttyper. Det åpner opp for at miRNA signatur kan brukes for å påvise brystkreft i framtida. Arbeidet er skrevet sammen i artikkelen «Distinct small RNA signatures in extracellular vesicles derived from breast cancer cell lines» som submittes i januar. Tonje Fiskaa er både førsteforfatter og corresponding på denne papieren.

ii) Ved hjelp av nestegenerasjonssekvensering har vi profilert lange ikke-kodende RNA (lncRNA) i to ulike brystcelle epithelial-mesenchymal transisjon (EMT) modeller. EMT er en prosess der epiteliale celler endrer seg og får egenskaper til mesenchymale celler. Dette er viktig i embryonal utvikling, men også assosiert med metastase og resistens mot terapi i kreft. Vi har funnet mange lncRNA som endrer uttrykk i EMT. Vi studerer spesielt NEAT1 som vi finner oppregulert i 1/3 av brystkreftprøver.

Vi skriver sammen et omfattende manuskript på NEAT1 som vil submittes i 2016. Videre har vi plukket ut 3 nye lncRNA som endrer uttrykk i EMT som ingen tidligere har studert. Vi vil bruke tid i 2016 på å studere uttrykk og funksjon til disse med å bruke metoder som er godt etablert på labben hos oss.

Tonje Fiskaa er medforfatter på to andre artikler på miRNA som er publisert/akseptert i 2015:

Performance Comparison and Data Analysis Strategies for MicroRNA Profiling in Cancer Research Erik Knutsen , Maria Perander, Tonje Fiskaa, Steinar D. Johansen. Next Generation Sequencing in Cancer Research, Volume 2: From Basepairs to Bedsides 01/2015; DOI: 10.1007/978-3-319-15811-2_15

Next Generation Sequencing of MicroRNAs from Isogenic Neuroblastoma Cell Lines Isolated Before and After Treatment, Sarah Andrea Roth, Erik Knutsen, Tonje Fiskaa, Peter Utnes, Swapnil Bhavsar, Cecilie Løkke, Pieter Mestdagh, Steinar D. Johansen, Trond Flægstad, & Christer Einvik,*. Cancer Letters, Volume 372, Issue 1, 1 March 2016, Pages 128–136

Deltagere:

Elin Synnøve Mortensen (Prosjektleder, HIST, uit, UNN), Maria Perander (Prosjektdeltaker, uit), Tonje Fiskaa (Prosjektdeltaker, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Roth SA, Knutsen E, Fiskaa T, Utnes P, Bhavsar S, Hald ØH, Løkke C, Mestdagh P, Johansen SD, Flægstad T, Einvik C Next generation sequencing of microRNAs from isogenic neuroblastoma cell lines isolated before and after treatment. Cancer Lett 2015 Dec 17. Epub 2015 des 17 PMID: 26708804

1 forskningspublikasjon i 2015

Erik Knutsen , Maria Perander, Tonje Fiskaa, Steinar D. Johansen. Performance Comparison and Data Analysis Strategies for MicroRNA Profiling in Cancer Research Next Generation Sequencing in Cancer Research, Volume 2: From Basepairs to Bedsides 01/2015; DOI: 10.1007/978-3-319-15811-2_15

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), UiT Norges arktiske universitet

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

Forskning viser at 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.

Sentralt i prosjektet i 2015

Trine Stub har vært på forskeropphold i USA fra januar til og med juli 2015. Hunn samarbeidet med Sara A. Quandt og Thomas A. Arcury ved Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA.

Formålet med prosjektet

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.

Aktiviteter i forhold til formålet (2015)

1. Protokollen ble skrevet om til en artikkel og ble publisert i august 2015.
2. Andre artikkel med tittelen: Risk perception and communication in clinical practice involving cancer patient's use of complementary and alternative medicine: A Literature review, er skrevet ferdig og ble sendt inn til BMC Complementary and Alternative Medicine i august 2015.
3. I samarbeid med forskerne i USA utviklet vi spørreskjemaet som skal sendes til kreftleger, fastleger og kreftsykepleiere samt alternative utøvere
4. Gjennomføre en liten spørreundersøkelse blant konvensjonelle og alternative behandlere i Norge (pilotundersøkelse).
5. Lage en hjemmeside til prosjektet.

Spesifisering av aktiviteter i 2015

Skrive og publisere artikler:

En litteraturstudie om hvordan konvensjonelle og alternative behandlere forstår risiko og kommuniserer med sine kreft pasienter om bruken av alternative behandling. Artikkelen ble sendt inn til BMC Complementary and Alternative medisin i august 2015. Artikkelen er fremdeles under vurdering for publisering.

Artikkel av Protokollen:

I samarbeid med Sara Quandt, Tom Arcury og Joanne Sandberg fra Wake Forest School of Medicine, skrev vi ferdig artikkelen i løpet av våren 2015. Den ble publisert i august 2015.

Pilot undersøkelse:

Spørreskjemaet som ble utviklet i USA, ble distribuert til konvensjonelle og alternative helsearbeidere i oktober 2015. Spørreundersøkelsen ble sendt ut elektronisk. Vi fikk en respons på 41% og dette er vi veldig godt fornøyd med. Dataene ble analysert. Basert på disse analysene ble det gjort forandringer i spørreskjemaet.

Hjemmeside: Tidsrom:

Som en del av prosjektet designet Trine Stub med innputt fra NIFAB en hjemmeside til prosjektet. Hjemmesiden beskriver forskerteamet, formålet og fremdriften i prosjektet. Hjemmesiden vil bli distribuert til konvensjonelle og alternative helsearbeidere samt deres yrkesorganisasjoner. Hjemmesiden vil også bli distribuert på nettet via NIFAB sine kanaler. Planen er å publisere siden på nettet i januar 2016.

Resultater i form av foredrag:

Deltatt på : SIO 12th International Conference of the Society for Integrative Oncology, in Boston, MA, in November, 2015 med en muntelig presentasjon.

- T. Stub, S. A. Quandt, T. A. Arcury, J. C. Sandberg, F. Musial, A. Salamonsen: Risk perception and communication in clinical practice involving cancer patient's use of complementary and alternative medicine: A Literature review

Resultater I form av publiserte artikler:

- Stub Trine, Musial Frauke, Sara A. Quandt: Thomas A. Arcury; Anita Salamonsen; Agnete Kristoffersen; Gro Berntsen. Mapping the risk perception and communication gap between different professions of health care providers in cancer care: a cross-sectional protocol. *BMJ Open* 2015; 5:e008236.doi: 10.1136/bmjopen-2015-008236.

Deltagere:

Trine Stub (Postdoktorstipendiat, uit), Agnete E Kristoffersen (Prosjektdeltaker, uit), Anita Salamonsen (Prosjektdeltaker, uit), Frauke Musial (Prosjektdeltaker, uit)

1 forskningspublikasjon i 2015

Stub T, Musial F, Quandt S, Arcury T, Salamonsen A, Kristoffersen A, Berntsen G.

Mapping the risk perception and communication gap between different professions of health care providers in cancer care

BMJ Open, 2015

"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 Forskningsprogram for psykiatri og rus (PRU).

Dette er en RCT studie hvor høydose omega-3 skal prøves ut blant barn mellom 6-13 diagnostisert med ADHD. Studien er en dobbeltkompetansestudie hvor lege som er stipendiat nå mangler kun et år på sin spesialitet. I 2015 ble det skifte av stipendiat i prosjektet. Det arbeides nå med å skaffe til veie egnet omega-3 formulering fra godkjent produsent.

ADHD og ernæring er en RCT studie som skal inkludere ca. 330 barn i alderen 6-13 år med ADHD diagnostisert ved en barne- og ungdomspsykiatrisk poliklinikk. Halvparten av barna vil få høydose omega-3 og den andre halvparten placebo. Studien skal undersøke effekten av omega-3 på hyperaktivitet, oppmerksomhetssvikt og impulsivitet samt kognitive funksjoner hos barnet. Barnets symptomer og funksjoner undersøkes ved legeundersøkelse, blodprøver, selvrapportskjema for barn over 11 år, foreldre- og lærerrapport samt nevropsykologisk testing. Det vil bli gjort undersøkelser både før, under og 6 mnd etter forsøket som varer 6 mnd. Studien fikk i 2015 ny PhD-student i dobbeltkompetanseprosjektet. Det er lege Judeson Joseph som har avløst Heidi Høifødt og som gikk inn i stillingen i sommer. Han har et år voksenpsykiatri igjen før han er ferdig spesialist i barne- og ungdomspsykiatri. Judeson Joseph hadde permisjon høsten 2015.

Det ble i 2015 skrevet en Clinical trials PRS for studien. det har også vært dialog med BUPer i vestfold for å inkludere disse i studien noe de er interessert i.

Forsøket med omega-3 er utsatt til høsten 2016. Det er beregnet innsamling av data i løpet av to år.

Vi har jobbet med å skaffe til veie en formulering av omega-3 som er barnevennlig. Søknad til Statens legemiddelverk for Ayanda som hadde barnevennlige gelputer ble avslått da disse ikke hadde tilvirkertillatelse for legemidler (GMP Pharma lisens). Flere andre selskap ble kontaktet, men det viste seg at enten manglet de GMP Pharma lisens eller så var kostnaden for tilvirkingen av formulering for studien og placebo svært høye. Vi har nå kontakt med et nytt selskap som virker lovende. Forhåpentligvis vil spørsmålet om formulering og produsent bli avklart snarest.

Deltagere:

Judeson Royle Joseph (Doktorgradsstipendiat, UNN)

Psoriasis and cardiovascular disease - The Tromsø Study

Prosjektansvarlig: **Kjersti Danielsen** (kjersti.danielsen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Psoriasis er en vanlig kronisk hudsykdom med økende forekomst. Studier tyder på at psoriasis kan være forbundet med økt risiko for kardiovaskulær sykdom. Formålet med prosjektet er å skaffe bedre kunnskap om den mulige sammenhengen mellom psoriasis og hjertekar-sykdom, samt å undersøke hvorvidt D vitamin påvirker alvorlighetsgrad av psoriasis.

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. Hovedmålet med prosjektet er å skaffe ny kunnskap om sammenhengen mellom psoriasis og hjertekar-sykdom som basis for utvikling av nye og målrettede forebyggende tiltak. For øvrig er prosjektet utvidet til å undersøke sammenhengen mellom Vitamin D nivå i kroppen og risiko for, samt alvorlighetsgrad av, psoriasis.

Vi forbereder nå prospektive epidemiologiske analyser med bruk av data fra Tromsøundersøkelsen (T2-6) med informasjon om psoriasis og mulige konfundere hos mer enn 30.000 personer. Vi tester deriblant om psoriasis er forbundet med økt risiko for ateroskloseutvikling målt ved ultralyd halskar i Tromsø 4-6, og økt risiko for hjerteinfarkt, hjerneslag og for tidlig død med bruk av Tromsøundersøkelsen endepunkts register.

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 4-6/7) og eventuelle mekanismer som er overlappende med hjertekar sykdom risiko. Dette arbeidet er noe forsinket pga reorganisering av biobank i Tromsøundersøkelsen.

Det er studier som tyder på at det kan være en assosiasjon mellom vitamin D og psoriasis. Våre dataanalyser utført under Kjersti Danielsens postdoc opphold i USA, Cornell Universitet, undersøkte sammenhenger mellom gener av betydning for Vitamin D konsentrasjon i serum og risiko for psoriasis.(manuskript under bearbeiding) Det er per i dag ingen studier som har undersøkt hvorvidt å gi vitamin D tabletter til personer med lavt Vit D nivå, har effekt på alvorsgrad av psoriasis. Vi har derfor forberedt og igangsatt et pilotstudie i samarbeid med Prof Jorde under hans overordnede D-COR studie (Forskningsposten UNN, rekruttering fra Tromsø 7); hvor vi undersøker hvorvidt intervensjon med oral vit D versus placebo kan føre til bedring av psoriasis (utbredelse og anfallshyppighet) over en firemånedersperiode. Vi ønsker også å se hvorvidt vit D intervensjon faciliterer endring i pasientens hudmikrobiom samt metabolske/cardiovasculære profil.

Tverrfaglig, internasjonalt, nasjonalt og lokalt samarbeid med fagekspert er etablert. Prosjektresultatene vil kunne bidra til utvikling av nye og målrettede forebyggende tiltak

mot psoriasis, komorbiditet og for tidlig død. Spesifikke delmål er å: 1) Finne metabolom-profil som kan identifisere individer med økt risiko for psoriasis og definere nye angrepspunkt for forebygging og behandling (forberedes) 2) Estimere relativ risiko for aterosklerose, hjerteinfarkt og hjerneslag hos psoriatikere i ulike kjønns- og aldersgrupper som grunnlag for målrettet screening og forebygging (under analyse) 3) Kartlegge metabolomet hos et stort antall deltakere i Tromsøundersøkelsen med potensiale for ny forskning på ulike helseutfall (forberedes) 4) Undersøke hvorvidt det er sammenheng mellom serum Vit D & psoriasis risiko. (manuskript under bearbeiding) 5) Undersøke hvorvidt det er sammenheng mellom genetiske markører som gir risiko for lavt vitamin D nivå i serum og risiko for psoriasis. (manuskript under bearbeiding) 6) Forberede og igangsette pilot for Vitamin D intervensjons studie (RCT). (godkjent og i gang med rekruttering) 7) Høykvalitets postdoc-utdanning av dedikert hudlege i internasjonalt, tverrfaglig nettverk. (Pågående)

Deltagere:

Kjersti Danielsen (Prosjektleder, uit, UNN), Anne-Sofie Furberg (Forskningsgruppeleder, UNN, uit), Anne Olaug Olsen (Prosjektdeltaker, UIO, OUS), Ellisiv B Mathiesen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Inger Njølstad (Prosjektdeltaker, uit), Maja-Lisa Løchen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Rolf Jorde (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Tom Wilsgaard (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Danielsen K, Wilsgaard T, Olsen AO, Eggen AE, Olsen K, Cassano PA, Furberg AS
Elevated odds of metabolic syndrome in psoriasis: a population-based study of age and sex differences.
Br J Dermatol 2015 Feb;172(2):419-27. Epub 2014 des 25
PMID: 25059341

Epigenetics in inflammatory bowel disease (IBD)

Prosjektansvarlig: **Ruth H. Paulssen** (ruth.h.paulssen@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

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), altså ulcerøs kolitt (UC) eller Crohns sykdom (CD).

Det er innsamlet 150 stk. biopsier av ny-diagnostiserte pasienter med ulcerøs kolitt (UC) og/eller Crohns sykdom (CD), og biopsier fra personer som har vært til endoskopisk undersøkelse av annen grunn og som representerer normale kontroller. Pasientmaterialet er stratifisert i henhold til kliniske data (alder, kjønn, livsstil, immunohistologiske data, og type IBD). Deretter er en «pilotgruppe» etablert med biopsier fra pasienter med ulcerøs kolitt (UC). DNA og RNA er isolert og etter kvalitetssikring brukt til å generere DNA- biblioteker og RNA-biblioteker til genom-analyser. Bibliotekene er sekvensert og data fra eksomanalyser, transkriptomanalyser og analyser av DNA metyleringsmønstre (epigenomer) foreligger. For analyse av epigenetiske data er det utviklet en analyse «pipeline». Første resultater er generert ved hjelp av «principal» komponent analyser (PCA) og viser et klart skille mellom kontrollgruppen og gruppen med akutt ulcerøs kolitt (UC) med hensyn til DNA metylerings- og genespresjonsmønstre. Epigenetiske signaturer viser karakteristisk de-metylering av gener i vevsprøver fra pasienter med ulcerøs kolitt (UC) sammenliknet med kontroller. Prosjektet går nå inn i en fase med å gjøre integrative analyser hvor samtlige genomiske, epidemiologiske og kliniske variabler blir koblet sammen. Prosjektet har skiftet PhD kandidat i det første år av prosjektperioden. Prosjektet har blitt gjennomført i henhold til prosjektbeskrivelsen og viser den forventete fremdriften som er skissert i søknaden.

Deltagere:

Ruth H Paulssen (Prosjektleder, UNN, uit), Jon Florholmen (Forskningsgruppeleder, UNN, uit), Hagar Mohamed Taman (Doktorgradsstipendiat, uit), Christopher Graham Fenton (Prosjektdeltaker, uit), Rasmus Goll (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Renathe Rismo (Prosjektdeltaker, 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 Forskningsprogram for helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

Pasient inclusion has not started yet due to logistic problems, changes of the selected procedure where made but the study is the same in principal. The group under study will no longer be surgeons early in their learning curve, but more experienced surgeons on the step to learn advanced colorectal cancer surgery.

The inclusion of patients for main project - RTC of lap. cholecystectomy has not yet started due to a logistic problem. lap. cholecystectomies are no longer performed at UNN on a regular bases and the patient are sent out to local hospitals. We have decided to change the procedure in the RCT from lap. cholecystectomy to lap. right sided hemicolectomy which is done regularly at UNN Tromsø. The study is in principal, the same - there is no change in the methodology or evaluation tools. However, the group under study will no longer be surgeons early in their learning curve, but more experienced surgeons on the step to learn advanced colorectal cancer surgery. The main step that will be evaluated is the: Central dissection of vessels which is a critical step of the operation and directly influence the long term outcome of the surgery it is also considered a difficult and time consuming task to master This procedure is performed mainly in UNN Tromsø by consultant surgeons and senior (B-gren) residents.

Collaboration Helse Nord: We have established a wider collaboration with distant local hospitals in Mo i Rana and Bodø where we will be telementoring them in colorectal surgery - right sided hemicolectomy. Succession in mentoring them from a distance will hopefully reduce the intraoperative complications, operating time, improve the patient long term outcomes, reduce the cost of mentors traveling to local hospitals and reduce the cost of transporting those patients to and from UNN Tromsø.

We are planning to start including patients beginning of feb. 2016.

Deltagere:

Rolv-Ole Lindsetmo (Prosjektleder, ut, UNN), Moredehi Etai Bogen (Doktorgradsstipendiat, UNN, ut), Hitendra R.H. Patel (Prosjektdeltaker, ut), Petter Fosse Gjessing (Prosjektdeltaker, ut)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Bruns NE, Irtan S, Rothenberg SS, Bogen EM, Kotobi H, Ponsky TA
Trans-Atlantic Telementoring with Pediatric Surgeons: Technical Considerations and Lessons Learned.
J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2015 Dec 24. Epub 2015 des 24
PMID: 26698191
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

2 forskningspublikasjoner i 2015

Bogen E, Bruns N, Gjessing P, Patel HR, Lindsetmo RO, Ponsky TA.
Skill Acquisition Model (SAM) - tailored for learning a new laparoscopic procedure with the aid of telementoring
Ready for submission to review - going to Surgical Endoscopy

Bogen E, Patel HR, Bruns N, Gjessing P, Delaney CP, Ponsky TA, Lindsetmo RO.
Telementoring in laparoscopic and robotic surgery: A novel long distance, low cost telementoring solution
Ready for submission to review - going to Surgical Endoscopy

Betydning av mikroRNA og komplementsystemet for inflammasjon i en human fullblodsmodell 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.

Rollen til lncRNA i denne immunmodellen har ikke blitt undersøkt før. Målet med denne studien var å studere en RNA profil av differensielt uttrykte lncRNA (og andre RNA molekyler som mikroRNA - miRNA) i humant fullblods-modellen etter tilsetning av bla. Gram-positive bakterier (S. aureus) og sammenligner med en kontrollprøve tilsatt buffer som kontroll. Det er utført tidskurveforsøk og forsøk med bla. hemmere av komplementsystemet. For å lage RNA profilen ble det brukt humant fullblod fra friske givere som enten ble tilsatt en kontroll (fosfatbuffer) eller varmeinaktivert S. aureus etter 0, 30, 60 eller 120 minutters inkubering. 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) teknologi. Det ble laget et RNA bibliotek som ble sekvensert ved hjelp av et Illumina HiSeq instrument og som genererte rundt 100 million paired-end sekvenser for hvert tidspunkt.

Vi har nå dannet oss et godt bilde bioinformatisk for lncRNA og miRNA uttrykk i fullblodsmodellen, og vi jobber nå med å verifisere funksjonelt disse funnene for publikasjon. Vi har funnet RNA kandidater som er assosiert med komplementaktivering, og disse spesifikt ønsker vi å sjekke uttrykket ved hjelp av qPCR (quantitative real-time PCR) og FISH metodikken (Fluorescence in situ hybridization) i sammenstilling med tidskurven som beskrevet ovenfor. Vi har samarbeidet med Kenneth Bowitz Larsen som jobber ved Bioimaging gruppen MH bygget (UIT). Her har vi studert RNA produkter av interesse med kombinert FISH og immunfluorescens og avdekket spesifikt celletypen som uttrykker target RNA. For "custom qPCR immun lncRNA array" designer vi dette i samarbeid med Thermo Fisher, og dette analyseres "in house". Utvalgte data ble presentert som poster på Europeisk komplementmøte i Uppsala, juni 2015. Vi utarbeider nå med publikasjon av disse resultatene til et internasjonalt tidsskrift som skal ferdigstilles våren 2016.

Deltagere:

Ole Lars Brekke (Prosjektleder, HELSENS, uit), Bård Ove Karlsen (Postdoktorstipendiat, uit, UiB, UIN)

Forskerlinjestudent. Studier av virkningsmekanismen til korte lytiske antitumorale peptider

Prosjektansvarlig: **Baldur Sveinbjörnsson** (Baldur.sveinbjornsson@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

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:

Baldur Sveinbjörnsson (Prosjektleder, uit), Liv-Marie Eike (Doktorgradsstipendiat, uit), Ketil Andre Camilio (Postdoktorstipendiat, uit), Brynjar Mauseth (Prosjektdeltaker, uit), Nannan Yang (Prosjektdeltaker, uit)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Liv-Marie Eike
Oncolytic Compounds as Novel Immunotherapeutic Agents: Studies on Mechanisms of Action in vitro and Efficacy in vivo
Disputert: September 2015
Hovedveileder: Baldur Sveinbjörnsson

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Eike LM, Yang N, Rekdal Ø, Sveinbjörnsson B
The oncolytic peptide LTX-315 induces cell death and DAMP release by mitochondria distortion in human melanoma cells. *Oncotarget* 2015 Oct 27;6(33):34910-23.
PMID: 26472184
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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 formål er å videreutvikle skademålingsverktøyet Global trigger Tool for å avdekke flest mulige reelle pasientskader hos kreftpasienter i spesialisthelsetjenesten. Utvikling av pålitelige måleverktøy er avgjørende for å lettere kunne identifisere områder for forebyggende tiltak som bedrer pasientsikkerheten.

Arbeidet med studien startet våren 2014 og gjennomføres i 50 % stilling.

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?

I løpet av 2015 er det opprettet og verifisert data til en grunnleggende database med 6720 pasienter fra Nordlandssykehuset for perioden 2010-2013. Denne danner grunnlaget for studie 1, hvor man undersøker om kreftpasienter er mer utsatt for pasientskader enn andre pasienter. Analyser av dette materialet vil bli påbegynt våren 2016.

Fra den grunnleggende databasen er det laget en egen database med 813 kreftpasienter som danner grunnlag for studie 2. GTT analyse med onkologiske triggere planlegges utført på disse pasientene i løpet av 2016.

For studie 3 er det gjort GTT analyse av alle dødsfall i Nordlandssykehuset for 2012 og 2013. Disse dataene må bearbeides noe før de er klar for videre analyser.

Stipendiaten har i løpet av våren 2015 vært medforfatter på en artikkel om verifisering av GTT metoden sammen med dansk forskergruppe innen pasientsikkerhet. Denne planlegges publisert i løpet av våren 2016. 18.05.15 publiserte stipendiaten en akronikk i Avisa Nordland med tittelen «Bedre sikkerhet» med fokus på helsetjenesteforskning innen pasientsikkerhet. I september var stipendiaten på 1 ukes forskningsbesøk i Danmark hos Kræftens Bekæmpelse, Odense Universitetssykehus og Rigshospitalet for utveksling av erfaringer innen forskningsområdet og pasientsikkerhet.

Stipendiaten har også deltatt på 3 obligatoriske PhD kurs (HEL8004, HEL8025 og HEL8024) og har nå fullført alle planlagte kurs til doktorgraden.

Progresjon av arbeidet forløper som planlagt og forventes ferdigstilt innen utgangen av forskerperioden 31.12. 19.

Deltagere:

Barthold Vonen (Prosjektleder, uit), Ellinor Haukland (Doktorgradsstipendiat, uit, HELENSSS), Carsten Nieder (Prosjektdeltaker, uit, HELENSSS), Christian von Plessen (Prosjektdeltaker, UiB, UIS)

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).

I RENIS-FU vil vi undersøke om oksidativt stress og inflammasjon predikerer fall i nyrefunksjonen i en generell befolkning uten diabetes og hjerte-karsykdom.

Kronisk nyresykdom rammer over en tredjedel av eldre personer og gir økt risiko for dialysekrevene nyresvikt, hjerte-karsykdom 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 nyrefunksjonen i en normalbefolkning.

Inflammasjon er nært knyttet til 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.

Vi vil undersøke om nivået av OS og inflammasjon vil gi raskere fall i nyrefunksjonen målt med eksakte metoder.

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. Over 1300 av de opprinnelige 1627 deltakerne (83 %) har deltatt og undersøkelsene ble gjennomført fra september 2013 til januar 2015 på forskningsposten UNN.

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 fullført. Analysemetode av isoprostaner er utfordrende, men nye tester pågår.

Tumor nekrose faktor- alfa (TNFa) er et signalmolekyl (cytokin) som blir produsert av hvite blodceller og fører til økt inflammasjon. TNFa har kort halveringstid og gir derfor et upresist bilde av inflammasjonsaktivitet. Måling av TNFa-reseptorer i serum reflekterer mer stabil TNFa aktivitet og dermed et mer presist mål på inflammasjon.

TNFa-reseptor 2 er analysert med ELISA på Metabolsk forskningslab av serum-prøver fra RENIS-T6. Første artikkel fra RENIS-T6 med TNFa-reseptor 2 er publisert i CJASN 14 desember 2015. Andre artikkel om TNFa-reseptor og aldersrelatert fall i GFR vil være klar til utsending til nyretidsskrifter i januar/februar. Statistiske analyser av 8-oxodG/8-hydroxy-guanosine og skrijving av artikkelen påbegynnes på nyåret 2016, og ferdig utkast beregnes å være klar til sommeren.

PhD avhandlingen er planlagt å skrives høsten 2016.

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:

Jørgen Schei (Doktorgradsstipendiat)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Schei J, Stefansson VT, Mathisen UD, Eriksen BO, Solbu MD, Jenssen TG, Melsom T

Residual Associations of Inflammatory Markers with eGFR after Accounting for Measured GFR in a Community-Based Cohort without CKD.

Clin J Am Soc Nephrol 2015 Dec 14. Epub 2015 des 14

PMID: 26668020

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Promoting health and work-engagement in the public health sector in Northern Norway

Prosjektansvarlig: **Joar Vittersø** (joar.vitterso@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

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

Alt går etter planen. Kandidaten har gjennomført ca. halvparten av de obligatoriske PhD kursene, og jobber med planlegging av datainnsmaling. Den første artikkelen planlegges å være ferdig i august 2016

The project is a study of health promotion among health workers in Northern Norway, both

on individual and organizational levels. It aims to contribute knowledge about positive work

factors in order to promote long-term health, higher quality performance and increased work

attendance. Furthermore, the project aims to contribute knowledge on mechanisms and factors

that underlies flourishing organizations and work places. Given successful results, the project

will contribute with new knowledge on how different organizational structures in the health

services can be improved. As a result, the health trusts might acquire healthier employees,

increased work attendance, higher quality performance, better utilization of resources,

financial gain and thus - provide improved health services for the population.

A healthy workplace promotes and facilitates employees' physical, mental and social

wellbeing. Long-term health and work attendance are uniquely predicted by positive job

characteristics, even when negative factors and ill-health are controlled for. Yet, although

thriving organizations and flourishing employees generally contribute to health enhancement

and work attendance, the details of these mechanisms are far from understood. The current

project will thus fill some of these knowledge gaps by exploring positive factors at both

organizational and individual levels in order to identify salient predictors of long-term health

at work. The study population will be employees at different departments of a university

hospital in Northern Norway.

Health, work attendance and work absenteeism are complex phenomena that are

influenced by a number of factors. Most models on occupational health have focused

exclusively on negative job factors, such as job stress and the resulting strain, thus neglected

the benefits of positive factors on work life and work related health. But the emerging fields

of occupational health psychology and positive organizational scholarship have begun to

verify that good health cannot be explained by these ill-oriented characteristics alone. Rather,

positive work factors such as engagement, intrinsic motivation and positive emotions

contribute significantly to the health of individuals and organizations.

It has been known for decades that work engagement, intrinsic motivation and positive

emotions play key roles in work performance and organizational citizenship. However, recent

evidence begins to suggest that these positive job factors are strong predictors of long-term

health and work attendance as well. Job engagement turns out to be associated with both high

quality performance and better work health, and similar results have, independently, been

found for intrinsic motivation. As for positive emotions, an array of investigations and

measurement techniques has converged on the conclusion that humans cannot thrive and be

healthy without regular doses of positive experiences. And even if these results are strong and

promising, few studies have looked into the issue of how these positive work factors are

related to work attendance

Deltagere:

Benedicte Emilie Langseth-Eide (Doktorgradsstipendiat, uit)

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 molekulære markører har som prediktorer for bl.a. behandlingsrespons, metastasering, overlevelse og behandlingsstrategier.

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, prof. Lill-Tove Busund og prof. Tom Dønnem. Lungekreft har vært hovedfokus, men også sarkom og prostatakreft 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 536 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, CD8+"dreperceller", ser ut til i stor grad å påvirke om lungekreftpasienter overlever sin sykdom eller ikke og er potensielt viktig i nye behandlingsstrategier. Dette arbeidet ble våren 2015 publisert i Clinical Cancer Research.

En annen undertype immuncelle, CD45RO+"huskeceller" virker være viktige for lungekreftpasienter diagnostisert med plateepitelkreft da disse kan danne grunnlag for immunrespons og utvikling av CD8+"dreperceller" om "huskecellene" blir eksponert for svulstantistoff som de kjenner igjen. Vi har påvist at pasienter hvor CD45RO+"huskeceller" er tilstede i primærtumor (Publisert i Neoplasia 2015) eller i lymfeknutemetastaser (artikkel er "under review" i British Journal of Cancer) har bedre kreftspesifikk overlevelse sammenlignet med pasienter hvor dette ikke er tilfellet.

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 og en artikkel om undertyper av fibervevdannende celler i lungekreftsvulstenes nærmiljø

og deres relasjon lungekreftpasientenes overlevelse (begge artiklene publisert i PlosOne).

Noe av Kilværs forskningstid i 2015 har gått med til å oppdatere sarkomkohorten. Dette arbeidet er omtrent ferdigstilt og det forventes publikasjoner med utgangspunkt i dette iløpet av 2016/2017.

Deltagere:

Thomas Karsten Kilvær (Postdoktorstipendiat, UNN, uit)

6 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Donnem T, Hald SM, Paulsen EE, Richardsen E, Al-Saad S, Kilvaer TK, Brustugun OT, Helland A, Lund-Iversen M, Poehl M, Olsen KE, Ditzel HJ, Hansen O, Al-Shibli K, Kiselev Y, Sandanger TM, Andersen S, Pezzella F, Bremnes RM, Busund LT
Stromal CD8+ T-cell Density—A Promising Supplement to TNM Staging in Non-Small Cell Lung Cancer.
Clin Cancer Res 2015 Jun 1;21(11):2635-43. Epub 2015 feb 13
PMID: 25680376

Hald SM, Kiselev Y, Al-Saad S, Richardsen E, Johannessen C, Eilertsen M, Kilvaer TK, Al-Shibli K, Andersen S, Busund LT, Bremnes RM, Donnem T
Prognostic impact of CXCL16 and CXCR6 in non-small cell lung cancer: combined high CXCL16 expression in tumor stroma and cancer cells yields improved survival.
BMC Cancer 2015;15():441. Epub 2015 mai 29
PMID: 26021984

Kilvaer TK, Khanekhenari MR, Hellevik T, Al-Saad S, Paulsen EE, Bremnes RM, Busund LT, Donnem T, Martinez IZ
Cancer Associated Fibroblasts in Stage I-III NSCLC: Prognostic Impact and Their Correlations with Tumor Molecular Markers.
PLoS One 2015;10(8):e0134965. Epub 2015 aug 7
PMID: 26252379

Donnem T, Kilvaer TK, Andersen S, Richardsen E, Paulsen EE, Hald SM, Al-Saad S, Brustugun OT, Helland A, Lund-Iversen M, Solberg S, Gronberg BH, Wahl SG, Helgeland L, Fløtten O, Pohl M, Al-Shibli K, Sandanger TM, Pezzella F, Busund LT, Bremnes RM
Strategies for clinical implementation of TNM-Immunoscore in resected non-small-cell lung cancer.
Ann Oncol 2015 Nov 16. Epub 2015 nov 16
PMID: 26578726

Paulsen EE, Kilvaer T, Khanekhenari MR, Maurseth RJ, Al-Saad S, Hald SM, Al-Shibli K, Andersen S, Richardsen E, Busund LT, Bremnes R, Donnem T
CD45RO(+) Memory T Lymphocytes - a Candidate Marker for TNM-Immunoscore in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer.
Neoplasia 2015 Nov;17(11):839-48.
PMID: 26678911

Kilvaer TK, Paulsen EE, Hald SM, Wilsgaard T, Bremnes RM, Busund LT, Donnem T
Lymphangiogenic Markers and Their Impact on Nodal Metastasis and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer--A Structured Review with Meta-Analysis.
PLoS One 2015;10(8):e0132481. Epub 2015 aug 25
PMID: 26305218

Alcohol use and sleeping problems in the general population: The Tromsø Study

Prosjektansvarlig: **Kamilla Rognmo** (kamilla.rognmo@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

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

Mennesker som sliter med søvnvansker har større risiko for å utvikle alkoholproblemer, og mennesker som sliter med alkoholproblemer har oftere søvnvansker enn resten av befolkningen. På grunn av at tidligere forskning har basert seg på små utvalg er det usikkerheter knyttet til hvordan forholdet ser ut, samt årsaksmekanismene.

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 henger sammen. Denne studien tar sikte på å undersøke sammenhengene ved bruk av longitudinelle data fra Tromsøundersøkelsen, runde 4 (1994-95), 5 (2001-02) og 6 (2007-08).

Dette datamateriale 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 sammenhengene 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.

I mars 2014 ble Katja Lovise Bratlid tilsatt som Ph.D-stipendiat i prosjektet. Hun er tatt opp ved Ph.D-programmet ved helsevitenskapelig fakultet og følger forskerskolen i Psykisk helse. Hun er ansatt ved Institutt

for psykologi, hvor Kamilla Rognmo, førsteamanuensis, er hovedveileder og Jan Rosenvinge, professor og Oddgeir Friborg, professor, er biveiledere.

Stipendiaten har intensjon om å undersøke følgende problemstillinger i tre artikler i Ph.D-perioden:

- 1) Er samtidige søvn og alkoholvansker relatert til høyere risiko for psykiske og somatiske plager enn kun søvn eller alkoholvansker?
- 2) Predikerer endringer i alkoholbruk endringer i søvnvansker eller omvendt?
- 3) Er psykiske plager en mediator av relasjonen?

Analysene for førstnevnte problemstilling er snart ferdige, og manuskript forventes ferdig i løpet av vår 2016. Prosjektleder, Kamilla Rognmo, holder også på å analysere data til en artikkel som forventes ferdig i løpet av 2016. Problemstillingene for denne artikkelen er ikke helt klare, og derfor vil disse ikke gjengis her.

Deltagere:

Kamilla Rognmo (Prosjektleder, uit, FHI, UIO), Oddgeir Friborg (Forskningsgruppeleder, uit, UNN), Katja Lovise Bratlid (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Elisabeth Karin Svensson (Prosjektdeltaker, FHI, UIO), Jan H Rosenvinge (Prosjektdeltaker, uit), Kristian Tambs (Prosjektdeltaker, FHI)

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).

Prosjekt sammendrag:

Hypertensjon er en betydelig helserisiko. Re-Shape CV-Risk er en klinisk studie på innføring av renal sympaticus denervering (RDN) som en ny behandlingsmetode i Norge. Longitudinal intervensjonsstudie av 25 pasienter som ikke har oppnådd blodtrykksmål tross massiv medikamentell behandling. Observasjonstid 6 mnd og 2 år

Glukoseintoleranse er en prediabetisk tilstand forbundet med høy kardiovaskulær risiko og risiko for utvikling av slag. Av de glukoseintolerante utvikler 35% diabetes type 2 innen 5 år, ofte med ledsagende hypertensjon. Hypertensjon er et betydelig folkehelseproblem og opptrer hos mer enn 25 % av voksne i vår del av verden. Hver 20 mmHg systolisk- og 10 mmHg diastolisk- trykkøkning medfører en dobling av risiko for kardiovaskulær død og økt sykelighet. Ca 10 % av hypertensjonspasientene har behandlingsresistent hypertensjon, disse når ikke behandlingsmålene tross adekvat behandling med 3 eller flere blodtryksmedikamenter, dosert i maksimalt tolererte doser.

Re-Shape CV-Risk er en klinisk studie på innføring av renal sympaticus denervering (RDN) som en ny behandlingsmetode i Norge. Dette har vært foreslått som en ny behandling for høyriskopasienter med hypertensjon (HT) hvor annen behandling ikke fører frem. Behandlingen er lovende, men det behøves mere dokumentasjon. Derfor et forskningsprosjekt. Vi ønsker å kartlegge tilleggs effekter av behandlingen, utover HT-effekt. Først og fremst glukoseomsetning og endeorganskade.

Studien har flere delprosjekter. I PhD prosjektet fokuserer vi i første omgang på baseline versus 6 mndr data. Effekt på 24 timers blodtrykk, kontortrykk og livskvalitet. Endring i endotelfunksjon, venstre ventrikkels stivhet og masse (ekko), aorta augmentasjonsindex og endringer i endogen glukoseomsetning.

2-års kontroller er gjennomført høsten 2015.

Resultatene på blodtrykk er publisert: Renal sympathetic denervation: effect on ambulatory blood pressure and blood pressure variability in patients with treatment-resistant hypertension. The ReShape CV-risk study. Miroslawska A, Solbu M, Skjølvsvik E, Toft I, Steigen TK. J Hum Hypertens. 2015 Jul 2.

Nye publikasjoner er underveis, et manuskript om glukosemetabolisme nylig innsendt for vurdering

Deltagere:

Terje Steigen (Prosjektleder), Atena Kazimiera Miroslawska (Doktorgradsstipendiat, uit), Eystein Skjølvsvik (Prosjektdeltaker), Marit Dahl Solbu (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Petter Fosse Gjessing (Prosjektdeltaker, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Miroslawska A, Solbu M, Skjølvsvik E, Toft I, Steigen TK
Renal sympathetic denervation: effect on ambulatory blood pressure and blood pressure variability in patients with treatment-resistant hypertension. The ReShape CV-risk study.

J Hum Hypertens 2015 Jul 2. Epub 2015 Jul 2

PMID: 26134621

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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 diagnose hvor kun om lag halvparten av pasientene lever 5 år etter diagnosetidspunkt. Målet er å få bedre kunnskap om biologien til svulstene i munnhulen slik at man kan forbedre behandlingen for den enkelte pasient.

I Nord-Norge rammes ca 50 personer årlig av kreft i munnhulen. Behandlingen er basert på kirurgi, eventuelt i kombinasjon med strålebehandling og kjemoterapi. Det er imidlertid store individuelle forskjeller i respons på behandling, blant annet fordi svulstene hos ulike pasienter oppfører seg forskjellig. Generelt har pasienter med små svulster uten spredning bedre prognose enn pasienter med større svulster, eller hvor svulsten har spredt seg til andre organer. Av og til ser man imidlertid at pasienter i tidlig stadium har en rask sykdomsprogresjon og tidlig død fordi tumorcellene har spesielt stor evne til å vokse inn i omliggende vev og gi rask spredning. Noen pasienter blir derfor overbehandlet mens det motsatte er tilfelle for andre.

For å kunne tilby en mer individrettet behandling har det de siste årene vært utført en rekke forskningsprosjekter, inkludert i vår egen forskningsgruppe, for å kunne identifisere markørmolekyler som kan brukes som et supplement ved diagnosen. Flere lovende molekyler har blitt påvist, men nesten alle disse studiene bygger på relativt små populasjoner av pasienter. Det er derfor nødvendig at betydningen av de ulike markørmolekylene bekreftes i et større materiale. Vi gjennomfører derfor nå et multisenter studie i samarbeid med Universitetet i Bergen/Haukeland universitetssykehus, Universitetet i Oslo (Rikshospitalet) og St. Olavs hospital i Trondheim i tillegg til Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN).

Hovedmålet er at man på bakgrunn av denne studien kan sette sammen et panel av markørmolekyler som kan benyttes til å optimalisere behandling for den enkelte pasient. Et mer langsiktig mål er å påvise molekyllære angrepspunkt for nye legemidler mot munnhulekreft, ettersom det må forventes at flere av markørmolekylene er direkte involvert i prosesser som har betydning for tumorvekst og metastasering.

Prosjektgruppen består av leger og forskere med høy grad av komplementær kompetanse innen basal-, paraklinisk-, epidemiologisk og klinisk kreftforskning. Forskningsprosjektet vil være helt sentralt for kompetansebyggingen av et onkologisk forskningsmiljø ved ØNH-avdelingen ved UNN. Prosjektet representerer et tett samarbeid mellom klinikk og basalfag og vil fremme et nasjonalt samarbeid innen orofaryngeal onkologi.

Når man vil undersøke materiale på pasienter fra flere sykehus må man gjøre en grundig registrering av alle pasientene som skal inkluderes. På grunnlag av dette vil man få et stort materiale som vil være viktig med tanke på beskrivelse av munnhulekreft i den norske befolkningen. Dette har ikke tidligere vært gjort og vil være et nyttig bidrag for kartlegging av sykdomsutbredelse, behandling og levetid for disse pasientene.

Stipendiaten har det siste året tilbrakt mye tid ved Rikshospitalet for registrering av pasienter. Over halvparten av svulstvevet vil være herfra, og arbeidet med registrering er nesten fullført. Videre har forskningsgruppeleder og prosjektleder vært i flere møter sammen med patologer ved de andre institusjonene for å komme frem til hvilke mikroskopiske funn man skal registrere ved hver enkelt svulst. Dette er viktig for å se om svulsten utseende har sammenheng med sykdomsforløpet og også med uttrykk av biomarkører. Det neste året vil man ferdigstille registrering av pasienter og registrering av mikroskopiske funn før man tar fatt på arbeidet med uttrykk av biomarkører.

Deltagere:

Sonja Eriksson Steigen (Prosjektleder, uit, UNN), Lars Uhlin-Hansen (Forskningsgruppeleder, UNN, uit), Inger-Heidi Bjerkli (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Elin Synnøve Hadler-Olsen (Prosjektdeltaker, uit)

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

Våres funn viser at det kan være gunstig å ha spesifikk vitamin D gen variant med tanke på utvikling av hjerte-kar sykdom og diabetes.

Vi har sett på vitamin D gener av over 9000 mennesker som deltok i Tromsø undersøkelse i 1994-1995. Såkalt vitamin D reseptor (VDR) finnes i nesten alle kroppsceller, og man tror at den er ansvarlig for at vitamin D virker bl.a. i ben som benmasse besparende og i muskler som styrke fremmende. I cellekulturer ser man at VDR med tilført vitamin D kan beskytte både mot utvikling av hjertesvikt, hjerte-kar sykdommer og diabetes. Samtidig har man ikke funnet den samme effekt for mennesker, og man tror at individuelle gener kan forklare forskjellig respons for vitamin D.

Vi har sett på syv forskjellige VDR gener og deres varianter, og fant at en gen variant øker livslang risiko å utvikle type 2 diabetes med 40 % og mulig risiko for hjerteinfarkt med 25 %. Siden risikoen for begge to sykdommer er sammensatt, kan genetisk testing i fremtiden bidra til å kartlegge og skreddersy individuell behandling. Det er første gang man har sett på dette genet i forbindelse med diabetes, og man trenger flere studier for å bekrefte funn og forstå virkningsmekanismen.

Videre skal vi se på vitamin D relaterte gener og bentetthet; samt skal se på andre bentetthet relaterte gener. Også er det planlagt å se på vitamin D status og omsetning i fett vevet i mennesker som fikk enten placebo eller vitamin D tilskudd i 3-5 år i forbindelse med intervensjonsstudie for diabetes type II forebygging. Vitamin D status i serum og fett vevet blir fulgt opp over ett år etter avsluttet tilskudd. Til tiden er det uklart hvordan vitamin D lagres og utskilles fra fettvevet samt hvor fort den går ut fra kroppen.

Deltagere:

Ieva Zostautiene (Doktorgradsstipendiat, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Zostautiene I, Jorde R, Schirmer H, Mathiesen EB, Njølstad I, Løchen ML, Wilsgaard T, Joakimsen RM, Kamycheva E
Genetic Variations in the Vitamin D Receptor Predict Type 2 Diabetes and Myocardial Infarction in a Community-Based Population: The Tromsø Study.

PLoS One 2015;10(12):e0145359. Epub 2015 des 23

PMID: 26699871

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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).

Betydningen av lave antibiotikakonsentrasjoner i spredning og overføring av antibiotikaresistens. 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 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 mottaker-bakterien 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 forskningsgruppen Microbial Pharmacology and Population Dynamics ved Institutt for farmasi, UiT Det

Arktiske Universitetet i Norge (UiT) og internasjonale forskningsgrupper.

I 2015 har det pågått en studie hvor plasmider med resistensgener har blitt overført til forskjellige kliniske E. coli isolater og konsekvensene dette har på bakteriene. DNA sekvensen til disse plasmidene er også bestemt, analysert og sammenlignet med andre plasmider. Utarbeidelse av manuskript som beskriver studien pågår og studien blir presentert på vitenskapelig konferanse i 2016. Videre har det i 2015 pågått eksperimenter for å etablere protokoller for plasmidoverføring mellom kliniske bakterie isolater.

Deltagere:

Ørjan Samuelsen (Prosjektleder, UNN, uit), Pål Jarle Johnsen (Forskningsgruppeleder, uit), Julia Maria Kloos (Prosjektdeltaker, uit), Maria Chiara Di Luca (Prosjektdeltaker)

Data Driven Decision Support for Clinical Information Systems

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

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

Mye helsedata er i dag på ustrukturert form, særlig i form av fritekst. Denne informasjonen er vanskelig tilgjengelig for analyse, og prosjektet har i sitt første år bygget verktøy for å systematisere medisinsk norskspråklig tekst med tanke på bruk til beslutningsstøtte.

I helsetjenesten 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.

Det medisinske språket i journalene har særlige utfordringer knyttet til form og struktur, samt norsk språk, slik at det har vært nødvendig å bygge mye av strukturen fra grunnen av. Dette har vi lyktes med, og har nå et verktøy som kan systematisere tekst i begreper og hendelser. Ut fra dette bygger vi prediktive nettverk som kan si noe om vanlige forløp for en pasient, og dermed predikere forløp for nye pasienter med gitte karakteristika og tilknyttede data. 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 jobber nå med å finne gode, relevante kliniske problemstillinger, og videreutvikle teknologien.

Postdoktorkandidaten ble rekruttert fra Danmark fra 1/1/2015, og har fra 1/1/2016 fått innvilget utenlandsopphold ved University of Warwick i Storbritannia under professor Mark Girolami.

Deltagere:

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

2 forskningspublikasjoner i 2015

Mikalsen KØ, Hindberg K, Godtlielsen F, Gran M, Revhaug A, Lindsetmo RO, Skrøvseth SO, Jensen K, Soguero-Ruiz C, Jenssen R

Predicting Postoperative Delirium Using Anchors

NIPS Workshop on Machine Learning in Healthcare, 2015

Jensen K, Augestad KM, Lindsetmo RO, Skrøvseth SO

From unstructured EHR text to data-driven clinical decision support

International Journal of Integrated Care, 2015

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).

Familiær hyperkolesterolemi er en arvelig tilstand med høyt nivå "dårlig" kolesterol og en stor overhyppighet av kransåresykdom og annen karsykdom. I det aktuelle prosjektet tester vi ut om omega-3 fettsyrer er assosiert med bedring av "mykhet" i karveggen og betennelsesnivå i kroppen som igjen er assosiert med åreforkalkningssykdom.

I den pågående studien (godkjent av REK (2011/899) og SLV) vurderer vi effekten av omega-3 fettsyrer på "mykhet i karveggen" blodplatefunksjon, lipidsammensetning, betennelses- status og tarmens mikrobiota (tarmflora) som alle er risikofaktorer/markører for utvikling av åreforkalkning, hos pasienter med påvist familiær hyperkolesterolemi, en gruppe som i utgangspunktet har forøkt risiko for tidlig åreforkalkningssykdom.

"Mykhet i karveggen" eller endotelfunksjon måles med et apparat kalt endopat, som måler blodgjennomstrømming i fingertuppene og har vist seg å være et godt mål på "karmykheten".

Åreforkalkning og hjertesykdom ser og ut til å henge sammen med tarmens bakterieflora, og det har de siste årene vært rettet større og større forskningsfokus mot dette. Vi vil derfor også prøve å avdekke sammenhenger her, og har derfor fra 2014/2015 innledet et samarbeid med UiO, og en forskningsgruppe der som har spesialisert seg på tarmens bakterieflora, og for deler av pasientgruppen vil vi få data på ev endring av tarmflora ved bruk av omega-3 tilskudd. Dette er særlig aktuelt siden det er kjent at det menneskelige mage-tarm systemet inneholder en rik bakterieflora, og videre at endring i sammensetning av denne bakteriefloraen kan endre grad av betennelse i tarm, men også generelt i kroppen, og at det videre kan ha sammenheng med utvikling av overvekt, type-2 diabetes og åreforkalkningssykdom.

34 pasienter har gjennomført hele studien (inkl to dropouts.)

Ytterligere 4 pasienter er fortsatt i studien som vil være ferdig mai 2016

Da vil blinding kunne fjernes og dataene vil være tilgjengelig for analyser og publisering

Deltagere:

Liv Nesse Hande (Doktorgradsstipendiat), Knut Tore Lappegård (Prosjektdeltaker, uit, HELSENSS), Marius Trøseid (Prosjektdeltaker, OUS), Ole Lars Brekke (Prosjektdeltaker, HELSENSS, uit), Tom Eirik Mollnes (Prosjektdeltaker, OUS, uit, UIO, NTNU)

Study on STDs prevention

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

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

From the 1st January, and until the 31st of December 2015, the "sjekkdeg.no" web app users were randomized to two different versions of the site (Control Group, or Appointment System Group), as stated in the study protocol. In order to recruit more web app visitors, "sjekkdeg.no" was promoted through Facebook advertisements to youths from Tromsø.

Background and objectives:

The objective of this research project is to test if a Game-Based Appointment System integrated in the web app on sexual health "sjekkdeg.no" can facilitate access to health services for youth, and if the new functionality can increase the number of visits to the educative components of the web app.

Methodology:

In order to analyze its impact, we tested the new Game-Based Appointment System that was created from scratch, and it was built on the successful internet health intervention (sjekkdeg.no). An A/B testing methodology was used. This methodology consist on the redirection of the users to two different versions of the website, and therefore allows to assess the interactivity of the users according to the design of the webpage and determine which one has a higher impact on the clinical settings, and consequently on prevention of sexually transmitted infections. The site use is being tracked with Google Analytics.

For the A/B test we tested the interactivity of two versions of a web app "sjekkdeg.no": the A version (Control Group), consisting on the educative web app; and the B version, including additionally the Game-Based Appointment System. Users directed to the Appointment System Group have the option to book an appointment with the venereology unit at the University Hospital of North Norway, after reporting their symptoms in the Symptom Checker of the sjekkdeg.no web app. The appointment system was planned so that users do not need to write their name or any other personal data. Based on the data provided in the Symptom Checker, the program offers the users a choice of available appointments, according to the severity of symptoms, within a period ranging from a few days, until some weeks. After the users select their preferred day in the system, they are asked to send an SMS to the Venereology unit at UNN to confirm their intention to show up. The venereology unit at UNN offered 4 hours per week, for potential visits from the study.

Once the users reach the "sjekkdeg.no", they are informed about the nature of the study, and asked if they are from Tromsø. Users answering "Yes, I am from Tromsø" were

randomized either to the Group A or the Group B. All the remaining web app visitors were not included in this study.

The web app randomization started on the 1st January 2015, and it lasted until the 31st of December 2015, as stated in the study protocol.

In order to recruit more web app visitors, "sjekkdeg.no" was promoted through Facebook advertisements along the year. These Facebook advertisements were targeting all the youths living in Tromsø and surroundings.

The study was registered in Clinicaltrials.org, with the identifier [NCT02128620](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02128620)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02128620>

Results:

During this 1 year randomized controlled trial, the educational site on sexual health "sjekkeg.no" received a total of 4.535 visits. Among these visitors, 996 selected the option "Yes, I am from Tromsø", and therefore they were randomized: 501 were allocated in the Control Group, and 495 were allocated in the Appointment System Group. During the study period, a total of 6 appointments were asked through "sjekkdeg.no", but none of them sent an SMS to the Venereology unit to confirm their intention to show up. One more web app user showed up at the Venereology unit spontaneously without asking an appointment through the site, and he/she mentioned the "sjekkdeg.no".

Deltagere:

J Artur Serrano (Prosjektleder, uit, UNN), Elia Dolores Gabarron Hortal (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN)

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Gómez-Zúñiga B, Pousada M, Hernandez MM, Colberg S, Gabarrón E, Armayones M
The Online Big Blue Test for Promoting Exercise: Health, Self-Efficacy, and Social Support.
Telemed J E Health 2015 Oct;21(10):852-9. Epub 2015 jun 29
PMID: 26121419
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Gabarron E, Serrano JA, Fernandez-Luque L, Wynn R, Schopf T
Randomized trial of a novel game-based appointment system for a university hospital venereology unit: study protocol.
BMC Med Inform Decis Mak 2015;15():23. Epub 2015 apr 8
PMID: 25890283
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Denecke K, Bamidis P, Bond C, Gabarron E, Househ M, Lau AY, Mayer MA, Merolli M, Hansen M
Ethical Issues of Social Media Usage in Healthcare.
Yearb Med Inform 2015 Aug 13;10(1):137-47.
PMID: 26293861
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Gabarron E, Lau AY, Wynn R
Is There a Weekly Pattern for Health Searches on Wikipedia and Is the Pattern Unique to Health Topics?
J Med Internet Res 2015;17(12):e286. Epub 2015 des 22
PMID: 26693859
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerlinjestudent. Tidlige markører på metabolsk sykdom hos pasienter med fedme

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Prosjektet representerer kombinert klinisk forskning og translasjonell forskning for en pasientgruppe i sterk vekst, og som gir 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 fedme.

Datainnsamling ved baseline er gjennomført når det gjelder postprandiale triglycider. Artikkelen "Delayed clearance of triglyceride rich lipoproteins in young, healthy obese subjects" er publisert i Clinical Obesity. Denne artikkelen viser at "Friske" fete med normale fastende triglycider har, sammenlignet med det normalvektige kontrollmaterialet, en signifikant protraisert 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). Det er vel kjent fra tidligere at forsinket utskillelse av postprandiale triglycider i blodet er en risikofaktor for kardiovaskulær sykdom. I tillegg fant man at fastende triglycider i det øvre normalområdet kan predikere forsinket clearance av postprandiale triglycider, samt insulinresistens. Studien viser altså at det hos tilsynelatende "friske" fete likevel er metabolske forstyrrelser i form av insulinresistens, og forsinket postprandial triglycerid clearance, noe som vil utgjøre en kardiovaskulær risiko.

Vi vil videre se på sammenhengen mellom fettvevshormonene leptin og adiponectin og interaksjoner med insulin. Her er flere deltakere inkludert i studien, også fete som har metabolsk sykdom. Analysearbeidet for baselineundersøke er nå ferdig og første manus er under bearbeidelse. Preliminære undersøkelser viser at leptin/adiponectin ratio (L:A ratio), som er et indirekte mål på insulin resistens er svært forskjellig mellom gruppene, og at gruppene med ulik lav eller høy L:A ratio har signifikant forskjellig forløp i postprandiale triglycider. Datainnsamlingen til neste artikkel om fettvevshormonene hos fete er også gjennomført, og i denne artikkelen skal vi se nærmere på hvordan fettvevshormonene reguleres postprandialt.

Det er etablert et registreringsskjema for livsstilsendringer ved fedme. Det er en adferdsskala ved vektreduksjon (weight loss behavioural scale, WLBS) som har som mål å kartlegge endringer i adferd som er assosiert til vektreduksjon. Dette skjemaet hensiktsmessig i bruk ved medisinsk behandling av fedme i klinisk sammenheng. Datainnsamling foregår derfor fortsatt.

Vi skal også se på hvordan den postprandiale hypertriglyceridemia endres etter moderat vektreduksjon.

Preliminære analyser tenderer til en bedring av de postprandiale triglyciderne allerede etter 5-10 % vektreduksjon. Vi valgte her inkludere flere deltakere, slik at det fortsatt gjenstår datainnsamling etter vektreduksjon. Også her vil en fokusere på bedring av postprandial triglyceridemi etter 5-10 % vektreduksjon.

Deltagere:

Jon Florholmen (Prosjektleder, UNN, ut), Maria Arlen Larsen (Doktorgradsstipendiat, ut), Rasmus Goll (Postdoktorstipendiat, ut, UNN)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Larsen MA, Goll R, Lekahl S, Moen OS, Florholmen J
Delayed clearance of triglyceride-rich lipoproteins in young, healthy obese subjects.
Clin Obes 2015 Oct 15. Epub 2015 okt 15
PMID: 26469529
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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.

Problemstillinger: Hvordan er diagnostisk presisjon for hjerte CT hos pasienter uten kjent hjertesykdom og hos pasienter med tidligere stent eller bypassoperasjon? Kan risikoprofil, grad av symptomer, tidligere sykdommer og arbeids-EKG resultat identifisere pasienter med forsnævring 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: Stipendiaten har hatt forskningsopphold i 12 måneder ved Stanford University Hospital, Palo Alto, CA, USA fra august 2014 til juli 2015. Forskningsoppholdet hadde som mål å delta i klinisk virksomhet på relevante avdelinger (Hjertesykdommer) samt deltakelse i akademisk/vitenskapelig aktivitet ved et globalt høyt ranket universitetsmiljø. I samarbeid med medarbeidere ved Stanford, CA og UNN, Tromsø ble det i løpet av året publisert 1 review artikkel om temaet «Antikoagulasjon og antitrombotisk medikasjon ved atrieflimmer og PCI» med stipendiaten som førsteforfatter. I tillegg har stipendiaten vært medforfatter i 2 publiserte artikler. Første artikkel fra CT prosjektet ble avvist i tidsskriftet *European Radiology*. Manuskriptet er revidert og sendt til nytt tidsskrift (*European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*) hvor review prosessen er pågående. Data fra pasienter med koronar stent undersøkt med CT er innsamlet på nytt i løpet av høsten 2015 med fokus på mer spesifikke stent parametere (DES/BMS, metall, lengde, diameter, behandlings år etc.) og er under analyse. Data fra 1 års oppfølging av symptomer, helse og livskvalitet spørreskjema er gjort komplett i løpet av året og under analyse. Begge disse manuskriptene antas ferdig for innsending med tanke på publikasjon i løpet av 2016. Data fra koronar bypass opererte pasienter har dessverre ikke blitt ferdig analysert for publikasjon pga utenlandsoppholdet. dette vil det også bli arbeidet med i

løpet av 2016. Det planlegges også innsendt 2 abstrakts basert på innsamlede data fra studien i tillegg til tidligere presenterte abstrakts (se rapport for 2014). Stipendet er blitt redusert til 50% for å gi muligheter for kombinasjon med klinisk arbeid og dermed tilsvarende forlenget til våren 2019.. Basert på erfaringene og kompetanse fra hjerte CT studien har man implementert metoden i god klinisk drift samt at hjerte CT har blitt standard pre operativ prosedyre hos f.eks. pasienter som vurderes for perkutan behandling av aortaklaff. Hjerte CT gjøres i økende grad også på akutte pasienter med brystsmerte problematikk og normale EKG og blodprøver, samt ved vanskelige pre- og postoperative problemstillinger. Finansiering av hjerte CT studien har således bidratt til høyere kompetanse ved kardiologisk enhet (hjertemedisin/hjertekirurgi) og radiologisk avdeling hvor kompetansen kommer flere pasientgrupper til nytte.

Deltagere:

Amjid Iqbal (Prosjektleder, uit), Henrik Schirmer (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Signe Helene Forsdahl (Prosjektdeltaker, UNN)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Rösner A, Avenarius D, Malm S, Iqbal A, Schirmer H, Bijmens B, Myrmel T

Changes in Right Ventricular Shape and Deformation Following Coronary Artery Bypass Surgery-Insights from Echocardiography with Strain Rate and Magnetic Resonance Imaging.

Echocardiography 2015 Dec;32(12):1809-20. Epub 2015 mai 25 PMID: 26010320

Rösner A, Avenarius D, Malm S, Iqbal A, Bijmens B, Schirmer H

Severe regional myocardial dysfunction by stress echocardiography does not predict the presence of transmural scarring in chronic coronary artery disease.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015 Oct;16(10):1074-81. Epub 2015 apr 28

PMID: 25920924

Iqbal A, Rodriguez F, Schirmer H

Antiplatelet Therapy During PCI for Patients with Stable Angina and Atrial Fibrillation.

Curr Cardiol Rep 2015 Aug;17(8):64.

PMID: 26104508

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), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Bryst og lungekreft med spredning til andre organer er vanskelig å behandle. Signalveien regulert av proteinkinase ERK3 og ERK4 ser ut til å være viktig for migrering av lunge og brystkreft celler. Prosjektet ønsker å undersøke potensialet til disse kinasene som nye mål for terapi mot lunge og brystkreft.

Bryst og lungekreft er de vanligste kreftformene i Norge og mer enn 6000 pasienter får denne diagnosen hvert år. Til tross for stor fremgang i behandlingen av kreft de senere år, dør likevel opptil 2600 pasienter av disse sykdommene årlig. En fellesnevner for alle som dør av disse sykdommene er at kreften har spredt seg til andre organer. Behandling av kreft som har spredt seg har vist seg å være meget vanskelig og mer forskning for å utvikle nye terapeutiske strategier er derfor viktig. Nye studier fra vår forskningsgruppe og andre har vist at signalveien definert av protein kinasen ERK3 er viktig for migrering og metastasering av både bryst og lungekreftceller.

I dette prosjektet ønsker vi å utvikle nye hemmere av ERK3 kinase ved hjelp av strukturledet design og eksperimentelle kreftmodeller. Disse hemmerene vil bli brukt i prekliniske studier i samarbeid med forskere på Universitetssykehuset i Nord-Norge, Haukeland Universitetssykehus og Radiumhospitalet for å undersøke deres potensiale som målrettet terapi mot lunge og brystkreft. Vi håper at disse hemmerene på sikt kan bli viktige redskaper for å behandle bryst- og lungekreft med spredning.

Vi har nå i løpet av 2015 etablert CRISPR-CAS teknologien genredigering. Med bruk av dette systemet har vi generert en rekke bryst og lungekreft cellelinjer med knock-out av ERK3, samt editering hvor vi har epitope og fluorescens-tagging i de endogene locus til ERK3. Disse cellelinjene blir nå brukt i ulike eksperimentelle systemer for å forstå hvordan ERK3 regulerer kreftcellemigrering. I tillegg har vi satt opp systemer for storskala uttrykk og rensing av ERK3 for bestemmelse av ERK3 3D struktur med og uten ulike potensielle hemmere av kinasen.

Deltagere:

Ole Morten Seternes (Prosjektleder, uit), Anna Czarna (Postdoktorstipendiat)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Al-Mahdi R, Babteen N, Thillai K, Holt M, Johansen B, Wetting HL, Seternes OM, Wells CM
A novel role for atypical MAPK kinase ERK3 in regulating breast cancer cell morphology and migration.
Cell Adh Migr 2015 Nov 2;9(6):483-94.
PMID: 26588708

Bian K, Muppani NR, Elkhadragy L, Wang W, Zhang C, Chen T, Jung S, Seternes OM, Long W
ERK3 regulates TDP2-mediated DNA damage response and chemoresistance in lung cancer cells.
Oncotarget 2015 Dec 19. Epub 2015 des 19
PMID: 26701725

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).

Våre funn av TirE og SfE gener i invasive høyriskokloner av E. faecium og en bedre overlevelse i blod ved tilstedeværelse av disse faktorene, tyder på at de spiller en viktig rolle i bakterienes invasive egenskaper.

Enterokokker, *Enterococcus faecium* i særdeleshet, har etter introduksjon av antibiotika gått fra å være en ufarlig tarmbakterie til å bli en av verstingene når det gjelder multiresistente sykehusinfeksjoner. Nyere Europeiske undersøkelser har dokumentert en uttalt økt forekomst av sykehustilpassede høyriskokloner av *E. faecium* i humant blod. Overgangen fra å være ufarlig tarmbakterie til sykdomsfremkallende høyriskokloner må sees i sammenheng med tilførsel av nye genetiske egenskaper ved hjelp av mobile genetisk elementer, slik som såkalte megaplasmider. Mobile genetiske elementer kan bidra til ervervelse av nye gener som destabiliserer mikrobe-vert forholdet ved å øke bakteriens virulens og invasive egenskaper. Den initiale immuncellegjenkjenningen av bakterier kan motvirkes av bakteriene ved faktorer som hemmer vertens immunforsvar. Eksempler på slike er bakterielle TIR (Toll/interleukin-1 reseptor)-proteiner som interfererer med tidlig vertscellesignalering.

Vi har identifisert 2 typer konserverte TIR-proteiner i enterokokker (TirEer) samt 13 typer sekretoriske proteiner med ukjent funksjon (SfEer) som kodes av megaplasmider funnet i invasive *E. faecium* for videre analyser. En stor og divers stammekolleksjon av enterokokker ble brukt for å se på utbredelsen av disse faktorene. Både TirE og SfE genene var signifikant mer utbredte i kliniske isolater og da spesielt i blodkulturisolater av *E. faecium*. Alle TirE og SfE genene ble funnet i typiske høyriskokloner av *E. faecium*, mens isolater som ikke tilhørte høyriskoklonene i stor grad var negative for TirE og SfE genene. Det ble bekreftet at TirE og SfE genene blir uttrykt både i standard vekstmedium og i humant blod. *E. faecium* som inneholder et megaplamid med SfE gener overlever signifikant bedre i humant blod enn *E. faecium* uten SfE-megaplasmidet.

Deltagere:

Kristin Hegstad (Prosjektleder, uit, UNN), Theresa Wagner (Doktorgradsstipendiat, uit), Mona Johannessen (Prosjektdeltaker, uit), Torunn Annie Pedersen (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

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).

Hensikten med studien er å analysere hvorvidt mortalitet, funksjon og pasientopplevd livskvalitet varierer med ulik organisering av rehabilitering i Norge og Danmark.

Inklusjonen av pasienter til den internasjonale multisenterstudien avsluttes 31. 12. 2015. Da er målet om inklusjon av 500 konsekutive pasienter med hjerneslag i henholdsvis UNNs og i Århus, Danmark nedslagsfelt oppnådd. Inklusjonen skjer på slagenhetene i Harstad, Narvik og Tromsø. Datakvaliteten synes god, og en høy andel av aktuelle pasienter har samtykket til deltagelse. Datainnsamling vil avsluttes etter 12 måneders oppfølging av sist inkluderte pasienter desember 2016. Data fra 2014 hjerneslagsregisteret i Trondheim er innhentet, og vil komplettere data for alle pasienter, både de som kan svare på spørreskjema og for pasientene som døde av hjerneslaget. Datainnsamlingen i Danmark og også i rute, og vil avsluttes samtidig. Det har vært avholdt regelmessige forskningsmøter med samarbeidspartnerne i Danmark i løpet av året.

Prosjektet følger angitt framdriftsplan for doktorgradsprosjektet. I påvente av komplette datasett, vil neste år anvendes til å benytte kohorten av pasienter fra 2014 til valideringsstudier. Formålet er å vurdere om spørreskjema Qolibri SS (short form), som til nå er validert på pasienter med traumatisk hjerneskade, også kan benyttes på pasienter med hjerneslag. Til sammenligning i validering vil det benyttes egne data med Modified Rankin scale, SSqol og EQ5 d. Artikkelen planlegges ferdigstilt vår 2016, og vil skrives i samarbeid med danske og tyske bidragsyttere, herunder også professoren som utviklet med originale versjon av Qolibri.

Deltagere:

Audny Anke (Prosjektleder, UNN, uit), Guri Anita Heiberg (Doktorgradsstipendiat, uit), Bent Indredavik (Prosjektdeltaker, HIST, STOLAV, NTNU), Jørgen Feldbek Nielsen (Prosjektdeltaker), Synne Garder Pedersen (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

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).

3 ulike gener ble plukket ut av en initiell sekvensering av høy-risiko neuroblastom cellelinjer. Disse genene er det gjort foreløbige funksjonelle studier som viser deres involvering i migrasjon og celledød. Det er gjort nedslag av genuttryket av disse genene, og prøver er nå i ferd med å sekvenseres for å videre undersøke hvilke prosessesser og målgener disse 3 genene påvirker.

Høy risiko neuroblastom pasienter har en estimert 5-års overlevelsesrate på 62 %. Disse pasientene trenger bedre behandlingsalternativer for å øke suksessraten for behandling, men også for å minske sidevirkninger og ergo øke livskvaliteten samt minske unødvendig behandling som kan føre til terapi-indusert resistens og dermed forhindre tilbakefall. For å bidra til hvordan dette dilemmaet kan besvares har vi utført RNA-sekvensering av 6 neuroblastom cellelinjepar (før-etter kjemoterapi) ved NXT-DX, Belgia. Vårt primære mål var å finne lange ikke-kodende RNA (long non-coding RNA; lncRNA) som bidrar til overnevnte scenario. Kvalitetskontrollerte rådatafiler (fastq) fra sekvensering ble prosessert ved bruk av supercomputeren Stallo gjennom en pipeline som omfatter bruk av STAR (Spliced Transcripts Alignment to a Reference) og Cufflinks (utviklet av Cole Trapnell, <http://cole-trapnell-lab.github.io/cufflinks/>). Sistnevnte program gir transkripter som er differensielt uttrykte. Dette er transkripter som både er protein-kodende og ikke-kodende RNA. For å finne ikke-kodende RNA som var differensielt uttrykt ble dette deretter delt inn i et datasett som kun inneholder ikke-kodende RNA (spesifikt lincRNA og antisense transkripter). Her ble det funnet tre transkripter (to lincRNA og et antisense transkript til en kjent tumorsuppressor i neuroblastom) som var differensielt uttrykt. På alle transkriptene er det gjort funksjonelle studier som viser deres involvering i migrasjon og celledød. Det er gjort nedslag av genuttryket av disse genene i en cellelinje som er godt studert i neuroblastom, og prøver er nå i ferd med å sekvenseres for å videre undersøke hvilke prosessesser og målgener disse 3 transkriptene påvirker. Det forventes at denne sekvensering vil bli gjort i løpet av januar 2016. Sekvensering vil utføres ved laboratoriet til Ruth Paulssen (Universitetet i Tromsø, Institutt for Klinisk Medisin). Det er også gjennom bruk av flere 'open-source' programmer i GitHub (<https://github.com>) og Bioconductor (<http://bioconductor.org>) gjort en gjennomgående karakterisering av de cellelinjene som ble sekvensert ved NXT-DX. Vi har også fått tilgang til en rekke neuroblastom RNA-sekvenserings datasett som er tilgjengelig gjennom ArrayExpress (<https://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>). Denne karakteriseringen vil resultere i en forskningsartikkel som vil omhandle det generelle landskapet rundt lncRNA i neuroblastom.

Deltagere:

Peter Andree Utnes (Doktorgradsstipendiat, uit)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Roth SA, Knutsen E, Fiskaa T, Utnes P, Bhavsar S, Hald ØH, Løkke C, Mestdagh P, Johansen SD, Flægstad T, Einvik C
Next generation sequencing of microRNAs from isogenic neuroblastoma cell lines isolated before and after treatment.

Cancer Lett 2015 Dec 17. Epub 2015 des 17

PMID: 26708804

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Haug BH, Hald ØH, Utnes P, Roth SA, Løkke C, Flægstad T, Einvik C

Exosome-like Extracellular Vesicles from MYCN-amplified Neuroblastoma Cells Contain Oncogenic miRNAs.

Anticancer Res 2015 May;35(5):2521-30.

PMID: 25964525

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

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).

Et datahøstingssystem er ferdigutviklet til klinisk bruk. Klinikerne har fått opptrening i «Acceptance Commitment Therapy», og intervensjonen er implementert. Vi er i gang med å inkludere pasienter. Tverrsnittsdata knyttet pasient karakteristika og pasientprioritering er publisert som postere.

Lena Danielsson ble 01.09.14 ansatt i 50% PhD stilling ved Smerteavdelingen (OPIN klinikken ved UNN). I løpet av 2015 har hun deltatt i det kursprogrammet som arrangeres for PhD kandidater og gjennomført HEL-8010 Research Ethics and Theory of Science 6 st.p., HEL-8017 Quantitative Method in Clinical Health Research 5 st.p. og FSK-8002 Communicating Science Module 1: Scientific writing 3 st.p.. Hun har følgelig gjennomført store deler av den obligatoriske kursdelen i PhD programmet; totalt 14 studiepoeng.

Sentrale oppgaver i rapporteringsperioden:

Forskningsgruppen har i samarbeid med smerteavdelingene ved de andre tre universitetsklinikkene og sammen med leverandøren CheckWare ferdigutviklet et avansert elektronisk datahøstingssystem. 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 ble godkjent av personvernombudet ved UNN i 2014. Programmet er nå operativt. PhD kandidaten har deltatt aktivt i revisjonen av spørreskjema-pakken slik at den tilpasset både multisenterstudien, der smerteavdelingene ved de andre universitetssykehusene deltar, og den randomiserte studien ved UNN.

Klinikerne har i løpet av året fått veiledning og opptrening i «Acceptance Commitment Therapy» og intervensjonen for studien er nå ferdig pilotert og ferdig implementert. PhD kandidaten har sammen med veilederne Bergvik og Kvarstein deltatt i dette arbeidet i tett samarbeid med de involverte terapeuter ved Smerteavdelingen.

PhD kandidaten presenterte i januar 2015 resultater fra prosjektet («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 danner et viktig utgangspunkt i hennes PhD prosjekt. Hun er i sluttfasen med skrivearbeidet til artikkelen « Psychological distress and physical function in patients with chronic pain. Are there gender differences?».

Det ble høsten 2014 og våren 2015 gjennomført en kartlegging av hvilke pasienter som selekteres og prioriteres til utredning og behandling ved Smerteavdelingen. Undersøkelsen inngår i

forskningsprosjektet og preliminare data ble publisert på den Nasjonale smertekonferanse i Oslo 7-8. januar 2016.

Vi er nå i gang med inklusjon av pasienter til den randomiserte studien.

Deltagere:

Lena Elsa Danielsson (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Audun Stubhaug (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Petter Chr. Borchgrevink (Prosjektdeltaker, STOLAV, NTNU, HIST), Svein Bergvik (Prosjektdeltaker, uit)

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), UiT Norges arktiske universitet

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 friske deltakere. Sammenhengen mellom reduksjon/tap av motoriske og mentale ferdigheter og hjernens status evalueres. Målet er å fastsette ny metodikk for tidlig diagnostisering av Alzheimers demens.

Tre delprosjekter er inkludert i paraplyprosjektet. Delprosjektet til dobbeltkompetansestipendiat Marta Maria Gorecka er gjennomført angående datainnsamlingen av friske deltakere. Per i dag samles det inn data fra pasienter. Prosjektet har påvist en nytteverdi der en oppnår en bedre forståelse av mekanismer bak økt forekomst av fall hos eldre med ulike grad av hørselstap. Foreløpige resultater for denne studien ble fremstilt på konferanse "Society for neurosciences" i Chicago, USA, Oktober, 2015. Et manuskript med disse resultatene forberedes nå. Universitetsstipendiat Olena Vasylenko har i sitt delprosjekt fullført datainnsamlingen for friske delatkere og per i dag smales det også inn pasientdata. Et første-prosjekt som beskriver metodikken samt presenterer de første resultatene er under trykk ("in Press") på et internasjonalt tidsskrift (Perceptual and Motor Skills). Studien har så langt vist at arbeidshukommelse samt eksekutive funksjoner styrer komplekse oppmerksomhetsmekanismer for manipulering av små gjenstander. Det ble påvist tydelige vansker for eldre angående hånddyktighet i forbindelse med langsommere og mindre presise bevegelser av fingrer. Blant de interessante resultatene, ble det funnet at armbevegelser ikke er påvirket av økende alder. Disse foreløpige resultatene ble fremstilt på «Active Healthy Aging, 2015, in Madenburg, Tyskland. Det siste delprosjektet om talefunksjon og hjernedegenerering har påvist tydelige forskjeller mellom friske eldre og mild Alzheimers pasienter angående vansker med å innhente ord med semantiske assosiasjoner. Funnene er i ferd med å bli publisert. En artikkel med fremstilling av disse resultatene er under «review» på et internasjonalt tidsskrift (Brain and Language). Videre har vi presentert resultatene fra prosjektet i lokalavisa og ved interne seminarer felles for det helsevitenskapelige fakultetet og Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). MR-undersøkelse av hjernen er gjennomført for alle friske deltakere og nå gjenstår scanningen av pasienter som deltar våren 2016.

Deltagere:

Claudia Rodriguez-Aranda (Prosjektleder, uit), Marta Maria Gorecka (Doktorgradsstipendiat, uit), Olena Vasylenko (Doktorgradsstipendiat, uit), Knut K Waterloo (Prosjektdeltaker, uit), Matthias Mittner (Prosjektdeltaker, uit), Stein Harald Johnsen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Torgil Riise Vangberg (Prosjektdeltaker, uit)

1 forskningspublikasjon i 2015

Rodriguez-Aranda, C.; Mittner, M. & Vasylenko, O. Association between Executive Functions, Working Memory, and Manual Dexterity in Young and Healthy Older Adults Perceptual and Motor Skills, in press

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 står sentralt som induktor og regulator av inflammasjonsprosessen. Ved hjelp av blod fra en pasient med medfødt, genetisk mangel på en av faktorene i komplementkaskaden kan den biologiske betydningen av dette proteinet studeres. Dette kan gi viktig, ny kunnskap om komplementsystemets betydning i betennelsesreaksjoner.

Komplementsystemet står sentralt som induktor og regulator av inflammasjonsprosessen. Kunnskap om komplementsystemets rolle er skaffet til veie ved in vitro-studier hvor man har anvendt ulike hemmere av komplementsystemet, og ved ulike dyremodeller, hvor knock-out mus gitt viktig informasjon. Dyremodeller har sine begrensninger med hensyn til relevans for human biologi. Pasienter med medfødte, genetiske defekter er naturens egne "knock-outs" og er særdeles viktige når den biologiske betydningen av det eller de proteiner som mangler skal studeres. Det er påvist defekter i en lang rekke av faktorene i komplement-kaskaden. Komplet C5-mangel er dog en meget sjelden tilstand og bare påvist hos noen få ti-talls individer på verdensbasis. Protein C5, via sine spaltingsprodukter C5a og C5b, er et meget sentralt protein i den siste delen av komplement-aktivering. C5a er et svært potent anafylatoxin og C5b inngår i dannelsen av det terminale komplementkompleks. Vår forskningsgruppe har i mange år studert betydningen av komplementsystemet i inflammasjonsprosessen, de siste årene spesielt ved hjelp av en egenutviklet in vitro fullblodsmodell. Studiene har i den senere tid stor grad fokusert på interaksjonen mellom komplement og CD14/Toll-like reseptorer, som begge er sentrale aktører i den umiddelbare gjenkjennelse av mikrober og av kroppens egne faresignaler. Modeller for sepsis er utviklet både in vitro (human og gris) og in vivo (gris). Gruppen har også lang erfaring i å studere komplementsystemets betydning som indikator for og induktor av inflammasjon utløst av medisinske biomaterialer ("biokompatibilitet"). I disse ulike studiene av komplement som induktor av inflammasjon har det vært benyttet spesifikke hemmere av komplementaktivering. Ved hjelp av blod fra en pasient med komplett C5-mangel – den første beskrevne i Norge - har vi for noen år tilbake utvidet forståelsen av komplementsystemets rolle i inflammasjon induert in vitro av de Gram-negative bakteriene E. coli og N. Meningitidis. Det er kjent at genetisk mangel av C5 gir økt risiko for infeksjon med Neisseria.

Selv om genetisk C5-mangel er meget sjelden og det fra et klinisk ståsted kan synes mindre interessant å studere dette i detalj er det noen viktige aspekter som ikke må undervurderes. For det første gir som nevnt genetiske defekter (humane "knock-outs") oss en unik mulighet til å

studere betydningen av enkelt-proteiners betydning i biologisk prosesser. For det andre er hemming av komplementsystemet i ferd med å bli etablert behandling ved flere lidelser. Det monoklonale antistoffet eculizumab (Soliris®) som inaktiverer C5 er allerede godkjent for bruk ved paroxysmal nokturnal hemoglobinuri (PNH) og lovende ved andre alvorlige tilstander som for eksempel hemolytisk uremisk syndrom. Funksjonell iatrogen C5-mangel vil derfor i årene fremover sannsynligvis være noe klinikere vil støte på og kunnskap om hvordan de biologisk prosessene da er påvirket vil være av stor betydning. Også andre preparater med blokkerende effekt på C5 eller andre komponenter i komplement-kaskaden er under utprøving i klinikken. For det tredje vil inngående kunnskap om enkeltproteiners betydning i biologiske prosesser åpne for nye terapeutiske muligheter dersom det kan vise seg at blokkering av disse proteinene kan modifisere sykdomsprosesser på en gunstig måte.

Våre publiserte data fra det siste året viser hvordan C5 bidrar til å aktivere og deaktivere gener i inflammasjonsprosessen.

Deltagere:

Knut Tore Lappegård (Prosjektleder, uit, HELSENSS), Tom Eirik Mollnes (Forskningsgruppeleder, OUS, uit, UIO, NTNU), Anders Hovland (Prosjektdeltaker, HELSENSS, uit, NTNU), Corinna Lau (Prosjektdeltaker, UiB, HELSENSS), Ole Lars Brekke (Prosjektdeltaker, HELSENSS, uit), Randolph Hardersen (Prosjektdeltaker, uit, HELSENSS), Terje Espevik (Prosjektdeltaker, NTNU, UIO)

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Lau C, Olstad OK, Holden M, Nygård S, Fure H, Lappegård KT, Brekke OL, Espevik T, Hovig E, Mollnes TE
Gene expression profiling of Gram-negative bacteria-induced inflammation in human whole blood: The role of complement and CD14-mediated innate immune response.
Genom Data 2015 Sep;5(1):176-83. Epub 2015 mai 30
PMID: 26484252

Lau C, Nygård S, Fure H, Olstad OK, Holden M, Lappegård KT, Brekke OL, Espevik T, Hovig E, Mollnes TE
CD14 and complement crosstalk and largely mediate the transcriptional response to Escherichia coli in human whole blood as revealed by DNA microarray.
PLoS One 2015;10(2):e0117261. Epub 2015 feb 23
PMID: 25706641

Hovland A, Jonasson L, Garred P, Yndestad A, Aukrust P, Lappegård KT, Espevik T, Mollnes TE
The complement system and toll-like receptors as integrated players in the pathophysiology of atherosclerosis.
Atherosclerosis 2015 Aug;241(2):480-94. Epub 2015 jun 5
PMID: 26086357

Lappegård KT, Bjerre A, Tjønnfjord GE, Mollnes TE
Therapeutic complement inhibition – from experimental to clinical medicine.
Tidsskr Nor Laegeforen 2015 Oct 20;135(19):1745-9. Epub 2015 okt 20
PMID: 26486669

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 potential benefits of using smartphones to improve the lives of people with diabetes. The focus of the fellowship is on the education programs in Norway. We hypothesize that adding smartphones to group-based education and motivation programs could improve these programs; and make them comparable to individualized regimes.

Group motivation and education programs are desirable for their cost-effectiveness and social interaction, but they must not come at the cost of effective care. This project aims to demonstrate that appropriately designed group programs can be just as effective as individual education.

In addition to the cost benefits for the health system, we expect mobile devices to aid sustained adherence to model behaviour into the longer term. The idea is not primarily the continual use of smartphone applications, but rather for these applications to motivate and aid patients' understanding of how their habits, routines and rhythms affect their diabetes.

Through our own previously reported studies that informed our design of the mobile application, we completed design, development and we are almost complete with in-house testing and quality assurance of the prototype. We expect to use components of the prototype in a randomized trial.

We conducted a review study, comparing the evidence for individual education with group education. We highlighted the conflict present in the literature regarding the topic. Group education programs have so far not been supported by ubiquitous and personalized electronic applications. Adding personalized tools such as smartphones might diminish the short-comings of group education. In the randomized trial, it will be important to demonstrate that this is indeed the case

Project members participated in national and international conferences, with the intent of soliciting discussion and debate on topics related to the postdoc fellowship, as well as to disseminate our findings thus far. Feedback from these scientific events also guides further inquiry for the project.

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

(i) Self-monitoring features for blood glucose, weight, BP, diet, 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 using activity feeds to encourage both comparison and competition. This feature allows the participants to be part of a social dialogue, and be able to see how well other participants are managing their diabetes, or how well others are knowledgeable about the disease. This feature was developed in collaboration with another project, Play and Learn (Spill og Lær), as part of a larger ecosystem of diabetes apps.

(iii) Health service feature is the final functionality. It is important to have the patient and the doctor access self-management data at the point of care, to shape the patient-doctor discussion at contact. The goal is to simulate shared EHR data at the point of care, since actual integration of the data in a patient journal is outside the scope of this project.

For the future, we plan to finalize in-house testing and quality assurance activities of the prototypes. We then have to continue with the recruitment effort and running the trial 2016. Our target is to have up to 60 participants in a randomized controlled trial (RCT). In the past year, we have made considerable efforts to complete a collaborating project that has been conducted in conjunction with the diabetes association (Diabetesforbundet). We expect that maintaining good relationships with the patient organisation will be instrumental in our recruitment efforts for RCT participants.

Deltagere:

Gunnar Hartvigsen (Prosjektleder, UNN, uit, NTNU), Taridzo Chomutare (Postdoktorstipendiat, uit, UNN)

7 forskningspublikasjoner i 2015

Chomutare, T., Årsand, E., Hartvigsen, G.
Diabetes Group Education versus Individual Counselling:
Review of Conflicting Evidence
I: Granja, C, Budrionis, A (Red.). SHI 2015. Linköping
Electronic Conference Proceedings, No. 115. Linköping,
Sweden: Linköping University Electronic Press, 2015, pp. 93-97.
(ISSN: 1650-3686)

Chomutare, T., Årsand, E., Hartvigsen, G.
Mining Symptoms of Severe Mood Disorders in Large Internet
Communities
Proceedings of the 28th IEEE International Symposium on
Computer-Based Medical Systems (June 22nd - 25th,? São
Carlos and Ribeirão Preto, Brazil). Los Alamitos, CA, USA:
IEEE Computer Society Press. pp. 214-219. (ISBN 978-1-4673-
6775-2)

Muzny, M., Chomutare, T., Johansen, S-G., Årsand, E., Muzik,
J., Hartvigsen, G.
Ambient light as an information mediator for parents to children
with diabetes
Diabetes Technology & Therapeutics. February 2015, 17(S1): A-
127.

Chomutare, T., Årsand, E., Hartvigsen, G.,
Effectiveness of Internet Groups for Morbidly Obese Women
Diabetes Technology & Therapeutics. February 2015, 17(S1): A-
169

Issom, D-Z., Woldaregay, A.Z., Chomutare, T., Bradway, M.,
Årsand, E., Hartvigsen, G.
Mobile applications for people with diabetes published between
2010 and 2015
Diabetes Management, Vol. 5, No. 6, pp. 539-550.

Årsand, E., Chomutare, T., Makhlysheva, A., Hartvigsen, G.
Selvhjelpsverktøy for barn og ungdom med diabetes i lav- og
mellominntektsland
I: "Visjon 2030 Artikkelbidrag", Web-kompendium laget for
UD, KD og HOD av Norad i samarbeid med Helsedirektoratet,
Utdanningsdirektoratet og Innovasjon Norge (Trondheim, 2-3.
mars 2015), s 208-209.

Årsand, E., Chomutare, T., Hartvigsen, G.
Selvhjelpssystemer for behandling av personer med diabetes i
utviklingsland
I: "Visjon 2030 Artikkelbidrag", Web-kompendium laget for
UD, KD og HOD av Norad i samarbeid med Helsedirektoratet,
Utdanningsdirektoratet og Innovasjon Norge (Trondheim, 2-3.
mars 2015), s 100-101

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).

We have performed several pilot experiments and finally included 27 successfully porcine experiments in 2015 . This double blinded study comprise 24 aortic crossed clamp animals treated with supraphysiological amounts of the body's own Complement 1-inhibitor to inhibit ischemia reperfusion injury or placebo. Three sham-animals were included.

Complement 1-inhibitor (C1-INH) is a regulator of the complement system, in particular the classical and lectin pathway, and in addition has a number of other effects related to the non- catalytic part of the molecule. Furthermore, there is an intense cross-talk between the plasma cascade systems (complement, coagulation/fibrinolysis and kallikrein-kinin) and C1-INH has important roles in all these systems to keep their continuous

activation under strict control. The idea of using C1-INH, which is constitutively present in the host, as a therapeutic option is the fact that increasing the dose to supra-physiological concentrations will lead to a more efficient control of the cascades.

A role for C1-INH to attenuate IR injury has been postulated for decades . A number of animal models have been established

to study experimental IR injury, most of these in rodents with their limitations for human diseases – “mice are not men”. Only a few

studies have been published on the effects of C1-INH in pig IR injury. Horstick et al found a beneficial effect porcine myocardial infarction using 40 IU/kg (C1-INH from Aventis-Behring), but Activation occurs through either the classical, lectin or alternative pathway, all merging at the central molecules C3 and C5. The alternative pathway at the level of C3 acts as a potent amplification loop to enhance the activation. The main effect of complement activation is inflammation, with C5a being particularly important. C5b-9 (membrane attack complex) leads to bacterial and cell damage. Complement is tightly regulated by molecules binding and in-activating active complement fragments and convertases. C1-inhibitor and C5 are central molecules for the current protocol.

Dalle Lucca et al found reduced renal, intestinal, and lung tissue damage in a dose-dependent manner from 100 to 250 IU/kg (rhC1-INH from Pharming Technologies BV) in a porcine model of hemorrhagic shock. In a clinical study in patients with sepsis, C1-INH (Bicizar, BioGenius, Moscow, Russia) at an average dose of 170 IE/kg reduced inflammation and improved survival.

To our knowledge no porcine model targeted toward thoracic aorta cross-clamping with a multiorgan IR injury has been established. We have established a large animal

laboratory at the University of Nordland, Bodø. In this laboratory all facilities required for extensive pig models are operative. Several protocols have already been completed, including two sepsis models (under publication). Recently we established a pig model of IRI. By cross-clamping the aorta above diaphragm, we were able to obtain a clinically relevant model of global ischemia (40 minutes) including the kidneys, intestine, pelvic organs and lower limbs. This is comparable to the IRI in patients with thoracic surgery for aortic aneurysm is undergoing when cardiopulmonary bypass is not used. During a period of 5 hours observation we observe a significant systemic complement activation and release of a series of cytokines. The model has been established in collaboration with the PdD candidate for the current project. Thus, the candidate (dr. Yoav Miller who is a skilled surgeon) is already well experienced with the method and has started the first project.

Deltagere:

Erik Waage Nielsen (Prosjektleder, uit, HELSENSS, UIO, UIN), Tom Eirik Mollnes (Prosjektleder, OUS, uit, UIO, NTNU), Yoav Miller (Doktorgradsstipendiat, uit), Hilde Fure (Prosjektdeltaker, HELSENSS), Knut Dybwik (Prosjektdeltaker, HIST, uit, HELSENSS)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Skjeflo EW, Sagatun C, Dybwik K, Aam S, Urving SH, Nunn MA, Fure H, Lau C, Brekke OL, Huber-Lang M, Espevik T, Barratt-Due A, Nielsen EW, Mollnes TE
Combined inhibition of complement and CD14 improved outcome in porcine polymicrobial sepsis.
Crit Care 2015;19():415. Epub 2015 nov 27
PMID: 26612199

Hellerud BC, Olstad OK, Nielsen EW, Trøseid AM, Skadberg Ø, Thorgersen EB, Vege Å, Mollnes TE, Brandtzæg P
Massive Organ Inflammation in Experimental and in Clinical Meningococcal Septic Shock.
Shock 2015 Nov;44(5):458-69.
PMID: 26473439

Landsem A, Fure H, Christiansen D, Nielsen EW, Østerud B, Mollnes TE, Brekke OL
The key roles of complement and tissue factor in Escherichia coli-induced coagulation in human whole blood.
Clin Exp Immunol 2015 Oct;182(1):81-9. Epub 2015 aug 2
PMID: 26241501

Inkubatorstøtte. Development and validation of gonadotropin releasing hormone PET radioligands

Prosjektansvarlig: **Rune Sundset** (Rune.Sundset@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Det har i løpet av 2015 vært fokusert på organisk kjemisk syntese og radiokjemi for å utvikle substanser som vil kunne medføre deteksjon av Alzheimer sykdom på et tidlig stadium ved hjelp av nukleærmedisinsk teknologi (SPECT og PET). Fremover vil vi videreutvikle de kjemiske substanser og selektere ut de mest lovende av disse for utprøving i dyremodeller ved preklinisk PET skanner.

I 2015 er det etablert samarbeid med førsteamanuensis Jørn H Hansen ved institutt for kjemi ved Fakultet for naturvitenskap og teknologi, UiT. Stipendiaten har inngått i hans forskningsgruppe og har i samarbeid med Jørn Hansen og Ole Kristian Hjelstuen vært veileder for masterstudent ved institutt for farmasi. Masterstudenten og hans arbeid inngår i dette prosjektet. For 2014 ble det syntetisert og karakterisert 5 aktuelle substanser for prosjektet. I 2015 er det blitt syntetisert og karakterisert ytterligere 16 nye substanser. Arbeidet har bestått av en omfattende syv-steps synteseveg med bruk av analytiske kjente kjemiske metoder samt høyopløselig massespektroskopi (HRMS), infrarød spektroskopi (IR), væskkromatografi (UPLC) og nukleær magnetisk resonans (NMR) for karakterisering. Alle substansene er sendt til våre samarbeidspartnere i Oslo for kompetitive bindingsstudier. Det er blitt etablert nytt radiokjemisk laboratorium på UiT, MH-hotlab, tilpasset prosjektet. Arbeidet har bestått i å validere HPLC med kolonne for radiodeteksjon. Tre av de forannevnte substanser har blitt merket med radioaktivt jod (^{123}I) ved det radiokjemiske laboratoriet. HPLC med radiodetektor har blitt benyttet i separering og identifiseringsprosessen av de radioaktivt merkede substansene.

Utkast til første manuskript er utarbeidet og forventes innsendt ila første halvår 2016. Dette omhandler den organisk kjemiske syntesen, karakterisering og kompetitive bindingsstudie. Manuskript to, som omhandler merkingsstudie med radioaktivitet, er også under utarbeiding. Manuskript tre vil omhandle dyreforsøk hvor de mest lovende radioaktive substanser vil bli validert med organdistribusjon, autoradiografi og preklinisk PET-skanning.

Stipendiaten har tatt følgende obligatoriske kurs:

1. laboratorieøvelse i radiokjemi (10 sp, KJM9911, 2014)
2. dyrehåndtering kategori C (6 sp, HEL-8014, 2014)
3. Preklinisk PET (5 sp, HEL-8021, 2014)
4. strålevernskurs hos UiO og UiT, 2014)
5. allmenrettet og viteskaplig forskningskommunikasjon (3 sp, HEL-8004, 2015)

6. qualitative methods in health Research (3 sp, HEL-8025, 2015)

Deltagere:

Richard Fjellaksel (Doktorgradsstipendiat, uit, UIO), Ira Hebold Haraldsen (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Jørn H Hansen (Prosjektdeltaker, uit, NTNU), Ole Kristian Hjelstuen (Prosjektdeltaker, uit), Patrick Riss (Prosjektdeltaker, UIO)

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).

Denne metoden kan forbedre diagnostikk ved hyperurikemi og optimalisere valg av behandling.

Vi har klart å utvikle metoden som kan forbedre diagnostikk ved hyperurikemi som fungerer fint rent teknisk. For å kunne publisere data, trenger vi å teste metoden på prøver fra ca 150 individer. Vi søkte om forskningsmidler for å slutføre prosjektet både i 2014 og 2015 men prosjektet nådde ikke opp i konkurranse om forskningsmidler til tross for god faglig evaluering. Prosjektet kan ikke slutføres uten finansiering.

Deltagere:

Svetlana Zykova (Prosjektleder, uit, UNN), Dmitri Svistounov (Prosjektdeltaker, uit), Trond Geir Jenssen (Prosjektdeltaker, uit, OUS)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Zykova SN, Storhaug HM, Toft I, Chadban SJ, Jenssen TG, White SL

Cross-sectional analysis of nutrition and serum uric acid in two Caucasian cohorts: the AusDiab Study and the Tromsø study.

Nutr J 2015;14():49. Epub 2015 mai 14

PMID: 25971955

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).

Missense mutations detected in BRCA1 and BRCA2 are often categorized as variants of uncertain clinical significance. Accordingly, we investigated the consequence of three missense mutations in the transactivation domain of the BRCA1 protein. Two mutations c.5075A>C and c.5513T>G abolished BRCA1's trans-activation activity completely, whereas BRCA1 c.5125G>A displayed normal activity.

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. Both, prophylactic surgery, removing both breasts (bilateral prophylactic mastectomy) and prophylactic surgery removing the ovaries and fallopian tubes (called bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy) can reduce the risk of breast cancer in women who have a deleterious (disease-causing) mutation in the BRCA1 gene or the BRCA2 gene. However, many of the identified mutations still pose a considerable challenge 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

In the current study, we examined 35 blood samples, collected from 20 individuals with VUS's in BRCA1 and 15 individuals with VUS's in BRCA2. cDNA analysis was performed to evaluate the effect of these variants on splicing. In the performed cDNA analysis, three variants appeared to cause alterations in the normal splicing: BRCA1 c.213-5T>A, BRCA1 c.5434C>G and BRCA2 c.68-7T>A. BRCA1 c.213-5T>A (intron 5) resulted in inclusion of 59 bases of the 3'-end of intron 5, leading to a frame-shift introducing an early stop codon (r.212_213ins213-59_213-1 p.Arg71Serfs*11). BRCA1 c.5434C>G (exon 23) induced almost complete skipping of exon 23, also leading to a frame-shift and subsequently an early stop codon (r.5407_5467del p.Gly1803Glnfs*11). BRCA2 c.68-7T>A (intron 2) appears to increase skipping of exon 3. However skipping of exon 3 is also found in normal controls and is an in-frame skipping (r.68_316del p.Asp23_Leu105del). Accordingly, the pathogenic significance of this variant is still elusive.

A second purpose of this cDNA study was to evaluate if RNA was expressed from both alleles since we could use the exonic variants as markers. For all samples we found that both the wild type allele and the allele possessing the sequence variant were equally expressed.

Four of the patients had a mutation in the BRCT domain from BRCA1. This BRCT domain (Breast cancer susceptibility protein C-terminal domain) is found

predominantly in proteins involved in cell cycle checkpoint functions responsive to DNA damage. This domain mediates interactions with proteins and DNA. The domain is an approximately 100 amino acid tandem repeat, which appears to act as a phospho-protein binding domain. Accordingly initiated functional studies assessing the trans-activation activity of the BRCT domains resulted in the identification of two variants, c.5075A>C p.Asp1692Ala and c.5513T>G p.Val1838Gly, which abolished trans-activation activity completely. Whereas, BRCA1 c.5125G>A had no influence on the transactivation capacity of the BRCT domain. The fourth sequence variant c.5434C>G was earlier shown to result in alternative splicing and was therefore not included in this functional assessment. Conclusively, although we only assessed the transactivation activity from a part of BRCA1 (the BRCT domain) we were able to show that the transactivating function of BRCA1 as a result of mutations in this region.

Deltagere:

Elisabeth Jarhelle (Doktorgradsstipendiat, uit), Hilde Monica Stensland (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

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 næstet pasient-kontroll studie med eksom-sekvensering av 920 personer som har deltatt i Tromsundersøkelsen 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. Personene som skal delta i den store pasient-kontroll studien vil bli rekruttert fra Tromsø, Nord-Trøndelag, Danmark og Nederland.

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.

Så langt har vi gjort avanserte analyser for kvalitetssikre eksomdataene, valgt ut kandidatgenene, identifisert personene som skal være med i den store pasient-kontroll studien, og fått sendt prøvene til laboratoriet som er ansvarlig for genanalysene.

Deltagere:

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, uit), Frits Richard Rosendaal (Prosjektdeltaker, uit), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Shepard PJ, Barshop BA, Baumgartner MR, Hansen JB, Jepsen K, Smith EN, Frazer KA
Consanguinity and rare mutations outside of MCCC genes underlie nonspecific phenotypes of MCCC.
Genet Med 2015 Aug;17(8):660-7. Epub 2014 nov 6
PMID: 25356967

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 studere en RNA profil av differensielt uttrykte lncRNA (og andre RNA molekyler som mikroRNA - miRNA) i humant fullblods-modellen etter tilsetning av bla. Gram-positive bakterier (S. aureus) og sammenligner med en kontrollprøve tilsatt buffer som kontroll. Det er utført tidskurveforsøk og forsøk med bla. hemmere av komplementsystemet. For å lage RNA profilen ble det brukt humant fullblod fra friske givere som enten ble tilsatt en kontroll (fosfatbuffer) eller varmeinaktivert S. aureus etter 0, 30, 60 eller 120 minutters inkubering. 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 som genererte rundt 100 million sekvenser i hver prøve.

Vi har nå dannet oss et godt bilde bioinformatisk for lncRNA og miRNA uttrykk i fullblodsmodellen, og vi jobber nå med å verifisere funksjonelt disse funnene for publikasjon. Vi har funnet RNA kandidater som er assosiert med komplementaktivering, og disse spesifikt ønsker vi å sjekke uttrykket ved hjelp av qPCR (quantitative real-time PCR) og FISH metodikken (Fluorescence in situ hybridization) i sammenstilling med tidskurven som beskrevet ovenfor. Vi har samarbeide med Kenneth Bowitz Larsen som jobber ved Bioimaging gruppen MH bygget (UIT). Her har vi studert RNA produkter av interesse med kombinert FISH og immunfluorescens og avdekket spesifikt celletypen som uttrykker target RNA. For "custom qPCR immun lncRNA array" designer vi dette i samarbeid med Thermo Fisher, og dette analyseres "in house". Utvalgte data ble presentert som poster på Europeisk komplementmøte i Uppsala, juni 2015. Vi arbeider nå med publikasjon av disse resultatene til et internasjonalt fagfelleurdert tidsskrift som skal ferdigstilles våren 2016.

Deltagere:

Bård Ove Karlsen (Postdoktorstipendiat, uit, UiB, UIN)

3 forskningspublikasjoner i 2015

Corinna Lau, Ole Kristoffer Olstad, Marit Holden, Ståle Nygård, Hilde Fure, Knut Tore Lappegård, Ole-Lars Brekke, Terje Espevik, Eivind Hovig, Tom Eirik Mollnes
Gene expression profiling of Gram-negative bacteria-induced inflammation in human whole blood
Genom Data. 2015 September; 5: 176–183. Published online 2015 May 30. doi: 10.1016/j.gdata.2015.05.019

Espen W. Skjeflo, Caroline Sagatun, Knut Dybwik, Sturla Aam, Sven H. Urving, Miles A. Nunn, Hilde Fure, Corinna Lau, Ole-Lars Brekke, Markus Huber-Lang, Terje Espevik, Andreas Barratt-Due, Erik W. Nielsen, Tom E. Mollnes
Combined inhibition of complement and CD14 improved outcome in porcine polymicrobial sepsis
Crit Care. 2015; 19: 415. Published online 2015 November 27. doi: 10.1186/s13054-015-1129-9

Corinna Lau, Ståle Nygård, Hilde Fure, Ole Kristoffer Olstad, Marit Holden, Knut Tore Lappegård, Ole-Lars Brekke, Terje Espevik, Eivind Hovig, Tom Eirik Mollnes
CD14 and Complement Crosstalk and Largely Mediate the Transcriptional Response to Escherichia coli in Human Whole Blood
PLoS One. 2015; 10(2): e0117261. Published online 2015 February 23. doi: 10.1371/journal.pone.0117261

Netthinnens sirkulasjon og tykkelse

Prosjektansvarlig: **Therese von Hanno** (therese.von.hanno@uit.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Netthinnen består av nervevev og netthinnekarene er en del av kroppens mikrosirkulasjon. Forandringer i netthinnen og dens blodårer kan således være kilde til kunnskap med overføringsverdi til andre organsystemer.

Prosjektet er et postdok-prosjekt for Therese von Hanno. Det var finansiert fra 1.mai 2015, som 50% over 6 år. Prosjektet bruker data fra Tromsø Eye Study (TES) som er en understudie av Tromsøundersøkelsen og er en befolkningsbasert epidemiologisk forskningsstudie med mange forskjellige helserelevante problemstillinger. Tromsøundersøkelsen har gjennomført 6 tverrsnittstudier (Tromsø 1-6) med noen års mellomrom fra 1973. Omfattende øyeundersøkelser ble første gang samlet inn i TES 1/Tromsø 6 (2007-08). Det ble da gjort optical coherence tomography (OCT) scan av netthinnen, som gir et høyoppløselig bilde av netthinnens struktur. Det ble også utført fotografi av netthinnen og disse bildene gir grunnlag for måling av diameteren til netthinnens blodkar.

Datainnsamlingen til Tromsø 7 ble påstartet i mars 2015 og innsamlingen av øyedata i TES 2 var i gang fra april 2015, da vi samler inn samme type data som i TES 1 samt noen tilleggsundersøkelser. I løpet av inneværende år har mye arbeid vært knyttet til oppstart og fortløpende gjennomføring av den pågående innsamlingen av data i TES 2, i samarbeid med Geir Bertelsen, prosjektleder for TES 2, UNN/UiT.

Første publikasjon er slutført og ble rett før jul sendt inn til et internasjonalt fagfelleverdert tidsskrift. I dette arbeidet har vi sett på netthinnetykkelse hos 4339 deltagere i TES 1. Vi har kartlagt netthinnetykkelsen i forskjellige regioner av skarpsynsområdet (makula) hos personer uten netthinnesykdom, og hvordan netthinnetykkelsen varierer med kjønn, alder og refraktiv status ("brille-behov", langsynt og nærsynt).

Deltagere:

Therese von Hanno (Prosjektleder, uit, HELSENS), Ellisiv B Mathiesen (Forskningsgruppeleder, uit, UNN), Geir Bertelsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Henrik Schirmer (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Inger Njølstad (Prosjektdeltaker, uit), Tunde Peto (Prosjektdeltaker)

The influence of birth weight and childhood weight development on overweight and obesity, body composition and bone strength in young adults. The Tromsø Study: Fit Futures

Prosjektansvarlig: **Nina Emaus** (nina.emaus@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Overvekt og fedme er viktige folkehelseutfordringer i Norge og det samme er osteoporotiske brudd. Denne longitudinelle kohort studien fokuserer på disse temaene og sammenhengen mellom fødselsvekt, vektutvikling i barneår og kroppssammensetning og beinstyrke i ungdomsår.

Prosjektsammendrag:

Overvekt og fedme er viktige helseutfordringer og forekomsten har økt de siste tiårene. I Norge rapporteres det høyest forekomst av overvekt og fedme blant barn og unge i Nord-Norge. Overvekt og fedme i barne- og ungdomsår er assosiert med høyere risiko for vektrelaterte sykdommer i voksen alder. Norge har også høy forekomst av osteoporotiske brudd blant eldre. Beinstyrke har stor betydning for bruddrisiko og grunnlaget for beinstyrke legges i barne- og ungdomsår. Om overvekt og fedme i oppveksten har positiv eller negativ effekt på beinstyrken er fortsatt ikke klarlagt.

Studien vil benytte data fra Tromsøundersøkelsen: Fit Futures, en befolkningsundersøkelse med kartlegging av livsstil og helse hos ungdom. Ungdommer i videregående skole fra 15 år og opp deltok i 2010/11 med oppfølging i 2012/13. 1038 ungdommer deltok i Fit Futures I og 820 ungdommer deltok i Fit Futures II. Høyde og vektdata fra helsestasjonsjournalene fra to tidspunkt i barneår er innhentet i tillegg til fødselsvekt fra Medisinsk fødselsregister. Dette gir oss longitudinelle data og mulighet til å studere vektutviklingen fra fødsel, gjennom barneår til ung voksen alder og innflytelsen dette har på kroppssammensetning og beinstyrke.

Økning i livsstilsrelaterte sykdommer forventes å øke belastningen på helsevesenet. Derfor fremheves sykdomsforebygging i samhandlingsreformen (St.meld. 47). Dette prosjektet vil gi ny kunnskap om helsestatus blant barn og unge i Helse Nord og gir mulighet for å fokusere på forebyggende helsearbeid for barn og kommende foreldre.

Formålet med studien er å skaffe ny kunnskap om faktorer som påvirker folkehelsen, spesielt situasjonen når det gjelder overvekt og fedme blant barn og unge i Norge og å få kunnskap om når forebyggende tiltak bør settes inn.

Det overordnede forskningsspørsmålet er i hvilken grad fødselsvekt og vektutvikling i barneår påvirker forekomst av overvekt og fedme, kroppens sammensetning av fett- og muskelmasse og beinstyrke i ungdomsår.

Førsteamanuensis og klinisk ernæringsfysiolog Guri Skeie ved Institutt for samfunnsmedisin, Norges arktiske universitet UiT, er biveileder i prosjektet.

Status:

Elin Evensen begynte i stipendiatstillingen i mars 2015. De første månedene av prosjektet har vært brukt til søknader om tilgang til data fra Medisinsk fødselsregister og Tromsøundersøkelsen samt datainnsamling fra helsestasjonsjournalene. Datainnsamlingen ble avsluttet primo oktober 2015 og ferdig koblet datafil fra Tromsøundersøkelsen og fødselsregisteret forelå primo desember 2015. Stipendiaten er tatt opp som Epinor student. Stipendiaten har fullført fire ph.d.-kurs og har fått godkjent 17 av totalt 30 studiepoeng. De første analysene av data og arbeidet med første artikkel som skal inngå i dr.-graden er startet.

Følgende tre manuskript er planlagt:

1. Birth weight and weight development in childhood as a determinant of body mass index and overweight and obesity at adolescence.
2. Birth weight, weight development in childhood and body composition in young adulthood. Are associations consistent across different definitions/methods of measuring overweight and obesity?
3. The association between birth weight, weight development in childhood and femoral bone strength in young adulthood. What are the strongest contributors – birth weight or childhood weight development?

Deltagere:

Elin Kristin Evensen (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Guri Skeie (Prosjektdeltaker, uit)

Dobbeltkompetanse. Drug therapy in migraineurs during pregnancy and lactation

Prosjektansvarlig: **Georg Sager** (georg.sager@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Prosjektet fokuserer på medikamentell behandling av migrene under graviditet og amming. Flere av de vanligst brukte legemidlene mangler tilstrekkelig sikkerhetsdokumentasjon ved bruk i svangerskapet eller ammeperiode.

Det er ikke kjent hvorvidt det manglende kunnskapsgrunnlaget medfører at kvinner med migrene avstår fra optimal legemiddelbehandling i graviditet og ammeperiode. Delprosjekt 1 er basert på et elektronisk spørreskjema besvart av 401 gravide eller ammende kvinner med migrene i perioden oktober 2013 til januar 2014. Vi har kartlagt bruk av migrenemidler i svangerskap og ammeperiode, med fokus på holdninger, risikooppfatning og etterlevelse av behandling. Studien er avsluttet, og resultatene er klar for publisering i løpet av første halvdel av 2016.

Triptaner (5HT₁-agonister) er effektive legemidler ved behandling av akutte migreneanfall. For de fleste av midlene i denne gruppen foreligger det ingen data på overgang til morsmelk, og følgelig har vi begrenset kunnskap om barnets eksponering av mors legemiddelbruk gjennom amming. Delprosjekt 2 er en farmakokinetisk morsmelkstudie med formål å kvantifisere overgang av triptaner i morsmelk. Kvinner med migrene som ammer og som behandles med ett eller flere triptaner vil inkluderes i studien, og skal samle melkeprøver til fastsatte tidspunkt etter inntak av en legemiddeldose. I løpet av 2015 har prosjektgruppen utviklet og validert analysemetoden (LC/MS-MS) og har påbegynt rekruttering av deltakere.

Delprosjekt 3 er en epidemiologisk kohortstudie basert på data fra Den norske Mor og barn-undersøkelsen. Vi vil undersøke om det er sammenheng mellom bruk av migrenemidler postpartum og utfall av amming sammenliknet med kvinner som ikke behandles med medikamenter. Prosjektet er per januar 2016 ikke påbegynt.

Deltagere:

Siri Amundsen (Doktorgradsstipendiat, UIO, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, Stovner Lj, Spigset O

Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding.

Nat Rev Neurol 2015 Apr;11(4):209-19.

PMID: 25776823

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2015

Amundsen S, Poole ACB, Spigset O, Nordeng H

Farmakologisk behandling av migrene

Norsk Farmaceutisk Tidsskrift, 11/2015

The Role of Complement in Human Disease - Targets for Therapeutic Inhibition

Prosjektansvarlig: **Tom Eirik Mollnes** (tom.e.mollnes@uit.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Komplementsystemet er en viktig del av kroppens førstelinje forsvarssystem mot bakterier. Det aktiveres også uhensiktsmessige ved en rekke tilstander og kan gi skade på vev og organer. Prosjektet har som mål å finne gunstige steder i dette systemet som kan hemmes terapeutisk og dermed kunne utvikles til behandling for disse sykdommene.

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 2015 har vi publisert 14 originalartikler sitert på PubMed hvor vi i samarbeid med lokale, regionale, nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere i in vitro og i in vivo modeller har kartlagt hvilke hemmere som gir mest effektiv reduksjon av betennelsesreaksjonen. Vi har spesielt fokusert på hvilken komplementfaktor (C3 eller C5) som er best egnet for hemming i akutte og kroniske tilstander. I tillegg har vi studert samspillet mellom komplement og CD14, - en sentral aktør i Toll-like reseptorer familien. Dernest har vi vist hvordan en kombinert hemming av komplement og CD14 gir en betydelig reduksjon 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 det er viktig å finne den beste komplement-hemmeren som kan redusere komplementsystemets uheldige effekter ved human sykdom. Dette er prosjektets hovedmål de neste to år.

Deltagere:

Tom Eirik Mollnes (Forskningsgruppeleder, OUS, uit, UIO, NTNU), Erik Waage Nielsen (Prosjektdeltaker, uit, HELSENSS, UIO, UIN), John-Bjarne Hansen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Knut Tore Lappegård (Prosjektdeltaker, uit, HELSENSS), Ole Lars Brekke (Prosjektdeltaker, HELSENSS, uit), Pål Aukrust (Prosjektdeltaker, OUS, UIO), Terje Espevik (Prosjektdeltaker, NTNU, UIO)

14 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Skjeflo EW, Sagatun C, Dybwik K, Aam S, Urving SH, Nunn MA, Fure H, Lau C, Brekke OL, Huber-Lang M, Espevik T, Barratt-Due A, Nielsen EW, Mollnes TE
Combined inhibition of complement and CD14 improved outcome in porcine polymicrobial sepsis.
Crit Care 2015;19(11):415. Epub 2015 nov 27
PMID: 26612199

Lau C, Olstad OK, Holden M, Nygård S, Fure H, Lappegård KT, Brekke OL, Espevik T, Hovig E, Mollnes TE
Gene expression profiling of Gram-negative bacteria-induced inflammation in human whole blood: The role of complement and CD14-mediated innate immune response.
Genom Data 2015 Sep;5(1):176-83. Epub 2015 mai 30
PMID: 26484252

Hovland A, Jonasson L, Garred P, Yndestad A, Aukrust P, Lappegård KT, Espevik T, Mollnes TE
The complement system and toll-like receptors as integrated players in the pathophysiology of atherosclerosis.
Atherosclerosis 2015 Aug;241(2):480-94. Epub 2015 jun 5
PMID: 26086357

Lappegård KT, Bjerre A, Tjønnfjord GE, Mollnes TE
Therapeutic complement inhibition – from experimental to clinical medicine.
Tidsskr Nor Laegeforen 2015 Oct 20;135(19):1745-9. Epub 2015 okt 20
PMID: 26486669

Hellerud BC, Olstad OK, Nielsen EW, Trøseid AM, Skadberg Ø, Thorgersen EB, Vege Å, Mollnes TE, Brandtzæg P
Massive Organ Inflammation in Experimental and in Clinical Meningococcal Septic Shock.
Shock 2015 Nov;44(5):458-69.
PMID: 26473439

Landsem A, Fure H, Christiansen D, Nielsen EW, Østerud B, Mollnes TE, Brekke OL
The key roles of complement and tissue factor in Escherichia coli-induced coagulation in human whole blood.
Clin Exp Immunol 2015 Oct;182(1):81-9. Epub 2015 aug 2
PMID: 26241501

Niyonzima N, Samstad EO, Aune MH, Ryan L, Bakke SS, Rokstad AM, Wright SD, Damås JK, Mollnes TE, Latz E, Espevik T
Reconstituted High-Density Lipoprotein Attenuates Cholesterol Crystal-Induced Inflammatory Responses by Reducing Complement Activation.
J Immunol 2015 Jul 1;195(1):257-64. Epub 2015 mai 29
PMID: 26026058

Bergstrøm B, Aune MH, Awuh JA, Kojen JF, Blix KJ, Ryan L, Flo TH, Mollnes TE, Espevik T, Stenvik J
TLR8 Senses Staphylococcus aureus RNA in Human Primary Monocytes and Macrophages and Induces IFN- β Production via a TAK1-IKK β -IRF5 Signaling Pathway.
J Immunol 2015 Aug 1;195(3):1100-11. Epub 2015 jun 17
PMID: 26085680

Lappegård KT, Bjørnstad H, Mollnes TE, Hovland A
Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Inflammation in Congestive Heart Failure: A Review.
Scand J Immunol 2015 Sep;82(3):191-8.
PMID: 26099323

Volokhina EB, van de Kar NC, Bergseth G, van der Velden TJ, Westra D, Wetzels JF, van den Heuvel LP, Mollnes TE
Sensitive, reliable and easy-performed laboratory monitoring of eculizumab therapy in atypical hemolytic uremic syndrome.
Clin Immunol 2015 Oct;160(2):237-43. Epub 2015 jun 23
PMID: 26111482

Volokhina EB, Bergseth G, van de Kar NC, van den Heuvel LP, Mollnes TE
Eculizumab treatment efficiently prevents C5 cleavage without C5a generation in vivo.
Blood 2015 Jul 9;126(2):278-9.
PMID: 26160188

Fretland AA, Sokolov A, Postriganova N, Kazaryan AM, Pischke SE, Nilsson PH, Rognes IN, Bjornbeth BA, Fagerland MW, Mollnes TE, Edwin B
Inflammatory Response After Laparoscopic Versus Open Resection of Colorectal Liver Metastases: Data From the Oslo-CoMet Trial.
Medicine (Baltimore) 2015 Oct;94(42):e1786.
PMID: 26496309

Meroni PL, Macor P, Durigutto P, De Maso L, Gerosa M, Ferraresso M, Borghi MO, Mollnes TE, Tedesco F
Complement activation in anti-phospholipid syndrome and its inhibition to prevent re-thrombosis after arterial surgery.
Blood 2015 Dec 7. Epub 2015 des 7
PMID: 26644452

Wyller VB, Reme SE, Mollnes TE
Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalo-myelitis - pathophysiology, diagnosis and treatment.
Tidsskr Nor Laegeforen 2015 Dec;135(23-24):2172-2175. Epub 2015 des 15
PMID: 26674040

Regulation and impact of DNaseI and Trap 1 in lupus nephritis and prostate cancer

Prosjektansvarlig: **Ole Petter Rekvig** (olepr@fagmed.uit.no), UiT Norges arktiske universitet

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

We have previously demonstrated that an acquired loss of renal DNaseI impose progressive and aggressive lupus nephritis, and that the anti-apoptotic Trap 1 demonstrates an inverse expression profile due to transcriptional interference. This is important, since high Trap 1 represents a poor prognosis in lupus nephritis and in cancer.

In this report, we have compared expression profiles of DNaseI and Trap 1 in nephritic kidneys (published) and in prostate cancer cells (to be published). In principal, high Trap 1 confers to down-regulation of DNaseI in both clinical situations. This means that high Trap 1 exert unfavorable processes, but in different ways in the two situations. In both lupus nephritis and cancer prostate, high Trap 1 down-regulates DNaseI. This has a detrimental effect in the kidneys, but apparently not in cancer cells. In the kidney, loss of DNaseI result in reduced fragmentation of chromatin and accumulation of large chromatin fragments in glomeruli, where they are in complex with anti-chromatin antibodies. This represents the basic pathogenesis of severe lupus nephritis. In prostate cancer, high Trap 1 represent a bad prognosis through another pathway. It has been demonstrated that Trap 1 impose upregulation of survival genes, making the cancer cells resistant to apoptosis (programmed cell death) and therapy. We have in 2015 analysed which mediators are responsible for up-regulation of DNaseI, and a consequent down-regulation of Trap 1. We have demonstrated that TNFalpha upregulates DNaseI and IL-1beta expression, and increased expression of IL-1beta translocate an enzymatically inactive DNaseI variant into the nucleus where it exerts a function of transcription factor for the proapoptosis receptor Fas Receptor. This is a new and unexpected function of DNaseI (manuscript ready to submit). Thus, up-regulation of DNaseI in this cytokine network has a dual positive effect on Trap 1 mediated cell survival as high DNaseI makes cells sensitive to Fas-mediated apoptosis, and it may downregulated Trap 1. Thus, DNaseI provide proapoptotic, while Trap 1 anti-apoptotic functions. In a clinical study (to be published) high Trap 1 in cancer cells (biopsies) correlated with poor prognosis, while high DNaseI to favorable prognosis. In conclusion so far, Trap 1 is a malignant factor in both clinical situations, but the way it exerts this function differs between the disorders. This is in harmony with the main hypothesis of this project. The project follows the aims described in the project description and more detailed analyses will be performed in 2016. The project has been slowed down a bit because one of the major participants, post doc. Dhivya Thyiagarajan, has been on maternal leave since February 2015. The results described here are fascinating and important, as they point at new causal

therapy strategies both in lupus nephritis and in prostate cancer.

Deltagere:

Ole Petter Rekvig (Prosjektleder, uit, UNN), Dhivya Thyiagarajan (Postdoktorstipendiat, uit), Hege Lynum Pedersen (Postdoktorstipendiat, uit), Ian Geoffrey Mills (Prosjektdeltaker, UIO, OUS), Natalya Seredkina (Prosjektdeltaker, uit), Sarah Minner (Prosjektdeltaker)

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Nielsen CT, Østergaard O, Rekvig OP, Sturfelt G, Jacobsen S, Heegaard NH
Galectin-3 binding protein links circulating microparticles with electron dense glomerular deposits in lupus nephritis.
Lupus 2015 Oct;24(11):1150-60. Epub 2015 apr 2
PMID: 25837289

Rekvig OP
The anti-DNA antibody: origin and impact, dogmas and controversies.
Nat Rev Rheumatol 2015 Sep;11(9):530-40. Epub 2015 jun 2
PMID: 26034836

Thiyagarajan D, Rekvig OP, Seredkina N
TNFa Amplifies DNaseI Expression in Renal Tubular Cells while IL-1B Promotes Nuclear DNaseI Translocation in an Endonuclease-Inactive Form.
PLoS One 2015;10(6):e0129485. Epub 2015 jun 11
PMID: 26065428

Pedersen HL, Horvei KD, Thiyagarajan D, Seredkina N, Rekvig OP
Murine and Human Lupus Nephritis: Pathogenic Mechanisms and Theoretical Strategies for Therapy.
Semin Nephrol 2015 Sep;35(5):427-38.
PMID: 26573545

In vivo imaging of TLS in kidneys of lupus prone mice

Prosjektansvarlig: **Kristin Fenton** (kristin.fenton@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

This project is a pilot study of in vivo imaging that aims to visualize the TLS formed in kidneys during the development of nephritis in lupus prone mice. Injected FDG are normally cleared by the kidneys, but it is also taken up by activated macrophages and other cells. The Project was granted in March 2015 and was initiated 28.10.2015.

Positron emission tomography (PET) by tail vein injection of the positron-emitting isotope 18-F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) combined with computed tomography (CT) for anatomical localization have been performed on in total 50 mice once or repetitive at age 7, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19 and 23 weeks old. We have developed a protocol for injections and analyses of the results. We had problems getting the mice from the supplier (mice arrived 21.10.2015) so the project had a delayed start the 28.10.2015 (first scan). The tracer is only delivered once or twice a week (some weeks three times) for clinical studies at the hospital. We are able to scan three mice per delivery date. So far, we have only scanned the young mice without clinical symptoms, as we can only get the mice 11 wo. We are currently analyzing the results. Last week (week 1, 2016) we started scanning the mice with autoantibody positive sera, but we still have not had time to analyze the results. Integrated single photon emission computed tomography/CT (SPECT/CT) with use of 99mTc-NanoColl tracer have been used to image the lymph vessel drainage in TLS and renal LNs in 4 mice with promising results. We have developed a protocol for injection and analyzes of the results. There have been some problems with the SPECT machine service, so the SPECT/CT of the mice are delayed. We hope to restart the SPECT/CT as soon as possible. By the end of April we hope to finish the last PET/CT and SPECT/CT scans. The analyses should be done by Mai, and we hope to publish the results by the end of June 2016.

Deltagere:

Kristin Andreassen Fenton (Prosjektleder, uit), Seyed Esmaeil Dorraji (Doktorgradsstipendiat, uit), Ana Oteiza (Prosjektdeltaker, uit), Montserrat Martin-Armas (Prosjektdeltaker, uit), Samuel Kuttner (Prosjektdeltaker, uit)

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).

Prosjektet omfatter utenlandsopphold (University of Glasgow, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences (Renal Research Group, Professor A.G. Jardine) for postdoc Marit D Solbu, januar-juli 2015 (samt aug 2014-jan 2015 uten ekstra finansiering fra Helse Nord).

Arbeidet under utenlandsoppholdet var firedeelt:

1. Arbeid med egne epidemiologiske arbeider basert på data fra Tromsundersøkelsen (se egen rapport).

2. Studie av assosiasjonen mellom serum-fosfat, sosioøkonomisk status og endepunkter hos pasienter med kronisk nyresykdom i Glasgow-området. Serum-fosfat øker ved kronisk nyresykdom pga redusert utskillelse av fosfat. Høyt serum-fosfat er en kjent risikofaktor for død og forverring av nyresykdom hos personer med kronisk nyresykdom, men også hos antatt nyrefriske. Inntaket av lett absorberbar fosfat har økt betydelig de siste år som følge av utstrakt bruk av fosfatholdige tilsetningsstoffer i matvareindustrien, særlig i såkalt "fast food". Både dødelighet og sykkelighet er høyere i grupper med lav sosioøkonomisk status. Dette kan delvis, men ikke fullt ut, forklares med høy forekomst av diabetes, overvekt og høyt blodtrykk, usunt kosthold og dårligere oppfølging i helsetjenesten. Glasgow er kjent for stort sprik i sosioøkonomisk status. Sosioøkonomisk status i alle deler av Skottland er godt kartlagt ved hjelp av Scottish Index of Multiple Deprivation. Nyremedisinsk enhet i Glasgow har ansvar for en befolkning på 1.5 millioner mennesker. Data fra alle pasienter som følges/har vært fulgt av enheten registreres i ett elektronisk journalsystem. Seksjonen har konsesjon på og etisk godkjenning for bruk av aidentifiserte data til forskningsformål. I denne studien ville vi undersøke sammenhengen mellom fosfat, sosioøkonomisk status og endepunktene totalmortalitet, kardiovaskulær mortalitet og behov for nyreerstattende behandling (dialyse eller nyretransplantasjon). Særlig ønsket vi å teste om det var en interaksjon mellom disse variablene, og om høyt fosfat delvis kan forklare overdødelighet og -sykelighet hos kronisk nyresyke med lav sosioøkonomisk status. Blant 2950 inkluderte pasienter, fulgt over 3-4 år, fant vi at 31% tilhørte kvintilen med lavest sosioøkonomisk status i Skottland. Fosfat >1.50 mmol/L var i justerte analyser assosiert med 2.5 ganger økt risiko for død og 5 ganger økt risiko for død av hjerte-/karsykdom. Lav sosioøkonomisk status predikerte også død, men det var ingen interaksjon mellom fosfatverdi og sosioøkonomisk status. Dataene tydet ikke på at fosfat delvis kan forklare overdødeligheten hos nyresyke personer med lav sosioøkonomisk status. Verken fosfat eller sosioøkonomisk status var assosiert med oppstart i nyreerstattende behandling.

3. Pasienter i dialyse har svær overdødelighet av kardiovaskulær sykdom. Årsakene er mange og kun delvis kartlagte. I perioden 2004-2007 ble en stor, internasjonal randomisert, kontrollert multisenterstudie gjennomført for å undersøke effekten av statiner hos pasienter i

hemodialyse (AURORA-studien). Hovedresultatet var at rosuvastatin ikke hadde effekt på det primære endepunktet. Det har vært problematisk å sammenlikne data fra denne studien med mindre/liknende studier, fordi klassifiseringen av endepunkter var avvikende. Undertegnede reklassifiserte ca 1500 fatale og ikke-fatale endepunkter. Vi arbeider nå med en artikkel om prediktorer for aterosklerotiske endepunkter, klassifisert etter aksepterte kriterier, i AURORA-kohorten. Hovedfunn er at oksidert LDL-kolesterol og markører på inflammasjon, men ikke tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer predikerer endepunktene. Studien planlegges sendt til CJASN i løpet av noen uker. Flere studier vil bli utført fra samme database.

4. Deltakelse i Renal Research Groups interne møter. Medforfatter på studie om slag hos dialysepasienter. Skrivning av Editorial sammen med Professor Jardine. I tillegg hadde jobbet undertegnede klinisk (poliklinikk en dag per uke) for å bli kjent med flere sider av gruppens arbeid.

Vedr punkt 2-4 over:

2. Det finnes flere studier som belyser sammenhengen mellom fosfat og klinisk utfall, men ingen har tidligere sett på dette i relasjon til sosioøkonomisk status. Studiens resultater antyder at det ikke er grunnlag for å differensiere råd om fosfatinntak i ulike sosioøkonomiske grupper, men at høy fosfat i serum (som resultat av en ubalanse mellom inntak og utskillelse av fosfat) er en risikofaktor uavhengig av sosioøkonomisk gruppe. Studiens resultater støtter at det er grunn til å vektlegge tiltak som reduserer fosfatnivået allerede i tidlige stadier av kronisk nyresykdom. Slik kunnskap vil på sikt være nyttig også for behandling av pasienter med kronisk nyresykdom i egen region, en gruppe som er i vekst. Imidlertid er dette ingen intervensjonsstudie. Våre resultater understøtter behovet for randomiserte kontrollerte studier som undersøker effekten av f.eks. redusert inntak av fosfat (diett-endring) eller bruk av fosfatbindende medikamenter hos pasienter med kronisk nyresykdom i tidlige stadier. Studien har dermed kun indirekte konsekvens for helsetjenesten, men skaper et viktig grunnlag for videre, nødvendig forskning.

3. Studien er en randomisert kontrollert studie, men hovedresultatene er publisert tidligere, og vårt arbeid anses dermed som en observasjonsstudie. Utviklingen av hjerte-/karsykdom hos dialysepasienter har komplekse årsakssammenhenger, og det trengs mange ulike studier og innfallsvinkler før man kan konkludere med tydelige behandlingsanbefalinger. Imidlertid er overdødeligheten og -sykeligheten av hjerte-/karsykdommer så stor i denne voksende pasientgruppen at det er av avgjørende betydning å framskaffe mer kunnskap. Vårt store studie støtter funn fra mindre studier som konkluderer med at hjerte-/karsykdom hos dialysepasienter i mindre grad er av ren aterosklerotisk årsak og ofte vanskelig lar seg klassifisere sikkert. Risikofaktorene avviker fra dem man

finner i normalbefolkningen, og dermed kreves fokus på andre risikofaktorer enn de "vanlige" (røyking, blodtrykk, kolesterol). Sannsynligvis er fosfat og inflammasjon viktig. Studien er hypotesegenererende og får ikke direkte effekter for behandlingsanbefalinger, men er blant de største studier i sitt slag og vil derfor være viktig premissleverandør for videre studier.

4. Denne delen av arbeidet bidro til nettverksbygging med muligheter for videre ideutveksling og internasjonalt forskningssamarbeid.

Deltagere:

Bjørn Odvar Eriksen (Forskningsgruppeleder, UNN, uit), Alan G. Jardine (Prosjektdeltaker), Patrick B. Mark (Prosjektdeltaker), Trond Geir Jenssen (Prosjektdeltaker, uit, OUS)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Solbu MD, Thomson PC, Macpherson S, Findlay MD, Stevens KK, Patel RK, Padmanabhan S, Jardine AG, Mark PB
Serum phosphate and social deprivation independently predict all-cause mortality in chronic kidney disease.
BMC Nephrol 2015;16():194. Epub 2015 des 1
PMID: 26627078

Solbu MD, Jardine AG
'To block or not to block'; whether to continue renin-angiotensin-aldosterone system blockade in advanced chronic kidney disease.
Nephrol Dial Transplant 2015 Oct 6. Epub 2015 okt 6
PMID: 26445812

Findlay MD, Thomson PC, Fulton RL, Solbu MD, Jardine AG, Patel RK, Stevens KK, Geddes CC, Dawson J, Mark PB
Risk Factors of Ischemic Stroke and Subsequent Outcome in Patients Receiving Hemodialysis.
Stroke 2015 Sep;46(9):2477-81. Epub 2015 jul 30
PMID: 26230856

Novel alternatives for neuroblastoma treatment targeting the eicosanoid pathway

Prosjektansvarlig: **Baldur Sveinbjörnsson** (baldur.sveinbjornsson@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

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

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 målberedde 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 vi 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 potensiere 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:

Ugo Lionel Moens (Forskningsgruppeleder, uit), Conny Tümmeler (Doktorgradsstipendiat, uit), Igor Snapkov (Doktorgradsstipendiat, uit), Gianina Dumitriu (Prosjektdeltaker, uit)

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.

Problemstillinger:

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 forsnævring 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:

Stipendiaten har hatt forskningsopphold i 12 måneder ved Stanford University Hospital, Palo Alto, CA, USA fra august 2014 til juli 2015. Forskningsoppholdet hadde som mål å delta i klinisk virksomhet på relevante avdelinger (Hjertesykdommer) samt deltakelse i akademisk/vitenskapelig aktivitet ved et globalt høyt ranket universitetsmiljø. I samarbeid med medarbeidere ved Stanford, CA og UNN, Tromsø ble det i løpet av året publisert 1 review artikkel om temaet «Antikoagulasjon og antitrombotisk medikasjon ved atrieflimmer og PCI» med stipendiaten som førsteforfatter. I tillegg har stipendiaten vært medforfatter i 2 publiserte artikler. Første artikkel fra CT prosjektet ble avvist i tidsskriftet *European Radiology*, manuskriptet er revidert og sendt til nytt tidsskrift (*European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*) hvor reviewprosessen er pågående. Data fra pasienter med koronar stent undersøkt med CT er innsamlet på nytt i løpet av høsten 2015 med fokus på mer spesikke stent parametre (DES/BMS, metall, lengde, diameter, behandlingsår) og er under analyse. Data fra 1 års oppfølging av symptomer, helse og livskvalitet spørreskjema er gjort komplett i løpet av året og under

analyse. Begge disse manuskriptene antas ferdig for innsending med tanke på publikasjon i løpet av 2016. Data fra koronar bypass opererte pasienter har dessverre ikke blitt ferdig analysert for publikasjon pga utenlandsoppholdet. dette vil det også bli arbeidet med i løpet av 2016. Det planlegges også innsendt 2 abstracts basert på innsamlede data fra studien i tillegg til tidligere presenterte abstracts (se rapport for 2014). Stipendet er blitt redusert til 50% for å gi muligheter for kombinasjon med klinisk arbeid og dermed tilsvarende forlenget til våren 2019..

Basert på erfaringene og kompetanse fra hjerte CT studien har man implementert metoden i god klinisk drift samt at hjerte CT har blitt standard preoperativ prosedyre hos f.eks. pasienter som vurderes for percutan behandling av aortaklaff. Hjerte CT gjøres i økende grad også på akutte pasienter med brystsmerte problematikk og normale EKG og blodprøver, samt ved vanskelige pre- og postoperative problemstillinger. Finansiering av hjerte CT studien har således bidratt til høy kompetanse ved radiologisk avdeling hvor kompetansen kommer flere pasientgrupper til nytte.

Deltagere:

Amjid Iqbal (Prosjektleder, uit), Henrik Schirmer (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Signe Helene Forsdahl (Prosjektdeltaker, UNN), Tove Aminda Hanssen (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Rösner A, Avenarius D, Malm S, Iqbal A, Schirmer H, Bijnens B, Myrmet T

Changes in Right Ventricular Shape and Deformation Following Coronary Artery Bypass Surgery-Insights from Echocardiography with Strain Rate and Magnetic Resonance Imaging.

Echocardiography 2015 Dec;32(12):1809-20. Epub 2015 mai 25
PMID: 26010320

Rösner A, Avenarius D, Malm S, Iqbal A, Bijnens B, Schirmer H

Severe regional myocardial dysfunction by stress echocardiography does not predict the presence of transmural scarring in chronic coronary artery disease.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015 Oct;16(10):1074-81. Epub 2015 apr 28
PMID: 25920924

Iqbal A, Rodriguez F, Schirmer H

Antiplatelet Therapy During PCI for Patients with Stable Angina and Atrial Fibrillation.

Curr Cardiol Rep 2015 Aug;17(8):64.
PMID: 26104508

Innovative Physiotherapy and Coordination of Care for People with MS: A Randomized Controlled Trial and a Qualitative Interview Study

Prosjektansvarlig: **Britt Normann** (britt.normann@uit.no), Nordlandssykehuset HF

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

49 personer med multipel sklerose i Nordland er foreløpig inkludert i studien som undersøker effekt og erfaringer med en ny type intensiv fysioterapi i små grupper. Hensikten er å finne ut om denne treningen bedrer balanse, gange, dagligliv og livskvalitet sammenlignet med ordinær oppfølging i kommunene samt erfaringer med begge typer oppfølging.

Studien foregår ved fysioterapitjenesten, Hode- og bevegelsesklinikken, Nordlandssykehuset HF, Bodø (NLSH) og seks kommuner i Nordland. Hensikten med studien er å finne ut om en ny intensiv trening av kjernestabilitet og balanse i små grupper gir effekt på balanse, gange, daglig aktivitet og livskvalitet sammenlignet med ordinær oppfølging i kommunene for personer med multipel sklerose (MS). Studiens kvalitative del undersøker deltakernes erfaringer med den nye gruppetreningen og ordinær oppfølging i kommunene, fysioterapeutenes erfaringer med å gjennomføre gruppetreningen og helsepersonells refleksjoner knyttet til samhandling og pasientforløp for personer med MS.

Studien startet 1.4.15 med forberedelse til rekruttering av deltakere og opplæring av seks fysioterapeuter til å gjennomføre gruppetreningen (intervensjonen) og to fysioterapeuter til å foreta alle målingene i studien. MS-poliklinikken ved NLSH sendte 1. august ut ca. 160 invitasjoner til potensielle deltakere i de aktuelle kommunene. Kriteriene for å delta er: diagnosen MS, ha fra minimalt nedsatt funksjon til å kunne gå minimum 20 meter med eller uten hjelpemidler, ingen akutt sykdomsforverring de siste 14 dagene og bosatt i de utvalgte kommunene. I løpet av august-september samtykket 87 personer til å delta. I løpet av september ble 50 av disse undersøkt for medisinske forhold av nevrolog ved NLSH og testet hos fysioterapeut for balanse, gange, daglige aktiviteter og livskvalitet. Etter testingen gikk de med en aktivitetsmåler i sju dager. 49 personer oppfylte kriteriene for deltakelse i studien, og 24 ble tilfeldig trukket (elektronisk) til intervensjonsgruppe (trening i smågrupper) og 25 til kontrollgruppe (ordinær oppfølging i kommunen). Deltakerne i intervensjonsgruppen har gjennomført 60 minutter trening i grupper på tre personer, tre ganger i uka i seks uker, komplett med egentrening fra det samme øvelsesutvalget som gruppetreningen består av. Det er utviklet totalt 33 øvelser, hver med inntil fem variasjonsmuligheter som gir rom for tilpasning til den enkelte deltaker. Alle øvelsene vektlegger trening av stabilitet i overkroppen (kjernemuskulatur), bevegelseskvalitet og balanse. Deltakerne i kontrollgruppen har fortsatt sin ordinære oppfølging i kommunen og innholdet i denne er registrert. Alle

deltakerne gjennomgikk de samme testene med fysioterapeut på NSLH samt ny periode med aktivitetsmåler etter seks uker. Fysioterapeutene som tester vet ikke hvilken gruppe deltakerne tilhører. Alle deltakerne skal testes på nytt etter 3 og 6 måneder. Inkludering av de resterende deltakerne skjer i januar 2016.

I den kvalitative delen av studien skal det gjennomføres 8-10 intervjuer med deltakere i intervensjonsgruppen og 8-10 i kontrollgruppen, først etter treningsperioden og så etter seks måneder. Det er utført 6 intervjuer i intervensjonsgruppen og 8 i kontrollgruppen, de resterende gjennomføres i 2016. Videre skal det gjøres 12 observasjoner av undersøkelsen som kommunefysioterapeutene gjør av deltakerne før gruppetreningen starter, etterfulgt av intervju med fysioterapeuten. Åtte av disse er gjennomført. I tillegg skal det foretas 12 observasjoner av gruppetreninger med påfølgende intervju med fysioterapeut. Åtte av disse er gjennomført. De resterende observasjoner og intervju foretas i 2016. Det samme gjelder 12 intervju med helsepersonell hvor fokus er samhandling og pasientforløp.

All datainnsamling i studien vil være ferdig i september 2016.

Deltagere:

Britt Normann (Prosjektleder, HELSENSS, uit), Ellen Christin Arntzen (Doktorgradsstipendiat, uit), Andreas Falck Lahelle (Prosjektdeltaker), Gunn Kristin Øberg (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Paolo Zanaboni (Prosjektdeltaker, UNN), Rolf Salvesen (Prosjektdeltaker, HELSENSS, uit)

Kognitive følger etter hjertestans

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Dette er et doktorgradsprosjekt som er blitt til i et samarbeid mellom nevropsykologisk og hjertemedisinsk ekspertise, og i et samarbeid med det spesialiserte rehabiliterings-faget ved UNN.

Konklusjonen er at etterundersøkelse av kognitive funksjoner og psykisk helse bør tilbys overlevere etter hjertestans utenfor sykehuset.

Forskningsprosjektet undersøkte kognitive funksjoner, psykisk helse og helserelatert livskvalitet tre og tolv måneder etter hjertestans hos 48 deltakere. Noe under halvparten hadde ingen kognitive problemer og få rapporterte psykiske plager 3 og 12 måneder etter hjertestans. Alle hjertestansoverleverne som ble valgt ut for undersøkelsen fungerte godt i sitt dagligliv før hjertestans, og var psykisk og rimelig fysisk friske. Det var derfor noe overraskende at såpass mange hadde problemer. Vi fant ut at tiden fra hjertestans til pasienten våknet fra koma var assosiert med grad av kognitiv funksjonssvekkelse etter 3 måneder. Hjertestansoverleverne med dårligere kognitiv funksjon identifisert ved 3 måneder rapporterer mer fysiske, psykiske og sosiale hinder i sitt dagligliv. Liten endring ble funnet i resultatene fra 3 til 12 måneder. Kognitiv svikt identifisert ved 3 måneder reduserte sannsynligheten for å vende tilbake i jobb det første året etter hjertestans. Resultatene viser at flere hjertesansoverleverne har kognitive og emosjonelle problemer enn det vi visste om før vi begynte å følge dem opp systematisk. Parallelt med forskningsprosjektet er det derfor utviklet et oppfølgingstilbud til alle de som overlever prehospital hjertestans på UNN Tromsø.

Doktorgradsprosjektet ble innvilget finansiering av stiftelsen Helse og rehabilitering, Helse Nord har finansiert et 6 måneders prosjekt fra mai 2015 til desember 2015 for fullføring av doktorgraden. Før 2015 er det publisert en artikkel som inngår i doktorgradsarbeidet.

Følgende har vært gjort i kort-tids perioden: mai 2015- desember 2015

Publisering av artikkel 2 i phd graden.

Media presentasjon av artikkel 2 (intervju med Dagens Medisin)

Ørbo, Marte Christine.
<http://www.dagensmedisin.no/artikler/2015/07/22/-kognitive-evner-bor-sjekkes-etter-hjertestans/>. Dagens Medisin [Fagblad] 2015-07-22

UiT

Innsending av artikkel 3 i phd graden, september 2015. Nå under revidering av u.t. etter tilbakemelding fra reviewere i tidsskriftet Resuscitation januar 2016. Artikkelen tittel: Does cognitive outcome change from 3 to 12 months in survivors of out-of-hospital cardiac arrest?

Avhandlingen er skrevet sendt inn til bedømmelse desember 2015.

Det pågår arbeid med flere artikler basert på MR data, i samarbeid med førsteamanuensis Torgil Vangberg.

Media presentasjon/intervju om prosjektet sammen med professor Audny Anke, presentert i Labyrint, UiT november 2015. nettside: https://uit.no/Content/441808/Labyrint03_2015_web.pdf

Kontaktinfo

Marte C. Ørbo

Universitetssykehuset Nord Norge

Avdeling for Rehabilitering, NOR klinikken

9038 Tromsø

marte.orbo@hotmail.com/marte.orbo@unn.no

Mobil 97167243

Deltagere:

Audny Anke (Prosjektleder, UNN, uit), Per M. Aslaksen (Prosjektleder, UIO, uit), Marte Christine Ørbo (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Pål Morten Tande (Prosjektdeltaker, UNN), Torgil Riise Vangberg (Prosjektdeltaker, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Ørbo M, Aslaksen PM, Larsby K, Schäfer C, Tande PM, Vangberg TR, Anke A

Relevance of cognition to health-related quality of life in good-outcome survivors of out-of-hospital cardiac arrest.

J Rehabil Med 2015 Oct 5;47(9):860-6.

PMID: 26181779

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Dobbeltkompetanseløp. Juvenile idiopathic arthritis from childhood to young adulthood. Aspects of disease activity and uveitis

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Barneleddgikt er en viktig årsak til kronisk sykdom hos barn og unge, og forekommer hos 1-2 av 1000 barn under 16 års alder. Regnbuehinnebetennelse ramme opp til 20 % av barna med barneleddgikt. Denne øyebetennelse gir oftest ikke symptomer, men kan likevel føre til nedsatt syn. Tidlige markører og et godt kontrollopplegg er derfor avgjørende.

Barneleddgikt kalles også juvenil idiopatisk artritt (JIA), og er en mangfoldig tilstand som inkluderer alle former for kronisk leddsykdom som oppstår før fylte 16 år. Noen blir friske, men hos opptil syv av ti vil leddbetennelsene fortsette inn i voksenlivet.

Mange med barneleddgikt vil ha behov for tett oppfølging og omfattende behandling for å redusere risiko for leddskade. Markører som ved sykdomsdebut som kan hjelpe til å skille de barna med høy sykdomsaktivitet fra de med mildere sykdomsforløp er derfor etterspurt.

I tillegg til selve leddsykdommen, vil om lag en av fem barn utvikle ledsagende regnbuehinnebetennelse. Siden den kroniske formen for regnbuehinnebetennelse ofte oppstår uten symptomer, så er det nødvendig med regelmessige kontroller hos øyelege for å kunne oppdage sykdommen tidlig før varige synstruende komplikasjoner oppstår. Det er en rekke faktorer som har vært undersøkt som markører på økt risiko for regnbuehinnebetennelse, blant annet kvinnelig kjønn, ung alder ved sykdomsdebut og hvilken type barneleddgikt barnet har. I tillegg ser det ut til at det finnes markører i blodet som dersom de er tilstede tidlig i sykdomsforløpet kan predikere risiko for utvikling av regnbuehinnebetennelse.

Det foreligger sparsomt med data på sykdomsaktivitet over tid og langsiktig prognose ved regnbuehinnebetennelse hos barn med barneleddgikt.

Hovedprosjektet vårt er den Nordiske barneleddgiktstudien. Dette er en prospektiv longitudinell 15 års oppfølgingsstudie, hvor det samles data fra en rekke sentra i fire Nordiske land. Over 500 barn er inkludert. Vi er nå godt i gang med innsamling av 15 års data, som gjøres ved klinisk undersøkelse hos barnelege, kjevetannlege og øyelege. I tillegg tas blodprøver for analyse av antihiston antistoff (AHA) som vi tidligere har vist å være markør for økt risiko for regnbuehinnebetennelse hos barn med barneleddgikt.

Parallelt pågår det en annen norsk barneleddgiktstudie, NORJIA, hvor vi er i gang med å rekrutere barn. I denne prospektive, longitudinelle kohortstudien vil universitetsklinikkene i Bergen, Trondheim og Tromsø sammen undersøke 320 pasienter med JIA for å

- (1) identifisere bildediagnostiske biomarkører for aktiv og kronisk sykdom i kjeveleddene
- (2) utarbeide et scoringssystem for MR ved aktiv og kronisk sykdom
- (3) validere biomarkørene og scoringssystemet ved å bruke en sammensatt diagnostisk tilnærming
- (4) undersøke tann- og beinhelse hos barn med JIA
- (5) undersøke forekomst av regnbuehinnebetennelse og antihiston antistoff (AHA) i blod som markør for økt risiko for regnbuehinnebetennelse ved barneleddgikt.

Deltagere:

Ellen Berit Nordal (Prosjektleder, uit, UNN), Paula Hanna Therese Frid (Doktorgradsstipendiat, uit, UIO, UiB), Thomas Angell Augdal (Doktorgradsstipendiat, HELSEMR, uit), Veronika Gjertsen Rypdal (Doktorgradsstipendiat, uit), Geir Bertelsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Terje Christoffersen (Prosjektdeltaker, uit)

Forskerlinjestudent: Complement and TLR inhibition in Gram positive and polymicrobial sepsis

Prosjektansvarlig: **Tom Eirik Mollnes** (t.e.mollnes@medisin.uio.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Sepsis er en alvorlig, hyppig forekommende og ressurskrevende sykdom. Det aktuelle prosjektet undersøker det medfødte immunsystems reaksjon ved grampositiv og polymikrobiell sepsis, og hvorvidt denne reaksjonen kan reduseres ved å hemme nøkkelmolekylene C3/C5 og CD14 i komplement- og TLR-systemene, henholdsvis.

Sepsis («blodforgiftning») er et potensielt dødelig syndrom forårsaket av underliggende infeksjon. Til tross for tilgang på antibiotika, god intensiv-medisinsk behandling og en enorm forskningsinnsats på feltet, mangler stadig gode, spesifikke medikamentelle behandlingsformer. De siste årene er grampositive bakterier, spesielt *Staphylococcus aureus*, identifisert som den største gruppen som forårsaker sepsis. I motsetning til gramnegativ sepsis er de spesifikke mekanismene bak grampositiv sepsis ikke fullstendig kartlagt; hvorvidt immunsystemet reagerer likt på grampositive og -negative bakterier er uvisst.

Det aktuelle forskningsprosjektet er et ledd i forskningsgruppens hovedhypotese om at overaktivering av deler av immunapparatet bidrar til utvikling av sepsis. Å hemme denne aktiveringen vil kunne bidra til å hindre utvikling av alvorlig sepsis og dermed bedre prognosen for disse pasientene. Kandidaten startet prosjektet som forskerlinjestudent og viste i sitt første arbeid for første gang at den inflammatoriske responsen induert av grampositive bakterier (*Staphylococcus aureus*) i humant fullblod effektivt kunne hemmes av kombinert komplement- og CD14 hemming. I motsetning til gramnegative bakterier, som i stor grad aktiverer CD14, fant han at komplementaktiveringen spilte en betydelig større rolle hos grampositive, men likevel var kombinert hemming også her mest effektiv. Dette arbeidet ble publisert i *Journal of Immunology* (Skjeflo et al. *J. Immunol.* 2014; 192:2857-64). Samlet tydet resultatene så langt på at den kombinerte behandlingen kunne være effektiv ved polymikrobiell sepsis (hvor både gram positive og gramnegative bakterier gir infeksjonen). Det ble derfor etablert en dyremodell hos gris hvor vi induserte sepsis ved å lage hull på tykktarmen som gir bukhinnebetennelse og påfølgende sepsis. Behandling med hemmere av CD14 komplementfaktor C5 gav redusert betennelsesreaksjon og økt overlevelse innenfor observasjonsperioden på åtte timer. Dette arbeidet er nylig publisert som originalartikkel i *Critical Care* (Skjeflo et al. *Crit Care* 2015, 19:415). I det videre arbeid vil kandidaten se på hvordan hemmingen av immunapparatet påvirker koagulasjonen. Foreløpige data tyder på en gunstig effekt av behandlingen på blødningsforstyrrelsene som følger med sepsis.

Deltagere:

Tom Eirik Mollnes (Prosjektleder, OUS, utt, UIO, NTNU), Espen Waage Skjeflo (Doktorgradsstipendiat, utt), Terje Espevik (Prosjektdeltaker, NTNU, UIO)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Skjeflo EW, Sagatun C, Dybwik K, Aam S, Urving SH, Nunn MA, Fure H, Lau C, Brekke OL, Huber-Lang M, Espevik T, Barratt-Due A, Nielsen EW, Mollnes TE
Combined inhibition of complement and CD14 improved outcome in porcine polymicrobial sepsis.
Crit Care 2015;19(0):415. Epub 2015 nov 27
PMID: 26612199
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Second malignant neoplasms and causes of death among survivors of germ-cell testicular cancer in Denmark, Sweden and Norway

Prosjektansvarlig: **Hege Sagstuen Haugnes** (hege.sagstuen.haugnes@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Testikkelkreft er den vanligste kreftformen blant unge menn, og overlevelsen er svært høy med 5-års sykdomsspesifikk overlevelse på over 95 %. Etter vellykket behandling vil testikkelkreftoverlevende ha en forventet levetid på 40-50 år. Som en konsekvens av dette har det vært et økende fokus på seneffekter etter behandling de siste ti årene.

Testikkelkreft er den vanligste kreftformen blant menn i alderen 15-44 år, og overlevelsen er svært høy med 5-års sykdomsspesifikk overlevelse på over 95 %. Den gode overlevelsen skyldes flere faktorer, hvor innføringen av cisplatin i behandling av pasienter med utbredt sykdom på slutten av 1970-tallet er den viktigste. Etter vellykket behandling vil testikkelkreftoverlevende ha en forventet levetid på 40-50 år. Som en konsekvens av dette har det vært et økende fokus på seneffekter etter behandling de siste ti årene. De mest alvorlige seneffektene etter behandling er hjertesykdom og sekundær kreft (en ny type kreft). Risikoen for hjertesykdom er relativt godt belyst i denne populasjonen, og kartlegging av risikofaktorer for hjertesykdom er inkludert i oppfølgingen av testikkelkreftoverlevende.

Sekundærkreft i form av blodkreft opptrer gjerne innen 5 år etter behandling for testikkelkreft og er assosiert med både stråleterapi og kjemoterapi. Sekundærkreft i form av solide svulster blir vanligvis påvist etter en latensperiode på 5-10 år. I flere store studier er den relative risikoen for en sekundær kreft hos testikkelkreftoverlevende på 1.5-2.0 sammenlignet med den generelle befolkning, og den økte risikoen for sekundær kreft er assosiert med både strålebehandling og cellegift. De fleste tilfeller av sekundærkreft som følge av tidligere strålebehandling er lokalisert i eller i nærheten av strålefeltet (tykktarm, magesekk, bukspyttkjertel, blære). Moderne cisplatin-basert cellegift er assosiert med en 40 % økt risiko for solid sekundær cancer etter median 12.5 års oppfølging. De fleste studier som beskriver sekundær cancer hos testikkelkreftoverlevende er basert på "gammeldags" behandling med store strålefelt, høye stråledoser og høyere cytostatikadoser enn det som anvendes i dag. Disse studiene er i stor grad registerstudier som mangler detaljer vedrørende behandling. Det foreligger ingen studier som ser på sammenhengen mellom doser av ulike typer cellegift og risikoen for sekundærkreft. Det er således et stort behov for å kartlegge risikoen for sekundær cancer i et pasientmateriale som er behandlet med mer moderne teknikker.

Til tross for høy kreft-spesifikk overlevelse i denne pasientpopulasjonen, er det data som tyder på høyere dødelighetsrater sammenlignet med den generelle befolkning. Hvorvidt disse mennene dør på et tidligere

tidspunkt enn friske kontroller og hva de eventuelt dør av er ikke tilstrekkelig kartlagt. Vi ønsker derfor også å sammenligne dødelighetsrater og dødsårsaker for testikkelkreftoverlevende (> 1 år) med rater for den generelle befolkningen.

Stipendiaten har kun jobbet med prosjektet i 2 måneder grunnet svangerskapspermisjon, og har benyttet tiden til datasamling og statistikk-kurs.

Deltagere:

Hege Sagstuen Haugnes (Prosjektleder, ut), Ragnhild Hellesnes (Doktorgradsstipendiat, UNN)

Coronary heart disease and cardiac rehabilitation

Prosjektansvarlig: **Tove Aminda Hanssen** (tove.aminda.hanssen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Doktorgradsprojektet skal estimere deltagelse på hjerterehabilitering i Norge blant pasienter med koronar hjertesykdom, samt undersøke hvordan deltagelsen påvirker symptomer på angst og depresjon og arbeidsstatus.

I 2014 ble 12555 pasienter registrert med hjerteinfarkt i Norsk hjerteinfarktregister. Hjerterehabilitering er i internasjonale guidelines ansett som en viktig del av oppfølgingen av pasienter med koronar sykdom. På kort sikt er målet med hjerterehabilitering å få kontroll på symptomer, øke den fysiske aktiviteten, redusere psykologiske bivirkninger og øke sjansen for at pasienten returnerer i jobb. På lang sikt er hensikten å redusere sykdomsutviklingen som igjen vil redusere morbiditet, mortalitet og reinfarkt. Det finnes per i dag ingen oversikt over hvor mange pasienter som deltar på hjerterehabilitering i Norge.

Prosjektet vil bruke data fra The Norwegian Stent Trial som er en nasjonal multisenterstudie med 9013 inkluderte rekruttert fra alle PCI senter i landet fra 2008-2011. Inklusjonskriteriene er; kvinner eller menn >18 år med stabil angina pectoris eller akutt koronart syndrom, signert informert samtykke, stenoser som kan behandles med kun bare-metal stent eller drug-eluting stent, pasienten har norsk personnummer, kan kommunisere på norsk og er ikke forventet å emigrere i løpet av oppfølgingstiden. Eksklusjonskriteriene er; tidligere PCI behandling, planlagt behandling av bifurkasjons stenose med to stents-teknikk, alvorlig sykdom (annet en koronarsykdom) med en forventet overlevelse på mindre enn 5 år (slik alvorlig kronisk luftveissykdom eller kreft), pasienten er allerede inkludert i annen RCT studie som interfererer med denne studien, eller krever koronar angiografi eller annen fremstilling av koronararteriene, pasienter som er hypersensitive eller allergiske for noen av medisinene eller komponentene som brukes ved PCI, er kontra-indisert for behandling med klopido-rel/ticlid i 9-12 måneder eller bruker warfarin.

Prosjektet vil bruke data innhentet i hovedsak gjennom selvrappport på spørreskjema fra baseline, to år og tre års oppfølgingen, samt mer spesifikke opplysninger om deltagelse på hjerterehabilitering som er innhentet fra en subgruppe på 941 pasienter i den eksisterende populasjonen. I tillegg til relevant sykehistorie, kliniske karakteristika og sosio-demografiske data, vil man analysere data fra det standardiserte spørreskjemaet Hospital Anxiety and Depression Scale.

Prosjektet er fullfinansiert av Helse Nord midler (SPF1233-15) og hadde oppstart august 2015. Kandidaten er godt i gang med den planlagte forskeropplæringen. Alle data er innsamlet og analyser er startet opp. Abstrakt med de første resultatene fra studien vil sendes inn til ESC kongressen (Roma 27.-31.8) i februar 2016.

Deltagere:

Tove Aminda Hanssen (Prosjektleder, UNN, uit), Siv Jorunn Storli Olsen (Doktorgradsstipendiat, HAUKELAND, uit, HHH), Henrik Schirmer (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Kaare Bønaa (Prosjektdeltaker, STOLAV, NTNU, uit, HIST)

Does smoking and risk of lung cancer overall, according to histological subtypes and lung cancer mortality differ by gender?

Prosjektansvarlig: **Inger Torhild Gram** (inger.gram@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

We want to study smoking, LC incidence and mortality according to gender. The benefits of smoking of smoking cessation on LC incidence and mortality, and on overall mortality according to different measures of smoking exposure.

Globally, lung cancer (LC) is the most common cancer in men and the third most common cancer in women. Tobacco smoking, including second-hand smoke, is the predominant cause of LC worldwide. There are four major histological types of LC: adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, large cell carcinoma and small cell carcinoma. In the past decades, the incidence of adenocarcinoma has increased greatly and adenocarcinoma has replaced squamous cell carcinoma as the most prevalent type of non-small cell lung cancer. A higher proportion of women than men are diagnosed with adenocarcinoma. The rising incidence of LC in women, has increased the interest for possible gender differences in LC incidence and mortality. For women in Norway, the prevalence of daily smokers had it's peak in 1970, twenty years after the peak for men. The decline among female smokers first started in the 21. Century. As a consequence the LC incidence and mortality rates have both been increasing for Norwegian women. The rise and fall in female smoking and in smoking-attributed mortality usually lagged behind that in men by about 20-30 years. Trends in LC incidence and mortality are quite similar and reflect the uniformly poor survival over time, whereas the varying trends by sex reflect the differing phases of the smoking epidemic in Norwegian men and women.

Our study population included approximately 600,000 Norwegian men and women, born between 1897 and 1975, recruited from several Norwegian health screening surveys. These surveys were conducted between 1972 to 2003, and merged into one database which constitutes the basis of the present study.

We want to study smoking, LC incidence and mortality according to gender. The benefits of smoking of smoking cessation on LC incidence and mortality, and on overall mortality according to different measures of smoking exposure.

The PhD student took up her position in August 2015. During these 5 months, she has completed the compulsory courses in qualitative – and quantitative methods, commenced on a course in epidemiology and completed an introductory statistical course on internet, organized by The University of Oslo and The Norwegian Medical Association. Based on results from what will be her first article in her thesis she has submitted an abstract “Smoking and risk of lung cancer, according to histological subtypes by gender in a Norwegian cohort of 600,000 individuals “ to the 50 year celebration conference in Lyon, June 2016,

arranged by the IARC-International Agency for Research on Cancer.

Deltagere:

Inger Torhild Gram (Prosjektleder, uit, UNN), Merethe Selnes Hansen (Doktorgradsstipendiat, uit), Ildir Licaj (Postdoktorstipendiat, uit), Tonje Braaten (Prosjektdeltaker, uit)

Supporting doctor-patient communication in oncology.

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 på 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).

For å vite litt mer om hvor mange spørsmål den jevne kreftpasient stiller lege under konsultasjon er det tatt lydopptak av 31 konsultasjoner i 2014 mellom nyhenviste pasienter og lege, disse er transkribert og kodet og har gitt oss en pekepinn om bla hvilke spørsmål kreftpasienter tar opp i vanlige konsultasjoner.

I løpet av 2014/15 er den Australske QPL "So you have cancer..." oversatt til norsk og har gjennomgått en omfattende adaptasjonsprosess med fokusgrupper og spørreskjema til erfarne norske kreftpasienter for å sikre at kulturelle forskjeller gjenspeiles i innholdet.

I løpet av 2015 har 30 nyhenviste kreftpasienter testet ut den norske QPL som har fått navnet "Spørsmål til kreftlegen" og prosjektet er i overgangen mot 2016 i ferd med å teste ut kombinasjonen av hjelpemidlene QPL og at pasienter får med seg en minnepinne med lydfil av konsultasjonen hjem. Disse konsultasjonene blir også transkribert og kodet.

Endepunktene vi ønsker å se på er antall spørsmål pasienten stiller til sin lege (spesielt om sensitive tema som prognose), i hvor stor grad pasienter deltar i avgjørelser som angår egen behandling (Shared Decision Making) og om kommunikasjonshjelpemidlene fører til endring i tilfredshet med konsultasjon/QoL/angst/depresjon.

1. Dimoska, A., Tattersall, M. H., Butow, P. N., Shepherd, H., & Kinnery, 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, ut, UNN), Anita Amundsen (Doktorgradsstipendiat, ut), Svein Bergvik (Prosjektdeltaker, ut), Tore Sørli (Prosjektdeltaker, ut, UNN)

Inflammasjon ved brystkreft

Prosjektansvarlig: **Elin Mortensen** (elin.mortensen@unn.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

This thesis is focusing on the significance of intra- and peritumoral immune infiltrates in breast cancer.

The local inflammatory reaction and the presence of inflammatory infiltrates around the islands of breast cancer cells may in particular play an important role in relation to breast cancer development and breast cancer prognosis.

Recently, our research group and others have observed that immune cells around breast tumors sometimes form large structures that may resemble germinal centers as they are seen in lymph nodes. We have shown that immune cells around breast tumors contain all cells required to be a functional germinal center: production of cytokines and chemokines, activation of dendritic cells, macrophages, T and B cells, follicular dendritic cells, endothelial and stromal cells.

The term lymphoid neogenesis or tertiary lymphoid structure (organs) (TLS or TLO) formation refers to the development of organized lymphoid structures which resemble secondary lymphoid organs (SLO), lymph nodes and spleen) in tissues that are targeted by chronic inflammatory processes, such as infection and autoimmunity.

Stine Figenschau has already published one article which will be in her thesis:

Figenschau S, Fenton KA, Fenton C, Fismen S, Mortensen ES

Tertiary lymphoid structures are associated with higher tumor grade in primary operable breast cancer patients.

BMC Cancer 2015;15():101. Epub 2015 mar 6, PMID: 25884667.

She is currently working on her two last manuscripts for her thesis:

1. Figenschau S, Fismen S, Fenton C, Mortensen ES and Fenton KA.

Inflammation in breast cancer and gene profiling of tumors and normal tissue by deep sequencing analyses

Manuscript in process.

Running title: "Potential tumor-induced cytokines/chemokines pathways that regulate TLS formation in

breast cancer"

2. Figenschau S, Elston B, Mortensen ES and Fenton KA

Stimulation of breast cancer cell lines with immune stimulatory cytokines. Effect on expression of immune related chemokine and adhesion receptors. Correlation to expression in vivo in breast cancer tissue and formation of TLS

Manuscript in process.

Running title: " Expression of ICAM1 and CCR7 in breast cancer cell lines and tissue."

Stine Figenschau is writing her Thesis and will submit in June 2016

Deltagere:

Elin Synnøve Mortensen (Prosjektleder, HIST, uit, UNN), Stine Linn Figenschau (Postdoktorstipendiat, uit), Kristin Andreassen Fenton (Prosjektdeltaker, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Figenschau SL, Fismen S, Fenton KA, Fenton C, Mortensen ES
Tertiary lymphoid structures are associated with higher tumor grade in primary operable breast cancer patients.

BMC Cancer 2015;15():101. Epub 2015 mar 6

PMID: 25884667

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Health talk Norway (pilot)

Prosjektansvarlig: **Hege K. Andreassen** (hege.andreassen@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

Prosjektet har nådd sine tre mål:

A. Å oversette, og om nødvendig tilpasse, Dipex metodologi for forskning på pasienterfaringer til Norske forhold.

B. Å vurdere anvendbarheten av en DIPEX webside i norsk kontekst, med vekt på pasient/brukernytte og etiske vurderinger.

C. Å etablere et nettverk med kvalifiserte forskere i Norge, som allerede arbeider innenfor området pasienterfaringer.

RESULTATER, etter MÅL

A. I forhold til mål A: Forskergruppen har blitt sertifisert i DIPEX metode, og har oversatt og tilpasset verktøyet til norsk. Intervjuguide, prosedyrer for utvelgelse av informanter og anbefalinger ved bruk av video er klare for bruk. Videre er Internettdomenet helsesnakk.no reservert. Informasjonsarkitektur for websiden helsesnakk.no er planlagt og beskrevet.

B. I forhold til mål B: Vi har gjort vurderinger i forhold til 4 aspekter:

1. Pasient-og brukernytte: DIPEX metode tilrettelegger for innsamling og distribusjon av kunnskap om hverdagslivet med sykdom og helseutfordringer. Informasjon om hvordan andre pasienter og pårørende har det og hva de gjør for å mestre sin situasjon kan stimulere til selvhjelp. Gode DIPEX studier vil kunne bidra til god pasientinvolvering, et viktig mål i norsk helsepolitikk.

2. Etikk og juss: Regional etisk komite (REK) vurderte at prosjektet falt utenfor helseforskningslovens virkeområde. Juridisk sett er et viktig spørsmål om intervjudatabasen bør organiseres som et helseregister, og da faller under helseregisterloven. I et hovedprosjekt må databasen søkes godkjent av datatilsynet.

3. Rekruttering: Vi måtte redusere antall intervjuer, fra de planlagte 5-8, til 3. Det er ikke grunnlag for å slutte at utfordringene med rekruttering er knyttet til metoden. Det er likevel klart at utvelgelse og rekruttering kan være en ekstra utfordring når det skal brukes video. Norge er et lite land med små pasientpopulasjoner. Det er viktig å være tydelig på at video er valgfritt og at informanten har mulighet til å gi begrenset samtykke, slik at kun lyd eller tekstklipp fra intervjuet kan brukes.

4. Teknologi: Vi foreslår at databasen med intervjuer, transkriberte filer, lydopptak og videoer lagres på egen server, plassert i lokalene til en offentlig finansiert helse- eller forskningsinstitusjon, for eksempel UNN, NST eller et universitet. Tilgangen til serveren bør begrenses til datamaskiner på ett valgt nettverk, som involverte forskere får tilgang til via virtuell datamaskin. Ingen data skal lagres på lokale datamaskiner. For publisering på nett foreslår vi tjenesten Vimeo. Klippene som skal brukes må

lastes opp med lagringssperre. Da kan ikke andre kopiere eller lagre videoene på sine maskiner, men må vise dem gjennom domenet helsesnakk.no. Vårt forslag til informasjonsarkitektur er beskrevet i egen artikkel, se liste.

C. I forhold til mål C: I løpet av prosjektperioden har vi etablert et nasjonalt nettverk for forskning på pasienterfaringer, med ca 25 forskere fra norske forsknings og utdanningsinstitusjoner. Vi leder nettverket, som er åpent for alle interesserte og forventes å vokse. På oppstartsmøtet var der representanter fra syv norske forskningsinstitusjoner. Prosjektgruppen er blitt valgt ut til å representere norsk forskning på feltet i det internasjonale nettverket DIPEX International (DI), som per tiden består av 11 andre forskergrupper. Nettverket tar kun opp en forskergruppe per land.

LEVERANSER

Det ble besluttet å endre planlagt leveranse, "feasibility report", og heller publisere tre vitenskapelige artikler og ett konferansesammendrag for å oppsummere arbeidet. Se egen post for artikler.

Den planlagte demo websiden ble forsinket grunnet administrative utfordringer, men er under produksjon og forventes ferdigstilt i løpet av første kvartal 2016.

Intervjuguide og annet DIPEX materiell er klart for bruk.

Dette var et pilotprosjekt der en metode ble prøvd ut og tilpasset norske forhold. Prosjektet har kun indirekte konsekvenser for helsetjenesten. Metoden er nå klar for bruk i Norge. Får vi finansiering til hovedprosjekt skal vi bruke metoden for å studere pasienter og pårørendes helseerfaringer. Konsekvensene for helsetjenesten vil da bli a) en database med pasient og pårørende erfaringer som er kunnskapsbasert, det vil si produsert med bruk av anerkjent forskningsmetodikk. Og b) et digital system for åpen tilgang til analyser fra denne databasen: websiden helsesnakk.no.

Blir metoden tatt i bruk, og databasen og websiden laget, vil prosjektet kunne bidra til bedre pasientinvolvering og kunnskapsbasert praksis. Helt konkret vil det for eksempel kunne utarbeides retningslinjer for pasientkommunikasjon basert i denne systematiske forskningen på pasienterfaringer. Kunnskapsbasen vil også ha potensiale til å forbedre retningslinjer for oppfølging innenfor spesifikke diagnosegrupper.

Deltagere:

Hege K Andreassen (Prosjektleder, uit, UNN), Aksel Tjora (Prosjektdeltaker, NTNU, UIO, HIST, UNN), Kari Dyb (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Line Lundvoll Warth (Prosjektdeltaker, UNN), Marianne Vibeke Trondsen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Tore Høgås (Prosjektdeltaker)

3 forskningspublikasjoner i 2015

Høgås, T; Warth, L; Trondsen, M; Dyb, K; Risør, T and Andreassen, H
Patient-validated Information Architecture Through ConceptTesting.
Submitted

Trondsen, M; Warth, L; Dyb, K; Risør, T; Andreassen, HK
Promoting patient voices on the Internet. Ethical considerations about web-based dissemination of research on patient narratives
Submitted

Andreassen, Hege; Dyb, Kari; Warth, Line Lundvoll; Trondsen, Marianne
Study protocol: HealthTalk Norway
Linköping Electronic Conference Proceedings 2015

Kroniske bekkensmerter hos kvinner - konservativ tverrfaglig behandling i gruppe sammenlignet med individuell konservativ behandling. En randomisert kontrollert studie.

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

I denne studien sammenlignes effekt av to ulike behandlingstilbud for kvinner med kroniske smerter i bekkenet. Halvparten av deltakerne mottar gruppebehandlingen "PUST" ved UNN Tromsø, og halvparten får oppfølging hos fysioterapeut lokalt. Inklusjon av deltakere startet i 2015, og fortsetter frem til sommeren 2016.

Kroniske bekkensmerter er en tilstand som medfører store plager for de som rammes. Det finnes i dag begrenset kunnskap om bakgrunn for tilstanden, og om hva som er beste behandling.

Ved Universitetssykehuset i Nord-Norge er det startet et fysioterapeutisk gruppetilbud for kvinner med kroniske bekkensmerter. Gruppebehandlingen er kalt "PUST", og er en kombinasjon av teoriundervisning, samtale og diskusjon om aktuelle temaer og aktive øvelser. Behandlingen går over totalt 16 dager, fordelt over et helt år.

Formålet med denne studien er å undersøke effekten av gruppetilbudet sammenlignet med effekten av vanlig behandling, som er henvisning til fysioterapeut nær pasientens hjemsted.

Deltakere i studien er kvinner mellom 20 og 65 år med kroniske bekkensmerter. Kroniske bekkensmerter er her definert som kronisk eller vedvarende smerte som oppfattes å stamme fra strukturer i tilknytning til bekkenet. Kvinnene skal være vurdert av legespesialist og vurdert å ikke har behov for kirurgi eller annen medisinsk behandling.

Alle deltakere møter forsker før oppstart av behandling og etter 12 måneder. Etter første møte med forsker gjøres en tilfeldig trekking av hvilket behandlingstilbud deltakeren skal motta. Informasjon samles inn ved samtale, spørreskjemaer og ved bruk av en fysioterapeut. Det gjøres målinger av smerte, bevegelseskvalitet, respirasjon, livskvalitet og andre helseplager, og spørreskjemaene fylles ut 3, 6 og 12 måneder etter behandlingsstart.

Arbeidet med prosjektet startet i mars 2015. I tillegg til praktiske forberedelser er det disse første månedene lagt vekt på å informere aktuelle samarbeidspartnere om forskningsprosjektet. Inklusjon av deltakere ble påbegynt i mars 2015, og ved årsskiftet 2015-2016 var omtrent halvparten av deltakerne inkludert. Det er planlagt å fullføre inklusjon av deltakere før sommeren 2016, og

datainnsamlingen forventes da å være fullført i løpet av sommeren 2017.

Det er foreløpig ikke gjort noen publikasjoner i forbindelse med prosjektet.

Deltagere:

Pål Øian (Prosjektleder, UNN, uit), Ane Sigrid Henriksen (Doktorgradsstipendiat, uit)

Uric Acid in Heart and Kidney Disease

Prosjektansvarlig: **Marit Dahl Solbu** (maritdaso@gmail.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Prosjektet er grundig beskrevet i rapporten for prosjektnr. SFP999-11, som omhandler samme prosjekt. Det aktuelle prosjektnr. er kun korttidsstipend for fullføring av ph.d. (stip. Hilde M. Storhaug).

Prosjektet omhandler sammenhenger mellom urinsyre og: 1. hjerteinfarkt/hjerneslag/død, 2. nyreskade og 3. metabolsk syndrom i en generell befolkning.

Viser til rapporten for prosjektnr. SFP999-11.

Epidemiologiske studier vedr. betydningen av økt urinsyrenivå, viser sprikende resultater, dels pga. mangelfull justering for andre faktorer som påvirker urinsyrenivå, f.eks nyrefunksjon og ulike medikamenter. Det er dermed et ubesvart spørsmål om urinsyre bør senkes i forebyggende hensikt hos personer med høyt urinsyrenivå og økt risiko for hjerte-/karsykdom eller nyresvikt.

Storhaugs ph.d.-prosjekt innbefatter følgende arbeider:

1. Basert på Tromsøundersøkelsen i 1994/95 (Tromsø 4), har vi undersøkt risiko ved økt urinsyrenivå for hjerneslag, hjerteinfarkt, og total dødelighet over en 12 års periode. Vi finner at en økning i urinsyre på 87 $\mu\text{mol/l}$ øker risiko for død med 16 % hos kvinner og 11 % hos menn i fulljusterte analyser. Tilsvarende øker risiko for hjerneslag med 31 % hos menn etter samme justeringer. Denne artikkelen ble publisert i 2013 (BMC Cardiovasc Disord. 2013 Dec 11;13:115.).

2. Ved hjelp av data fra Tromsø 4, 5 og 6-studiene (1994/95, 2001/02, 2007/08) har vi undersøkt sammenhengen mellom endring i urinsyrenivå og utvikling av nyresykdom, målt som økt albuminutskillelse i urin målt (albumin-kreatinin-ratio(ACR)) og/ eller fall i nyrefunksjon, målt som redusert estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) hos 2637 individer. Vi har undersøkt om urinsyre ved baseline samt økning av urinsyre i løpet av 7 og 13 år predikerer lav eGFR ($<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) og/eller høy ACR ($\geq 1.13 \text{ mg/mmol}$). I Tromsøundersøkelsen har vi gjort urinsyremålinger på gjentatte tidspunkt (i 1994/95, 2000/01 og i 2006/07), noe som gjør at vi kan undersøke effekt av endring i nivået. Deltakerne ble i vår analyse stratifisert for endring i urinsyrenivå mellom målingene i 1994/95 og 2006/07. De som steg mest i urinsyre (øvre tertil), ble sammenlignet med dem som steg minst eller hadde synkende urinsyrenivå (to nedre tertiler) («SUA-increasers» versus «SUA non-increasers»). Stigning i urinsyre ga en økt risiko for nyreskade etter 13 år på 16 % pr. mg/dl urinsyre-stigning. Gruppen med høyest økning i urinsyre hadde de en fordoblet risiko for nyreskade etter 7 år. Etter 13 år var risikoen for nyreskade ytterligere økt hos «SUA-increasere». Artikkelen ble publisert i BMC nephrology i desember 2015.

3. Sammenhengen mellom høyt blodtrykk og urinsyre har vært kjent i over 150 år. De senere årene har forskning antydnet at urinsyre ikke bare er assosiert med, men kan være årsak til, hypertensjon i visse grupper. Kunnskapen om dette er imidlertid ufullstendig. Det samme gjelder kunnskapen om sammenhengen mellom urinsyre og andre komponenter av det metabolske syndromet, som høyt blodsukker, abdominal fedme og lipidforstyrrelser. Analyser basert på data fra Tromsø 4 og 5-studiene viser et skille mellom normalvektige og overvektige når det gjelder assosiasjon mellom urinsyre og utvikling av hypertensjon og økt fastende blodsukker. Urinsyre er en selvstendig risikofaktor for framtidig utvikling av høyt blodtrykk hos overvektige (kroppsmasseindex $>25 \text{ kg/m}^2$), men ikke hos normalvektige. Det samme gjelder utviklingen av forhøyet blodsukker. Videre viser analysene at stigende urinsyre er assosiert med utvikling av metabolsk syndrom. Artikkelen er skrevet i samarbeid med stip. Jon V. Norvik og er innsendt til BMC Medicine, som har videresendt den til BMC Cardiovascular Disorders.

Ph.d.-student Storhaug er nå i innspurten med sammenskriving. Det forventes at hun leverer sin avhandling innen utgangen av april 2016.

Deltagere:

Bjørn Odvar Eriksen (Forskningsgrupeleder, UNN, uit), Hilde-Merete Storhaug (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Trond Geir Jenssen (Prosjektdeltaker, uit, OUS)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Storhaug HM, Toft I, Norvik JV, Jenssen T, Eriksen BO, Melsom T, Løchen ML, Solbu MD

Uric acid is associated with microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate in the general population during 7 and 13 years of follow-up: The Tromsø Study.

BMC Nephrol 2015;16(1):210. Epub 2015 des 11

PMID: 26651613

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Zykova SN, Storhaug HM, Toft I, Chadban SJ, Jenssen TG, White SL

Cross-sectional analysis of nutrition and serum uric acid in two Caucasian cohorts: the AusDiab Study and the Tromsø study.

Nutr J 2015;14():49. Epub 2015 mai 14

PMID: 25971955

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. Validation of clinical findings and imaging in a large multicentre study.

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Barneleddgikt er en viktig årsak til kronisk sykdom hos barn og unge, og rammer 1-2 av 1000 barn under 16 års alder. Kjeveleddet er et av de hyppigste ledd som rammes. Imidlertid er det mange ubesvarte spørsmål vedrørende diagnostikk og behandling i nettopp kjeveledd, og betennelsen kan føre til vekstforstyrrelser og redusert bitt-funksjon.

Barneleddgikt kalles også juvenil idiopatisk artritt (JIA), og er en mangfoldig tilstand som inkluderer alle former for kronisk leddsykdom som oppstår før fylte 16 år. Noen blir friske, men hos opptil syv av ti vil leddbetennelsene fortsette inn i voksenlivet. Det nåværende klassifikasjonssystemet baserer seg på kliniske symptomer og funn, men er utilstrekkelig fordi det er for stor variasjon mellom pasientene innad i gruppene.

Selv om kjeveleddet berøres hos opptil 70 prosent av pasienter med barneleddgikt vil en stor andel av disse ikke oppleve plager før det viser seg som for eksempel endret bitt eller ansiktsskjevhet grunnet vekstforstyrrelse av underkjeven. Man kjenner ikke årsakene til at kjeveleddet rammes, men studier tyder på at både tann- og tannkjøttthelse kan ha betydning.

Mange med barneleddgikt, men ikke alle, vil ha behov for tett oppfølging og tidlig og tildels aggressiv behandling for å redusere risiko for leddskade. Med de verktøyene som har vært tilgjengelig har det ikke mulig vært mulig å på et tidlig tidspunkt skille disse fra de barna som vil få et mildt sykdomsforløp.

Den rivende utviklingen i moderne billeddiagnostikk har gitt bedre muligheter for å fremstille ledd generelt og kjeveleddet spesielt. Mens computer tomografi (CT) viser små detaljer i selve skjelettstrukturen, kan magnetisk resonans tomografi (MR) gi detaljert informasjon om benmargen, leddvæsken og det bløtvevet som er omkring leddet. Det knytter seg særlig spenning til om den MR-teknologien som er kommersielt tilgjengelig nå vil kunne plukke ut aktiv leddbetennelse eller ikke. Det mangler imidlertid standardiserte, validerte og gjennomførbare vurderingssystemer, og i tillegg er kunnskapen om kjeveleddets normale vekst og utvikling hos barn mangelfull.

I denne prospektive, longitudinelle kohortstudien vil universitetsklinikkene i Bergen, Trondheim og Tromsø sammen undersøke 320 pasienter med JIA for å forsøke å (1) identifisere billediagnostiske biomarkører for aktiv og kronisk sykdom i kjeveleddene, (2) utarbeide et scoringssystem for MR ved aktiv og kronisk sykdom, (3) validere biomarkørene og scoringssystemet ved å bruke en sammensatt diagnostisk tilnærming og (4) undersøke tann- og beinhelse hos barn med JIA.

Prosjektet er i oppstartsfasen og vi har begynt å rekruttere pasienter.

Deltagere:

Ellen Berit Nordal (Prosjektleder, uit, UNN), Karen Rosendahl (Prosjektleder, UiB, HAUKELAND), Marite Rygg (Prosjektleder, STOLAV, NTNU, HIST), Elisabeth Grut Gil (Doktorgradsstipendiat, UiB), Oskar Angenete (Doktorgradsstipendiat, HIST, STOLAV), Paula Hanna Therese Frid (Doktorgradsstipendiat, uit, UIO, UiB), Thomas Angell Augdal (Doktorgradsstipendiat, HELSEMR, uit), Veronika Gjertsen Rypdal (Doktorgradsstipendiat, uit), Derk Avenarius (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Erik Haro (Prosjektdeltaker, uit), Marit Slåttelid Skeie (Prosjektdeltaker, UiB), Tore Arne Larheim (Prosjektdeltaker, UiB, UIO, uit)

Risk Factors and Blood gene expression in endometrial cancer: the NOWAC Study

Prosjektansvarlig: **Eiliv Lund** (eiliv.lund@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

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 genekspresjon i perifert blod. Designet er en prospektiv studie.

Oppnådde resultater i 2015 (mars-nov 2015): For å øke den statistiske styrken har vi oppdatert opplysninger fra Kreftregisteret og kjørt analysen på nytt (første delen av prosjektet, artikkelen om risikofaktorer og tilskrivbar risiko). Da fikk vi ekstra 56 livmorkreftstilfeller og noen endringer i resultatene. Analysen er ferdig og manuskriptet er under arbeidet nå. I den andre delen av prosjektet har vi også fått noen endringer i resultater sammenlignet med 2014 etter at man gjort en ny preprosessering av genekspresjons data. Oppnådde resultatene krever videre bekreftelse og ekstra analyse av noen proteiner og lipider i blodet. Vi har nå opparbeidet et samarbeid med både UNN og laben i Sverige og avventer ferdige resultater i våren 2016. Stipendiaten er for tiden i svangerskapspermisjon. Fremdriften i prosjektet starter opp når hun er tilbake.

Bakgrunn til prosjektet:

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 genekspresjonsdata fra prøver som er hentet fra Kvinner og kreft postgenom biobanken. Formålet er å se på om det er systematiske endringer i genekspresjonen før diagnosene, opptil mange år, og om de endringene kan gjenfinnes i de metabolske prosesser som genene styrer.

Deltagere:

Oxana A. Gavriljuk (Postdoktorstipendiat, uit)

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 Kvæningen, som blir henvist til konsultasjon/kontroll ved ortopedisk poliklinikk UNN, Tromsø blir forespurt om deltagelse og randomiseres til telemedisinsk konsultasjon ved Sonjatun, Storslett eller tradisjonell konsultasjon ved ortopedisk poliklinikk UNN. Ved hjelp av spørreskjema og journalgjennomgang vil en sammenligne/undersøke medisinsk faglig resultat av behandlingen, pasienttilfredshet og kostnader i de to gruppene. Kontakt mellom pasient og prosjektet er ved inklusjon, ved konsultasjon, 3 mnd etter avsluttet polikliniske kontroll og eventuelt etter 1 år.

Primært endepunkt er den faglige kvaliteten på pasientbehandlingen. Sekundære endepunkt er pasienttilfredshet og estimering av kostnader ved de to ulike konsultasjonsmetodene.

Status pr. januar 2016:

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, tilleggskoster, 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 ev. 12 måneder etter avsluttet konsultasjon. Gjennomgang av

databasene er gjort og hovedanalyseringen er ferdig. 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.

Analyseresultat og erfaring fra studiet har vært presentert på landsdekkende felles ortopedisk nettundervisning den 5. mai 2015. 1. manus er i reviewprosess og neste to under bearbeidelse.

Deltagere:

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

Exploring the anti-inflammatory therapeutic potential of novel bacterial molecules

Prosjektansvarlig: **Mona Johannessen** (mona.johannessen@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Inflammasjon innledes ofte ved at cellene får aktivert transkripsjonsfaktoren NF κ B. Dette medfører produksjon av signalstoffer (cytokiner). Våre foreløpige, preliminare funn indikerer at visse fragmenter av et spesifikt, bakterielt protein kan bremse NF κ B signalering. Vår hypotese er at slike fragmenter kan brukes til å dempe inflammasjon.

Steril betennelse (inflammasjon) er viktig del av immunforsvaret, og er nøye kontrollert. Uhensiktsmessig, kronisk inflammasjon slik som psoriasis, inflammatorisk tarm syndrom etc plager mange mennesker i hverdagen. Det er også mulig å få uhensiktsmessig akutt inflammasjon under for eksempel infeksjon, og dermed septisk sjokk.

Inflammasjons-prosessen kan starte ved at celler gjenkjenner molekyler som normalt ikke skal være til stede. Dette resulterer i aktivering av transkripsjonsfaktoren NF κ B som skrur på gener slik store mengder signalstoffer (cytokiner) blir produsert. Dette resulterer i rekruttering av immunceller til området.

Bakteriell infeksjon aktiverer også slik signalering, hvilket er hensiktsmessig når vi forsvaret oss mot mikroben. Men for å unngå vårt immunforsvar, så har mange bakterier utviklet evne til å bremse induksjon av signalstoffer. Dette kan de for eksempel gjøre ved å interferere med cellas evne til å aktivere NF κ B og dermed produksjon av signalstoffer. I prosjektet skal et av de bakterielle molekylerne isoleres, og modifiseres – for deretter å testes ut i laboratoriet på humane celler, og i blod hvor slik NF κ B-signalering er induert. Dersom de bakterielle molekylerne fungerer hemmende på produksjon av signalstoffer også i laboratoriet, vil de kunne videreutvikles - for å på sikt kunne gi flere tilbud til pasienter med inflammatoriske sykdommer. Det er også ønskelig å finne ut hvordan det spesifikke molekylet bringes til vertscella- og dessuten hvordan disse molekylerne influerer på helsa til de humane cellene.

Flere fragmenter av det bakterielle molekylet er mottatt, mens et kommersielt firma nå er i gang med å isolere full-lengde proteinet. Et celledsystem, som egner seg for screenings-studier er innkjøpt og oppformert og finnes nå tilgjengelig på laboratoriet. Diverse optimaliseringsforsøk med ulike konsentrasjoner av fragmenter samt behandlingstid med fragmenter er gjennomført med cellelinja. Foreløpige resultater er lovende og indikerer at et par av fragmentene kan hemme cellas aktivering av NF κ B. Vi er nå i ferd med å gjenta og utvide disse eksperimentene.

For å finne ut hvorvidt slike bakterieproteiner kan bli levert via blærer, har vi etablert et nytt samarbeid. Vår post doc har hatt en måneds opphold hos vår nye samarbeidspartner, og fått erfaring i å isolere slike blærer. Våre foreløpige

funn bekrefter tilstedeværelse av blærer samt at mengden av blærene, og innhold, avhenger av hvilke betingelser bakterien lever under. Blærene influerer på vertscellene i varierende grad.

Deltagere:

Fatemeh Askarian (Postdoktorstipendiat, uit)

Optimizing transcranial direct current stimulation for treatment of chronic pain and depression

Prosjektansvarlig: **Per Aslaksen** (per.aslaksen@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

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

Unfortunately, the start of the project was delayed because of recruitment issues. The project has not yet started.

The originally planned post-doc candidate was not able to take the position for personal reasons. We therefore applied for replacing this candidate with a PhD candidate that was about to be finished in our research group. Unfortunately, also this candidate chose to withdraw his application (waiting until the very last day) which forced us to go through an internationally announced recruitment process. This process took several months to complete but we got a range of high-level applications and were finally able to secure Gábor Csifcsák from Hungary for this position. He is a medical doctor as well as a PhD and has strong prior research experience with transcranial direct current stimulation. His excellent previous work and his extensive experience with the methods used in our project make him a strong asset to the research group. Gábor will start working in our group in march 2016 and we are going to follow the protocol outlined in the original project description. In a nutshell, the project aims to develop an optimized treatment method for pain and chronic depression based on transcranial direct current stimulation (tDCS). The basis for the project is formed by computational models that allow the simulation of current flow through a persons' brain once it is stimulated. By deriving appropriate models from individual anatomical images, an optimal placement of electrodes can be derived that is thought to enhance the methods effectiveness.

All members of the research group surrounding this project are happy Gábor is joining us and are really looking forward to get started with scientific investigation.

Deltagere:

Matthias Mittner (Prosjektleder, uit)

Tarmmikrobiomet til premature barn – en norsk multisenter studie

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Ved nyfødtavdelinger i Norge ble det våren 2014 innført en felles behandlingsprotokoll for bruk av probiotika til pasienter med ekstra høy risiko for alvorlig trambetennelse. Som ledd i oppfølging av dette tiltaket ønsker vi å undersøke av tarmfloraen (tarmmikrobiomet) til barn som får probiotika.

Hypoteser/mål med studien

Hovedhypotesen er at premature barn som får behandling med probiotika vil få en tarmflora som ligner mere på tarmfloraen til fullbårne friske barn enn premature barn som ikke får probiotika. Vi vil videre se på følgende endepunkt:

- Hvordan virker bruk av systemisk antibiotika inn på tarmfloraen til barn som får/ikke får probiotika?
- Vil barn som ikke får probiotika kunne ”smittes” av probiotikabakterier fra barn som får denne behandlingen og ligger på samme avdeling?
- Hvor lenge vil man se en effekt av probiotika på tarmfloraen til barn født ekstremt prematurt?
- Har sammensetningen av tarmfloraen (tarmmikrobiomet) noen innvirkning på barns ernæring, vekst og allergiutvikling frem til 12 måneders alder?

I dette prosjektet vil vi bruke avanserte metoder (metagenomsekvensering) for å kartlegge tarmfloraen til de premature barna. Ved hjelp av disse teknikkene kan vi både undersøke sammensetningen av bakterier i tarmen samt metabolske funksjoner til disse bakteriene.

Vi fikk tildelt midler fra Helse Nord for kostbare sekvenseringsanalyser. Vi har startet sekvensering av bakterier i avføringen. Vi vil i februar 2016 sende prøver tatt fra de inkluderte barna i 4 ukers og 4 måneders alder. Kostnadene til disse analysene vil delvis dekkes av midler fra helse Nord.

Prosjektet er ellers presentert på NRK TV (NordNytt og Nyhetene kl. 21) høsten 2015. Videre har projektet vært presentert på Nordic Neonatal Meeting i Malmø i November 2015.

Vi antar at data er klare til å bli analysert i løpet av 2016 og at første publikasjon relatert til prosjektet vil bli innsendt i slutten av 2016.

Deltagere:

Claus Klingenberg (Prosjektleder, UNN, uit), Eirin Esaiassen (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Jorunn Pauline Cavanagh (Postdoktorstipendiat, uit)

Molecular Regulation of Renal Physiology and Pathophysiology by Naphthoquinones

Prosjektansvarlig: **Lars Marius Ytrebø** (lars.marius.ytrebo@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Strong progress has been made in the areas of cell biology, analytical investigations, patient recruitment and sample collection. Furthermore, we have generated a substantial collaborative infrastructure to explore more fully human kidney disease. Project will run throughout May 2016 ann data compiled , analysed and reported by end 2016.

Cellular Biology

The human primary renal proximal tubule epithelial and mesangial cells have been expanded into a stock of cryopreserved viable cells of various passage age and remain a core asset of the study. These cells are slow growing and mature morphologically identifiable cells take some 7-9 days to reach 70-80% confluence before harvesting for storage of re-seeding for stock expansion.

The renal proximal tubule epithelial cells have been used as the primary experimental template to examine the transformation of the cells from an epithelial phenotype to a mesenchymal phenotype (ETM). The primary cytokine driver used in these experiments was Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1) and followed the protocol of Dudas et al. 2009.

We have expanded our cell range by establishing strong links with Professor Moin Saleem (Specialist Consultant Nephrologist) at Bristol University Hospital, UK who has generously provided us with Sendai Virus transformed human podocytes. We have also engaged with Professor David Abraham (Specialist in Fibrosis) at The Royal Free Hospital, University College London, who has provided us with Sendai Virus transformed human myofibroblasts.

These four cell types will continue to be interrogated individually and in co-culture into 2016.

Measurement of vitamin K in human serum

Using either ultra-performance convergence chromatography (UPC2) or ultra-performance liquid chromatography (UPLC) in combination with a sensitive tandem mass spectrometer we have established analytical methodology to measure vitamin K1 and menaquinone-4 (one of the forms of vitamin K2) and vitamin K1 epoxide in spiked human sera. Menaquinone-7 still presents some minor problems, but these issues are being actively addressed. Once the analytical measurement of this form of vitamin K2 has been established we will request QA standard materials from the KEQAS service in London for comparison to historical collective analysis data. Further comparative analyses will also be engaged in with London with the Tromsø Hospital laboratory joining prospectively with the KEQAS QA system operated out of St Thomas' Hospital, London.

Independent of Helse Nord, the University Hospital of Tromsø has also engaged with this project and has purchased deuterated standards in order to facilitate the accurate measurement of all four forms of vitamin K in human sera samples.

Measurement of vitamin K catabolites in human serum and in urine

The measurement of these molecules in human samples will be pursued in early 2016. While there are no available deuterated forms of these catabolites, indeed we are the only other laboratory outside Dr Harrington's in St Thomas' Hospital in London, that have these authentic compounds.

Patient samples

After ensuring full ethical approval for the collection of human blood and urine samples, we have begun the process of collecting and archiving samples for bulk analyses.

Feline kidney disease

In collaboration with Professors Pitsillides and Elliot at the Royal Veterinary College, London, cats who have previously presented clinically with Chronic Kidney Disease – and who have had blood and urine samples collected, have been identified in the freezer archives. Again once the analytical systems are defined we will analyse samples in bulk for the same vitamins and the vitamin K congeners and the vitamin K catabolites.

Deltagere:

Stephen Hodges (Prosjektleder)

The impact of regulatory RNA as diagnostic factors and therapeutic targets in breast cancer

Prosjektansvarlig: **Elin Mortensen** (elin.mortensen@unn.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

The impact of regulatory RNA as diagnostic factors and therapeutic targets in breast cancer består av to delprosjekter: i) Studier av små RNA som skilles ut fra brystkreftceller i eksosomer og ii) studier av lange ikke-kodende RNA i epithelial-mesenchymal transisjon og brystkreftprøver

i) Kreftceller er vist å skille ut store mengder vesikler som inneholder proteiner, DNA og RNA. Disse kan man detektere i blod og man tror at vesiklene kan tas opp av andre celler. De har dermed en viktig rolle i kommunikasjon mellom celler. Nylig er det vist at ekstracellulære vesikler spiller en stor rolle i metastase av kreft. Slike vesikler har fått mye oppmerksomhet da man tror at molekyler som er assosiert med dem kan brukes som spesifikke biomarkører for ulike krefttyper. Vi har fokusert på små RNA molekyler i slike vesikler. Ved hjelp av nestegenerasjonssekvensering av RNA isolert fra celler og vesikler har vi funnet at brystkreftcellerlinjer spesifikt skiller ut enkelte RNA species. Mest påfallende er at det finnes store mengder av et fragment som stammer fra ribosomalt RNA (28S rRNA). Vår teori er at dette fragmentet mulig kan regulere proteinsyntese. Videre har vi funnet at miRNA sammensetninga i vesikler til en store grad gjenspeiler miRNA sammensetninga inne i cellene, men det er unntak. Blant disse unntakene er miR-21 som er et brystkreftassosiert miRNA. Det virker som om kreftcellene aktivt holder igjen dette miRNAet. Dermed kan det være vanskelig å påvise dette i blod. Vi har også sett at ved å se på sammensetninga av miRNA i vesikler fra ulike brystkreftcellerlinjer så skiller brystkreft seg fra andre krefttyper. Det åpner opp for at miRNA signatur kan brukes for å påvise brystkreft i framtida. Arbeidet er skrevet sammen i artikkelen «Distinct small RNA signatures in extracellular vesicles derived from breast cancer cell lines» som submittes i januar. Tonje Fiskaa er både førsteforfatter og corresponding på denne papieren.

ii) Ved hjelp av nestegenerasjonssekvensering har vi profilert lange ikke-kodende RNA (lncRNA) i to ulike brystcelle epithelial-mesenchymal transisjon (EMT) modeller. EMT er en prosess der epiteliale celler endrer seg og får egenskaper til mesenchymale celler. Dette er viktig i embryonal utvikling, men også assosiert med metastase og resistens mot terapi i kreft. Vi har funnet mange lncRNA som endrer uttrykk i EMT. Vi studerer spesielt NEAT1 som vi finner oppregulert i 1/3 av brystkreftprøver. Vi skriver sammen et omfattende manuskript på NEAT1 som vil submittes i 2016. Videre har vi plukket ut 3 nye lncRNA som endrer uttrykk i EMT som ingen tidligere har studert. Vi vil bruke tid i 2016 på å studere uttrykk og funksjon til disse med å bruke metoder som er godt etablert på labben hos oss.

Tonje Fiskaa er medforfatter på to andre artikler på miRNA som er publisert/akseptert i 2015:

Performance Comparison and Data Analysis Strategies for MicroRNA Profiling in Cancer Research

Erik Knutsen , Maria Perander, Tonje Fiskaa, Steinar D. Johansen. Next Generation Sequencing in Cancer Research, Volume 2: From Basepairs to Bedsides 01/2015; DOI: 10.1007/978-3-319-15811-2_15

Next Generation Sequencing of MicroRNAs from Isogenic Neuroblastoma Cell Lines Isolated Before and After Treatment, Sarah Andrea Roth, Erik Knutsen, Tonje Fiskaa, Peter Utnes, Swapnil Bhavsar, Cecilie Løkke, Pieter Mestdagh, Steinar D. Johansen,, Trond Flægstad, & Christer Einvik,*. Cancer Letters, Volume 372, Issue 1, 1 March 2016, Pages 128–136

Deltagere:

Elin Synnøve Mortensen (Prosjektleder, HIST, uit, UNN), Maria Perander (Prosjektdeltaker, uit), Tonje Fiskaa (Prosjektdeltaker, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Roth SA, Knutsen E, Fiskaa T, Utnes P, Bhavsar S, Hald ØH, Løkke C, Mestdagh P, Johansen SD, Flægstad T, Einvik C Next generation sequencing of microRNAs from isogenic neuroblastoma cell lines isolated before and after treatment. Cancer Lett 2015 Dec 17. Epub 2015 des 17 PMID: 26708804

1 forskningspublikasjon i 2015

Knutsen Erik, Perander Maria, Fiskaa Tonje, Johansen Steinar D Performance Comparison and Data Analysis Strategies for MicroRNA Profiling in Cancer Research Next Generation Sequencing in Cancer Research Vol.2. From Basepairs to bedsides 01/2015 DOI:10.1007/978-3-319-15811-2_15

"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).

Behandling, 6 mndrs. og 2-års kontroller er gjennomført. Pasientoppfølgingen avsluttet. Nå foregår skrivning.

I god rute med planene etter at vi fikk startet studien. Viktige data publisert og mye nytt kommer.

Glukoseintoleranse er en prediabetisk tilstand forbundet med høy kardiovaskulær risiko og risiko for utvikling av slag. Av de glukoseintolerante utvikler 35% diabetes type 2 innen 5 år, ofte med ledsagende hypertensjon. Hypertensjon er et betydelig folkehelseproblem og opptrer hos mer enn 25 % av voksne i vår del av verden. Hver 20 mmHg systolisk- og 10 mmHg diastolisk- trykkøkning medfører en dobling av risiko for kardiovaskulær død og økt sykkelighet. Ca 10 % av hypertensjonspasientene har behandlingsresistent hypertensjon, disse når ikke behandlingsmålene tross adekvat behandling med 3 eller flere blodtryksmedikamenter, dosert i maksimalt tolererte doser.

Vår pågående studie Re-Shape CV-Risk, er en klinisk studie på renal sympaticus denervering (RSD) som en ny behandlingsmetode, for en gruppe høyrisikopasienter med hypertensjon som ikke lar seg kontrollere med medikamenter. Ved RSD brukes en mini-invasiv perkutan teknikk via lyskearterie, der et radiofrekvens-ablasjons kateter føres inn i nyrearteriene for ablasjon av adrenerge nervebaner som ligger i arterieveggen. Metodeartikkelen publisert i Lancet 2009, og senere publikasjoner har vist imponerende blodtryksreduksjon på "kontortrykk" (33/11 mmHg). Behandlingen er lovende ut fra publiserte data, men det behøves mere dokumentasjon. Vi har tatt i bruk metoden som et forskningsprosjekt på UNN for å kvalitetssikre overføring fra klinisk utprøving til klinisk praksis, der vi evaluerer metodologiske aspekter, effekt på blodtrykk, livskvalitet, arytmitendens, ulike former for organskade forårsaket av langvarig hypertensjon og mulige endringer i glukoseomsetning

Vi planlegger 4 nye publikasjoner i 2016.

Vi har gjennomført 2-årskontroll hos pasientene i studien høsten 2015. Således er oppfølgingen av pasientene avsluttet. Publisering pågår.

I 2015 er artikkelen Renal sympathetic denervation –effect on ambulatory blood pressure and blood pressure variability in patients with treatment-resistant hypertension. The ReShape CV-Risk Study. A. Miroslawska¹, M. Solbu², E. Skjølsvik¹, I. Toft², T. K. Steigen¹, 3 publisert i Journal of Human Hypertension.

Videre har vi utarbeidet et nytt manuskript som er sendt inn til Hypertension i uke 3.

Vi er godt fornøyd med progresjonen og flere artikler er i "pipelinen".

Deltagere:

Terje Steigen (Prosjektleder, uit), Atena Kazimiera Miroslawska (Doktorgradsstipendiat, uit), Eystein Skjølsvik (Prosjektdeltaker, UNN), Marit Dahl Solbu (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Ole-Martin Fuskevåg (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Petter Fosse Gjessing (Prosjektdeltaker, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Miroslawska A, Solbu M, Skjølsvik E, Toft I, Steigen TK
Renal sympathetic denervation: effect on ambulatory blood pressure and blood pressure variability in patients with treatment-resistant hypertension. The ReShape CV-risk study.
J Hum Hypertens 2015 Jul 2. Epub 2015 jul 2
PMID: 26134621

Cardiovascular mortality and morbidity in patients with severe mental disorders part II

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

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

Prosjektet startet opp august 2015. PhD-kandidat er ansatt, og arbeider p.t. med analyse basert på kobling mellom NPR og Dødsårsaksregisteret (prosjektets del I). Prosjektets del II er en større kobling, der vi er i gang med analyseplanlegging og databearbeiding (i samarbeid med FHI, Ragnar Nesvåg prosjektleder). Skrivning av artikkel 1 igangsettes vår 2016.

Deltagere:

Ina Heidi Heiberg (Doktorgradsstipendiat, HELSENORD, uit),
Bjarne Koster Jacobsen (Prosjektdeltaker, HELSENORD, uit),
Ragnar Nesvåg (Prosjektdeltaker, DIAKONSYK, UIO, FHI),
Ted Reichborn-Kjennerud (Prosjektdeltaker, FHI, UIO)

De siste årene har det i økende grad blitt dokumentert at mennesker med alvorlige psykiske lidelser har signifikant høyere dødelighet enn normalbefolkningen, dette gjelder for både unaturlige og naturlige årsaker til død. Det er vist i studier fra andre nordiske land at pasienter med alvorlige psykiske lidelser lever i gjennomsnitt 20 år kortere enn normalbefolkningen, med størst forskjell for menn. I Norge er det tidligere rapportert generell overdødelighet hos psykiatriske pasienter fra 1916-1970, men på grunn av manglende nasjonalt datagrunnlag før etableringen av personentydig rapportering til Norsk Pasientregister (NPR) i 2007 foreligger dessverre ingen studier basert på nasjonale, norske data etter 1970. Norge har derfor beklageligvis ikke vært representert i de skandinaviske studiene beskrevet ovenfor. Forskning basert på regionale data fra Troms og Finnmark og Bergen viser imidlertid at risiko for død er betydelig forhøyet også i Norge, men resultatene fra Nord-Norge tyder på at mortaliteten ikke er redusert de siste tiårene.

Hovedmålsettingen med prosjektet er følgende:

1. Undersøke generell og årsaksspesifikk død og somatisk sykdom for pasienter med alvorlige psykiske lidelser, sammenlignet med den norske normalbefolkningen
2. Estimere 30- og 90-dagers Case Fatality Rate (CFR) av slag/hjerteinfarkt for pasienter med alvorlige psykiske lidelser, sammenlignet med en kontrollgruppe av pasienter med slag/hjerteinfarkt uten alvorlig psykisk lidelse
3. Undersøke sammenhenger mellom foreldres sosioøkonomiske status (inntekt, utdanning og bosted) og somatisk mortalitet/morbiditet hos voksne avkom med alvorlige psykiske lidelser
4. Undersøke om pasienter med alvorlige psykiske lidelser og somatisk sykdom i mindre grad behandles for sin somatiske sykdom
5. Undersøke om en assosiasjon mellom alvorlige psykiske lidelser og hjerte- og karsykdom/dødelighet reflekterer kausale sammenhenger eller uforklarte familiære faktorer.

Toppstipend

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).

Forskning på modeller for omsorgsorganisering har demonstrert at avanserte IKT systemer og tjenester kan respondere på den økende byrden som kronisk sykdom og kompleks multi-morbiditet representerer. IKT kan bidra til bedre og mer bærekraftige helse og omsorgstjenester. En utfordring er å utvikle integrerte modeller som er tett knyttet til behov. Prosjektet ønsket å adressere denne utfordringen. Det har vært arbeidet i et internasjonalt team med en større søknad til EU. I prosjektsøknaden har vi begynt beskrivelsen av etablering av slike multi-disiplinære og velkoordinerte tjenestemodeller. Prosjektet ønsket også å skifte fokus fra en reaktiv til en proaktiv tilnærming der forskere, tjenesteprodusenter, brukere og omsorgspersonell deltok i utformingen fra starten. Hensikten var å etablere pasientsentrerte modeller. Det har vært mange partnere involvert i prosjektet, og en stor og fruktbar mengde av innspill. Det ble etter hvert behov for å oppnå konsensus om innhold og tilnærming. I første omgang gjorde dette at søknaden ble forskjøvet fra 2015 til 2016. Det er nå klart fra lead partner at det heller ikke blir ferdigstilt en søknad til en frist i april 2016. Innholdet i søknaden og de gode kontaktene som er etablert skal videreføres.

Prosjektet avsluttes og overskytende midler returneres.

Ingen konsekvenser, da prosjektet har vært å levere en forskningssøknad til EU.

Deltagere:

Anne G. Ekeland (Prosjektleder, uit, UNN)

PACT - Patient centered health care teams

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

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

Det er et behov for nye måter å levere helse og omsorgstjenester til pasienter med langvarige og sammensatte behov. Målet er tjenester som er sømløse, pro-aktive og person-orienterte. Dette prosjektet evaluerer vi det Pasientsentrerte helsetjenesteteteam (PSHT) som er en intervensjon utviklet i samarbeid med Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN).

Pasientsentrerte helsetjeneste team (PSHT) er en tjeneste modell for skrøpelige eldre pasienter med flere langvarige tilstander. PACT modellen legger til rette for bedre omsorg ved: 1) strukturert personsentrert behovsvurdering, 2) individuelle omsorgsplaner, og 3) og et inter-profesjonelt team som koordinerer tjenestetilbudet mellom spesialiteter og enheter. Målet for prosjektet er å undersøke om PSHT modellen bedrer helsereelatert livskvalitet, helse og funksjon, og det skal gjøres en helseøkonomisk evaluering og modellering.

Design: Ikke-randomisert, kontrollert før – etter design, med matchede kontroller. Intervensjonsområdet er Tromsø og Harstad, og Narvik og Bodø er kontrollområder. Hver indeks pasient vil bli matchet til en kontroll med samme alder, kjønn og antall langvarige tilstander.

Prosjektet består av to deler, hvor dette er del 1 - effekt evaluering. Del 2: gjør en evaluering av kostnadseffektivitet.

Prosjektaktiviteter i 2015:

Dessverre fikk vi ikke kvalifiserte søkere til post-dok stilling i prosjektet. Etter samråd med Helse Nord ble post-dok stipendet gjort om til et flerårig forsker prosjekt, med en seniorforsker og en prosjektmedarbeider, som begge startet i oktober 2015. Oppgavene som vi har jobbet med i 2015 er:

- Etablering av de nødvendige juridiske tillatelser fra Regional etisk komite og Personvernombud
- Utarbeide en protokollartikkel i samarbeid med T Bergmo som leder del 2 av dette prosjektet (evaluering av kostnadseffektivitet)
- Rekruttering av studiestøttepersonell ved studiestedene: Tromsø og Harstad. Vi jobber fortsatt med rekruttering Bodø og Narvik.
- Identifikasjon av valgbare pasienter til studien i den elektroniske pasientjournalen i tråd med protokollen. Dette har vi nå etablert i samarbeid med vår IKT-konsulent og Helse Nord IKT.
- Utforming av spørreskjema og rutiner for datafangst.

Vi vil være i gang med datafangst i Tromsø og Harstad i løpet av januar 2016. Datafangst vil fortsette inntil vi har 600 pasienter i hhv intervensjons og kontrollgruppene.

De første faglige resultatene fra prosjektet ventes i 2016.

Deltagere:

Gro Berntsen (Prosjektleder, UNN, uit), Eli Kristiansen (Prosjektdeltaker), Joseph Stephen Hurley (Prosjektdeltaker), Johan Gustav Bellika (Prosjektdeltaker, NTNU, uit, UNN), Markus Rumpfeld (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Monika Dalbakk (Prosjektdeltaker), Monika Eriksen (Prosjektdeltaker), Trine Strand Bergmo (Prosjektdeltaker, UNN), Undine Knarvik (Prosjektdeltaker, UNN)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Bergmo TS, Berntsen GK, Dalbakk M, Rumpfeld M
The effectiveness and cost effectiveness of the PATient-Centred Team (PACT) model: study protocol of a prospective matched control before-and-after study.
BMC Geriatr 2015;15():133. Epub 2015 okt 23
PMID: 26499256

Capture the Fracture across Regions in Norway

Prosjektansvarlig: **Gunnar Knutsen** (gunnar.knutsen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Ortopedisk avdeling, UNN startet et nytt og etterlengtet tilbud for alle pasienter over 50 år som har hatt beinbrudd, og tilbyr disse pasientene en systematisk undersøkelse og behandling for beinskjørhet. Tilbudet opprettes fordi bruddpasienter ikke har fått tilstrekkelig behandling for beinskjørhet, og dette er viktig for å forebygge nye brudd.

Dette er en pasientgruppe som ikke har fått tilstrekkelig oppmerksomhet. Vi vet at 50 % av kvinner og 20 % av menn over 50 år vil oppleve å få et beinbrudd, og dette kan ofte skyldes beinskjørhet. Har man hatt ett beinbrudd, har man økt risiko for nye brudd. Likevel har kun 15 % av kvinner og 4 % av menn fram til nå fått behandling for beinskjørhet etter å ha blitt rammet for et hoftebrudd.

Det nye behandlingstilbudet vil forebygge neste beinbrudd.

– Ofte tror man beinbruddet skyldes at man er uheldig med hvordan man faller. Man tenker ikke over at det kan være beinskjørhet som ligger bak.

UNN, Tromsø inviterer nå alle over 50 år, som nylig har fått behandling ved UNN for et beinbrudd, til å få en standardisert undersøkelse for beinskjørhet.

– Dersom det viser seg at pasienten er beinskjør, vil det gis tilpasset behandling og oppfølging. Dette er svært nyttig for pasientene, og behandlingstilbudet følges opp med forskning i stor skala.

NoFRACT prosjektet startet ved UNN, Tromsø 1. oktober 2015 og gjennomføres ved Forskningsposten. Prosjektet er tildelt finansiering til et Korttidsprosjekt fra Helse Nord for å prøve ut planlagt logistikk og prosedyrer. Vi gjør et pilotprosjekt i småskala for å teste ut metodene på et allerede designet prosjekt, for å se om det kan fungere i storskala. Vi gjør utprøving av prosjektmaterialet, i form av informasjonsbrosjyrer, spørreskjema, og tester alle rutiner for undersøkelse og behandling av pasientene. Dette for å teste ut om planen vår virker og er gjennomførbar før storskala satsing.

Behandlingstilbudet er et nasjonalt samarbeidsprosjekt mellom ortopedisk avdeling ved syv norske sykehus og prosjektet er tildelt 25 millioner kroner fra den nasjonale HELSEFORSK-tildelingen, til et tverregionalt samarbeidsprosjekt etter utlysning via NFR. Dette forskningsprosjektet baseres på det som anbefales som god behandlingspraksis, og studien vil vise effekten av behandlingen på lengere sikt, blant annet effekten på bruddforekomst og dødelighet basert på data i ulike pasientregistre etter en oppfølgingsperiode.

Prosjektet er godt i gang, med mye entusiasme blant medarbeidere ved UNN. Tilbudet er tatt godt imot av mange pasienter. I 2015 ble 204 bruddpasienter fanget, 55 av disse har fått behandling med medisin mot beinskjørhet,

og 76 bruddpasienter venter på vurdering eller timeavtale. Rutiner er forbedret og omarbeidet underveis, og prosjektet fortsetter videre som planlagt.

Deltagere:

Åshild Bjørnerem (Prosjektleder, UNN, uit), Anita Kanniainen (Prosjektdeltaker), Gunnar Knutsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Jan Elvenes (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Karl-ivar Lorentzen (Prosjektdeltaker, UNN), Marit Osima (Prosjektdeltaker, uit), Ragnar Martin Joakimsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

Preventing postoperative liver failure

Prosjektansvarlig: **Kim Erlend Mortensen** (kim.mortensen@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Forskningsmidlene er brukt til utprøving og validering av ulike analytiske metoder som var tenkt å brukes videre i Jensens doktorarbeid. Resultatene er beskrevet i PhD søknad som er sendt til Helse Nord høsten 2015. Dessverre er prosjektet ikke bevilget forskningsmidler.

Ingen

Deltagere:

Elisabeth Jensen (Prosjektdeltaker)

Development of longitudinal normative MRI-standards for the paediatric skeleton to better understand pathology- with focus on Juvenile Idiopathic Arthritis

Prosjektansvarlig: **Jan Norum** (jan.norum@unn.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Status: Kandidaten har nå nådd 28 studiepoeng. Artikkel 3 av de planlagte 4 er nå publisert. Kandidaten har startet sammenskrivingen av sitt arbeid og artikkel 4 er "sumbitted". Arbeidet planleges ferdigstilt innen sommeren 2016. Referanse til artikkel 3 er gitt nedenfor.

Status: Kandidaten har nå nådd 28 studiepoeng. Artikkel 3 av de planlagte 4 er nå publisert. Kandidaten har startet sammenskrivingen av sitt arbeid og artikkel 4 er "sumbitted". Arbeidet planleges ferdigstilt innen sommeren 2016. Referanse til artikkel 3 er gitt nedenfor.

Erosion or normal variant? 4-year MRI follow-up of the wrists in healthy children.

Avenarius DF, Ording Müller LS, Rosendahl K.

Pediatr Radiol. 2015 Dec 4.

Artikkelens abstract er lagt inn nedenfor til informasjon.

BACKGROUND: A large proportion of healthy children have wrist changes on MRI, namely carpal surface depressions, findings that have been described as pathological in children with juvenile idiopathic arthritis.

OBJECTIVE: We performed follow-up imaging in a cohort of healthy children to evaluate carpal surface depressions over time, focusing on the presence of overlying cartilage as a potential discriminator between normal variants and true erosions.

MATERIALS AND METHODS: 74 of the initial cohort of 89 healthy children (83%) had a re-scan of their wrists using the same protocol, including coronal T1 and fat-saturated T2 sequences. A cartilage-selective sequence was added for this study. We registered number and location of bony depressions and presence of overlying cartilage.

RESULTS: The total number of carpal depressions increased by age group and over time; their location was unchanged in 370 of 487 (76%) carpal sites and 91 of 117 (78%) metacarpal sites. In total, 426 of the 1,087 (39.2%) bony depressions were covered by cartilage, with a decreasing percentage by age ($P=0.001$).

CONCLUSION: Normal appearances during growth, such as bony depressions, should not be mistaken for pathology. There must be additional findings to support a diagnosis of disease. A cartilage sequence may add to the diagnostic image analysis.

Deltagere:

Karen Rosendahl (Prosjektleder, UiB, HAUKELAND), Derk Avenarius (Doktorgradsstipendiat, UNN, ut)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Rösner A, Avenarius D, Malm S, Iqbal A, Schirmer H, Bijmens B, Myrmet T

Changes in Right Ventricular Shape and Deformation Following Coronary Artery Bypass Surgery-Insights from Echocardiography with Strain Rate and Magnetic Resonance Imaging.

Echocardiography 2015 Dec;32(12):1809-20. Epub 2015 mai 25
PMID: 26010320

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Rösner A, Avenarius D, Malm S, Iqbal A, Bijmens B, Schirmer H

Severe regional myocardial dysfunction by stress echocardiography does not predict the presence of transmural scarring in chronic coronary artery disease.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015 Oct;16(10):1074-81. Epub 2015 apr 28

PMID: 25920924

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Avenarius DF, Ording Müller LS, Rosendahl K

Erosion or normal variant? 4-year MRI follow-up of the wrists in healthy children.

Pediatr Radiol 2015 Dec 4. Epub 2015 des 4

PMID: 26637316

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

DA factory

Prosjektansvarlig: **Jürgen Kasper** (Juergen.kasper@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

As DAfactory aims at contributing to ongoing DA development in the Helse Nord project “Mine behandlingsvalg” (MB), providing knowledge on development of complex interventions in the field of evidence based patient counselling, the project agenda 2015 was tightly interweaved with MB. This cooperation implied mutual use of resources.

RESEARCH ACHIEVEMENTS OF DAfactory 2015 (full version at k@sper.info)

VALIDATION OF MEASURES OF PATIENT INVOLVEMENT

MAPPIN'SDM (the Multifocal APPROach to the sharing IN Shared Decision Making) was developed 2011 in Germany as a multi perspective measure of shared decision making has been professionally translated, linguistically edited and validated in two studies.

DEVELOPMENT OF FIVE DECISION AIDS AS PART OF MineBehandlingsvalg

DAfactory contributed to the development of five treatment decision aids (DA) supposed to be included in the web based platform Mine behandlingsvalg at UNN. This contribution referred to all development steps and all components of the decision aids (which addressed the decisions about treatment of pancreas cyste /cancer, prostate cancer low risk /high risk and adipositas). In particular DAfactory provided the following:

- Drafting Concepti: decision aid at the UNN
- Theory based needs analyses
- Translation of needs into a didactic strategy
- Search and extraction of medical contents
- Selecting and presenting contents according to EBPI criteria
- Developing value deliberation tools
- Study protocol piloting strategy of the preliminary versions

DEVELOPMENT OF A DA DEVELOPMENT TEMPLATE = DAfactory

DAfactory provides:

- Theory based needs analysis
- Participation of clinical teams in the development
- Systematic search and collection of medical contents
- Theory based didactic concept
- Component structure and internal structure and web-design accordingly
- Frequency format for presentation of numerous data

- Evaluation design

DEVELOPED IMPLEMENTATION STRATEGY

PUBLICATION ACTIVITY (in detail elsewhere)

5 papers submitted, 4 published

8 papers in preparation

5 contributions to international conferences

6 presentations at Norwegian conferences

FUNDING ACQUIRED

- Helse Nord: health research call 2015: 3 years postdoc program
- Helse Nord : to achieve SDM full implementation in UNN hospital and beyond. The budget for the next three years (2016-18) is about 9 Million NOK per year(for details see attached document “Samvalg I Helse Nord”).

RESEARCH GROUP AND NETWORK

As DAfactory was funded as one of two projects in the category “inkubatorstøtte”, the project is committed to the announced goal to establish a research network on evidence based health communication. Although not yet formally approved, a broad and lively network is growing both nationally and internationally.

OUTLOOK

Understanding of the way and extent, structural change of clinical practice is dependent on science based knowledge will bridge the gap between clinical sided (UNN) and University (UiT) sided measures. 2016 DAfactory will

- develop a robust collaboration structure that supports the further work of DA and MB according to adopted application “Samvalg i Helse Nord”
- continue testing MB
- agree with UNN HF upon a set of criteria used to identify predestined medical domains for new DA
- contribute to adjusting MB as the national decision aid pilot at helsenorge.no
- contribute to the production of new DA
- start dialogue for integration of shared decision making in the curriculum for health professionals
- publish gained research results in peer reviewed journals
- intensify development of implementation strategy at UNN and other collaborating hospitals and organizations
- formally apply for research group at UiT

Electronical short report is published at <http://forskingsprosjekter.ihelse.net>.

Deltagere:

Jürgen Kasper (Prosjektleder, uit), Eirik Hugaas Ofstad (Postdoktorstipendiat, AHUS, UIO, uit), Anne Regine Lager (Prosjektdeltaker), Markus Rumpsfeld (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Simone Kienlin (Prosjektdeltaker)

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Geiger F, Clayman ML, Scholl I, Liethmann K, Kasper J
Mapping search terms to review goals is essential.

BMJ Qual Saf 2015 Nov 30. Epub 2015 nov 30

PMID: 26621914

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Buhse S, Mühlhauser I, Heller T, Kuniss N, Müller UA, Kasper J, Lehmann T, Lenz M

Informed shared decision-making programme on the prevention of myocardial infarction in type 2 diabetes: a randomised controlled trial.

BMJ Open 2015;5(11):e009116. Epub 2015 nov 13

PMID: 26567256

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Heesen C, Kasper J, Fischer K, Köpke S, Rahn A, Backhus I, Poettgen J, Vahter L, Drulovic J, Van Nunen A, Beckmann Y, Liethmann K, Giordano A, Fulcher G, Solari A,

Risk Knowledge in Relapsing Multiple Sclerosis (RIKNO 1.0)-- Development of an Outcome Instrument for Educational Interventions.

PLoS One 2015;10(10):e0138364. Epub 2015 okt 2

PMID: 26430887

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Rahn AC, Köpke S, Kasper J, Vettorazzi E, Mühlhauser I, Heesen C

Evaluator-blinded trial evaluating nurse-led immunotherapy DEcision Coaching In persons with relapsing-remitting Multiple Sclerosis (DECIMS) and accompanying process evaluation: study protocol for a cluster randomised controlled trial.

Trials 2015;16():106. Epub 2015 mar 21

PMID: 25872529

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2015

Kasper J, van de Roemer A, Pöttgen J, Backhus I, Bay Y, Köpke S, Heesen C

Clarifying risk figures using a new presentation format – a web-based randomized controlled trial
submitted to HEX

Forskerlinjestudent: Onkogenet MYCN og differensiering i høy-risiko neuroblastom

Prosjektansvarlig: **Christer Einvik** (christer.einvik@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

I dette prosjektet jobber PhD student og cand.med med Forskerlinje Øyvind Hald med å øke innsikten om funksjonen til kreftgenet MYCN i høyrisiko neuroblastom. Høyt uttrykk av MYCN i neuroblastom er forbundet med en svært dårlig prognose og når man reduserer uttrykket av MYCN i neuroblastomceller differensierer disse til nerveliknende celler.

Dette prosjektet er en fortsettelse av forskningen som ble gjort av Øyvind Hald i løpet av forskerlinjeperioden hans og omhandler de molekylære mekanismene for hvorfor neuroblastomceller differensierer til nerveliknende celler når man hemmer MYCN genet. Øyvind Hald startet i sin PhD stilling høsten 2015 og har i denne perioden etablert en ny metode for å hemme MYCN gjennom bruk av såkalte small interfering RNA (siRNA) som målrettet destruerer MYCN mRNAet. I tillegg har neuroblastomcellene som har blitt utsatt for dette siRNAet blitt grundig karakteriserte mhp. om de differensierer til nerveliknende celler, noe som vi tydelig har demonstrert vha. mikroskopi og analyser av ulike biokjemiske markører. Videre har vi funnet at MYCN er viktig for å øke transkripsjonen av Polo-like kinase 1 (PLK1), et annet kreftgen. Vi har vist at PLK1 mRNA-mengde målt ved RT-qPCR og proteinmengden målt ved Western blotting reduseres kraftig når vi behandler neuroblastomceller med siRNA mot MYCN. Vi har også vist at MYCN proteinet stimulerer DNA sekvensen som aktiverer transkripsjonen av PLK1 (promoter-regionen) gjennom forsøk hvor vi hemmer MYCN med siRNA for så å måle promoteraktiviteten til PLK1 ved hjelp av et system hvor vi anvender et plasmid som inneholder PLK1 promoteren klonet oppstrøms for det lysproduserende genet i ildflue, Firefly Luciferase. Når PLK1 promoteren aktiveres i neuroblastomceller som har fått tilført dette plasmidet, produseres samtidig Firefly Luciferase. Mengden av Firefly Luciferase kan enkelt måles ved hjelp av et luminometer og er proporsjonal med aktiveringen av PLK1 promoteren. Samlet viser disse funnene at PLK1 uttrykket styres av MYCN. Videre studier pågår nå for å se på hvilken rolle PLK1 har for den nerveliknende differensieringen vi observerer når vi hemmer MYCN. Det at PLK1 er viktig for å opprettholde en udifferensiert fenotype i andre kreftformer, men er foreløpig ikke karakterisert mhp. differensiering i neuroblastom.

Deltagere:

Øyvind Hald (Doktorgradsstipendiat, 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).

Kardiogent sjokk er en livstruende tilstand der mye av behandlingen er uavklart. Vi har i eksperimentelle studier vist at stoffer som stimulerer det naturlige adrenerge system (noradrenalin og dobutamin) er gunstig, i motsetning til et rent blodtrykksøkende medikament (vasopressin). Vi har også vist ugunstige effekter av et nytt legemiddel (omecamtiv mecarbil) som er under klinisk utprøving. Omeamtiv fører til et økt energiforbruk fordi den aktiverer hjertemuskelens hvilefase, hjertets diastole.

Ett stort hjerteinfarkt kan potensielt lamme hjertets pumpefunksjon i så stor grad at kroppens organer får lavere oksygentilførsel og skades. Dette kalles kardiogent sjokk, og skjer ved inntil 10% av alle hjerteinfarkt. Befolkningsstudier indikerer at dødeligheten hos pasienter i kardiogent sjokk er over 50% ved første sykehusinnleggelse. Ved bruk av en klinisk relevant modell av kardiogent sjokk viser denne avhandlingen at reduksjon i blodtrykk og blodstrøm blir kompensert ved at indre organer øker oksygenekstraksjon og cellenes energiproduksjon. Videre er mikrosirkulasjonen upåvirket i ubehandlet kardiogent sjokk, mens blodtrykksøkning med vasopressin forverrer denne. Til tross for at pasienter i dag blir behandlet med legemidler som henholdsvis øker hjertets pumpekraft (dobutamin) og systemisk blodtrykk (noradrenalin), mangler det både kliniske og eksperimentelle data som støtter slik behandling. Vi viser at denne kombinasjonsbehandlingen er gunstig for hjertets pumpefunksjon. I motsetning, forverrer vasopressin pumpefunksjonen. Det største motargument mot bruk av dobutamin og noradrenalin i behandlingen av alvorlig hjertesvikt er økt energiforbruk grunnet økt kalsiumhåndtering ved bruk av disse medikamentene. Omeamtiv mecarbil er et nytt legemiddel som øker hjertets pumpekraft uavhengig av kalsiumhåndtering. Vi oppdaget derimot at omeamtiv mecarbil økte hjertets energiforbruk grunnet en kontinuerlig aktivering av hjertemuskelcellene

I eksperimentelle dyremodeller kan man evaluere både gamle og nye monitoreringsverktøy og terapiprinsipper som man ikke har mulighet til å gjøre i like stor grad hos pasienter som er hemodynamisk ustabile med kombinasjoner av flere typer behandling (f. eks. hos pasienter med kardiogent sjokk).

Dette er svært viktig translasjonsforskning som kan avdekke mekanismer og øke forståelse av både patofysiologi og virkning av terapiprinsipper som videre kan anvendes i klinisk forskning og fremtidig pasientbehandling.

Deltagere:

Ole-Jakob How (Prosjektleder, UIO, uit), Truls Myrmel (Forskningsgruppeleder, UNN, UIO, uit), Anders Benjamin Kildal (Doktorgradsstipendiat, uit)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Anders Benjamin Kildal
Acute heart failure – Exploring pathophysiology, monitoring tools and drug treatment in experimental animal models
Disputert: Oktober 2015
Hovedveileder: Ole-Jakob How

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Bakkehaug JP, Kildal AB, Engstad ET, Boardman N, Næsheim T, Rønning L, Aasum E, Larsen TS, Myrmel T, How OJ
Response to Letter Regarding Article, "Myosin Activator Omeamtiv Mecarbil Increases Myocardial Oxygen Consumption and Impairs Cardiac Efficiency Mediated by Resting Myosin ATPase Activity".
Circ Heart Fail 2015 Nov;8(6):1142.
PMID: 26738203
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Bakkehaug JP, Kildal AB, Engstad ET, Boardman N, Næsheim T, Rønning L, Aasum E, Larsen TS, Myrmel T, How OJ
Myosin Activator Omeamtiv Mecarbil Increases Myocardial Oxygen Consumption and Impairs Cardiac Efficiency Mediated by Resting Myosin ATPase Activity.
Circ Heart Fail 2015 Jul;8(4):766-75. Epub 2015 mai 29
PMID: 26025342
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Kildal AB, Stenberg TA, Sanden E, Myrmel T, How OJ
Prolonged observation time reveals temporal fluctuations in the sublingual microcirculation in pigs given arginine vasopressin.
J Appl Physiol (1985) 2015 Apr 15;118(8):965-70. Epub 2015 feb 12
PMID: 25678699
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Classification of Skin Lesions

Prosjektansvarlig: **Thomas Roger Schopf** (thomas.roger.schopf@telemet.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 i fremtiden skal hjelpe allmennleger til å diagnostisere melanom og annen hudkreft tidligere. Programmet analyserer digitale fotografier av hudforandringer. Sammenlignet med et kommersielt produkt var Nevus doctor bedre på ikke-melanom hudkreft, mens diagnostikken av melanom var like god.

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%. 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 med det blotte øyet. Metoden er krevende å lære selv for hudleger, og i Norge anbefales allmennleger så langt ikke å tilegne seg denne ferdigheten.

På Nasjonalt senter for e-helseforskning (tidligere Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin) har man i samarbeid med Universitetet i Tromsø utviklet beslutningsstøtteverktøyet Nevus doctor. Nevus doctor er en programvare som kan analysere bilder tatt gjennom dermatoskop. Slik kan f.eks. allmennleger få tilgang til informasjon som ellers er forbeholdt leger med kompetanse innen dermatoskopi. Hensikten er å oppdage melanom og annen hudkreft tidligere. Til programmet Nevus doctor ble det utviklet en ny metode for å kvantifisere fargene i et føflekkbilde. Denne fargekvantifiseringa bidrar til at Nevus Doctor lettere oppdager hudkreft.

I siste del av doktorgradsarbeidet har man testet programmet Nevus doctor på et uavhengig bildemateriale som ikke tidligere har vært brukt i utviklingen. I testen sammenlignet man i tillegg Nevus doctor med et annet beslutningsstøttesystem, som er kommersielt tilgjengelig. Hensikten med forsøket var å undersøke hvor nøyaktig Nevus doctor kan oppdage ulike typer hudkreft samt å få en pekepinn på hvor godt Nevus doctor fungerer i forhold til et kommersielt produkt. Til forsøket ble det fra en tysk hudlegepraksis fortløpende samlet inn dermatoskopiske bilder fra ulike typer hudforandringer. Pasientene fikk fjernet disse forandringene enten pga mistanke om hudkreft eller fordi hudforandringene var sjenerende. Resultatet til de to programmene ble sammenholdt med resultatene fra vevsundersøkelsen som ble gjennomført på et patologisk laboratorium spesialisert på hudkreft. Det ble vist at Nevus Doctor var bedre på ikke-melanom hudkreft

sammenlignet med det kommersielle programmet, og omtrent like god på melanom.

Deltagere:

Kajsa Møllersen (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Møllersen K, Kirchesch H, Zortea M, Schopf TR, Hindberg K, Godtlielsen F

Computer-Aided Decision Support for Melanoma Detection Applied on Melanocytic and Nonmelanocytic Skin Lesions: A Comparison of Two Systems Based on Automatic Analysis of Dermoscopic Images.

Biomed Res Int 2015();579282. Epub 2015 nov 26

PMID: 26693486

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Etterlevelse av livsstilsråd hos personer med koronar hjertesykdom

Prosjektansvarlig: **Tove Aminda Hanssen** (tove.aminda.hanssen@unn.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Prosjektet er tildelt startstipend for å utvikle PhD-protokoll på temaet endring av livsstil hos personer med koronar hjertesykdom. En protokoll er i løpet av stipendperioden utviklet og det er etablert samarbeidspartere i prosjektet og veiledningsforhold. PhD-protokollen som er utviklet har fått tittelen "Endringer i kardiovaskulær risikoprofil etter første gangs hjerteinfarkt".

Pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt er en stor pasientgruppe der majoriteten av pasientene ikke oppnår mål for livsstilsendring, risikoprofil og behandling. Bedre sekundærforebygging vil gi bedre helse, økt livskvalitet, og lavere samfunnskostnader, og er identifisert som et viktig forskningsområde. Formålet med det planlagte PhD-prosjektet er å undersøke i hvilken grad pasienter endrer risikoprofil etter hjerteinfarkt, effekt av risikoprofilendring, og hvilke faktorer som har sammenheng med risikoprofilnivå og risikoprofilendring. Prosjektet vil bruke eksisterende data fra Tromsundersøkelsen, og består av tre delstudier. Delstudie 1: I hvilken grad endres kardiovaskulær risikoprofil hos pasienter som har gjennomgått et ikke-fatalt førstegangs hjerteinfarkt, og hvilke faktorer er assosiert med endring i kardiovaskulær risikoprofil?: Med repeterte målinger vil vi følge deltakere som har gjennomgått et ikke-fatalt førstegangs hjerteinfarkt for grad av endring i kardiovaskulær risikoprofil, og undersøke hvilke faktorer som har sammenheng med endring. Delstudie 2: Hvordan er endring av kardiovaskulær risikoprofil etter førstegangs hjerteinfarkt assosiert med kardiovaskulær mortalitet? I prospektive analyser vil vi undersøke hvordan endring i risikoprofil har sammenheng med kardiovaskulær mortalitet. Delstudie 3: Hva er assosiasjonen mellom kardiovaskulær risikoprofil og nivå av selvopplevd helse, tilfredshet med livet og mestringsforventning? I tverrsnittsanalyser vil vi studere sammenheng mellom risikoprofil, og selvopplevd helse, tilfredshet med livet og mestringsforventning.

Hovedveileder er Laila Hopstock og biveiledere Knut Tore Lappegaard og Tove Aminda Hanssen. Prosjektet er godkjent av REK.

Søknad om stipend er høsten 2015 sendt til Nasjonalforeningen for folkehelsen og Helse Nord. Søknaden har fått meget god vurdering av komiteene, men har ikke nådd opp for finansiering av stipendiat. Prosjektet vil derfor omsøkes i aktuelle finansieringskilder i 2016.

I påvente av finansiering har Amalie Nilsen startet i en deltidsstilling som forsker uten doktorgrad ved Institutt for samfunnsmedisin, og kan i denne stillingen forberede oppstart av PhD-utdanning og prosjekt ved å ta PhD-kurs som enkeltemner ved UiT, samt orientere seg om litteratur, datamateriale, analyseverktøy, søke tilgang til data, påbegynne dataanalyse mv.

Prosjektet er relevant og har konsekvenser for utvikling og implementering av nye behandlingsmetoder og tjenester da det bidrar med kunnskap og tallfester i hvilken grad

pasienter oppnår mål for sekundærforebygging og behandling. Kunnskapen vil også bidra til å identifisere sårbare grupper som kan tjene på ytterligere målrettet forebygging og behandling fra helsetjenesten.

Deltagere:

Laila Arnesdatter Hopstock (Prosjektleder, UIO, uit), Amalie Nilsen (Doktorgradsstipendiat), Knut Tore Lappegaard (Prosjektdeltaker, uit, HELSENS), Tove Aminda Hanssen (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

Medication, integration and quality control

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).

a successful EMMS is hard to achieve in practice and such systems have not yet become widely available. Aligned with current efforts in all four health regions in Norway, in this research project we will develop theoretically informed guidelines and strategies for how to achieve this in a complex and heterogeneous health care environment.

Drug-related problems such as improper use and adverse effects of drugs cause hospitalization and deaths among patients. Preventable adverse events increase health care expenses and other national costs. They reduce patients' quality of life and are sometimes the leading cause of death. Several studies suggest that the use of an electronic medication management system (EMMS) – including computerized physician order entry (CPOE), an electronic decision support system, and a medication administration and pharmacy review module – can reduce the incidence of serious errors.

Empirically, we will study the new EMMS project in the Northern Norway Regional Health Authority, which has a budget of EUR 20 million. We will approach the EMMS project through a qualitative, in-depth longitudinal study where we endeavour to gain an increased understanding of the EMMS as an emerging phenomenon. Our findings will be fed into the health region's on-going project activities through presentations, reports and discussions.

It has been decided that the EMMS in the Northern Norway Regional Health Authority will cover pre-hospital services, emergency units,

intensive care and anaesthesia departments, operating rooms, outpatient clinics and clinical wards. To support the needs of health personnel at every step in the patient's pathway, the EMMS is intended for use wherever the patient is located. The major goals in the project are: a) A standardized and integrated system that supports complete patient pathways, b) Automatic data acquisition from medical technical equipment and devices, c) A standardized solution across the whole region, d) Overview of drug interactions, dosages, adverse effects, mixing, administration, e) Access to the patient list of medications through the whole patient pathway and f) Clinical decision support.

Like EMMS projects internationally, this project is recognized as having an extremely high degree of complexity. This complexity in turn requires a very flexible technology, as the EMMS project group recognizes: "The system must possess a high degree of flexibility to be able to collect data from different sources and digital resources (...) [this includes] development of modules, configuration, adjustments, integrations and interconnecting medical instruments"⁴². Likewise, the large inter-departmental scope (both intensive/anaesthesia and ordinary bed wards) together with the standardized

objectives for the region makes this an attractive study object for both national and international health-related research communities.

Deltagere:

Camilla Hilda Bjørnstad (Doktorgradsstipendiat, APOTEKNORD, uit)

The metastasis-promoting protein Nephronectin: distribution and mechanisms of action

Prosjektansvarlig: **Elin Hadler-Olsen** (elin.hadler-olsen@uit.no), UiT Norges arktiske universitet

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Prosjektet kartlegger distribusjon og funksjon av proteinet nephronectin (Npnt) i bryst- og munnhulekreft.

Det er godt dokumentert i litteraturen at sammensetningen av de proteinene som utgjør kreftcellenes omgivelser, den ekstracellulære matriksen (ECM), og de enzymene som kan bryte ned ECM (proteasene), har stor betydning for kreftcellers evne til å invadere og metastasere. Det er tidligere vist av våre samarbeidspartnere at ECM proteinet Nephronectin (Npnt) kan påvirke spredning av brystkreft hos mus. Vi har vist at denne effekten skjer gjennom binding av Npnt til et av proteinets reseptorer, integrin $\alpha 8 \beta 1$, da mutering av ett eller begge integrinbindingssetene i Npnt reduserte brystkreftcellenes evne til å metastasere. For å kunne studere i mer detalj effekten av Npnt, og Npnt med muterte integrinbindingssteder, på kreftcellenes evne til adhesjon, migrasjon, invasjon og intracellulær signalisering vil ulike in vitro studier gjennomføres. Det finnes per i dag ikke kommersielt tilgjengelig rekombinant mutert Npnt så vi har nå startet produksjon av disse ved bruk av baculovirus og insektceller. Rekombinant Npnt, og Npnt med muterte integrinbindingssteder, vil videre brukes i de planlagte in vitro forsøkene for bestemmelse av hvilke proteaser som kan kutte Npnt og dermed bidra til degradering av Npnt, og eventuelt bidra til produksjon av Npnt-fragmenter med bioaktivitet.

Brystkreft er en av kreftformene som evner å spre seg til hjernen, noe som drastisk reduserer pasientenes overlevelse. For å kunne spre seg til hjernen må kreftcellene trenge gjennom den svært impermeable blod-hjerne-barrieren. Gjennom et 12 måneders opphold i Szeged, Ungarn, hos våre samarbeidspartnere som er eksperter på blod-hjerne-barrieren, gjennomfører vi nå forsøk for å analysere effekten av Npnt på kreftcellenes evne til å feste seg til og trenge gjennom denne barrieren. Det benyttes både in vitro og in vivo modeller for blod-hjerne-barrieren, samt kreftceller som har intakt Npnt og Npnt med muterte integrinbindingssteder.

Vi har sammen med våre samarbeidspartnere analysert Npnt uttrykket i vevsprøver fra brystkreftpasienter og funnet at bestemte uttrykksmønstre korrelerer med overlevelse. Vi er nå i gang med å tilpasse prosedyrene til vårt pasientmateriale på munnhulekreft slik at en tilsvarende analyse av korrelasjon av Npnt uttrykk og overlevelse kan gjennomføres.

Deltagere:

Synnøve Magnussen (Postdoktorstipendiat, uit), Elin Synnøve Hadler-Olsen (Prosjektdeltaker, uit), Gunbjørg Svineng (Prosjektdeltaker, uit), Jan-Olof Winberg (Prosjektdeltaker, uit), Lars Uhlin-Hansen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Sonja Eriksson Steigen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Tonje Strømmen Steigedal (Prosjektdeltaker, NTNU)

Effectiveness and cost-effectiveness of interdisciplinary teamwork in medical emergencies: The PATient-Centred Team (PACT) service model. Part 2: Economic evaluation

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).

Det er et behov for nye måter å levere helse og omsorgstjenester til pasienter med langvarige og sammensatte behov. Målet er tjenester som er sømløse, pro-aktive og person-orienterte. Dette prosjektet evaluerer Pasientsentrerte helsetjenesteteam (PSHT) som er en intervensjon utviklet i samarbeid med Universitetssykehuset i NordNorge (UNN).

Pasientsentrerte helsetjeneste team er en tjenestemodell for skrøpelige eldre pasienter med flere langvarige tilstander. Modellen legger til rette for bedre omsorg ved: 1) strukturert personsentrert behovsvurdering, 2) individuelle omsorgsplaner, og 3) et inter-profesjonelt team som koordinerer tjenestetilbudet mellom spesialiteter og enheter. Målet for prosjektet er å undersøke om pasientsentrerte team bedrer helseøkonomisk livskvalitet, helse og funksjon, og det skal gjøres en helseøkonomisk evaluering og modellering. Prosjektet er et ikke-randomisert, kontrollert før – etter design, med matchede kontroller. Intervensjonsområdet er Tromsø og Harstad, og Narvik og Bodø er kontrollområder. Hver indeks pasient vil bli matchet til en kontroll med samme alder, kjønn og antall langvarige tilstander.

Prosjektet består av to deler, Del 1: effekt evaluering. Del 2: økonomisk evaluering.

Dette prosjektet er Del 2: Økonomis evaluering.

Prosjektet er forsinket på grunn av rekruttering av forsker til del 1 av prosjektet.

Det ble i 2015 jobbet med følgende:

- Etablering av de nødvendige juridiske tillatelser fra Regional etisk komite og Personvernombud
- Skrevet og publisert protokollartikkel
- Identifikasjon av valgbare pasienter til studien i den elektroniske pasientjournalen i tråd med protokollen.
- Utforming av spørreskjema og rutiner for datafangst. Vi vil være i gang med datafangst i Tromsø og Harstad i løpet av januar 2016.
- Utarbeidet konferanseartikkel som beskriver teamets arbeidspraksis, erfaringer og estimerte gevinster.

Datainnsamling vil starte i første halvdel av 2016.

Deltagere:

Trine Strand Bergmo (Prosjektleder, UNN), Gro Berntsen (Prosjektdeltaker, UNN), Johan Gustav Bellika (Prosjektdeltaker, NTNU, uit, UNN), Joseph Stephen Hurley (Prosjektdeltaker), Markus Rumpsfeld (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Monika Eriksen (Prosjektdeltaker), Monika Marie Dalbakk (Prosjektdeltaker), Undine Knarvik (Prosjektdeltaker, UNN)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Bergmo TS, Berntsen GK, Dalbakk M, Rumpsfeld M
The effectiveness and cost effectiveness of the PATient-Centred Team (PACT) model: study protocol of a prospective matched control before-and-after study.
BMC Geriatr 2015;15():133. Epub 2015 okt 23
PMID: 26499256

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

Prosjektansvarlig: **Anne Cecilie Javo** (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.

Studien kartlegger om det er kvalitative forskjeller mellom hvordan samer og nordmenn opplever og forstår det å være deprimert. Depresjon er en vanlig psykisk lidelse og 5-15 % av oss blir deprimerte i løpet av livet. 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 28 deltakere rekruttert til studien fra Nord-Trøndelag i sør til og med Finnmark i nord, hovedsaklig fra det samiske forvaltningsområdet og tilgrensende kommuner. 17 kvinner og 11 menn i alderen 19-67 år, med pågående depressiv episode eller tidligere depressiv episode (siste år) - har deltatt i studien. 15 deltakere definerte seg som samisk, 11 som norske og 2 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 2016-2017. Artikkene omhandler 1) Depresjon - erfaringer og kommunikasjon, 2) Forståelse og forklaringsmodeller og 3) Møte med helsesystemer - og sammenheng mellom disse erfaringer og resiliens og mestring. I 2015 har kandidaten sluttført alle analysene, arbeidet med modeller og med artikkelskrivingen. Foreløpig er ingen av artiklene innsendt for publikasjon, men første vitenskapelig artikkel beregnes innsendt våren 2016. Av ulike årsaker er prosjektet blitt forsinket, men en regner med at det kan avsluttes i løpet av 2017.

Prosjektet er et samarbeid mellom Nordlandssykehuset, Samisk nasjonalt kompetansesenter - psykisk helsevern og rus (SANKS), UiT - Norges arktiske universitet og McGill University, Montreal, Canada. Studien er godkjent av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk - region Nord.

Deltagere:

Anne Cecilie Javo (Prosjektleder), Hilde Thørnquist (Doktorgradsstipendiat, uit), Tore Sørli (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Vigdis Stordahl (Prosjektdeltaker, HELSEFINNM, uit)

Gender based violence, ethnicity and mental health. A sub-project in SAMINOR II

Prosjektansvarlig: **Anne Cecilie Javo** (a-cecili@online.no), Finnmarkssykehuset HF

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

Prosjektet er et underprosjekt i en større spørreundersøkelse om helse og levekår i norsk og samisk befolkning (SAMINOR II). Prosjektet vil undersøke om det er etniske forskjeller mhp kjønnsbasert vold, og se på sammenhenger mellom psykisk helse og vold relatert til kjønn og etnisitet. Resultatene kan få betydning for tjenestetilbudene til samene.

Internasjonalt har man funnet store forskjeller i forekomsten av kjønnsbasert vold (emosjonell, fysisk og seksuell). 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 urbefolkninger 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 som vært utsatt for seksuell vold. Hittil har ikke kjønnsbasert vold vært undersøkt i den samiske befolkningen. 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 tjenestetilbudene 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) og datatilsynet.

I løpet av 2015 har kandidaten primært arbeidet med artikkelskrivingen.

Det ble publisert en vitenskapelig artikkel: Eriksen, A.M.A., Hansen, K.L., Javo, C., & Schei, B. (2015). Emotional, physical and sexual violence among Sami and non-Sami populations in Norway: The SAMINOR 2 questionnaire study. *Scandinavian Journal of Public Health*, 43, 588-596.

Den andre artikkelen er under revisjon: Eriksen, A.M.A., Hansen, K. L., Sorlie, T., Schei, B., Stigum, H., & Javo, C. The association between emotional, physical and sexual violence in childhood and adult mental health problems among Sami and non-Sami populations in Norway: the SAMINOR 2 questionnaire study.

Den tredje artikkelen er under arbeid: Eriksen, A.M.A., Schei, B., Hansen, K.L., Sorlie, T., Fleten, N., & Javo, C. (in progress). The association between interpersonal violence in childhood and adult chronic pain among Sami and non-Sami in Norway: the SAMINOR 2 questionnaire study

Prosjektet er forsinket i forhold til opprinnelig plan, men beregnes sluttført høsten 2016.

Deltagere:

Anne Cecilie Javo (Prosjektleder), Berit Schei (Forskningsgruppeleder, HIST, NTNU, STOLAV, uit, UIO), Astrid M.A. Eriksen (Doktorgradsstipendiat, UIO, uit, HIOA), Ketil Lenert Hansen (Prosjektdeltaker, uit), Tore Sorlie (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Eriksen AM, Hansen KL, Javo C, Schei B
Emotional, physical and sexual violence among Sami and non-Sami populations in Norway: The SAMINOR 2 questionnaire study.

Scand J Public Health 2015 Aug;43(6):588-96. Epub 2015 mai 12

PMID: 25969164

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Mortality among drug users seeking treatment for the use of opioids, stimulants or poly drugs. A nationwide follow-up study based on central registry data.

Prosjektansvarlig: **Maja-Lisa Løchen** (maja-lisa.lochen@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

Ruspasienter er spesielt utsatt for skadelige helseeffekter og for tidlig død. Likevel er mortaliteten for pasienter som søker rusbehandling i Norge ikke kjent. Ved å følge norske ruspasienter over tid ønsker vi å beskrive helseerisikoen, dødeligheten og dødsårsakene som kjennetegner disse ruspasientene.

Pasientenes helseutfall avhenger trolig av sosiale forhold, behandlingsforløp og andre sykdommer i tillegg til selve rusbruken, ifølge internasjonal forskning. Hvordan disse faktorene samvirker på norske ruspasienters dødelighet, vet vi ikke. Denne studien omfatter nesten 13000 ruspasienter som søker behandling i Norge i 2009 og 2010 og følger disse over en 4-års periode. Opplysninger fra Norsk pasientregister, Dødsårsaksregisteret og flere sentrale databaser fra Statistisk Sentralbyrå sammenstilles for hver enkelt pasient for å danne et mest mulig fullstendig bilde av dødsrisikoen som kjennetegner de ulike gruppene av norske ruspasienter. Målet med studien er å beskrive dødeligheten for pasienter i Norge som søker behandling for bruk av amfetaminer/stimulanter, opioider eller blandingsbruk. Vi vil undersøke hvordan disse forholdene påvirker dødeligheten: Rusdiagnose, alder, kjønn, utdanning, bosituasjon, arbeidstilknytning, trygdeytelser, kriminell historie, psykiatrisk og somatisk sykdom, type rusbehandling, pasientprioritering, ventetid eller frafall fra behandling.

Alle nødvendige etiske og personvern-godkjenninger er innhentet. Sammenstillingen av registrene og databasene er pågående og datamaterialet ventes snart utlevert. Det sammensatte, anonymiserte datasettet vil bli analysert av flere forskere i et samarbeid mellom Universitetet i Tromsø og Instituttet for Folkehelse. I påvente av registerdataene er derfor første artikkel i prosjektet er basert på intervjudata fra rusbrukere: "Amphetamines use among high risk drug users in Norway. A cross sectional survey". Artikkelen er i slutfasen og snart klar for innsending til fagfelleurdert tidsskrift. Artikkelen beskriver hvordan amfetaminbrukere skiller seg vesentlig fra brukere av heroin eller opiater ved å være yngre, debutere i rus senere, mindre blandingsbruk og lavere selvopplevd rusavhengighet. Disse funnene vil bli sammenholdt med funn fra registerdataene. Artikkelen vil bli presentert i diskusjonsgrupper og på poster på den årlige nasjonale konferansen for rus og psykiatri i Oslo 1.-3. februar 2016.

Deltagere:

Maja-Lisa Løchen (Prosjektleder, UNN, uit), Anne-Karine Markeng Melsom (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Bjørn Odvar Eriksen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Ellen Johanna Amundsen (Prosjektdeltaker, SIRUS)

Impact of acute infectious diseases on the risk of venous thromboembolism

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Nøytrofil-lymfocyttratio (NLR) er en markør på betennelsesaktivitet som kalkuleres fra differensialtelling av hvite blodlegemer. Vi har brukt data fra Tromsø-undersøkelsen for å undersøke om NLR har betydning for risiko for venøs tromboembolisme (VTE) og VTE-relatert død.

Kronisk, lavgradig betennelse er en kjent risikofaktor for arteriell trombotisk sykdom som hjerteinfarkt. Arteriell og venøs trombose har noen felles risikofaktorer, og det er diskutert om betennelse kan være en felles underliggende årsak til trombose. NLR er en av flere betennelsesmarkører som har vist seg å være assosiert med framtidig arteriell kardiovaskulær sykdom. Få studier har undersøkt betydningen av NLR ved VTE. En mindre studie er gjort hos kreftpasienter, som har høy risiko for VTE, og fant at de med høyere NLR før oppstart med kjemoterapi, hadde økt risiko for VTE i forløpet.

Vi har jobbet med data fra Tromsøundersøkelsen som ble gjennomført i 1994-95, og undersøkt om NLR målt ved inklusjon var assosiert med risiko for førstegangs VTE, residiv VTE, og VTE-relatert død. Vi har sett på både forekomst av total VTE, og av undergruppene dyp venetrombose og lungeemboli. Vi har undersøkt de som senere fikk kreft for seg selv, og vi har sett på NLR i forhold til risiko for gjentatt VTE etter en første hendelse (residiv). I tillegg har vi sett på om NLR målt i Tromsøundersøkelsen var assosiert med mortalitet hos de som fikk VTE. Vi fant ingen signifikant sammenheng mellom NLR og risiko for førstegangs- og residiv VTE. Imidlertid fant vi en sammenheng mellom NLR og dødelighet blant personene som hadde hatt en VTE-hendelse. Oppfølgingstiden var lang i denne studien (median 17 år), og det kan hende resultatene ville vært annerledes dersom vi hadde gjentatte målinger av NLR under oppfølgingsperioden. Vi forventer at artikkelen blir ferdig og kan publiseres i løpet av våren 2016.

Vi har også jobbet med forberedelser til en klinisk studie hvor vi skal undersøke om bakteriesammensetningen i tarmen kan være en kilde til betennelse og dermed aktivering av koagulasjonen (blodets evne til å levre seg). Denne studien skal gjennomføres i løpet av våren 2016.

Deltagere:

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, uit), Gro Grimnes (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, uit)

The cardiorenal axis: influence of syndecan-1, novel urinary markers, uric acid and proinsulin on heart and kidney disease. The Tromsø Study.

Prosjektansvarlig: **Marit Dahl Solbu** (maritdaso@gmail.com), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Forekomsten av kronisk nyresykdom (KNS) er høy, ca. 10% hos voksne. KNS er forbundet med sykdom og tidlig død, særlig av hjerte-/karsykdommer. Det er behov for bedre forebygging. Ved å studere kjente og nye markører på KNS i normalbefolkningen og endring i disse over tid, ønsker vi å kartlegge sammenhenger mellom tidlig KNS og klinisk sykdom.

1. Gjennom Tromsøundersøkelsen har flere ganger, f.o.m. Tromsø 4 i 1994/95, samlet inn målinger av nyreskade/KNS både fra serum og urin i en generell befolkning. I serum har vi gjentatte målinger av kreatinin og cystatin C, som gir valide estimater av glomerulær filtrasjonsrate (eGFR), det mest brukte målet på nyrefunksjon. Vi har også målinger av urinsyre, som de siste årene er framstilt som en mulig risikofaktor både for progresjon av KNS og for hjerte-/karsykdom og død. Ved hjelp av målinger av insulin og proinsulin kan vi knytte målene på nyrefunksjon og urinsyre til forekomst og grad av metabolsk syndrom og prediabetes. Dette er av stor nytte da vi vet at disse tilstandene dels er hyppige og økende i befolkningen, og dels er viktige risikofaktorer både for KNS og hjerte-/karsykdom, uten at mekanismene er kjent.

I urin har vi måling av albumin og kreatinin hos flere tusen individer i Tromsø 4, 5 og 6-studien. Albuminuri har etablert seg som en komponent av KNS i henhold til gjeldende definisjoner, og er i tillegg en godt etablert risikomarkør for tidlig død og hjerte-/karsykdom. De senere årene har måling av flere urinmarkører, ikke minst markører på dysfunksjon av proksimale tubulusceller (tubulær skade/dysfunksjon) som f.eks. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) kommet fram som mulig risikomarkør både på kardiovaskulær sykdom og på KNS.

Det er imidlertid mye vi ikke vet om hvordan disse markørene og klinisk sykdom/død henger sammen, kunnskap som er viktig for å kunne målrette forebyggende og terapeutiske tiltak. I vårt prosjekt måler vi kreatinin, cystatin C og urinsyre i blod, samt albumin, kreatinin, NAG, natrium og kalium i tre morgenurinprøver hos alle deltakerne i Tromsø 7 spesialundersøkelsen (8-10 000 personer). Vi fryser også ned serum og urin for senere målinger av bl.a. insulin, proinsulin, andre serummarkører og flere urin-markører på tubulær dysfunksjon.

Ved hjelp av gjentatte målinger av disse markørene vil vi kunne studere utviklingen av KNS i befolkningen, sett i relasjon til andre variabler som alder, kjønn, fedme, blodtrykk, kolesterol, blodsukker osv., og vi vil kunne studere hvordan endringen i markørene i seg selv påvirker risiko for sykdom.

Innsamling av serum og urin gjennom Tromsø 7 spesialundersøkelsen har pågått siden april 2015 og forventes å være avsluttet omkring oktober 2016. Så langt har alt gått etter planen. Prosjektmidlene fra Helse Nord brukes dels til avlønning av bioingeniør som jobber med preparering av urinprøver, og dels til finansiering av laboratorieanalyser.

2. Karttreets innerste cellelag, endotelet, er dekket av en beskyttende glycocalyx som de siste årene har fått mye oppmerksomhet. Det er sannsynlig at dette laget av flere molekyler, inkludert syndecan-1, er vesentlig i patogenesen av hjerte-/karsykdom og KNS. I samarbeid med Svein O. Kolsets gruppe ved UiO planlegger vi å måle syndecan-1 i frosne serumprøver fra Tromsø 4 eller Tromsø 5-studien og studere assosiasjonen mellom denne markøren og førstegangs hjerteinfarkt, hjerneslag og død. Sistnevnte data innhentes via Tromsøundersøkelsens kardiovaskulære endepunksregister. Prosjektet har måtte utsettes noe grunnet tidspress/andre prosjekter, men vi er nå i konkret planleggingsfase av studien; søknad skrives til Tromsøundersøkelsen Data- og Publiseringsutvalg og praktisk planlegging foregår. Vi planlegger at prøvene sendes til Oslo og analyseres i løpet av våren 2016. Dataanalyse kan starte høsten 2016 med publisering i 2017.

Deltagere:

Bjørn Odvar Eriksen (Forskningsgrupeleder, UNN, uit), Inger Njølstad (Prosjektdeltaker, uit), Svein Olav Kolset (Prosjektdeltaker, UIO), Trine M. Reine (Prosjektdeltaker, UIO, OUS), Trond Geir Jenssen (Prosjektdeltaker, uit, OUS)

Postdoc: Automatic Machine Learning and User Modelling of Intramural Communication in hospitals

Prosjektansvarlig: **Terje Solvoll** (terje.solvoll@telemed.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

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

The CallMeSmart - Ubiquitous and Self-Learning project focuses on fundamental aspects of intramural communication in complex and time-critical organizations. The goal of the Project is to develop novel models and techniques for machine learning and user modelling in order to make intramural communication more effective. This work has now started.

The first research challenge in this project is to generalise CMS-Dr for other professions within hospitals. The second research challenge is to make the system intelligent through pattern recognition, pattern analysis and machine learning (CMS-USL). The intelligence is necessary to identify and analyse: Bottlenecks in interaction patterns, unclear interaction patterns, and for the CMS-system to adapt to changing interaction patterns. The interaction pattern in hospitals is under constant change; role changes, tasks changes and responsibility changes. For example when new IT solutions are introduced, e.g. the new structured EPR system that will be introduced to around 80 % hospital-employees in Norway in 2015 and 2016, roles, tasks and responsibilities will change as the structured EPR is introduced. Hospitals are complex organisations, but we believe that if we can get CMS to fulfil and adapt to hospitals complex and continually changing communication demands, it will be easier to generalize CMS to the usage in less complex organisations. Therefore the third research challenge is to generalize the solution to fulfil the usage of CMS outside hospitals. The fourth research challenge is that health care workers need to manually search for needed patient information from EPR systems. The future systems should use context awareness to automatically find the needed information when appropriate, e.g. when the doctor approaches a new patient during his visit, this patient's EPR would automatically pop-up on the doctor's smartphone/tab.

The overall aim is to deliver all the resources required (human, materials, information etc.) for a specific process (e.g. surgery) at the right time, to the right person, in a just-in-time configuration. To do this we need to establish new knowledge about automatic machine learning and user modelling for complex, temporarily and time critical communication patterns in hospitals and similar organization in which roles and responsibilities, and therefore also the communication patterns, change from time-to-time, and thereby improving intramural communication in the hospital. This work has started, the cms is up and running at the Oncology Department at UNN, but we are still waiting for an integration of the existing infrastructure and alarmsystem from Ascom. This integration will be done during February 2016. However, the users at the Department are using CMS in a closed

environment with only messages and call services available, and is already recognizing the effect and the benefits of the system in their daily work.

Deltagere:

Terje Geir Solvoll (Postdoktorstipendiat, uit, UNN)

6 forskningspublikasjoner i 2015

Solvoll Terje, Hanenburg Adrienne, Giordanengo Alain, Hartvigsen Gunnar
Communication Pattern Regarding Alarms and Patient Signals Between Nurses, Other Health Care Actors, Patients and Devices Studies in Health Technology and Informatics, Volume 218: Context Sensitive Health Informatics. pp. 32 - 38, 2015

Solvoll Terje, Johansen Monika, Hartvigsen Gunnar, Giordanengo Alain
CallMeSmart Becoming Ubiquitous and Self-learning The Seventh International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine. International Academy, Research and Industry Association (IARIA) 2015 ISBN: 978-1-61208-384-1. s. 101-106

Solvoll Terje, Hanssen Bård, Giordanengo Alain, Hartvigsen Gunnar
CallMeSmart: Location tracking using BLE beacons SHI 2015 the 13th Scandinavian Conference on Health Informatics, Copenhagen, Tapir Academic Press. pp. 78-85

Solvoll Terje, Johansen Monika, Hartvigsen Gunnar, Giordanengo Alain
CallMeSmart: A context sensitive communication system made for hospitals becoming more intelligent by Self-learning Submitted as invited paper to International Journal On Advances in Life Sciences, Accepted with revision, 2015

Solvoll Terje, Tagliente Irene
Applicazione di sistemi di comunicazione sensibile in contesto ospedaliero per il monitoraggio dei dispositivi medici XV Convegno Nazionale AIIC (Cagliari-Maggio 2015)

Solvoll Terje
Mobile communication in hospitals: Is it still a problem? Accepted book chapter in Integrated Information and Computing Systems for Natural, Spatial, and Social Sciences. 2015, IGI Global, print available in 2016

Kartlegging av flått, *Borrelia* i flåtten og *Borrelia*-antistoffer hos blodgivere 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 har som mål å beskrive hvor det er flått i Nord-Norge; videre analysere flått med henblikk på sykdomsframkallende bakterier (spesielt *Borrelia*) og foreslå flåttforebyggende tiltak der det påvises stor forekomst. Undersøke nordnorske blodgivere med henblikk på *Borrelia*-antistoffer mot *Borrelia*)

Prosjektet har hatt innsamlinger av flått i ulike deler av Nord-Norge: Sommeren 2010-11 spurte vi åtte veterinærpraksiser fra Harstad til Brønnøy om å samle inn flått fra publikum (fortrinnsvis fra eiere av kjæledyr) samtidig som vi averterte i lokalavisene etter flått. Det kom inn mer enn 700 flått, og det viste at det var ulikt antall flått i studieområdet: flest i sør – og gradvis avtagende nordover. – I 2013 gjorde vi en liknende studie da vi fikk hjelp av veterinærer i Narvik, Harstad, Finnsnes og Tromsø til å ta imot flått. Det kom inn svært få flått i dette området. – I sommerhalvåret 2015 hadde vi den siste innsamlingen. Det var i Lofoten og Vesterålen, fra Leknes til Andenes. Det kom inn mest flått i Lofoten (15-20 flått fra hver av to veterinærpraksiser).

Disse tre innsamlingene, som er gjort på samme måte med avisannonser og reportasjer i avisene for å informere publikum, har vist at det er mye flått i Brønnøy og omliggende kommuner, og at flåttmengden kystnært i Nord-Norge avtar med økende breddegrad. Funnene så langt kan ikke konkludere hvor det er stedbunden flått i landsdelen. - Ved PCR-undersøkelse (på bakterielt arvemateriale) av flåtten har vi sett at det er en relativ høy andel flått i Brønnøy som inneholder *Borrelia* (ca. 30%), mens tallet er mye lavere i flåtten nord for Brønnøy (ca. 4%).

Det er nylig samlet inn blod fra blodgivere for å se hvor mange av dem som har antistoff (IgG) mot *Borrelia*; det var prøver fra 1000 blodgivere i Nord-Norge (og 500 fra Vestfold til sammenlikning). Vi bearbeider data fra et spørreskjema som blodgiverne besvarte.

Prosjektet har i årene 2012-15 publisert fire artikler i internasjonale tidsskrift om flått i Nord-Norge. Det gjøres også andre kartlegginger av flått i «studieområdet» Nord-Norge, blant annet ved å «flagge» etter flått i naturen. - Prosjektet Flått i Nord har sitt utspring fra Universitetssykehuset Nord-Norge (Avdeling for mikrobiologi og smittevern) og UiT – Norges Arktiske Universitet. Prosjektmedarbeidere kommer fra Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, Sandnes, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping (Sverige) og Høyskolen i Telemark og andre institusjoner. Det er ingen stillinger knyttet til prosjektet. Blog/nettsted: www.arctick.no ; www.flattinord.no ; Facebook «Flått i Nord».

Deltagere:

Dag Hvidsten (Prosjektleder, UNN), Andreas Matussek (Prosjektdeltaker), Andrew Jenkins (Prosjektdeltaker, HIT), Anna Jonsson Henningsson (Prosjektdeltaker), Bjørn Erik Kristiansen (Prosjektdeltaker, uit), Bjørn Straume (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Frode Stordal (Prosjektdeltaker, UIO), Jeremy Gray (Prosjektdeltaker), Liisa Mortensen (Prosjektdeltaker, HELSENS), Mirjana Grujic Arsenovic (Prosjektdeltaker, UNN), Nils Grude (Prosjektdeltaker, uit, UIO, VESTFOLD), Snorre Stuen (Prosjektdeltaker, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, UIO)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Henningson AJ, Hvidsten D, Kristiansen BE, Matussek A, Stuen S, Jenkins A
Detection of *Anaplasma phagocytophilum* in *Ixodes ricinus* ticks from Norway using a realtime PCR assay targeting the *Anaplasma citrate synthase* gene *gltA*.
BMC Microbiol 2015;15():153. Epub 2015 aug 1
PMID: 26231851

Hvidsten D, Stordal F, Lager M, Rognerud B, Kristiansen BE, Matussek A, Gray J, Stuen S
Borrelia burgdorferi sensu lato-infected *Ixodes ricinus* collected from vegetation near the Arctic Circle.
Ticks Tick Borne Dis 2015 Sep;6(6):768-73. Epub 2015 jul 6
PMID: 26187417

Tromsø Eye Study 2 - Diabetic retinopathy

Prosjektansvarlig: **Geir Bertelsen** (geir.bertelsen@uit.no), Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Diabetes retinopati er en vanlig komplikasjon av diabetes og er den viktigste årsak til nedsatt syn i arbeidsfør alder i vår del av verden. Prosjektet vil undersøke risikofaktorer for diabetes retinopati for å bedre kunne forebygge og behandle denne fryktede komplikasjonen.

Tromsø Eye Study 2 er en substudie av Tromsø 7 studien (Tromsøundersøkelsen).

Studien er en oppfølgings studie basert på Tromsø Eye Study 1 og alle tidligere deltagere supplert med et tilfeldig utvalg vil bli invitert. Vi har målsetning om 8000 deltagere der det skal gjennomføres en rekke kliniske undersøkelser inkludert øyeundersøkelser. Vi vil utføre netthinne/synsnerve foto. Optisk koherenstomografi (OCT) av netthinne og synsnerve, øyetrykkmåling, refraksjon og visusmåling.

Målet for studien er å undersøke forekomst og risikofaktorer for diabetes retinopati basert på prospektive data i en norsk befolkning for å bedre kunne forebygge diabetes retinopati.

Året 2015 har vært benyttet til planlegging og oppstart av datainnsamling. Det er gjennomført innkjøp av utstyr og etablering av øyestasjon på Tromsøundersøkelsen med tilhørende infrastruktur for og innsamling av data.

Tre teknikere har fått opplæring i øyebunnsfotografering med digitalt funduskamera og optisk koherens tomografi av netthinne. Ytterligere teknikere har fått opplæring i visus/refraksjons måling med autorefraktor og øyetrykkmåling. Det er utviklet systemer for digital lagring og backup av øyetrykk, visus og refraksjonsdata, mens foto og optisk koherens tomografi lagres med en tilpasset kommersiell løsning.

Ved utgangen av 2015 har rundt 3500 deltagere gjennomført øyeundersøkelser og den tekniske kvaliteten vurderes som god. Det gjennomføres jevnlig kvalitetskontroll og oppfølging av data.

For 2016 planlegges det oppstart av bilde gradering parallelt med oppfølging av datainnsamling.

Parallelt med dette arbeidet er det publisert fire artikler basert på data fra Tromsø Eye Study 1.

Deltagere:

Geir Bertelsen (Postdoktorstipendiat, uit, UNN)

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Eriksen BO, Løchen ML, Arntzen KA, Bertelsen G, Winther Eilertsen BA, von Hanno T, Herder M, Jenssen TG, Mathisen UD, Melsom T, Njølstad I, Solbu MD, Mathiesen EB
Estimated and Measured GFR Associate Differently with Retinal Vasculopathy in the General Population.
Nephron 2015;131(3):175-84. Epub 2015 okt 2
PMID: 26426198

Delcourt C, Korobelnik JF, Buitendijk GH, Foster PJ, Hammond CJ, Piermarocchi S, Peto T, Jansonius N, Mirshahi A, Hogg RE, Bretillon L, Topouzis F, Deak G, Grauslund J, Broe R, Souied EH, Creuzot-Garcher C, Sahel J, Daien V, Lehtimäki T, Hense HW, Prokofyeva E, Oexle K, Rahi JS, Cumberland PM, Schmitz-Valckenberg S, Fauser S, Bertelsen G, Hoyng C, Bergen A, Silva R, Wolf S, Lotery A, Chakravarthy U, Fletcher A, Klaver CC
Ophthalmic epidemiology in Europe: the "European Eye Epidemiology" (E3) consortium.
Eur J Epidemiol 2015 Dec 19. Epub 2015 des 19
PMID: 26686680

Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, Wolfram C, Verhoeven VJ, Anastasopoulos E, Buitendijk GH, Cougnard-Grégoire A, Creuzot-Garcher C, Erke MG, Hogg R, Höhn R, Hysi P, Khawaja AP, Korobelnik JF, Ried J, Vingerling JR, Bron A, Dartigues JF, Fletcher A, Hofman A, Kuijpers RW, Luben RN, Oxele K, Topouzis F, von Hanno T, Mirshahi A, Foster PJ, van Duijn Cm, Pfeiffer N, Delcourt C, Klaver CC, Rahi J, Hammond CJ,
Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education.
Ophthalmology 2015 Jul;122(7):1489-97. Epub 2015 mai 13
PMID: 25983215

Williams KM, Verhoeven VJ, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GH, Hofman A, van Duijn Cm, Vingerling JR, Kuijpers RW, Höhn R, Mirshahi A, Khawaja AP, Luben RN, Erke MG, von Hanno T, Mahroo O, Hogg R, Gieger C, Cougnard-Grégoire A, Anastasopoulos E, Bron A, Dartigues JF, Korobelnik JF, Creuzot-Garcher C, Topouzis F, Delcourt C, Rahi J, Meitinger T, Fletcher A, Foster PJ, Pfeiffer N, Klaver CC, Hammond CJ
Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium.
Eur J Epidemiol 2015 Apr;30(4):305-15. Epub 2015 mar 18
PMID: 25784363

Patient quality and safety I: The HARM score

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).

Det er en pågående debatt om hvordan man skal måle kvalitet. Tradisjonelt så har man målt en kvalitetsindikator (antall reinnleggelser, sårinfeksjon, epikrisetid med mere). I dette prosjektet er vi spesielt opptatt av å utvikle et totalmål for kvalitet (HARM score/Failure to rescue). Prosjektet samarbeider tett med forskere fra USA.

Status pr d.d. i HARM score prosjektet er som følger:

Partnere: Prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom Helse Nord (Augestad, Leivseth, Heiberg), Case Western Reserve University (Koroukian, Bakaki), Cleveland Clinic (Delaney) og Kunnskapssenteret i Oslo (Lindahl). Vi arbeider med å utvikle nye måleinstrumenter for å evaluere kvalitet innen medisin (HARM score og Failure to Rescue), og prosjektet har blitt vurdert av REK til å ha stor samfunnsnyttig betydning.

Milepæler 2015: Offisiell prosjektoppstart var 1/7-15. Vi har imidlertid arbeidet med prosjektet siden Januar 2015, der hovedfokus har vært å få alle formalia på plass. Vi fremmet i April 2015 ny søknad til Datatilsynet. Datatilsynet vurderte i Mai 2015 prosjektet og anbefalte en ny søknad til Regional Etisk Komité (REK) vedrørende "fritak fra taushetsplikt". Dette er nå under behandling av REK.

I Oktober 2015 hadde undertegnede møter med Dr Conor Delaney (Chair Digestive Health Institute, Cleveland Clinic). Vi planla projektets videre drift, og Dr Delaney understreket at prosjektet vil bli støttet med forskningsressurser (statistikere osv) fra Cleveland Clinic.

Professor Siran Koroukian og Associate Professor Paul Bakaki ved Case Western Reserve University fremmet i Oktober 2015 endelig søknad til "Institutional Review Board" (IRB, dvs etisk komite ved CWRU). Prosjektet ble godkjent av IRB ved Case Western Reserve University i Desember 2015. Vi har hatt møter med dataansvarlig ved Case Western Reserve University og klargjort hvordan vi skal sikkert skal overføre data til USA. CWRU har klargjort en sikker forskning server for data som skal overføres. Vi regner med å ha alle nødvendige tillatelser på plass slik at vi kan starte med uttrekk fra NPR ila Februar 2016. Overføring av data til USA planlegges ila våren 2016. I tillegg til forankringen ved Case Western Reserve University/Cleveland Clinic, er prosjektet forankret ved Senter for Klinisk Dokumentasjon og Evaluering. Vi er så heldig å ha ansatt Linda Leivseth i en bistilling. Leivseth har bred erfaring innen epidemiologi, statistikk og helsetjenesteforskning.

Relevante publikasjoner 2014-2015:

- Monica T. Young et al. Expanding the Hospital stay, Readmission and Mortality (HARM) score: measuring

quality and outcomes in colorectal and gastrointestinal surgery. Journal of American College of Surgeons 2014

- Keller DS, Chien H-L, Hashemi L, Senagore AJ, Delaney CP. The HARM Score. Annals of Surgery. 2013 Sep;:1.

- Brady, Augestad, Koroukian, Delaney. The HARM score as a quality score in a large US database. Abstract American Surgical Association 2016.

Prosjektmedarbeidere som lønnes av HARM (pr 1.1-2016)

Knut Magne Augestad, Kirurgisk Avdeling Hammerfest Sykehus. Bistilling prosjektleder.

Linda Leivset, Msc, PhD, Forsker og Statistiker SKDE. Bistilling dataansvarlig HARM.

Paul Bakaki MD, Phd. Associate Professor, Statistiker Case Western Reserve University, Cleveland USA.

Deltagere:

Knut Magne Augestad (Prosjektleder, uit, UNN), Anne Karin Lindahl (Prosjektdeltaker, UIO, BI, NOKC, FHI), Linda Leivseth (Prosjektdeltaker, NTNU), Rolv-Ole Lindsetmo (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Stein Olav Skrøvseth (Prosjektdeltaker, NTNU, UNN, uit)

3 forskningspublikasjoner i 2015

Young MT, Crawshaw B, Delaney C, Satmos M Expanding the Hospital stay, Readmission and Mortality (HARM) score.

Journal of American College of Surgeons; October 2014 Volume 219, Issue 4, Supplement, Pages e150–e151

Keller D, Delaney CP

The HARM score: a novel, easy measure to evaluate quality and outcomes in colorectal surgery.

Annals of Surgery, 2014 Jun;259(6):1119-25. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a6f45e.

Brady, Augestad, Delaney

The HARM score

Submitted American Surgical Association, 2016

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 2015 var en abstract med sluttresultatene akseptert og presentert som foredrag på European Respiratory Society (ERS) Congress i Amsterdam, Netherlands, 26-30.september 2015. En artikkel med de kvalitative sluttresultatene av

studien er nå akseptert på Journal of Telemedicine and Telecare og skal publiseres i begynnelsen av 2016. En annen artikkelen med de kvalitative sluttresultatene av studien ble sendt til BMC Health Informatics and Decision Making, og er foreløpig under revidering før at den blir publisert. Forskningsgruppen jobber også med en ny artikkel om langtidseffekter ett år etter deltakelse om livskvalitet, egenmestring og grad av fysisk aktivitet.

Deltagere:

Paolo Zanaboni (Prosjektleder, UNN)

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).

Results at the moment:

- pre-study (feasibility study) complete
- written research protocol
- study approved by REC

Status of the project:

The study proposed in this project was initially to be conducted at UNN in the department of Gastroenteritis and Nutrition. The project manager, Artur Serrano was a researcher at the NST and the execution of the clinical procedures was to be performed by Dr. Samira Lekhal, under the clinical responsibility of the leader of the department, Prof. Jon Floreholmen.

However, in 2012 Dr. Samira Lekhal quit her job at UNN and after several attempts, it was impossible to find a suitable replacement at UNN. For that reason it was decided to establish a collaboration with the Evjeklenniken, located in Evje, Aust-Agder. The clinic had an agreement with Helse Nord for the treatment of obesity patients. During 2013 collaboration agreement was established between UNN and the Evjeklenniken to execute the project and coordinate a RCT study with patients from UNN. At this time the nurse Konstantinos Antypas was appointed as the link between UNN and Evjeklenniken. A new ethics protocol was subsequently submitted and approved by REC.

However, in 2014, the agreement between UNN and Evjeklenniken was interrupted with the consequence that no patients were sent to treatment. This stopped the study and the project.

Also, the main link between UNN and the Evjeklenniken, Konstantinos Antypas left NST.

During 2015, because of the reorganization of NST into the new centre, it was not possible to hire a replacement for the execution of the project.

At the moment, the situation at the new Centre for E-Health Research is not yet stable in terms of human resources and it is unclear how to proceed, so it was decided together with the leadership, namely the department leader Siri Bjørvig and the Centre leader Line Linstad, to close the project. As the idea is still of research relevance and politically meaningful, and since there is already ethical approval and a research protocol, we intend to apply for a new edition of the project in September.

The produced research protocol which got ethical approval, can be used by other projects to conduct a RCT.

The growing prevalence of morbid obesity in Norway, with great impact in Northern Norway, with consequent high societal costs, has placed obesity treatments as a high priority in the Norwegian health services. Bariatric surgery is progressively becoming a widespread treatment for

obesity. In Northern Norway the capacity to provide this intervention is lower than the demands and the waiting lists are growing. Comprehensive evidence of the long-term effects of contemporary surgery on a broad range of clinical outcomes in large populations treated in routine clinical practice is lacking [PMCID: PMC4687869]. Due to the risks it entails and the high cost of this intervention, the prescription of this bariatric surgery is usually considered carefully and looked at with some precautions.

The project proposes a secondary prevention strategy that may be considered as alternative to bariatric surgery. The use of Cognitive-Behavioural Therapy (CBT) is studied in the preventive, non-invasive, non-pharmacological, and ambulatory (outpatient based) treatment of morbid obesity. Primary outcomes are 1) Better clinical outcomes with no increase of cost; 2) An improvement of weight reduction success rates.

If a positive result is found, the employment of an expensive and risky procedure such as bariatric surgery, could eventually be reduced. Due to a reduced involvement of medical resources, waiting lists could be reduced or eliminated. Both direct costs (treatment) of CBT when compared to surgery and indirect costs (waiting lists and unemployment benefits, recovery time, rehabilitation procedures, traveling) are substantially lower. In addition, CBT has less impact to the patient than surgery.

Deltagere:

J Artur Serrano (Prosjektleder, ut, UNN), Nils Kolstrup (Prosjektdeltaker, UNN, ut), Paolo Zanaboni (Prosjektdeltaker, 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, for eksempel via telefon eller med bruk av trådløs teknologi, reduserer dødsfall og sykehusinnleggelses og kan gi fordeler i forhold til helsekostnader og livskvalitet.

Fjernmonitorering av pasienter kan redusere presset på ressursene, spesielt for tilstander som kronisk hjertesvikt, som utgjør en stor belastning på helsevesenet. Internasjonale studier synes å anbefale bruk av denne typen tjenester, men det foreligger ingen studier fra Norge om bruk av fjernmonitorering på denne pasientgruppen.

Strukturen og finansieringsordningene til den norske helsetjenesten er ulik den man finner i andre land og det er derfor viktig å undersøke nytten av slike tjenester i Norge. Studien består av fjernovervåking av pasienter fra hjemmet ved bruk av en trådløs vekt og blodtrykksmålere som sender vekt- og blodtrykksmålinger sikkert og elektronisk til sykehuset.

I tillegg til å oppnå en bedre forståelse rundt implementering av nye tekniske systemer, skal man måle nytten av det å tilby pasienter med kronisk hjertesvikt tilgang til fjernmonitorering.

Man skal se på lengde, hyppighet av sykehusopphold og livskvalitet. Studien inkluderer også en randomisert kontrollgruppe.

Prosjektet er et samarbeid med hjertemedisinsk avdeling ved UNN.

Seks pasienter har vært rekruttert og er nå i studien. Tre er på intervensjonsgruppen og tre er på kontrollgruppen. Rekrutteringen tar lengre enn forventet på grunn av få menneskelige ressurser (poliklinisk). Nå i begynnelsen av året skal en ny sykepleier bli involvert i teamet på UNN for å hjelpe med rekrutteringsprosessen. Det er forventet at minst 20 pasienter blir rekruttert i løpet av 2016 og at studien blir ferdig i 2017.

Deltagere:

J Artur Serrano (Prosjektleder, UNN), Halgeir Holthe (Prosjektdeltaker, UNN), Paolo Zanaboni (Prosjektdeltaker, UNN), Ragnhild Jonassen (Prosjektdeltaker)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Serrano JA, Holthe H
Development and trial of ePoint.telemed - An open web-based platform for home monitoring of chronic heart failure patients. *Stud Health Technol Inform* 2015;210():311-5.
PMID: 25991156

Holthe H, Serrano JA
ePoint.telemed--An Open Web-based Platform for Home Monitoring of Patients with Chronic Heart Failure. *Stud Health Technol Inform* 2015;216():74-8.
PMID: 26262013

1 forskningspublikasjon i 2015

Serrano JA
Home telemonitoring for Chronic Heart Failure
AAL Forum 2011, Lecce, September 26-28

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. I Helse Nord benyttes VK i akutte medisinske situasjoner, for å gi helsepersonell tilgang til kunnskap og støtte i medisinske beslutninger. Dette prosjektet undersøkte hvordan helsepersonell utveksler kunnskap og samarbeider om medisinske diagnoser og behandling, når tiden er knapp. Prosjektet pågikk i perioden mai 2011- februar 2015.

Ved Nordlandssykehuset ble det i 2010 implementert VK for samhandling mellom sykehusene i Vesterålen, Lofoten og Bodø vedrørende pasienter med slag. Hjerneslag forårsaket av blodpropp innebærer at blodåren går tett. Trombolyse er en blodproppopløsende behandling, som må foretas innen 4, 5 timer etter at slaget inntraff. Jo tidligere en pasient kommer til behandling, jo mer hjernevev redde, og utfallet blir mindre ødeleggende. Dersom trombolyse settes utover tidsfristen, er det stor risiko for alvorlige blødninger. Trombolysebehandling gis etter konsultasjon med nevrolog. Ved sykehuset i Lofoten er det ikke ansatt nevrolog, og i Vesterålen er nevrolog tilgjengelig på dagtid. Bodø har alltid tilgang til nevrologer. VK skal supplere dagens bruk av veiledning over telefon, med visuelle konsultasjoner fra sykehusene i Lofoten og Stokmarknes, til Bodø. Forskningsprosjektet undersøkte hvordan den akutte telemedisinske tjenesten er organisert, og hvordan organiseringen påvirker mulighetene til å produsere kunnskap for akutt pasientbehandling. Videre var en sentral problemstilling hvordan kunnskap deles og konstrueres for å bidra til lokale medisinske diagnoser. Forskningsprosjektets fokus på utveksling av kunnskap var spesielt interessant fordi trombolyse gis etter konsultasjon med nevrolog, og fordi feil behandling (bruk/ ikke bruk av trombolyse) kan gi alvorlige utfall. Trombolysebehandlingen må foretas innen tidsvinduet, og bidrar til at konsultasjonene og bruk av videokonferanse foregår uplanlagt og uregelmessig. Sykehusene fikk mulighet til å bruke VK i september 2010. I dag er det kun sykehusene i Lofoten og Bodø som har benyttet VK utstyret til samarbeid med hverandre. Med grunnlag i prosjektets problemstilling ble sykehuset i Vesterålen ekskludert fra studien. Resultatene viser at VK utstyret kun er benyttet 4 ganger i løpet av en periode på 19 måneder.

Det tekniske utstyret fungerer bra. Det er altså ikke egenskaper ved utstyret som er årsaken til få konsultasjoner ved bruk av VK. Resultatene viser at bruk av VK påvirkes av regler og standarder for behandling av slagpasienter, og arbeidsdelingen mellom helsepersonellet lokalt og mellom helsetjenestenivåene. Implementering av ny teknologi utfordrer helsepersonellens etablerte mønstre og rutiner. Dersom virtuelle konsultasjoner skal bli en del

av arbeidshverdagen må etablerte arbeidsmønstre endres. Slagbehandling utføres med utgangspunkt i nedskrevne prosedyrer/ retningslinjer. Trombolysebehandling gjennomføres etter vurdering av ulike kontraindikasjoner. Behandlingen som utføres diskuteres ikke med helsepersonell på andre sykehus dersom indikasjonene er klare. I mange tilfeller følges retningslinjene strengt, noe som bidrar til at trombolysebehandling utelukkes og ikke diskuteres med nevrolog. VK ble kun benyttet når trombolytisk behandling ble vurdert som en aktuell behandlingsmetode. I tilfeller der en var usikker på om pasienten ikke oppfylte kravene for trombolysebehandling ble VK ikke brukt. Samhandlingstjenesten er begrenset til tidsrommet 07.30 til 19.30 på hverdager, og lørdager fra kl. 09.00 til kl. 13.00. Dersom helsepersonellet fikk tilgang til å bruke VK 24 timer i døgnet kan både mulighetene for læring, innhold og hyppigheten i samhandlingen påvirkes. Dette er en problemstilling som det gjenstår å forskes på, i denne konteksten.

Totalt leverte prosjektet 8 vitenskapelige artikler, seks vitenskapelige presentasjoner, tre posters og deltakelse i tre internasjonale forskningsnettverk.

Bruk av VK har et potensiale for utvikling av kunnskap mellom lokalt praktiserende i Lofoten og nevrologer i Bodø. Situasjoner der trombolysebehandling vurderes, eller situasjoner der en trenger en «second opinion», representerer muligheter for utvikling av kunnskap. Diskusjoner av tilstander der retningslinjene er uklare eller der pasientens tilstand beveger seg i grensen mellom inklusjon og eksklusjon er de som skaper potensiale for læring og kunnskapsutvikling. Disse situasjonene er også de som har potensiale til å bidra til økt bruk av VK. I tilfeller der trombolysebehandling utelukkes har VK utstyret potensiale til å benyttes til videre oppfølging av slagpasienter. En har da beveget seg vekk fra den akutte fasen til en fase med planlagte VK konsultasjoner for informasjonsutveksling og «second opinion». Organisering og bruk av VK i akutte medisinske situasjoner har ulike egenskaper sammenlignet med planlagte VK konsultasjoner. Ikke-akutte, planlagte VK konsultasjoner forenkler samarbeid gjennom hele pasientforløpet, mens akutt bruk fremmer medisinsk problemløsning i øyeblikket. Høy spesialisering og arbeidsdeling reduserer tilfellene som diskuteres. Samarbeid i akutte medisinske situasjoner er arbeid der fortid og nåtid vurderes, mens ikke-akutt samarbeid dreier seg om samarbeid om fortid, nåtid og fremtidig behandling, i et helhetlig pasientforløp.

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 utveksle 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 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.

Bruk av VK i akutt behandling har potensiale til å øke kvaliteten og effektiviteten på slagbehandling i regionen. Derom tjenesten hadde vært i bruk regelmessig kunne utveksling av kunnskap mellom ulike profesjoner bidratt til økt kunnskap rundt trombolysebehandling, bruk av kommunikasjonsteknologi, og samarbeid mellom profesjoner på tvers av geografisk lokalisering. I de situasjonene der tjenesten ble brukt førte dette til en opplevd økt kvalitet på behandlingen, både fra pasient og behandlere. Da teknologien var lite i bruk, oppnådde ikke prosjektet resultater om hvilke konsekvenser regelmessig bruk av tjenesten ville fått over tid. Akutt behandling krever tilgang til kompetanse 24 timer i døgnet, og enkel tilgjengeligheten på tjenesten.

Deltagere:

Line Lundvoll Warth (Postdoktorstipendiat, UNN)

1 forskningspublikasjon i 2015

Warth, L. Lundvoll, Furu, R
Synchronous and Asynchronous Medical Problem Solving
eTELEMED 2015, The Seventh International Conference on
eHealth, Telemedicine, and Social Medicine. International
Academy, Research and Industry Association (IARIA) 2015.
ISBN 978-1-61208-384-1. S. 10-15 (2015)

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 Trajectory (iPT) 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 iPTs.

Our project addresses what a Patient Pathway is, how it can be described, classified and whether some pathways are associated with better health outcomes. The insights offered through the qualitative work will be used to create methodology which can collect patient pathway data with 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.

Results:

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. Based on the evaluation framework developed we have applied the framework using qualitative methodology to assess the quality of care in a patient pathways. Lead. G Berntsen. 1 published work with the title: "How do we deal with multiple goals for care within an individual patient trajectory? A document content analysis of health service research papers on goals for care." One paper is in the pipeline: "The perspectives of patients with complex, long-term pathways: A mixed method analysis in light of recommended practice." Finally, we have also developed a quantitative method for the evaluation of patient pathways, based on theoretical and empirical input from the above work we created a web-survey, which allows patients to evaluate their own pathway. The online tool was tested in two patient groups in 2014 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 PASTAS patients with chronic conditions in the Trondheim area.

2. Supportive care for patients with disrupted lives before cancer diagnosis. We are working with some of the PATH-patients to present an illustrative case story, which may

provide advice for health care professionals who meet these patients. Lead: A Salamonsen, with one paper under development with tentative title: "My cancer isn't my deepest concern": Factors influencing patient pathways and health care needs among persons living with colorectal cancer."

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": Lead M Verhoef. 1 published work titled: "From the conventional to the alternative: Exploring patients' pathways of cancer treatment and care" and 1 paper under work with the tentative title: "Cancer patients' trajectories in complementary therapies."

We still have funding left from the original Helse Nord RHF grant. The remainder of the grant will be spent on a final workshop-series/ conference held in 2016, which focuses on the theme: "What is person centered care, and how can we best promote it in the Norwegian context". A program committee consisting of G Berntsen, V Fønnebø and M Rumpsfeld is established for this purpose.

Deltagere:

Gro Berntsen (Forskningsgruppeleder, UNN, ut), Anita Salamonsen (Prosjektdeltaker, ut), Frank Hansen (Prosjektdeltaker, ut), Vinjar Magne Fønnebø (Prosjektdeltaker, ut, HELSENORD)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Mulkins AL, McKenzie E, Balneaves LG, Salamonsen A, Verhoef MJ
From the conventional to the alternative: exploring patients' pathways of cancer treatment and care.
J Complement Integr Med 2015 Aug 8. Epub 2015 aug 8
PMID: 26259233

Berntsen GK, Gammon D, Steinsbekk A, Salamonsen A, Foss N, Ruland C, Fønnebø V
How do we deal with multiple goals for care within an individual patient trajectory? A document content analysis of health service research papers on goals for care.
BMJ Open 2015;5(12):e009403. Epub 2015 des 10
PMID: 26656243

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).

In this project we look into the effects of a referral intervention on the quality of referrals in a cluster randomised trial. We hypothesized that the referral intervention would improve informational quality in the referrals.

A referral facilitates the transition of care from a general practitioner (GP) to secondary care to establish a diagnosis, to provide treatment including surgery, and to offer advice or reassurance. Hospital specialists frequently have complained about the perceived quality of referral letters. A high quality referral process will generally involve referral letters containing all necessary information in a context of shared understanding between GPs, patients and hospital staff.

A high quality referral process will generally involve referral letters containing all necessary information in a context of shared understanding between GPs, patients and hospital staff [15]. There have been previous definitions of what referral letters should contain. In Norway, the Norwegian Centre for Informatics in Health and Social Care (KITH) has developed guidelines governing the content of electronic referral and discharge letters. However, these guidelines present headings and content categories, but do not specify the precise clinical information required for different clinical areas. A recent Norwegian study has highlighted that it is the lack of information in the referrals, rather than the structure and categories of the referral, that hospital doctors perceive as a barrier to high quality cooperative care. To measure referral quality, it therefore seems necessary to focus more on measuring the informational quality of referrals than on measuring their structure. This conclusion is echoed by other publications in the field. Several of these studies developed scoring systems collaboratively between hospital doctors and GPs.

The introduction of electronic health records and communication has, to some extent, eliminated some of the structural problems with referral letters, but further work is needed to elucidate the relationship between the quality of clinical information in referrals and high quality health care processes. This is important as healthcare costs are rising globally and services are being delivered within a framework of increasingly limited resources. In this context, it is imperative to improve patient prioritisation based on referrals in order to aid swift diagnosis in those with more serious disease and to provide evidence based high quality care to each individual patient. Tools to improve referral quality are paramount.

This cluster randomised study assessing the impact of the dissemination of referral templates coupled with intermittent surgery visits by study personnel demonstrates

a significant and substantial improvement in the measured quality of referrals in the intervention group.

Deltagere:

Henrik Wählberg (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Wählberg H, Valle PC, Malm S, Broderstad AR
Impact of referral templates on the quality of referrals from primary to secondary care: a cluster randomised trial.
BMC Health Serv Res 2015;15(0):353. Epub 2015 aug 29
PMID: 26318734
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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).

Prosjektet utforsker erfaringer med bruk av videokonferanse (VK) til spesialistvurderinger av pasienter i akuttpsykiatriske situasjoner ved distriktpsykiatriske sentre i Avd. Sør, Allmennpsykiatrisk klinikk, Universitetssykehuset Nord-Norge HF (UNN), basert på 29 kvalitative intervjuer med pasienter, spesialister og øvrig helsepersonell.

Det er en betydelig utfordring å sikre tilgang til psykiatriske legespesialister i distriktsområder, og tilgjengeligheten er særlig begrenset innenfor akuttpsykiatri. Videokonferanse (VK) benyttes i økende grad til planlagte pasientkonsultasjoner innenfor psykisk helse, men er både nasjonalt og internasjonalt lite utprøvd og forsket på når det gjelder bruk innenfor akuttpsykiatri. For å sikre tilgang til legespesialist for distriktpsykiatriske døgnenheter og ambulante team har Avdeling Sør, Allmennpsykiatrisk klinikk (fra 2015: Psykisk helse og rusklinikken) ved UNN i samarbeid med Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin (NST), etablert et desentralisert vaksamarbeid ved bruk av videokonferanse ("DeVaVi"). Avdeling Sør består av Senter for psykisk helse Sør-Troms (Harstad), Senter for psykisk helse i Ofoten (Narvik), Senter for psykisk helse i Midt-Troms (Silsand) og Sykehusseksjon Sør (Tromsø). VK-tjenesten innebærer at overleger i vaktordning er døgnkontinuerlig tilgjengelige for de distriktpsykiatriske sentrene og kan delta i pasientkonsultasjoner via videokonferanse i akuttpsykiatriske situasjoner. Tilbudet startet opp høsten 2011, og er det første i sitt slag i Norge.

VIDEOCARE-prosjektet har vist at videokonferanse innen akuttpsykiatri kan bedre tillit i en desentralisert behandlingkjede gjennom styrket pasientinvolvering, redusere usikkerhet, dele ansvar bedre mellom helsepersonell og fungere som et sikkerhetsnett også når det ikke tas i bruk. Første resultatartikkel fra prosjektet er publisert i BMC Health Service Research (2014), og viser betydelig potensial i å benytte videokonferanse innenfor akuttpsykiatri. I 2015 har prosjektgruppen arbeidet med to ytterligere resultatartikler. Den første handler om hvilke akuttpsykiatriske situasjoner VK benyttes og anses som hensiktsmessig, mens den andre presenterer en mer detaljert sosiologisk analyse av triaden mellom pasient, lege og lokalt helsepersonell som VK-konsultasjonen legger til rette for. Foreløpige resultater fra studien har i 2015 vært presentert på både nasjonale og internasjonale konferanser. Prosjektet har tidligere vært forlenget, men med ferdigstillelse og publisering av siste artikler avsluttes prosjektet i 2016.

Innføringen av VK-tilbudet som studeres i prosjektet, inngår for øvrig som del av en omfattende omlegging (DeVaVi) av akuttjenesten i Avdeling Sør som innebar

endringer i organisasjon, klinisk struktur, desentralisert vaktordning i tillegg til bruk av VK-konsultasjoner mellom spesialist og pasient. I 2014-2015 ble det gjennomført en evaluering av denne omleggingen av det akuttpsykiatriske tjenestetilbudet for opptaksområdet til Avd. Sør. Evalueringen er basert på både kvantitativt og kvalitativt datamateriale. VIDEOCARE-prosjektet og evalueringen av DeVaVi må sees i sammenheng, og prosjektgruppen i VIDEOCARE har derfor vært bidragsyttere i gjennomføring av evalueringsarbeidet. Evalueringsrapporten ble publisert i juni 2015 (Kilvær, Fagerheim, Trondsen, Stensland og Myrbakk. Rapport. Avdeling Sør, Psykisk helse og rusklinikken, UNN) og anses som et delresultat fra prosjektet. Evalueringen viser at man har etablert et reelt akuttpsykiatrisk tilbud nært pasientens hverdag og livssituasjon. Tilbudet oppleves som forsvarlig, fleksibelt og raskt tilgjengelig. En desentralisert vaktordning med legespesialister tilgjengelig på telefon og videokonferanse 24/7 for helsepersonell og pasienter ved de distriktpsykiatriske sentrene, er en vesentlig del i dette.

Deltagere:

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

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

Prosjektansvarlig: **Knut W. Sørgaard** (ksorgaar@online.no), Nordlandssykehuset HF

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

Studien undersøker hvordan helseforetakene har implementert nytt lovverk fra 2010. Helseforetak skal organisere arbeidet slik at helsepersonell kan rette seg etter lovpålagte plikter. Hvordan har foretakene organisert arbeidet og lært opp helsepersonell? Gir arbeidet resultater? Mottar foreldre og barn forebyggende hjelp slik lovverket krever?

Studien, inngår som del av en multisenterstudie i samarbeid mellom 5 helseforetak, Rogaland A-senter, RBUP Øst og Sør og BarnsBeste, med avdelingssjef/ professor Torleif Ruud, Akershus universitetssykehus HF, som prosjektleder. Norges forskningsråd og Helsedirektoratet har finansiert hoveddelen av studien, i tillegg til bidrag fra det enkelte helseforetak og Helse Nord RHF. En post doc og 4 PhD-stipendiater arbeider med ulike deler av studien. Studien gjennomføres fra 2013-2016. Foreldre, barn, lærere og helsepersonell besvarer spørsmål. Del 1 av datainnsamlingen ble avsluttet 31.12.2014, med over 500 rekrutterte familier. Del 2, etterundersøkelsen, ble avsluttet 31.12.2015.

I tillegg til arbeidet med min PhD, finansiert av Helse Nord RHF, har jeg arbeidet 25 % som lokal koordinator for datainnsamling ved Nordlandssykehuset, noe som har vært tidkrevende i tillegg til eget PhD arbeid. Den lokale forskergruppen, med flere erfarne klinikere og mastergradsstudenter har deltatt i datainnsamling ved Nordlandssykehuset, i tillegg til Kristin Stavnes, PhD-stipendiat finansiert av Norges Forskningsråd.

Del-studie om implementering av lovendringen

I dette PhD arbeidet undersøkes det hvordan ledelse, barneansvarlig personell og helsepersonell arbeider med å sette lovendringen i system, og barrierer for at helsepersonell lykkes med å arbeide mer familiefokusert. Til sammen har 364 ledere, barneansvarlige og øvrige helsepersonell deltatt. Høsten 2015 var jeg på et 2 måneders studieopphold ved Monash Universitet, Melbourne, for å arbeide med analyser og skriving, samt motta veiledning fra en av mine veiledere, professor Darryl Maybery. Jeg holdt også flere presentasjoner på ulike konferanser, på fagdager og for helsepolitikere i Victoria. Maybery har, sammen med en gruppe forskere, etablert et internasjonalt forskernettverk som møtes årlig til forskningssamarbeid og artikkelskriving. Det er stor interesse for et videre og mer formalisert samarbeid.

Jeg har bidratt i to bokkapitler sammen med forskere i dette internasjonale nettverket, i tillegg til en vitenskapelig artikkel.

Som del av det norske forskernettverket om barn som pårørende har jeg sammen med Kristin Stavnes skrevet et kapittel om familiegrupper for foreldre med psykiske vansker og deres barn, til antologien Familier i motbakke (Haugland et. al.(red.), 2015).

Multisenterstudien leverte 30.11.2015 en rapport til Helsedirektoratet med resultater fra studien, der delstudien om implementering inngår som et kapittel om hvordan helseforetakene lykkes med å sette arbeidet i system. Vi la også fram resultatene på en stor konferanse i Oslo samme dag, med anbefalinger om tiltak. Video fra konferansen og rapporten er tilgjengelig på www.helsedirektoratet.no.

Det arbeides nå med ferdigstilling av tre artikler og PhD-avhandling, som forventes ferdig ved utgangen av 2016.

Deltagere:

Bjørge Eva Skogøy (Doktorgradsstipendiat, uit)

3 forskningspublikasjoner i 2015

Maybery, D., Foster, K., Goodyear, M., Grant, A., Tunpunkom, P., Skogøy, B. & Lees, R.

How can we make the psychiatric workforce more family focused?. Parental Psychiatric Disorder Cambridge University Press, 2015

Nicholson, J., Reupert, A., Grant, A., Lees, R., Maybery, D., Murdoch, E., Skogøy, B., Stavnes K., & Diggins, M.

The policy context and change for families living with parental mental illness. Parental Psychiatric Disorder Cambridge University Press, 2015

Falkov, A., Goodyear, M., Hosman, C., Biebel, K., Skogøy, B., Kowalenko, N. & Re, E.

A systems approach to exchange global efforts to implement family focused mental health (MH).

Child and Youth Services, Taylor & Frances, in press

Model driven diabetes care

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

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

Studien ble gjennomført i henhold til planen i protokollen. Selvhjelpsapplikasjonen Diabetesdagboka ble videreutviklet i studien med input fra brukere, og i tillegg ble det utviklet en data analyse-modul kalt Diastat som gir brukere tilbakemelding basert på avansert analyse av egne data. 30 pasienter med type 1 diabetes ble randomisert i en såkalt steppet-wedge design. Alle pasienter fikk en grunnversjon av Diabetesdagboka, og intervensjonsgruppen fikk en versjon med Diastat aktivert. Resultatene viste at totalt fikk alle pasienter en forbedring i de målte utfall, inkludert HbA1c og antall målinger utenfor optimalt område. Imidlertid fant vi ingen forskjell mellom gruppene, slik at vi ikke kan konkludere med tanke på den kliniske effekten av å gi denne typen data-drevet tilbakemelding. Brukerintervju har gitt viktig tilbakemelding på hvilke deler av Diastat som var nyttige, og hvilke som opplevdes som vanskelig å forstå eller overføre til praktisk nytte.

Studien var registrert på clinicaltrials.gov med referanse NCT01774149.

Studien har resultert i flere internasjonale publikasjoner.

Protokollen: Skrovseth et al., *Trials*. 2013 May 14;14:139. doi: 10.1186/1745-6215-14-139.

Oversikt over appen (delfinansiert): Årsand et al., *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Sep 1;6(5):1197-206.

Resultatene: Skrovseth et al., *Diabetes Technol Ther*. 2015 Jul;17(7):482-9. doi: 10.1089/dia.2014.0276.

Prosjektet er omtalt i en kommende versjon av det danske tidsskriftet "Best Practice".

I tillegg har resultatene vært presentert ved nasjonale og internasjonale konferanser, inkludert "Advanced Technologies and Therapeutics for Diabetes" i 2014 og "Nordic ehealth Summit" 2015.

Prosjektet har vært viktig for å videreutvikle og modernisere et selvhjelpsverktøy for personer med diabetes. I tillegg har det økt forståelsen for hvilke verktøy som oppleves som nyttige for pasientene, og hvordan disse må skreddersys for at de skal gi en positiv brukeropplevelse og muliggjøre bedre kliniske utfall. Videre utvikling av Diabetesdagboka vil ta med disse erfaringene i videre utvikling, blant annet i FI-STAR, som er et pågående EU-prosjekt der dagboka skal integreres tettere mot helsetjenesten og gjøre det mulig for pasienter og helsearbeidere sammen å nyttiggjøre seg data. Dette går tett inn mot sentrale strategier der pasienten i større grad myndiggjøres, og pasientens egne data på sikt integreres i journalen.

Utviklingen i prosjektet har vært en del av DOFI som er innlevert på Diabetesdagboka, og der man ser på det videre innovasjonspotensiale for Diabetesdagboka som helhet.

Deltagere:

Eirik Årsand (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Fred Godtliebsen (Prosjektdeltaker, UNN, uit, NTNU), Ragnar Martin Joakimsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Skrovseth SO, Årsand E, Godtliebsen F, Joakimsen RM
Data-Driven Personalized Feedback to Patients with Type 1 Diabetes: A Randomized Trial.
Diabetes Technol Ther 2015 Jul;17(7):482-9. Epub 2015 mar 9
PMID: 25751133

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 2 undersøkelsen (2012) viser at en stor del av den samiske befolkningen i Nord-Norge opplever diskriminering. Respondenter som rapporterte diskriminering var også mer tilbøyelig til å rapportere dårligere mental helse.

Findings article 1

Ethnic discrimination and health: the relationship between experienced ethnic discrimination and multiple health domains in Norway's rural Sami population. *Int J Circumpolar Health*. 2015 Feb 13;74:25125.

RESULTS/CONCLUSION:

The study finds that for Sami people living in minority areas, self-reported ethnic discrimination is associated with all the negative health (cardiovascular disease, diabetes, chronic muscle pain, metabolic syndrome and obesity) indicators included in the study.

We conclude that ethnic discrimination affects a wide range of health outcomes. Our findings highlight the importance of ensuring freedom from discrimination for the Sami people of Norway.

Findings article 2 (in press will be published in 2016):

Discrimination amongst Arctic indigenous Sami and non-indigenous populations in Norway – the SAMINOR 2 questionnaire study

Background: Recent research demonstrates that for many indigenous Sami people, experiencing ethnic discrimination is a regular occurrence. The present study was designed to provide estimates of the prevalence of self-reported discrimination, to identify specific settings where discrimination happened, to identify perpetrators, and to examine individuals' responses to the discrimination.

Methods: In 2012, all inhabitants aged between 18 and 69 living in selected municipalities with both Sami and non-Sami settlements in mid- and northern Norway were posted an invitation to participate in a questionnaire survey covering several questions about discrimination (types of discrimination, settings where they experienced discrimination, and who the perpetrator was). All together, 11, 600 participated.

Results: In total, 2, 496 (21.5% of the sample) reported discrimination; of these, 29.8% reported that discrimination happened during the past two years.

Overall, Sami with strong Sami affiliation reported the highest levels of discrimination; 35.9% responded that they had been discriminated against, compared to only 9.5% of the non-Sami respondents (OD =5.22 CI:4.55-6.00).

Conclusion: The findings from this study show that the Sami people still experience high level of discrimination in the Norwegian society. Our findings suggest that interventions designed to prevent discrimination against the indigenous Sami people of Norway should be implemented.

Findings article 3 (in progress: will be published in 2016):

Discrimination and psychological distress (HSCL-10) amongst Arctic indigenous Sami and non-indigenous populations in Norway – the SAMINOR 2 questionnaire study

Preliminary findings: The prevalence of psychological distress (HSCL-10) and the association with discrimination was examined among 11,600 participants (18-69 years of age) in selected municipalities with both Sami and non-Sami settlements in mid- and northern Norway (The SAMINOR 2 questionnaire study). Discrimination was strongly associated with elevated level of mental health. Given this, discrimination is a major potential risk regarding psychological distress which may contribute to ethnicity-related inequalities in mental health between Sami and Majority Norwegian populations.

Conclusion: Discrimination towards Sami people is a serious social problem, which effect mental health, and this must be placed firmly on the political agenda. The findings suggest that interventions designed to prevent discrimination towards the indigenous Sami people of Norway should be implemented.

Deltagere:

Ketil Lenert Hansen (Prosjektleder, uit), Tore Sørli (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Hansen KL

Ethnic discrimination and health: the relationship between experienced ethnic discrimination and multiple health domains in Norway's rural Sami population.

Int J Circumpolar Health 2015;74():25125. Epub 2015 feb 13

PMID: 25683064

2 forskningspublikasjoner i 2015

Hansen, Ketil Lenert, Minton, S., Sørli, Tore.

Discrimination amongst Arctic indigenous Sami and non-indigenous populations in Norway – the SAMINOR 2 questionnaire study

In Press, Journal of Northern Studies, 2016

Hansen, Ketil Lenert, Sørli, Tore

Discrimination and psychological distress (HSCL-10) amongst Sami and non-indigenous populations in Norway – the SAMINOR 2 study

In Progress, Internasjonal Jorunal of Circumpolar Health 2016

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).

Prosjektet har vært organisert som et følgeforskningsprosjekt, der de 17 først implementerte Lean prosjekter (pasientforløp) ved UNN HF har vært gjenstand for før, underveis og etter-målinger mht resultater. Prosjektene vellykkethet, dvs betydning for det området det var ment å forbedre, grad av varige resultater og måloppnåelse ble rangert av et ekspertpanel. Deretter ble prosjekters vellykkethet sammenheng med prosjektdesign undersøkt ved hjelp av regresjonsanalyse. Vi finner at det er en rekke trekk ved måten man organiserer et prosjekt på som påvirker grad av vellykkethet. Eksempelvis kan det nevnes at en investering i tid og en omfattende prosjektorganisasjon synes å lønne seg. Videre at tverrfaglig sammensatte team der tillitsvalgte og verneombud deltar, påvirker prosjektets suksess. Og, kanskje ikke overraskende i sykehusverden; så lenge prosjektet har som hovedmål å gi kvalitetsforbedringer rettet mot pasienten, "trigger" dette vellykketheten. Det mest overraskende funnet var kanskje at store prosjekter, på tvers av klinikker, lykkes i større grad enn klinikkbegrensede prosjekter. Resultater av forskningen kan bidra til at prosjekter i framtiden rigges til på en måte som øker sannsynligheten for vellykket implementering. Dette er nyttig for UNN som organisasjon, men også andre helseforetak vil kunne ha nytte av våre funn.

Tidligere i prosjektet har vi publisert en kunnskapsoppdatering på bruk av Lean thinking i helsevesenet. Hva er det som fremmer sannsynligheten for å lykkes med kvalitetsforbedring i sykehus med bruk av lean-metodikk? Litteraturgjennomgangen er nyttig for forskningsfeltet, men også for kvalitetsarbeid i sykehus, da gjennomgangen er begrenset til suksesskriterier for kvalitetsforbedring i sykehus.

Et tredje aspekt ved forskningen (og en tredje artikkel) tar for seg hvordan lean som konsept og ide blir endret når det blir hentet inn i, og anvendes omkring i, et sykehus. Lean er ikke lean, men oversettes til mange lokale varianter. Dette gjelder omkring i sykehuset, fra avdeling til avdeling, men også mellom de hierarkiske nivåene; ledere forstår ikke det samme ved Lean som det de ansatte på gulvet gjør. Dette får konsekvenser for hvordan Lean (og andre ideer) bør innføres i sykehus, og også for hvorvidt en lykkes eller ikke i slike prosjekter.

Alt i alt; forskningen er i utgangspunktet begrenset til lean metodikk og UNN HF, men funnene kan med fordel anvendes også i andre foretak og ved andre endringsprosesser enn lean baserte kvalitetstiltak. Gitt at implementering og gjennomføringskraft fortsatt er en akilleshæl i helsevesenet burde behovet for forskning på dette området være gitt.

Dersom en bruker forskningsresultatene i planleggingen og riggingen av framtidige prosjekter vil funnene kunne bidra til mer målrettede tiltak med større sjanse for å lykkes (se over og artikkel 1-3).

Deltagere:

Hege Andersen (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Andersen H, Røvik KA
Lost in translation: a case-study of the travel of lean thinking in a hospital.
BMC Health Serv Res 2015;15():401. Epub 2015 sep 21
PMID: 26390900
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2015

Andersen, Hege
How to design Lean interventions to enable impact, sustainability and effectiveness. A mixed-method study
Journal of Hospital Administration, 2015

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 Kvæningen, som blir henvist til konsultasjon/kontroll ved ortopedisk poliklinikk UNN, Tromsø blir forespurt om deltagelse og randomiseres til telemedisinsk konsultasjon ved Sonjatun, Storslett eller tradisjonell konsultasjon ved ortopedisk poliklinikk UNN. Ved hjelp av spørreskjema og journalgjennomgang vil en sammenligne/undersøke medisinsk faglig resultat av behandlingen, pasienttilfredshet og kostnader i de to gruppene. Kontakt mellom pasient og prosjektet er ved inklusjon, ved konsultasjon, 3 mnd. etter avsluttet polikliniske kontroll og eventuelt etter 1 år.

Primært endepunkt er den faglige kvaliteten på pasientbehandlingen. Sekundære endepunkt er pasienttilfredshet og estimering av kostnader ved de to ulike konsultasjonsmetodene.

Status pr. januar 2016:

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, tilleggstakster, samt egenandel for de telemedisinske konsultasjonene. Pga. uklar tolkning av reglene ble dette først klart i mars 2007 etter brev fra Sosial- helse direktoratet. Pilotprosjektet kunne derfor startes først i mai 2007, og i løpet av juli var 11 pasienter inkludert og hadde hatt sine første 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 ev. 12 måneder etter avsluttet konsultasjon. Gjennomgang av

databasene er gjort og hovedanalyseringen er ferdig. 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.

Analyseresultat og erfaring fra studiet har vært presentert på landsdekkende felles ortopedisk nettundervisning den 5. mai 2015. 1. manus er i reviewprosess og videre to under bearbeidelse.

Deltagere:

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

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).

Studien er nå slutført og alle pasienter er fulgt opp 12 mnd. Resultatene vil bli bearbeidet og publisert ila 2016.

Studien har sammenlignet pasienttilfredshet, behandlertilfredshet og kostnader med å ha videokonferanse som konsultasjon for pasienter med stomiproblemer. Studien er gjennomført som en RCT med standard fysisk oppmøte hos nærmeste stomisykepleier som kontrollgruppe. Inklusjon og 12 måneders oppfølgende kontroller er nå ferdig på samtlige inkluderte pasienter. Inklusjonstiden var basert på stomiraten i 2006-2008. Imidlertid har denne gått ned på grunn av mindre anastomoselekkasjer etter tarmkirurgi i avdelingen i perioden etter 2009, sannsynligvis som følge av innføring av minimal invasiv kirurgi/laparoskopisk kirurgi/kikkehullskirurgi. Vi har gjennomført opplæring av lokale stomisykepleiere i videokonferanse ved helsesentra i Troms og Finnmark (Finnsnes, Nordreisa, Vadsø). Alle pasientene er fulgt opp med hensyn på livskvalitet og pasienttilfredshet (Pasientrelaterte endepunkter) målt med validerte spørreskjema. Kostnadsanalysene baseres på pasientenes oppgitte utgifter med offentlig transport til behandlerstedet.

Resultater er fortløpende lagt inn i egen registreringsdatabase, inkludert scannede livskvalitet spørreskjema. Det gjenstår arbeid med kvalitetssikring av databasen, statistiske analyser og utarbeidelse av manuskripter for publisering. Vel gjennomførte randomiserte kliniske studier er fortsatt mangelvare i kirurgi, lik at vi sikter på å få studien publisert i renommert kirurgisk tidsskrift.

Hvis resultatene viser at pasientene er like tilfredse med videokonferanseoppfølging av stomiproblemer, og det er kostnadmessig fordelaktig, så vil avdelingen bidra til at videokonferanse blir innført som oppfølging av pasienter med stomiproblemer. I prinsippet kan man da føre dette videre til Skype-oppfølging på pasientens private mobiltelefon såfremt datasikkerhet og personvern er ivarettatt.

I prosjektet har også tre stomisykepleiere deltatt (Åshild Elvestad, Katrine Vinje Kleiven og Anna Sneve, alle fra Gastrokirurgisk avdeling, UNN). Planen er at en mastergrad i sykepleie skal komme ut av prosjektet i tillegg til publikasjon(er) i internasjonale legevitenskapelige tidsskrifter.

Deltagere:

Rolv-Ole Lindsetmo (Prosjektleder, uit, UNN), Knut Magne Augestad (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

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, smitteverner, kommunaleleger og helsesøstre ved å trekke ut, sammenstille og visualiserer data fra primærhelsetjenesten og mikrobiologilaboratorier. Dette gjør det mulig å oppnå tidlig varsling av sykdomsutbrudd. Vi vil også samle symptomdata direkte fra pasientene via vår symptombaserte søkemotor.

Våre hypoteser om effekter av å benytte Snow-systemet er: 1) dette muliggjør tidligere varsling av epidemier, 2) tidligere diagnostisering og intervensjon, 3) et lavere antall smittede og 4) reduserte kostnader forbundet med utbrudd av smittsomme sykdommer.

Data som Snow systemet fremskaffer gjøres tilgjengelig 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. Helsepersonell som ønsker å motta informasjon om smittsomme sykdommer via epost kan registrere seg på <http://www.erdusyk.no>.

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 og laboratorieleger. Oversiktene er basert på anonymiserte data fra legekantor, Mikrobiologilaboratoriet på UNN, Mikrobiologilaboratoriet ved Nordlandssykehuset i Bodø og Først Medisinsk Laboratorium.

Snow systemet dekker i dag respirasjon og gastrointestinale smittsomme sykdommer. Vi håper å utvide dette med data om seksuelt overførbare sykdommer i 2016. På nettstedene ovenfor kan primærleger og befolkningen generelt finne ut hvilke sykdommer som er vanligst, og hvilke sykdommer som stemmer overens med deres symptomer. Vi har i 2015 lyktes med å inkludere Først Medisinsk Laboratorium i Snow systemet og jobber nå mot å inkludere laboratoriet ved St. Olavs. Høsten 2015 startet vi en spørreskjemabasert undersøkelse som grunnlag for å vurdere nytten av Snow tjenestene for helsepersonell. Resultatene fra denne undersøkelsen vil

foreligge i 2016. Vi har også videreutviklet Snow løsningen til bedre å tilfredsstille de underliggende kravene for å oppnå utbredelse av løsningen i primærhelsetjenesten som vi nå ser gjør det enklere å inkludere og skalere løsningen til å dekke flere legekantor og legevakter med løsningen.

Prosjektet ledes av Nasjonalt senter for e-helseforskning og er et samarbeidsprosjekt som involverer en lang rekke samarbeidspartnere. Se oversikt i tidligere rapporter. Nytt av året er et samarbeid med Først Medisinsk Laboratorium og mikrobiologilaboratoriet ved St. Olavs. Vi ønsker også å trekke frem det gode samarbeidet med Skansen legekantor i Tromsø som har hjulpet prosjektet med å forbedre og pilotere systemet 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 Samhandling og Telemedisin, Norsk Helsenett, Helse Nord, Medrave AS og Universitetet i Tromsø.

Deltagere:

Johan Gustav Bellika (Prosjektleder, NTNU, uit, UNN), Kassaye Yitbarek Yigzaw (Doktorgradsstipendiat, uit), Anton Giæver (Prosjektdeltaker), Dag Nordvåg (Prosjektdeltaker), Erlend Bønes (Prosjektdeltaker, UNN), Frank Atle Larsen (Prosjektdeltaker, UNN), Frode Width Gran (Prosjektdeltaker, STOLAV), Gro Berntsen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Gunnar Skov Simonsen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Jan Fredrik Sagdahl (Prosjektdeltaker), Jon Tysdal (Prosjektdeltaker), Nils Kolstrup (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Sandra Åsheim (Prosjektdeltaker, uit), Stein Olav Skrvøseth (Prosjektdeltaker, NTNU, UNN, uit), Svein Gjelstad (Prosjektdeltaker, UIO), Tore Jarl Gutteberg (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Torje Starbo Henriksen (Prosjektdeltaker)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Hailemichael MA, Marco-Ruiz L, Bellika JG
Privacy-preserving Statistical Query and Processing on Distributed OpenEHR Data.
Stud Health Technol Inform 2015;210():766-70.
PMID: 25991257

Bellika JG, Henriksen TS, Yigzaw KY
The snow system: a decentralized medical data processing system.
Methods Mol Biol 2015;1246():109-22.
PMID: 25417082

1 forskningspublikasjon i 2015

Hailemichael, A.M., Yigzaw, K.Y., Bellika, J.G.
Emnet: a system for privacy-preserving statistical computing on distributed health data
Proceedings of the 13th Scandinavian Conference on Health Informatics, June 15-17, 2015, Tromsø, Norway. Available at: <http://www.ep.liu.se/ecp/115/006/ecp115115006.pdf>

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).

Prosjektet videreføres i HST1216-14. Midlene i dette prosjektet er brukt til å administrere prosjektet inklusive datainnsamling. Det vises til statusrapport for prosjektet i eRaport HST1216-14.

Resultatene foreligger ikke enda, men hensikten er å avklare hvorvidt telemedisinsk konsultasjon for hodepine kan gjennomføres med samme kvalitet som vanlig konsultasjonsform.

Deltagere:

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

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).

Prosjekt har til formål å få kunnskap om hvordan tvungent psykisk helsevern uten døgnopphold (TUD) fungerer i UNN-området (Troms og Finnmark). Studien har en kvalitativ del der pasienter og helsearbeidere intervjues, og en kvantitativ del for å finne omfang (prevalens og insidens) og varighet av TUD samt forbruk av helsetjenester for TUD pasienter.

På tross av at Norge antakelig er det landet i Europa som lengst har hatt en ordning der pasienter i psykisk helsevern kan utskrives med vedtak om tvang utenfor institusjon, er det ikke publisert noen vitenskapelige arbeider som belyser ordningen. På denne bakgrunnen ble den aktuelle studien utarbeidet og igangsatt. Alle data er samlet inn og analysert. De kvalitative intervjuene om bruk av TUD danner grunnlaget for to artikler, mens den kvantitative delen som er basert på journaldata fra DIPS danner grunnlag en artikkel i prosjektet. Denne kvantitative delen inneholder data for i alt 345 vedtak om TUD fordelt på 286 pasienter i årene 2008-2012. 54 pasienter som fikk sitt aller første TUD vedtak i årene 2008 og 2009 er studert i detalj, og det er for disse også samlet inn data om forbruk av døgnopphold i psykisk helsevern i tre år før og tre år etter det første TUD vedtaket. Studien er designet i Tromsø i regi av det nasjonale Nettverket for forskning om bruk av tvang i psykisk helsevern, og er en del av en nasjonal multisenterstudie om TUD ordningen. Det er fem deltakende sentra i studien; i tillegg til UNN området deltar Helse Innlandet (Oppland og Hedmark), Sykehuset Sørlandet (Aust-Agder), Helse Sørøst ved A-Hus (Lørenskog og Lovisenberg sykehus) samt Helse Bergen (hele opptaksområdet). Det aktuelle prosjektet finansiert av Helse Nord vil resultere i tre artikler basert på lokale data fra Troms og Finnmark som inngår i doktorgradsprosjektet til Henriette Riley, men data fra UNN-området vil også inngå i felles publikasjoner fra alle deltakende sentra. Prosjektet vil bli avsluttet i løpet av 2016, og doktorgradsavhandlingen vil bli innlevert før sommeren 2016.

Deltagere:

Georg Høyer (Prosjektleder, uit), Henriette Riley (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Geir F Lorem (Prosjektdeltaker, uit)

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 med betydelige menneskelige og samfunnsmessige omkostninger. Ved bruk av kognitive og neurofysiologiske undersøkelser på oppmerksomhetskontroll er det et hovedmål å identifisere nevrokognitive kjennetegn ved ADHD hos voksne. Hvordan ulike metoder og analysenivå kan bedre funksjonsdiagnostikken belyses også.

Forskning har fokusert på kartlegging av det neurobiologiske grunnlaget for ADHD, men det er fremdeles begrenset empirisk fundert kunnskap om voksne hva angår symptomottrykk og nevrokognitiv funksjon. Hvilke demografiske, nevrokognitive og/eller neurobiologiske 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. Oppmerksomhetsfunksjon studeres sjelden fra flere metodologiske innfallsvinkler. Denne studien inkluderer en bredspektret kartlegging med detaljert undersøkelse av oppmerksomhetskontroll; fra elektrofysiologiske responser i hjernen til observerbar atferd. Det forventes ny kunnskap som kan bidra til økt teoretisk forståelse av det nevrokognitive grunnlaget for voksnes ADHD og til bedret diagnostikk. En mer individualisert behandling og rådgivning er også et mål for studien.

Studien inkluderer 36 voksne med ADHD og 35 friske kontrollpersoner. Semistrukturert diagnostisk intervju, anamnese, symptomscreening, nevropsykologiske tester, samt elektrofysiologisk måling inngår i forskningsprotokollen. Prosjektgruppen består av prosjektleder, PhD kandidat, veiledere og samarbeidspartnere fra forskningsmiljø ved Helgelandssykehuset, UiO, NTNU, og Helen Wills Neuroscience Institute, UC Berkeley.

I 2015 har ferdigstillelse og publisering av manuskript med tittel: «ERP correlates of proactive and reactive cognitive control in adult ADHD» vært et hovedmål, og er under review for publisering i tidsskriftet PLOS ONE. Resultater er presentert som poster på internasjonal konferanse, Society for Neuroscience's årlige møte som ble holdt for 30 000 deltagere i Chicago. Arbeidet med denne studien har vært omfattende, og krevd bistand fra viktige samarbeidspartnere i Norge og internasjonalt. Det har vært et svært viktig kompetansehevende arbeid og gir grunnlag for videre klinisk virksomhet og forskning.

Dataanalyser og utskrivning av artikkel med tittelen «Working memory and Switching in Adults with Attention

Deficit Hyperactivity Disorder» har også hatt et hovedfokus i 2015, med mål om submission for internasjonalt publikasjon.

Prosjektet inngår i en klinisk norsk studie for validering av et symptomrapport skjema (BRIEF-A) som er mye brukt i vurdering av eksekutiv funksjon. Poster ble i 2015 akseptert for International Society for Neuropsychology's (INS) annual meeting i Boston (2016), og manuscript med tittelen; "The Behavior Rating Inventory of Executive Function Adult version in patients with neurological and neuropsychiatric conditions; symptom levels and relationship to emotional distress" er under review til INS' Journal.

Formidling av forskningsresultater er vektlagt. Grane har presentert resultat fra publisert artikkel med tittelen: Attentional Control and Subjective Executive Function in Treatment-Naive Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder på Forskerens time, samt forskningsprosjektets studier på Forskerens dag, Helgelandssykehuset.

Prosjektet er evaluert med henblikk på fremdrift og prosjektperioden forlenget. Prosjektet er vurdert å ha nådd planlagte mål hva angår godkjent doktorgradsprogram, analyser, utskrivning, forskningssamarbeid og formidling av resultater. Milepælsplan inkluderer ferdigstillelse av artikkel for internasjonal publisering og sammenfatning av avhandlingens drøfting.

Deltagere:

Anne-Kristin Solbakk (Prosjektleder, OUS, UIO), Venke Arntsberg Grane (Doktorgradsstipendiat, HELSEHELG, UIO), Ida Emilia Sareneva Aasen (Prosjektdeltaker, NTNU), Jan Ferenc Brunner (Prosjektdeltaker, HIST, NTNU, STOLAV), Juri Kropotov (Prosjektdeltaker), Robert T. Knight (Prosjektdeltaker), Tor Endestad (Prosjektdeltaker, OUS, UIO)

Children with birthweight

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

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

Primære mål: Å vurdere forskjeller mellom de som fikk tiltaket (foreldre-sensitivisering) og de som ikke fikk det på områder som mental helse, IQ, foreldrestress og opplevd livskvalitet.

Sekundære mål: Undersøke utviklingsmønster i de 3 gruppene fra fødsel og oppover, med det mål å avdekke forskjeller og utviklingsmekanismer.

Spedbarn med fødselsvekt >2000 gram, født mellom mars 1999 og august 2002 i Troms og Finnmark, uten medfødte misdannelser og hvor mors naturlige språk var norsk ble spurt om å delta. Spedbarna ble randomisert til en intervensjonsgruppe (n=72) eller en kontrollgruppe (n=74). En gruppe født til termin (n=75) utgjorde en referansegruppe. Gruppestørrelse ble bestemt ved styrkeberegninger og baserte seg på det premiss at det 80% sannsynlig å oppdage en liten til medium effektstørrelse og en forventet avgang på under 10%.

En modifisert versjon av "The Mother-Infant Transaction Program" (MITP) ble brukt som tiltak hvor foreldre fikk se og lære sine barns unike karakteristika, temperament og utviklingspotensial. Modifikasjonen besto i en mer aktiv foreldredeltagelse og økt oppmerksomhet på foreldrestress. Intervensjonen ble utført av 8 trente sykepleiere en time hver dag en uke før utskriving, og fulgt opp med 4 hjemmebesøk i løpet av de 3 første månedene etter utskriving. Hjemmebesøkene konsentrerte seg om tilpasning til hjemmemiljøet, hvordan rettlede og stimulere spedbarnet og en diskusjon og evaluering av intervensjonsprogrammet. At intervensjonen ble gjennomført ble passet på av en professor i barnepsykologi og den koordinerende sykepleieren og loggbøker ble brukt for dokumentasjon. I september 2011 data var innsamlet for alle barna på seks tidspunkt og deltagelsen oversteg 90% på hvert tidspunkt

Resultatene frem til 9 år er meget interessante, etter som intervensjonen synes å stimulere de premature barna til å nå og passere tidlig viktige utviklingsmilepæler. Intervensjonen har også bidratt til å skape et bedre omsorgs og utviklingsmiljø. Utvikling er kumulative. Dette betyr at effekten av en intervensjon ikke nødvendigvis er umiddelbar, men kan manifesterer seg over tid avhengig av hvor godt individ (det premature barnet) og omsorgsmiljøet (foreldre, barnehage, helsestasjon og skole) stimulerer hverandre.

Viktige funn er at lærere rapporterer om færre oppmerksomhetsproblemer og bedre tilpasning i skolen og foreldre rapporterer om færre mentale helseproblemer. I det hele tatt skilte ikke den premature gruppen som hadde blitt sensitivisert seg fra gruppen som var født til termin. Dette gjaldt for rapporter fra mor, far og lærere. Det ble også i denne gruppen rapportert om betydningsfulle forskjeller i foreldrestress, særlig stress i forhold til barnet. Bare en fortsatt oppfølging kan avdekke hvorvidt intervensjonen har ført til en stabil normalisering (ingen

betydningsfulle forskjeller mellom intervensjonsgruppen og gruppen født til termin). Ut fra dette kan vi fastslå at oppfølging er en forutsetning for utvikling av en hensiktsmessig service til barn i risiko.

Den fjerde dr. graden, en sykepleier, i vil bli forsvart den 26 februar d.å. Til nå har en nevropsykolog og to pediatere avlagt sine dr.grader.

Deltagere:

John Andreas Rønning (Prosjektleder, UNN, uit), Inger Pauline Landsem (Doktorgradsstipendiat, uit), Bjørn Helge Handegård (Prosjektdeltaker, uit), Jorunn Tunby (Prosjektdeltaker, uit), Per Ivar Kaaresen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Stein Erik Ulvund (Prosjektdeltaker, uit, UIO)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Landsem IP, Handegård BH, Ulvund SE, Kaaresen PI, Rønning JA

Early intervention influences positively quality of life as reported by prematurely born children at age nine and their parents; a randomized clinical trial.

Health Qual Life Outcomes 2015;13():25. Epub 2015 feb 22
PMID: 25888838

Landsem IP, Handegård BH, Ulvund SE, Tunby J, Kaaresen PI, Rønning JA

Does An Early Intervention Influence Behavioral Development Until Age 9 in Children Born Prematurely?

Child Dev 2015 Apr 15. Epub 2015 apr 15
PMID: 25876162

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.

Studien kartlegger om det er kvalitative forskjeller mellom hvordan samer og nordmenn opplever og forstår det å være deprimert. Depresjon er en vanlig psykisk lidelse og 5-15 % av oss blir deprimerte i løpet av livet. 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 28 deltakere rekruttert til studien fra Nord-Trøndelag i sør til og med Finnmark i nord, hovedsaklig fra det samiske forvaltningsområdet og tilgrensende kommuner. 17 kvinner og 11 menn i alderen 19-67 år, med pågående depressiv episode eller tidligere depressiv episode (siste år) - har deltatt i studien. 15 deltakere definerte seg som samisk, 11 som norske og 2 som tilhørende til begge etniske grupper. Intervjuene er tatt opp på lydbånd, 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 2016-2017. Artikkene omhandler 1) Depresjon - erfaringer og kommunikasjon, 2) Forståelse og forklaringsmodeller og 3) Møte med helsesystemer - og sammenheng mellom disse erfaringer og resiliens og mestring. I 2015 har kandidaten sluttført alle analysene, arbeidet med modeller og med artikkelkrivingen. Foreløpig er ingen av artiklene innsendt for publikasjon, men første vitenskapelig artikkel beregnes innsendt våren 2016. Av ulike årsaker er prosjektet blitt forsinket, men en regner med at det kan avsluttes i løpet av 2017.

Prosjektet er et samarbeid mellom Nordlandssykehuset, Samisk nasjonalt kompetansesenter - psykisk helsevern og rus (SANKS), UiT - Norges arktiske universitet og McGill University, Montreal, Canada. Studien er godkjent av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk - region Nord.

Deltagere:

Anne Cecilie Jávo (Prosjektleder), Hilde Thørnquist (Doktorgradsstipendiat, uit), Tore Sørli (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Vigdis Stordahl (Prosjektdeltaker, HELSEFINNM, uit)

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).

Prosjekt har til formål å få kunnskap om hvordan tvunget psykisk helsevern uten døgnopphold (TUD) fungerer i UNN-området (Troms og Finnmark). Studien har en kvalitativ del der pasienter og helsearbeidere intervjues, og en kvantitativ del for å finne omfang (prevalens og insidens) og varighet av TUD samt forbruk av helsetjenester for TUD pasienter.

På tross av at Norge antakelig er det landet i Europa som lengst har hatt en ordning der pasienter i psykisk helsevern kan utskrives med vedtak om tvang utenfor institusjon, er det ikke publisert noen vitenskapelige arbeider som belyser ordningen. På denne bakgrunnen ble den aktuelle studien utarbeidet og igangsatt. Alle data er samlet inn og analysert. De kvalitative intervjuene om bruk av TUD danner grunnlaget for to artikler, mens den kvantitative delen som er basert på journaldata fra DIPS danner grunnlag en artikkel i prosjektet. Denne kvantitative delen inneholder data for i alt 345 vedtak om TUD fordelt på 286 pasienter i årene 2008-2012. 54 pasienter som fikk sitt aller første TUD vedtak i årene 2008 og 2009 er studert i detalj, og det er for disse også samlet inn data om forbruk av døgnopphold i psykisk helsevern i tre år før og tre år etter det første TUD vedtaket. Studien er designet i Tromsø i regi av det nasjonale Nettverket for forskning om bruk av tvang i psykisk helsevern, og er en del av en nasjonal multisenterstudie om TUD ordningen. Det er fem deltakende sentra i studien; i tillegg til UNN området deltar Helse Innlandet (Oppland og Hedmark), Sykehuset Sørlandet (Aust-Agder), Helse Sørøst ved A-Hus (Lørenskog og Lovisenberg sykehus) samt Helse Bergen (hele opptaksområdet). Det aktuelle prosjektet finansiert av Helse Nord vil resultere i tre artikler basert på lokale data fra Troms og Finnmark som inngår i doktorgradsprosjektet til Henriette Riley, men data fra UNN-området vil også inngå i felles publikasjoner fra alle deltakende sentra. Prosjektet vil bli avsluttet i løpet av 2016, og doktorgradsavhandlingen vil bli innlevert før sommeren 2016.

Deltagere:

Georg Høyer (Prosjektleder, uit), Henriette Riley (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Geir F Lorem (Prosjektdeltaker, uit)

Akuttpsykiatri i Barentsregionen

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

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

Datainnsamling i Russland ble avsluttet i desember 2009. Datafilen inkluderer også kvalitetssikret data fra den norske MAP-studie. Til sammen inkluderer datafilen informasjon om 983 akutte innleggelser (495 russiske og 488 norske) og har sammenlignbar materiale 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 50 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 og har skrevet 4 artikler med hovedmål 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 i flere sammenhenger. Følgende områder har vært belyst eller blir belyst i påfølgende publikasjoner: komparativ analyse av akuttpsykiatriske pasientpopulasjon i begge land; sammenligning av tjenestesamarbeid mellom ulike helsetjenester rundt akuttpsykiatriske innleggelser; "veien til akuttpost": sammenligning av forskjellige faktorer som påvirker innleggelse i disse to modeller; frivillig versus tvangsinnleggelse; sammenligning av avgjørelsesprosessen: hvem som bestemmer; lange opphold versus korte opphold med retur: fordeler og ulemper for pasienter og helsetjenester; sammenligning av det akuttpsykiatriske tilbudet for de innlagte pasienter; suicidalitet og vold: hvilke faktorer har klinisk eller prognostisk betydning, hva som påvirker risiko i disse modeller; rus og psykiatri: gir behandling av alvorlige rusrelaterte sykdommer i separate avdelinger (Arkhangelsk) bedre resultat/ prognose? Er den russisk mer kontrollerte behandlingsmodell mer effektiv enn den norske?

Vår prosjekt har utviklet seg i tett samarbeid med flere andre prosjekter i psykiatri som etterhvert dannet omfattende forskningsnettverk som videreutviklet seg til helsetjenesteutviklings- og forskningssamarbeid i psykiatri og første linjetjeneste mellom Nord Norge og Arkhangelsk fylke (har vært finansiert av både Helse Nord, Helse- og Omsorgs departement, Nordlandssykehuset og Universitetssykehuset i Nord Norge). Samarbeidet har bidratt til utvikling av stabil og resultativ forskningsnettverk som har allerede produsert doktorgrad, over 25 vitenskapelige publikasjoner i engelskspråklige tidsskrifter og mange presentasjoner på nasjonale/internasjonale kongresser i Russland, Norge og andre land. Prosjektet har vært en av grunnleggende plattformer for regelmessige psykiatrikonferanser i Bergensregion, som for sjette gang var organisert i Arkhangelsk i 2015.

Prosjektet har bidratt til utvikling av faglig kunnskap i den akuttpsykiatriske feltet relatert forskjellige aspekter. Dette gjelder både forskjellige kliniske aspekter ved pasientpopulasjon og helsetjenestetilbud. Krysskulturell

sammenligningsstudiet mellom to så ulike tjenestemodeller har belyst viktige aspekter som ellers kan være usynlig i den travle kliniske hverdagen, men likevel har betydning for både progresjon i behandling, resultater og prognose. De akutt innlagte pasienter på psykiatrisk post i Nordvest Russland har vist annerledes kliniske profil enn de tilsvarende pasienter i Nord Norge. Henvissningsinstanser og "veien til akuttinnleggelse", også lengde av opphold og behandlingsopplegg har vært forskjellige mellom disse to land. Dette har man diskutert i flere publikasjoner basert på data fra vår prosjekt med påfølgende analyse og anbefalinger som kan ha betydning for videreutvikling av den aktuelle kliniske kompetanse i akuttpsykiatriske felt. Man har også analysert data relatert til forskjellige karakteristikker ved selvmordstanker og forsøk blant akutt innlagte pasienter. Slike faktorer som stigma, alkoholmisbruk, somatisering og flere andre har vært registrert av stor klinisk betydning i forbindelse med vurdering av suicidalitetsrisiko hos akutt innlagte pasienter. En del av andre funn vil også være av interesse for behandlere både ved de russiske og norske psykiatriske avdelinger.

Deltagere:

Tore Sørli (Forskningsgruppeleder, uit, UNN), Anatoly Bogdanov (Prosjektdeltaker), Knut Sørgaard (Prosjektdeltaker, HELSENS, uit), Trond Bratlid (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Sørli T, Sørgaard KW, Bogdanov A, Bratlid T, Rezvy G
Prevalence and characteristics of suicide attempters and ideators among acutely admitted psychiatric hospital patients in northwest Russia and northern Norway.
BMC Psychiatry 2015;15(1):187. Epub 2015 aug 4
PMID: 26239359

2 forskningspublikasjoner i 2015

Rezvy G, Sørli T
"Diagnostics of psychiatric disorders in primary care"
Materials of the sixth Barents Conference on Psychiatry
"Integration of psychiatric care in the primary healthcare system"; Abstract book, 90-92; Arkhangelsk, October 6-7, 2015

Sørli T, Rezvy G
"Factors influencing mastery of patients' mental health issues in primary health care"
Materials of the sixth Barents Conference on Psychiatry
"Integration of psychiatric care in the primary healthcare system"; Abstract book, 80-82; Arkhangelsk, October 6-7, 2015

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 anerkjent prinsipp i helsepolitikk, i lovgiving og i behandling og sykepleie. Forskning viser utfordringer med brukermedvirkning for psykisk syke personer innlagt i akuttpsykiatriske sengeposter. Formålet med denne forskningsstudien er å utvikle forståelse og kunnskap om brukermedvirkning i akuttpsykiatriske sengeposter.

Brukermedvirkning betyr at personen som bruker psykisk helsetjenester skal medvirke i planleggingen av egen helsehjelp, med sin forståelse av egne behov, i partnerskap med helsepersonell, som tilpasses personens mulighet for medvirkning.

Akutt psykose er alvorlig psykisk lidelse som kan medføre store plager og behov for behandling og sykepleie. Personer som erfarer akutt psykose tilbys oftest korttidsbehandling i akuttpsykiatriske sengeposter. Hovedoppgaven for akuttpostens sykepleiepersonell er å ivareta innlagte personer intensivt, trygt, og sikkert for å lindre symptomer og øke tilfriskning. Forskere rapporterer spesielle utfordringer med brukermedvirkning i disse sengepostene. Utfordringene knyttes til høy aktivitet og effektivitet som kan hindre sykepleiere fra å lytte til forståelse innlagte personer har om egen situasjon og egne behov. Videre, personer med akutt psykose kan uttrykke komplekse behov, som er vanskelig å forstå og møte for sykepleiere. Innlagte personer hevder at bruk av restriksjoner og tvang i sykepleie hindrer samarbeid. De ønsker mindre bruk av tvang, mer tid med sykepleiere, innflytelse i egen behandling, og respekt som personer som trenger hjelp. Lite forskning beskriver hvordan innlagte personer med akutte psykoser erfarer behandling og sykepleie i akuttpsykiatriske sengeposter.

Denne studien undersøker og beskriver hvordan innlagte personer erfarer behandling og sykepleie gjennom en akutt fase av psykose. Formålet er å utvikle mer forståelse for brukermedvirkning i akuttpsykiatriske sengeposter. Deltakere er rekruttert fra fire akuttpsykiatriske sengeposter ved to sykehus. 12 personer, i alder 18-64 år, frivillig eller ufrivillig innlagt, leverte samtykke til å intervjues av forsker. Intervjutekstene er analysert og resultatene formidles i tre vitenskapelige artikler, hvor to er publisert.

Resultatene beskriver deltakernes behov for behandling og sykepleie som en brottsjø, som følger psykosen. Artikkel 1 beskriver å bli psykotisk som å en overgang mot psykose, beskrevet gjennom forskjellige tegn på psykose eller uidentifiserte tegn. Forskjellen i hvordan deltakernes beskrev tegnene hadde betydning for hvordan kontakt med helsepersonell ble etablert. Deltakere som beskrev uidentifiserte tegn, hadde økt risiko for forsinket

behandling og for tvang. Artikkel 2 beskriver at bekreftende sykepleiehandlinger hjelper deltakerne til å holde ut psykose, til symptomlindring, og til sykepleie etter utskrivelse. Bekreftelsen deltakerne erfarer gjennom sykepleie hjelper de, stegvis, til å føle seg bedre. Artikkel 3 beskriver deltakernes behov for sykepleie etter at psykosesymptomene er lindret, men har etterlatt fysiske og mentalt sår, samt skjøre relasjoner til familiemedlemmer. Deltakerne beskriver egne tegn for når de er klar for utskrivelse som inkluderer å føle seg fysisk og mentalt bedre, bedret forhold til familien og trygghet for videre psykisk helsehjelp hjemme.

Deltakernes erfaringskunnskap gir innsikt i hvordan behandling og sykepleie må bevege seg med deres behovene, fra psykosen utvikles, gjennom psykose, til deltakerne er bedre og klar for utskrivelse. Resultatene adresserer en personorientert tilnærming som betyr bevegelighet i sykepleiernes og andre helsepersonells handlinger og ansvar. Denne kunnskapen gir grunnlag og muligheter til å utvikle brukermedvirkende behandling og sykepleie tilpasset personer som erfarer akutt psykose. Sluttrapport leveres i 2016.

Deltagere:

Karina Sebergesen (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Astrid Norberg (Prosjektdeltaker, uit, HIST)

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).

15 personar har delteke i djup-intervju om deira kvardagserfaringar med å høyre stemmer

og lydar som andre ikkje høyrer. 14 hadde ei psykoseliding og hadde motteke psykisk

helsehjelp. Ei byrja høyre stemmer då ho vart ramma av sorg, utan å utvikle ei psykisk liding

eller behov for psykisk helsehjelp. Deltakarane hadde mellom 2-39 års erfaring med

stemmehøyning.

Resultata viste at kvinna utan ei psykisk liding hadde mykje til felles med dei som hadde ei psykoseliding, dei erfarte alle at det å høyre stemmer og lydar stadig uroa dei. Dagleglivet til kvinna vart derimot sjeldnare forstyrra og ho slapp å forhalde seg til andre psykiske plager eller psykisk helsetenester. Deltakarane vart stadig slått av meininga med erfaringane av å høyre nokon, det var som ekko av og forsterka tidlegare og noverande erfaringar med andre og eksistensiell forhold. Dei erfarte stort sett stemmene og lydane som påtrengande nærvær av nokon og

dette avbraut stadig daglege gjeremål og svevn. Nokre opplevde også nærvær som var gode eller hjelpsame, dei gav nyttige korrigeringar eller håp i situasjonar der støttande andre var fråverande.

Deltakarane utvikla måtar å forhalde seg til dei påtrengande nærværa gjennom personlege forlaup. Dei fleste utvikla seg over tid frå å vere redde og forsøke å blokkera stemmene til det å prøve å forstå nærværa og akseptere dei. Nokre hadde liniære forlaup, andre var sirkulære eller spirale. Sentrale tema var: Å utvikle eller finne si eiga stemme i høve til nærværa og andre, inkludert helsevesenet. For å bli meir trygg og utvikle nye måtar å forstå og forhalde seg til dei påtrengande nærværa var det avgjerande at dei hadde nokon som trudde på dei og som dei stolte på og kunne snakke med om erfaringane med stemmene og lydane.

Resultata utfordrar sjukepleiarar og anna helsepersonell til å engasjere seg i deltakande dialogar om erfaringane med å høyre stemmer og lydar og på den måten anerkjenne stemmehøyraren sine erfaringar og perspektiv. Vidare vert dei utfordra til å tematisera tidlegare og noverande erfaringar eller eksistensielle forhold som stemmene taler om (t.d. traumer, arbeid eller meningsfylt aktivitet, åndelege og religiøse forhold) og samstemme tiltak og mål med stemmehøyrarane sine behov med dette.

Deltagere:

Anne Martha Kalhovde (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit),
Ingunn Elstad (Prosjektdeltaker, uit)

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 personer med autisme er deres atypiske reaksjon til sosiale stimuli og da spesielt ansikter. En hypotese går ut på at personer med autisme 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 støkkerefleksmodifisering (startle reflex modification). Støkkerefleksjonen er en reaksjon som vises på hele kroppen når man utsettes for plutselige stimuli av moderat til høy intensitet. I dette prosjektet måler vi den delen av refleksjonen som påvirker øyeblikket. Øyeblikket (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. Støkkerefleksjonen er et presist og stabilt mål på frykt og kan også brukes til å måle tidsaspektet til fryktreaksjonen. I det første studiet i prosjektet fikk en gruppe barn og unge med autismspekteret, og en kontrollgruppe med friske barn, se bilder av ansikter og andre objekter på en pc-skjerm samtidig som en målte fryktreaksjoner ved hjelp av støkkerefleksjonen. Bildene av ansiktene varierte med tanke på ansiktsuttrykk og vinkel. Foreløpige resultater peker i retning av at barn og unge med autisme ikke reagerer med forhøyet støkkerefleks til bilder av ansikter i forhold til kontrollgruppen. De ser heller ikke ut til å ha forhøyet støkkerefleksrespons til bilder av negative ansiktsuttrykk i forhold til bilder av positive uttrykk. En foreløpig tolkning av data kan være at barn og unge med autisme ikke finner noe nyttig informasjonen i ansiktsuttrykkene.

I oppfølgingen av dette er flere andre eksperiment utført som har undersøkt reaksjonen til bilder av emosjonelle ansiktsuttrykk i friske frivillige. Disse forsøkene har vist noe forskjellige resultat, men det ser ut til at friske frivillige reagerer med høyere støkkerefleks til bilder av ansikter som viser sinne i forhold til bilder som viser et nøytralt uttrykk, glede eller frykt. I andre eksperiment ble blikkretning manipulerte og her fant man en interaksjon mellom ansiktsuttrykk og blikkretning, her ser det ut til at ansikter som er mer relevante for observatøren gir høyere respons. Denne interaksjonen er, så vidt vi kjenner til, ikke blitt vist før når det gjelder støkkerefleksjonen og er av interesse med tanke på vår kunnskap om prosessering av ansikter generelt, og av blikkretning og emosjonelle ansiktsuttrykk spesielt. Prosjektet har med dette tatt en noe

ny retning og det opprinnelige prosjektet er planlagt å avsluttes innen kort tid.

Deltagere:

Ole Åsli (Postdoktorstipendiat, 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 à 3,5t. Datalærer var spesialpedagog og skreddersydde dataoppgaver etter den enkeltes forkunnskap. Kurset ga derfor ikke formell datakompetanse, og avsluttende prøve var frivillig. Integrert 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 atferingsforsøk 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.

Deltagere:

Hildegard Dorothea Löhr (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN)

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 helsetjenesteforskning, samhandling og telemedisin, inkludert kvalitet og pasientsikkerhet (HST).

All hjelpekunst er avhengig av kvaliteten på møtet mellom den som yter hjelp og den som mottar hjelpen. Forskning dokumenterer utbrenthet og psykisk besvær blant helsepersonell. Kan trening i mindfulness forebygge psykiske plager og sette kommende leger og 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 langtidstudie 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 jobb-relatert stress, psykologiske symptomer og utbrenthet, og økt selvomsorg.

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 har blitt fulgt gjennom studiet og vil følges i minst 1 år etter kvalifisering for å se hvilken effekt metoden har på 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 har fått tilbud om oppfølgings-sesjoner 1,5 time to ganger årlig gjennom studieforløpet. Kontrollgruppen har fortsatt studiet som vanlig. Undersøkelsens primære effektvariabler er mentalt stress, studierelatert stress, påfølgende jobbrelatert stress, utbrenthet, empati, subjektivt velvære, coping og mindfulness. De kvantitative mål har blitt supplert med kvalitative intervju både i forkant og etterkant av intervensjonen.

I 2015 er to artikler publisert, som indikerer at mindfulness treningen forbedrer studentenes problem-fokusert coping, og at personlighetsvariable modererer effekten av intervensjonen, slik at de med størst emosjonell sårbarhet har størst utbytte.

I tillegg er en kvalitativ artikkel submittet og under review i tidsskriftet Mindfulness. Denne omhandler studentenes erfaringer knyttet til deltagelse i intervensjonen.

I start februar 2016 vil en artikkel submittes som behandler 4-års-oppfølgingsdata. Vi konkluderer at metoden har langtidseffekter på mental helse og stressmestring for denne populasjon.

Deltagere:

Jan H Rosenvinge (Prosjektleder, uit), Ida Solhaug (Doktorgradsstipendiat, uit), Arild Bjørndal (Prosjektdeltaker, RBUP, UIO), Michael F. De Vibe (Prosjektdeltaker, FHI, UIO, NOKC), Oddgeir Friberg (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Reidar Tyssen (Prosjektdeltaker, UIO), Tore Sørli (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

de Vibe M, Solhaug I, Tyssen R, Friberg O, Rosenvinge JH, Sørli T, Halland E, Bjørndal A
Does Personality Moderate the Effects of Mindfulness Training for Medical and Psychology Students?
Mindfulness (N Y) 2015;6(2):281-289.
PMID: 25798208
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2015

Halland, Even; de Vibe, Michael; Solhaug, Ida; Tyssen, Reidar; Friberg, Oddgeir; Rosenvinge, Jan H; Sørli, Tore; Bjørndal, Arild.
Mindfulness training improves problem-focused coping in psychology and medical students.
College Student Journal 2015 ;Volum 49.(3) s. 387-398

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 komitè for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk og finansiert av Helse Nord. Resultatene vil kunne avdekke områder for bedring av klinisk praksis og gi alle berørte parter mer kunnskap om hvordan humor kan anvendes som en bevisst, forebyggende ferdighet. Resultatene kan også bidra til metoder hvor humor inngår som en del av et behandlings- og rehabiliteringstilbudet. Kunnskapen kan ha overføringsverdi til andre grupper med alvorlig sykdom.

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, professor ved Institutt for helse- og omsorgsfag, 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 sosio-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. Første artikkel fra studien ble akseptert i tidsskriftet *Scandinavian Journal of Caring Sciences* november 2014. Artikkelen har tittelen: "Cancer survivors' experiences of humour while navigating through challenging landscapes - a socio-narrative approach". Den ble publisert online i mars og i tidsskriftet i desember 2015 (*Scand J Caring Sci.* 2015 Dec;29(4):724-33. doi: 10.1111/scs.12203). Her ble den av redaktøren også valgt til månedens artikkel. I september og november 2015 ble artikkelen presentert på hhv 17. Landskonferansen for kreftsykepleiere (Stavanger) og Forening for kreftsykepleiere (Tromsø). Arbeidet med artikkel to og tre pågikk aktivt til desember 2014. Videre

fremdrift er blitt forsinket på grunn av uforutsette hendelser tilbake i forløpet, blant annet sykemelding. Grunnet utløpt permisjonstid har stipendiaten derfor, fra årsskiftet 2014/15 og til dags dato, arbeidet i full stilling som oversykepleier ved Kreftavdelingen på UNN.

Deltagere:

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

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Roaldsen BL, Sørli T, Lorem GF
Cancer survivors' experiences of humour while navigating through challenging landscapes - a socio-narrative approach. *Scand J Caring Sci* 2015 Dec;29(4):724-33. Epub 2015 mar 10
PMID: 25756597
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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

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), kjerne 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, 87 uten ADHD, (62 menn og 25 kvinner, alder 21-65) og 16 med ADHD diagnose (14 menn og 2 kvinner, alder 28 -50). Forekomst av ADHD blant rusmiddelavhengige pasienter i denne studien var 15.5%.

	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
---------------------	----	----

Dataanalyse forlenges med tillatelse fra REK.

Artikkel med kvantitative baselinedata klargjøres til publisering.

Bearbeiding av den kvantitative delen av oppfølgingsmålingene er påbegynt.

Deltagere:

Martin Eisemann (Prosjektleder, uit), Lizbett Flores-Garcia (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN)

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).

So far, one paper is submitted: Outpatient clinics treating substance use disorders in Archangelsk and Northern Norway. Availability, accessibility and treated prevalence.

Background. To our best knowledge, there has never been performed a thoroughly de-scription of outpatient clinics treating substance use disorders neither in Russia nor in Norway. The psychiatric comorbidity in substance use disorders in out-patient clinics is not known and there is not any well recommended screening instrument for psychiatric comorbidity in these patients. Sense of coherence (SOC) on the interaction between sub-stance use and suicidality is not explored. **Methods.** The study is a cross-sectional, cross-cultural and multisite study including outpatient clinics in Archangelsk, Tromsø and Bodø. The aim is to describe the participating outpatient clinics, to map out psychiatric comorbidity in substance use disorders and to determine the predictive validity of screening instruments. SOC on the interaction between substance use and suicidality will be explored. Patients found eligible for participation will be included after written informed consent. They will be asked to fill in self rating scales and interviews will be performed. About 350 patients are included during one year from 2010 to 2011. **Results.** The results will be published in international, referee based journals, 2012-2013. **Discussion.** The study is supposed to generate new knowledge on the topics described above. The multisite, cross-cultural design will increase the validity of the findings. It is regarded to be of great clinical relevance with its focus on psychiatric comorbidity. Knowledge of such comorbidity is of great importance for successful treatment of substance use disorders.

Deltagere:

Helene Marie Dahl (Doktorgradsstipendiat)

1 forskningspublikasjon i 2015

Dahl HM, Rezvy G, Bogdanov A, Øiesvold T
Outpatient clinics treating substance use disorders in Archangelsk and Northern Norway.
submitted

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. Constraint induced movement therapy (CIMT) er en metode for å trene opp arm og håndfunksjon etter et hjerneslag. Metoden kjennetegnes ved 1) intensiv trening, 2) tiltak som fremme bruken av armen; og 3) bruk av en vott på den friske hånden.

Prosjektet "Intensiv trening av arm og håndfunksjon" var en del av et dr. gradsprosjekt utført av fysioterapeut Gyrd Thrane. Avhandlingen ble levert og godkjent i 2015. I avhandlingen undersøker Thrane først dokumentasjonen for at behandlingen virker ved å gjøre en systematisk litteraturgjennomgang med meta-analyse. Deretter undersøker han om CIMT virker i tidlig fase etter hjerneslag (<28 dager). Norwegian CI therapy Multicentre Trial (NORCIMT), har vært en multisenter studie som inkluderte pasienter fra Universitetssykehuset Nord Norge, St. Olavs hospital, Oslo Universitetssykehus, Sykehuset Vestfold og Sykehuset Telemark. Deltakerne i studien ble 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 sen-intervensjonsgruppen. Til sist undersøkte Thrane sammenhengen mellom bruk av den dårligste armen og motoriske utfall i tidlig fase etter hjerneslag. Det er god dokumentasjon for at CIMT virker dersom behandlingen gis 3 måneder eller mer etter hjerneslaget. I tidlig fase er imidlertid resultatet sprikende. Den kliniske studien viste at pasientene som fikk CIMT kunne gjøre aktiviteter med den den slagrammede armen raskere enn kontrollgruppen like etter behandlingen, men at disse forskjellene var utlignet etter 6 måneder.

Resultatene fra prosjektet gir sammen med andre studier grunnlag for anbefalinger av CIMT som behandlingsmetode. Metoden krever spesialisert kompetanse. Kombinert med at behandlingens skal gis til en selektert gruppe pasienter bør antallet behandlingssteder begrenses til en pr. region. Behandlingen kan anbefales for pasienter i kronisk fase, og vurderes fra 3 måneder etter hjerneslaget.

Deltagere:

Audny Anke (Prosjektleder, UNN, uit), Gyrd Thrane (Doktorgradsstipendiat, uit), Anne Spendrup Erichsen (Prosjektdeltaker), Bent Indredavik (Prosjektdeltaker, HIST, STOLAV, NTNU), Ragna Ingeborg Gjone (Prosjektdeltaker, VESTFOLD), Roland Stock (Prosjektdeltaker, HIST, STOLAV, NTNU, uit), Torunn Askim (Prosjektdeltaker, HIST, NTNU)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Gyrd Thrane

Arm function and constraint-induced movement in early post-stroke rehabilitation

Disputert: September 2015

Hovedveileder: Audny Anke

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Stock R, Thrane G, Askim T, Karlsen G, Langørgen E, Erichsen A, Gjone R, Anke A

Norwegian constraint-induced therapy multisite trial: adherence to treatment protocol applied early after stroke.

J Rehabil Med 2015 Oct 5;47(9):816-23.

PMID: 26306733

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Thrane G, Askim T, Stock R, Indredavik B, Gjone R, Erichsen A, Anke A

Efficacy of Constraint-Induced Movement Therapy in Early Stroke Rehabilitation: A Randomized Controlled Multisite Trial. Neurorehabil Neural Repair 2015 Jul;29(6):517-25. Epub 2014 nov 14

PMID: 25398726

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

1 forskningspublikasjon i 2015

Borch IH, Thrane G, Thornquist E

Modified constraint-induced movement therapy early after stroke: Participants' experiences

European Journal of Physiotherapy, 2015

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 subcortical 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 viser at risikofaktorene for Alzheimers sykdom er de samme som for hjerte- og karsykdom og parallelt med fall i risikofaktornivå faller også forekomst av Demens i hver aldersgruppe noe som støtter en casual sammenheng.

Sammenhengen som er vist mellom arteriosklerose, Alzheimers sykdom og vaskulær demens, knyttes til risikofaktorer som interagerer sterkt med ApoE (en genetisk risikofaktor for kognitiv svikt).

Vi ønsker å påvise om risikofaktorer for hjerte-karsykdom også er risikofaktorer for Alzheimers sykdom i en vanlig befolkning. Tromsø Demensstudie gjør dette ved:

1. Å kunne gi et estimat på insidens av kognitiv svikt og Alzheimers sykdom i en generell befolkning stratifisert for ApoE.
2. Avklare om den økede risiko for utvikling av kognitiv svikt ved diabetes type II, hypertensjon, røyking og hyperkolesterolemi skjer uavhengig av subklinisk eller klinisk kardiovaskulær sykdom.
3. Avklare evt. forskjeller i forekomst av vaskulære forandringer påvist ved MR av hjernen hos personer med og uten kognitiv svikt.

Tromsøundersøkelsen har siden 1974 (Tromsø 1) samlet opp informasjon om risikofaktorer for hjerte- og karsykdom hos befolkningen i Tromsø kommune. Bl.a. BMI, røyke- og alkoholanamnese, informasjon om fysisk aktivitet, BT, blodsukkernivåer og kolesterolnivåer.

I de siste Tromsøundersøkelsene er det utført ekkokardiografi og ultralydundersøkelse av halskar hos mange deltakere, og i Tromsø 5 (2001) ble det innført 3 neuropsykologiske tester. Disse neuropsykologiske testene ble gjentatt i Tromsø 6 (2007) sammen med en ny – MMS.

Tromsø Demensstudie – en av mange delstudier tilknyttet Tromsø 6 - er en nøstet kasus-kontroll studie, og drar nytte av de oppsamlede dataene som allerede foreligger hos våre case og kontroller. Screeningen til Tromsø 6 startet høsten 2007, og ble avsluttet i desember 2008. Til fase 1 av Tromsø 6 møtte 12 984 innbyggere fra Tromsø kommune. I fase 2 ble 7307 av disse (alle >60 år) kognitivt testet (MMS, koding-test, tappetest og 12-ords test) av 2 teknikere. Teknikerne i Tromsø 6 ble lønnet med en bevilgning fra NFR.

De som skåret <2,5 persentilen på de kognitive testene - eller skåret <24 på MMS - og som svarte at de hadde hukommelsesproblemer, ble forespurgt 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 hippocampus 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 og to til er under utarbeiding.

Deltagere:

Sigbjørn Olav Rogne (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Jorde R, Mathiesen EB, Rogne S, Wilsgaard T, Kjærgaard M, Grimnes G, Schirmer H

Vitamin D and cognitive function: The Tromsø Study.

J Neurol Sci 2015 Aug 15;355(1-2):155-61. Epub 2015 jun 7

PMID: 26092373

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

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 anrikt 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 bipotente med hemangioblast-potensial på enkeltcellenivå. Cellene ga rekonstitusjon 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 refereeene på vår innsendt 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 egnete musemodeller vil være svært viktig i dette arbeidet. Resultatene er presentert på en rekke konferanser, og et manuskript er ”under revision”.

Deltagere:

Peter McCourt (Prosjektleder, uit), Ana Oteiza (Postdoktorstipendiat, uit), Anders Vik (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Inger Marie Dahl (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Karen Kristine Sørensen (Prosjektdeltaker, uit)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Storan MJ, Heazlewood SY, Heazlewood CK, Haylock DN, Alexander WS, Neaves RJ, Oteiza A, Nilsson SK
Brief Report: Factors Released by Megakaryocytes Thrombin Cleave Osteopontin to Negatively Regulate Hematopoietic Stem Cells.
Stem Cells 2015 Jul;33(7):2351-7. Epub 2015 mai 15
PMID: 25865259

McCourt PA, Oteiza A, Cao B, Nilsson SK
Isolation of murine bone marrow scavenging sinusoidal endothelial cells.
Methods Mol Biol 2015;1235():59-71.
PMID: 25388386

Mylin AK, Goetze JP, Heickendorff L, Ahlberg L, Dahl IM, Abildgaard N, Gimsing P,
N-terminal pro-C-type natriuretic peptide in serum associated with bone destruction in patients with multiple myeloma.
Biomark Med 2015;9(7):679-89.
PMID: 26174842

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).

Arbeidet i dette prosjektet har ført til økt kunnskap om menneskers eksponering til miljøgifter. I arbeidene har det blitt lagt fokus på mennesker i Nord-Norge og studiegruppene har inkludert gravide kvinner, postmenopausale kvinner og menn. Prosjektet i sin helhet har gitt økt forståelse av tidsaspektene for eksponering til miljøgifter i områdene og hvordan størrelsesordenen på eksponering har endret seg med tid og alder. Tidsaspektet for blodkonsentrasjoner av miljøgifter har vært sentralt i alle arbeidene doktoranden har vært inkludert i.

Arbeidet har inkludert både de gamle og nyere miljøgifter for å gi et bredt bilde av funnene i forhold til de studerte tidsperiodene og blodprøvene og for å sammenligne funn for de miljøgiftene man har mest kunnskap om med de mer ukjente for å avdekke ny kunnskap. Dette vakte interesse for dette prosjektet også internasjonalt på konferanser og i publiseringsprosessene.

Med tanke på vitenskapelig produksjon har dette arbeidet har ført til en fullført doktorgrad og flere vitenskapelige publikasjoner i tillegg til de inkludert i denne. Arbeidene som ble inkludert i doktorgraden var publisert i tidsskrifter i med de høyest mulige impact factorer innenfor forskningsfeltet, men doktoranden har også vært inkludert i andre arbeider som også er blitt publisert i vel ansette tidsskrifter.

De gode dataene som ligger i kohortene (bl.a. spørreskjema) og tilgjengeligheten til prøver fra biobankene la grunnlaget for forskning med god kvalitet som første til publisering i vel ansette tidsskrifter. Studiene i Nøst et al. 2013 og 2014 inkluderte blodprøver fra så tidlig som 1979 og fremover i tid og dette er det eneste studiet i sitt slag. Studien i Nøst et al. 2015 ble mulig ved hjelp av kostholdsinformasjonen for gravide og postmenopausale kvinner.

Doktoranden har kunnet reise på nasjonale og internasjonale konferanser og fikk dermed mulighet til å lage nettverk. Hun var på en konferanse i året og presenterte muntlig presentasjon internasjonalt fire ganger.

Doktoranden har flere ganger lyktes å komme i både lokale, nasjonale og internasjonale populærvitenskapelige media med budskaper fra sin forskning og ble nominert til Framsenterets formidlingspris i 2014. Et eksempel fra forskning.no og :

Doktoranden har fortsatt innen forskningen og har nå stilling som postdoktor ved Universitetet i Tromsø, Institutt for Samfunnsmedisin.

Forståelse av hvordan mennesker er eksponert til miljøgifter er viktig for å kunne jobbe mot fremtidig eksponering og for å gi råd til sensitive og utsatte grupper. Dette prosjektet har i hovedsak ført til ny kunnskap om dette.

Dette prosjektet inkluderte en del der en eksponeringsmodell ble evaluert på bakgrunn av siden estimer av blodkonsentrasjoner av PCBer (Nøst et al. 2013 og 2015) og denne ble brukt i en case-control-studie på diabetes (Rylander et al. 2015) for å prøve å oppnå estimer av eksponeringen på andre tidspunkt enn den ene blodprøven som var tilgjengelig. Slikt arbeid med en beregning av eksponering ut fra utslippsestimater til miljøet, miljøskjebne og bioakkumulering i mennesker er aldri blitt gjort før og modellverktøyet har potensiale for lignende og videre arbeid i humane effektstudier av miljøgifter i fremtiden.

Deltagere:

Therese Haugdahl Nøst (Doktorgradsstipendiat, NILU, uit)

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Nøst TH, Breivik K, Wania F, Rylander C, Odland JØ, Sandanger TM
Estimating Time-Varying PCB Exposures Using Person-Specific Predictions to Supplement Measured Values: A Comparison of Observed and Predicted Values in Two Cohorts of Norwegian Women.

Environ Health Perspect 2015 Jul 17. Epub 2015 jul 17

PMID: 26186800

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Rylander C, Sandanger TM, Nøst TH, Breivik K, Lund E
Combining plasma measurements and mechanistic modeling to explore the effect of POPs on type 2 diabetes mellitus in Norwegian women.

Environ Res 2015 Oct;142():365-73. Epub 2015 jul 24

PMID: 26208316

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Berg V, Nøst TH, Hansen S, Elverland A, Veyhe AS, Jorde R, Odland JØ, Sandanger TM

Assessing the relationship between perfluoroalkyl substances, thyroid hormones and binding proteins in pregnant women; a longitudinal mixed effects approach.

Environ Int 2015 Apr;77():63-9. Epub 2015 jan 31

PMID: 25647630

- 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 infeksjoner –vert-mikrobe interaksjon og nye behandlingsstrategier

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. Kanskje kan vi bruke naturens virkestoffer?

Dette prosjektet har vært 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.

Basert på våre studier på human immunrespons mot hvite stafylokokker har vi funnet ut at komplementsystemet utgjør en viktig komponent. Nyfødte har et umodent komplementsystem. Vi viste at aktiveringen av komplementsystemet i blod fra nyfødte er signifikant lavere enn hos voksne og kan være med å forklare den svekkede evnen nyfødte har til å bekjempe infeksjoner med disse bakteriene. Dette arbeidet resulterte i to artikler publisert 2011 og 2013.

Vi har utviklet molekylærgenetiske verktøy for å studere populasjonsstrukturen til den hvite stafylokokken *S. haemolyticus*. Vi fant at tradisjonelle verktøy var utilstrekkelige for å beskrive populasjonsstrukturen til kliniske stammer av *S. haemolyticus*. Dette arbeidet ble publisert i 2012. Videre har vi sekvensert arvematerialet til 134 stammer av *S. haemolyticus*. Vi har 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 de kliniske stammene og de fra miljøet. Studien planlegges publisert i 2016. Dette materialet har også blitt brukt til å undersøke forekomst av antibiotikaresistens blant hvite stafylokokker i miljøet. Dette arbeidet er ferdigstilt og er innsendt for publisering.

I samarbeid med Lytix biopharma har vi testet ut aktiviteten av et syntetisk peptid i behandling av peritonitt i en dyremodell. Vi fant at peptidet ikke greide å fjerne infeksjonen. Dette arbeidet ble publisert i 2013. I denne modellen fant vi lite aktivering av komplementsystemet, men noe aktivering av cytokinproduksjon. Dette studerte vi videre i en fullblodsmodell, som bekreftet cytokinsekresjon som virker å være forskjøvet mot chemokiner. Dette indikerer en attraktiv immunmodulerende effekt av peptidet som muligens kan videreutvikles. Dette arbeidet er slutført og sendes inn for publisering iløpet av januar 2016.

Vi samarbeider med et senter i Tromsø (MabCent), samt forskere ved Fakultet for biovitenskap, fiskeri og økonomi

(UiT). I dette prosjektet har vi optimalisert den bakteriehemmende/drepende aktiviteten til en rekke syntetiserte forbindelser med utgangspunkt stoffer fra havet. Vi jobber videre med å finne ut av mekanismene. Patentsøknader gjør at publikasjoner på dette arbeidet blir først å komme om 1-2 år. PhD studenten som postdocen har veiledet i dette prosjektet skriver nå sammen sin avhandling og blir å disputere i 2016.

Fra et utvalg av bakterieprøver fra Fit Futures studien (Tromsø) har vi samlet både *S. aureus* (gul stafylokokk) og *S. epidermidis* (hvit stafylokokk). 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 i 2015.

Post docen fullførte sin stilling 1. mai 2015. I løpet av postdocen bidrog hun til veiledning av PhD og masterstudenter, deltok aktivt i forskermiljøet ved institutt for klinisk medisin og institutt for medisinsk biologi UiT. Arbeidet med deler av prosjektet fortsetter i Pediatrisk infeksjons gruppe. Vi håper at vår forskning kan bidra til å utvikle nye muligheter for å forebygge og behandle stafylokokk infeksjoner.

De prosjektene jeg har jobbet med og deltatt i er på grunnforskningsnivå, men har bidratt til økt forståelse for infeksjoner med hvite stafylokokker og hvordan den humane verten reagerer på disse. Våre publiserte forskningsresultater kan brukes til å drive jakten på nye mål for behandling ved slike infeksjoner.

Deltagere:

Trond Flægstad (Forskningsgruppeleder, UNN, uit), Elizabeth G Aarag Fredheim (Postdoktorstipendiat, uit), Johanna U Ericson Sollid (Prosjektdeltaker, UIO, uit), Jon Widding Fjalstad (Prosjektdeltaker, uit), Jorunn Pauline Cavanagh (Prosjektdeltaker, uit), Mona Johansen (Prosjektdeltaker, uit), Runa Wolden (Prosjektdeltaker, uit)

1 forskningspublikasjon i 2015

Fredheim, elizabeth, Flaegstad, Trond, Askarian, Fatemeh, Klingenberg, Claus
Colonisation and interaction between *S. epidermidis* and *S. aureus* in the nose and throat of healthy adolescents
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious diseases, Jan 2015

Continuous e-rehab

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).

Prosjektet kartlegger behandlingstilbudet til slagpasienter etter oppholdet i slagenheten og tester mulighet for logopedbehandling via videokonferanse

Stipendiaten i prosjektet har på grunn av den totale jobbsituasjonen bare hatt begrenset tid å jobbe med prosjektet. Prosjektet er derfor betydelig forsinket. Man har funnet ordninger for å sikre finansiering av videre framdrift i prosjektet.

Det er skrevet detaljert protokoll for de første to delprosjekter og nødvendige godkjenninger er innhentet. Gjennomgang av relevant litteratur er gjennomført og suppleres fortløpende. Det er samlet inn data fra 150 pasienter i delprosjekt 1 og analysen av data pågår. Det er innhentet data om funksjonsnivå ved utskrivelse og etter 3 måneder. Type og omfang av behandling etter utskrivning fra slagenheten er registret og sammenlignes med anbefalinger i epikrisen og anbefalinger fra nasjonal veileder for slagbehandling. Artikkel om emnet er planlagt ferdig til innlevering i oktober 2016. Parallelt jobbes det med en oversiktsartikkel over forskningsstatus i telemedisinsk slagbehandling med hovedvekt på afasibehandling. Artikkelen er planlagt ferdigstilt og klar for innlevering i januar 2017.

Gjennomføring av siste delprosjekt med kartlegging og behandling av afasi er planlagt i fasen mai-oktober 2017. Trinn 1 blir et laborforsøk hvor en sammenligner bruk av afasikarleggingsverktøy med pasient og behandler i samme rom med bruk av videokonferanse. Trinn to blir behandlingssenheter hvor pasienten er hjemme og får logopedbehandling ved hjelp av videokonferanse. Siste artikkel skal være publiseringsklar i oktober 2017. Det regnes med at alle resultater kan være publisert våren 2018.

Deltagere:

Paolo Zanaboni (Prosjektleder, UNN), Christoph Schäfer (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Audny Anke (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

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. Parallelt publiseres det fra den pasientsentrerte studien.

Artikler innsendt:

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.

Anke A, Manskow US, Friborg O, Arntzen C: The Family Experiences of in-hospital Care Questionnaire in severe Traumatic Brain Injury (FECQ-TBI): A validation study

Artikler under ferdigstilling:

Manskow US et al., Anke A: Family members experience with in-hospital health care after severe traumatic brain injury. A national multicenter study

Deltagere:

Unn Sollid Manskow (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Audny Anke (Postdoktorstipendiat, UNN, uit), Ellen-Cecilie Treu Røe (Prosjektdeltaker, UIO, OUS)

Røe C, Skandsen T, Manskow U, Ader T, Anke A
Mortality and One-Year Functional Outcome in Elderly and Very Old Patients with Severe Traumatic Brain Injuries: Observed and Predicted.
Behav Neurol 2015;2015():845491. Epub 2015 nov 24
PMID: 26688614

Norup A, Perrin PB, Cuberos-Urbano G, Anke A, Andelic N, Doyle ST, Cristina Quijano M, Caracuel A, Mar D, Guadalupe Espinosa Jove I, Carlos Arango-Lasprilla J
Family needs after brain injury: A cross cultural study.
NeuroRehabilitation 2015;36(2):203-14.
PMID: 26410614

Anke A, Andelic N, Skandsen T, Knoph R, Ader T, Manskow U, Sigurdardottir S, Røe C
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 2015 Jul-Aug;30(4):E38-49.
PMID: 25033035

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

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. 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.

Oppnådde resultater i 2015 (mars-nov 2015):

For å øke den statistiske styrken har vi oppdatert opplysninger fra Kreftregisteret og kjørt analysen på nytt (første delen av prosjektet, artikkelen om risikofaktorer og tilskrivbar risiko). Da fikk vi noen endringer i resultatene. Analysen er ferdig og manuskriptet er under arbeid nå.

I den andre delen av prosjektet har vi også fått noen endringer i resultater sammenlignet med 2014 etter at man gjort en ny preprosessering av genekspressions data. Oppnådde resultatene krever videre bekreftelse og ekstra analyse av noen proteiner og lipider i blodet. Vi har nå opparbeidet et samarbeid med både UNN og laben i Sverige og avventer ferdige resultater i våren 2016.

Stipendiaten er for tiden i svangerskapspermisjon. Fremdriften i prosjektet starter opp når hun er tilbake.

Deltagere:

Oxana A. Gavriljuk (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).

I denne studien har vi randomisert 511 personer med prediabetes til vitamin d 20000 IU (256 personer) per uke vs placebo (255 personer). Det ble gjort glukosebelastning årlig. 103 personer i vitamin d gruppen og 112 i placebogruppen utviklet type 2 diabetes i løpet av intervensjonsperioden, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Konklusjonen blir derfor at vitamin d ikke forebygger utvikling av type 2 diabetes.

ingen umiddelbare

Deltagere:

Stina Sollid (Doktorgradsstipendiat)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Sollid ST, Hutchinson MY, Fuskevåg OM, Joakimsen RM, Jorde R

Large Individual Differences in Serum 25-Hydroxyvitamin D Response to Vitamin D Supplementation: Effects of Genetic Factors, Body Mass Index, and Baseline Concentration. Results from a Randomized Controlled Trial.

Horm Metab Res 2015 Feb 19. Epub 2015 feb 19

PMID: 25702786

Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg OM, Jorde R

Vitamin D3 increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D3.

Eur J Endocrinol 2015 Mar;172(3):235-41.

PMID: 25661743

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).

Man har lenge visst at Matrix metalloproteinaser har betydning for kreftcellers evne til infiltrerende vekst og metastasering. Det har imidlertid vist seg at disse enzymene har en langt mer kompleks rolle i kreftutvikling enn tidligere antatt.

Matrix metalloproteinaser (MMPer) er en gruppe enzymer kjent for sin funksjon i den ekstracellulære matriks hvor de har evne til å bryte ned nesten alle typer bindevevsmolekyler. Man trodde lenge at MMPer frigjort fra kreftceller førte til at kreftcellene kunne bryte ned det omkringliggende vevet og metastasere til andre organer. Internasjonalt ble det utført en rekke kliniske studier hvor man benyttet stoffer som hemmet MMPene. Disse studiene var i hovedsak mislykkede og nyere studier har vist at MMPene har en langt mer kompleks rolle i kroppen enn tidligere antatt. Vi og andre har nylig vist at ett av disse enzymene, matrix metalloprotease 2 (MMP-2), også har aktivitet inne i celler. MMP-2 er, i motsetning til de fleste andre MMPer, konstitutivt uttrykt i en rekke type celler. Lite er kjent angående enzymets intracellulære aktiviteter. Prosjektet går ut på å frembringe ny kunnskap om intracellulær lokalisering og aktivitet av MMP-2. Økt kunnskap om de ulike MMPenes lokalisering og funksjoner er viktig for å kunne utvikle spesifikke og forutsigbare MMP-hemmere. For å forstå betydningen av MMP-2 i kreftceller er det viktig først å forstå rollen av MMP-2 i normale celler. Prosjektet har så langt resultert i 2 publiserte artikler. Artikkelen 1 omhandler intracellulær forekomst av MMP-2 i et utvalg normale vev, samt intracellulær lokalisering av enzymet på cellenivå. I artikkelen 2 har vi sett nærmere på intracellulær MMP-2 i skjelettmuskel og om uttrykk og aktivitet påvirkes av fysisk aktivitet.

Doktorgradsstipendiat Ann Iren Solli kom tilbake fra svangerskapspermisjon/ferie i januar 2015. På bakgrunn av våre funn i artikkelen 2, har vi fremmet en hypotese om at MMP-2 har en rolle i glukosemetabolismen, noe som også vil kunne ha stor betydning for kreftcellers evne til å vokse. Stipendiaten har jobbet videre med å undersøke en potensiell rolle for intracellulær MMP-2 i glukosemetabolisme. Hun har også undersøkt forekomst av en nylig rapportert intracellulær MMP-2 variant og hvorvidt uttrykk av denne er endret ved sykdom. Dette arbeidet har gitt grunnlag for manus nummer 3 som nå er i slutfasen og planlegges publisert i løpet av våren 2016. Doktorgradsavhandlingen planlegges levert 21. februar, innenfor normert tid korrigert for svangerskapspermisjon, og disputas er satt til 3. mai 2016.

Deltagere:

Lars Uhlin-Hansen (Prosjektleder, UNN, uit), Gunbjørg Svineng (Forskningsgruppeleder, uit), Ann Iren Solli (Doktorgradsstipendiat, uit), Elin Synnøve Hadler-Olsen (Prosjektdeltaker, uit), Jan-Olof Winberg (Prosjektdeltaker, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Hadler-Olsen E, Solli AI, Hafstad A, Winberg JO, Uhlin-Hansen L

Intracellular MMP-2 activity in skeletal muscle is associated with type II fibers.

J Cell Physiol 2015 Jan;230(1):160-9.

PMID: 24905939

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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% tross 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 dybdesekvensert 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 dybdesekvenseringsdata 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 celledøds og økt celledød ved apoptose.

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, UNN, uit), Trond Flægstad (Forskningsgruppeleder, UNN, uit), Peter Andree Utnes (Doktorgradsstipendiat, uit), Sarah A Roth (Doktorgradsstipendiat, uit), Swapnil Parashram Bhavsar (Doktorgradsstipendiat, uit), Øyvind Hald (Doktorgradsstipendiat, uit), Cecilie Løkke (Prosjektdeltaker, uit), Lotte Olsen (Prosjektdeltaker, uit)

4 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Roth SA, Knutsen E, Fiskaa T, Utnes P, Bhavsar S, Hald ØH, Løkke C, Mestdagh P, Johansen SD, Flægstad T, Einvik C
Next generation sequencing of microRNAs from isogenic neuroblastoma cell lines isolated before and after treatment.
Cancer Lett 2015 Dec 17. Epub 2015 des 17
PMID: 26708804

Haug BH, Hald ØH, Utnes P, Roth SA, Løkke C, Flægstad T, Einvik C
Exosome-like Extracellular Vesicles from MYCN-amplified Neuroblastoma Cells Contain Oncogenic miRNAs.
Anticancer Res 2015 May;35(5):2521-30.
PMID: 25964525

Wickström M, Dyberg C, Milosevic J, Einvik C, Calero R, Sveinbjörnsson B, Sandén E, Darabi A, Siesjö P, Kool M, Kogner P, Baryawno N, Johnsen JI
Wnt/β-catenin pathway regulates MGMT gene expression in cancer and inhibition of Wnt signalling prevents chemoresistance.
Nat Commun 2015;6():8904. Epub 2015 nov 25
PMID: 26603103

Nordlund J, Bäcklin CL, Zachariadis V, Cavelier L, Dahlberg J, Öfverholm I, Barbany G, Nordgren A, Övernäs E, Abrahamsson J, Flægstad T, Heyman MM, Jónsson ÓG, Kanerva J, Larsson R, Palle J, Schmiegelow K, Gustafsson MG, Lönnnerholm G, Forestier E, Syvänen AC
DNA methylation-based subtype prediction for pediatric acute lymphoblastic leukemia.
Clin Epigenetics 2015;7(1):11. Epub 2015 feb 17
PMID: 25729447

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 tromboembolisme (VTE) er et samlebegrep for blodpropp i kroppens dype venesystem og blodpropp i lungene. VTE rammer ofte kreftpasienter og representerer en ledende dødsårsak i denne pasient gruppen. Hensikten med prosjektet har vært å kartlegge utbredelse og risikofaktorer for venøs blodpropp hos kreftpasienter. En VTE hendelse kan også være det første symptomet på en bakenforliggende kreft som ennå ikke er påvist, og denne sammenheng har vi også ønsket å kartlegge nærmere.

Vi har publisert to artikler basert på den fjerde Tromsøundersøkelsen, som er en prospektiv kohortstudie med lang oppfølgingstid (1994/1995 - 2009) og godt validerte VTE hendelser. Mer enn 27000 deltagere var inkludert i denne studien, og insidensraten av VTE var 13.5 per 1000 person-år blant kreftpasienter og 1.2 per 1000 person-år blant de uten kreft. Hos kreftpasientene var både nivået av hvite blodceller og blodplater over 80-persentilen, målt før kreftutvikling, forbundet med dobling i VTE risiko sammenlignet med 40-persentilen. Kombinasjonen av høye nivåer av begge parameterne ga en synergistisk effekt på VTE risikoen. Funnene kan indikere at nivået av hvite blodceller og blodplater kan ha en årsakssammenheng med kreft-relatert VTE. Hos kreftfrie deltagere derimot, ble det ikke påvist en sammenheng mellom disse parameterne og VTE.

I løpet av 2014 etablerte vi «the Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort», som er en stor sammenslåingsstudie mellom den fjerde Tromsøundersøkelsen, helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT 2) og en dansk prospektiv studie (Diet, Cancer and Health). STAC kohorten inkluderer nesten 145000 deltagere som er fulgt fra 1993 til 2012. En artikkel som presenterer STAC kohorten ble publisert i 2015. Totalt fikk 19757 personer kreft i oppfølgingstiden og 2444 fikk VTE. Kreft var den viktigste utløsende årsaken til VTE og utgjorde ca. 20% av alle VTE tilfellene. Insidensraten av kreft var i overensstemmelse med tall fra det norske kreftregisteret.

En artikkel basert på STAC kohorten er klar for innsending og forventes publisert i løpet av 2016. I denne artikkelen presenteres risikoen for en påfølgende kreft diagnose hos de med VTE sammenlignet med de uten VTE, og det kartlegges også om forskjellige VTE kjennetegn har innvirkning på kreftisiko. Pasienter med VTE hadde en firedoblet risiko for en kreft diagnose sammenlignet med VTE-frie det første året etter VTE, og en 1.3 ganger høyere risiko de påfølgende år. Den anatomiske lokalisasjonen av blodproppen påvirket i liten grad krefttrisikoen, og det var også små forskjeller i kreftisiko mellom pasienter med spontan VTE (uten utløsende årsak) og provosert VTE (med utløsende årsak).

Cand.Med. Hilde Jensvoll disputerte 2. oktober 2015 på bakgrunn av disse arbeidene. Funn fra samtlige artikler er presentert på store internasjonale kongresser (bla.

ISTH2013 og ISTH2015) i form av muntlige presentasjoner eller postere.

Vi har vist at kreft er en sentral risikofaktor for VTE. Tidligere studier har vist at VTE også er en ledende dødsårsak blant kreftpasienter. Dette understreker viktigheten av å kartlegge risikofaktorer for kreft-relatert VTE for å muliggjøre forebyggende behandling hos pasienter med høy risiko. Vår studie er den første som viser at høye nivåer av hvite blodceller eller blodplater målt før kreftutvikling er assosiert med framtidig kreft-relatert VTE. Disse funnene støtter opp om tidligere studier som har vist at nivået av hvite blodceller og blodplater kan brukes til å identifisere kreftpasienter som bør få forebyggende behandling mot VTE.

STAC kohorten er en stor nyetablert studie som vil bli brukt til å kartlegge genetiske og miljømessige pasient- og kreft-relaterte risikofaktorer for VTE. Funnene fra studien vil bidra til å øke vår forståelse av VTE hos kreftpasienter og identifisere høyrisikopasienter som bør få forebyggende behandling. Flere artikler basert på kohorten er under utarbeidelse.

Vi har bekreftet at det foreligger en økt risiko for å få en kreftdiagnose etter VTE, og at risikoen er uavhengig av ulike VTE kjennetegn som for eksempel anatomisk lokalisasjon. Risikoen er størst kort tid etter VTE hendelsen. I hvilken grad pasienter med VTE skal få utført systematisk kreftutredning kan ikke besvares av vår studie, men resultatene indikerer at fremtidige studier som kartlegger nytten av kreftutredning etter VTE ikke bør begrenses av VTE kjennetegn.

Deltagere:

John-Bjarne Hansen (Prosjektleder, UNN, uit), Hilde Jensvoll (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, uit)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Hilde Jensvoll
Cancer and venous thromboembolism
Disputert: Oktober 2015
Hovedveileder: John-Bjarne Hansen

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Jensvoll H, Severinsen MT, Hammerstrøm J, Brækkan SK, Kristensen SR, Cannegieter SC, Blix K, Tjønneland A, Rosendaal FR, Dziewiecka O, Overvad K, Næss IA, Hansen JB Existing data sources in clinical epidemiology: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort. Clin Epidemiol 2015;7(0):401-10. Epub 2015 sep 16 PMID: 26396546
- 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).

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 hvit substans 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 bredspektrert 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 var å kartlegge virkningene av 2 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 polyomavirus sykdom og virkningen av potensielle antivirale forbindelser undersøkes.

Cidofovir-varianten brincidofovir ble undersøkt i modellsystemet for blæreinfeksjonen med BK polyomavirus (posterpresentasjoner ved 25th Annual Meeting of the Society for Virology, Bochum, Germany 2015 og ECCMID 2015, samt en artikkel i *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*: Tylden et al., 2015). 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 ble brukt i undersøkelser av cidofovir-varianter. En av disse modellene benytter neurale stamceller. Denne modellen er lovende da cellene kan differensieres til ulike typer av modne hjerneceller og etterligner da de naturlige vertscellene ved PML (posterpresentasjon 2nd international conference on PML 2015, 11th Summer symposium in Virology 2015)).

Våre resultater viser at cidofovir-variantene hemmer BKV og JCV replikasjon ved lave konsentrasjoner. Imidlertid har våre detaljerte studier av celleviabiliteten avslørt at hemning av virusreplikasjonen er nært forbundet med hemning av vertscellens vekst. Dette tyder på at de

lipidkonjugerte cidofovir variantene ikke skiller seg nevneverdig fra tidligere aduvante midler brukt ved behandling av polyomavirus sykdom. Det er fortsatt mulig at cidofovir-variantene vil være virksomme mot polyomavirus sykdom, men balansen mellom den antivirale virkningen og toksisitet vil være avhengig av dose, doseringsintervall, administrasjonsrute og sykdomsstadiet ved oppstart. Studier i dyremodeller og/eller kliniske studier må gjennomføres før optimale behandlingsopplegg kan skisseres. Våre resultater er med på å danne grunnlaget for kliniske studier med disse midlene.

Arbeidet har ført til styrking av et internasjonalt samarbeid og økning av lokal kompetanse omkring diagnostikk og behandling av polyomavirus sykdom.

Deltagere:

Christine Hanssen Rinaldo (Prosjektleder, UNN, uit), Garth Daryl Tylden (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Garth Daryl Tylden

Investigation of the antiviral effects of lipid conjugated derivatives of cidofovir on BK and JC polyomavirus replication
Disputert: Desember 2015

Hovedveileder: Christine Hanssen Rinaldo

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Tylden GD, Hirsch HH, Rinaldo CH

Brincidofovir (CMX001) inhibits BK polyomavirus replication in primary human urothelial cells.

Antimicrob Agents Chemother 2015;59(6):3306-16. Epub 2015 mar 23

PMID: 25801568

- Inngår 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).

Eksperimentene har resultert i en ny PhD thesis som skal forsvares av PhD student Rune G. Kristiansen i Tromsø 29. januar 2016.

Avhandlingen består av tre delarbeider og er alle publisert i vitenskapelige tidsskrift. Tittel på avhandlingen er: "A novel ammonia lowering strategy for the treatment of intracranial hypertension in acute liver failure- Experimental studies in pigs.

Resultatene fra eksperimentene er summert i avhandlingen på denne måten:

SUMMARY OF RESULTS

Study I

In this study our focus was to investigate ultrastructural changes in the brain of pigs with ALF induced

by hepatic devascularization. We found macroscopic differences between the sham and ALF group as

the ALF group had signs of increased brain water and swelling, flattening of the gyri and narrowing of

the sulci. Furthermore, electron microscopic evaluation of the three regions frontal cortex,

cerebellum and brain stem revealed a significantly increased degree of pathological findings with

regard to edema, neuronal and astrocytic damage and oligodendrocytes/myelin changes in the ALF

group compared with the sham group. Few inflammatory cells were found, except for focal areas

with polymorphic nuclear granulocytes around necrotic cells in the ALF group. Signs of disrupted

blood-brain barrier were seen in the ALF-group.

Study II

In this study we intended to explore the effect of Ornithine Phenylacetate (OP) on arterial and brain

extracellular ammonia and its potential effect on ICP in this model of ALF. We found a significant

increase in arterial and brain extracellular ammonia in the placebo-treated ALF group that was

significantly attenuated in the OP-treated ALF group. This effect was seen in both arterial blood and

brain extracellular fluid. We also observed a significant attenuation in ICP in the OP-treated group.

The decrease in ICP correlated to the decrease of ammonia in both arterial blood and brain

extracellular fluid. We found a significant increase in phenylacetylglutamine excreted in urine in the

OP-treated group compared to placebo-treated ALF pigs, although the increase in

phenylacetylglutamine in urine did not correlate stoichiometrically to the decrease in arterial

ammonia.

Study III

In this study we conducted a secondary analysis to explore the lack of stoichiometric correlation

between the decrease in arterial ammonia and the increase in phenylacetylglutamine excreted in

urine. We found an increase in arterial glycine in the ALF placebo-treated group that was significantly

attenuated in the OP-treated group. Arterial glycine significantly correlated to arterial ammonia and

ICP levels published in paper II. Furthermore, the tissue concentration of glycine in brain frontal lobe

was significantly decreased in the OP treated group compared to the ALF group. Together, these

findings indicate a possible role for glycine in the ammonia metabolism in this model of ALF. We also

found a nearly significant increase in the glycine release across the kidneys, which was significantly

attenuated in the OP treated group, indicating an important role for the kidney in ammonia

A novel ammonia lowering strategy for the treatment of intracranial hypertension in acute liver failure

33 metabolism. Finally, we found a highly significant increase in phenylacetylglutamine in urine in the OP

treated animals. This suggests that conjugation of phenylacetate to glycine is an important metabolic

pathway in this model of ALF. This finding provides a mechanistic explanation for the net removal of

ammonia in OP treated pigs.

Konsekvensene av funnene er summert i avhandlingens konklusjon:

CONCLUSIONS

ALF may cause severe, irreversible brain damage. Ultrastructural examination of different brain

regions in pigs with ALF support the concept that vasogenic brain edema plays an important role in

the development of intracranial hypertension in ALF.

A strong correlation between increased arterial ammonia and ICH exists, and definite treatment for

hyperammonemia is still an unmet clinical need. The administration of OP to pigs with ALF

successfully reduces arterial and extracellular brain ammonia levels and prevents any increase in ICP.

The ammonia removal is mediated through increased removal of glycine in this model. We provide

experimental evidence for a novel ammonia-removing pathway via glycine that is active in the

kidneys in pigs with ALF. OP treatment might be a significant step forward in the treatment of patients suffering from ALF.

Deltagere:

Lars Marius Ytrebø (Prosjektleder, uit, UNN), Kristiansen Rune Gangsøy (Doktorgradsstipendiat, uit)

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).

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. Dette post.doc prosjektet har vært del av et større og mer langsiktig prosjekt hvor hovedmålet er å finne hvilken rolle ulike proteolytiske enzymer har i munnhulekreft, kunnskap som vil kunne benyttes til å utvikle nye legemidler mot munnhulekreft. Prosjektet har vært fokusert rundt analyser av hvordan omkringliggende bindevevsmolekyler degraderes av proteaser utenfor og inni kreftcellene. Det er fra litteraturen kjent at flere proteaser kan bidra til denne degraderingen og prosjektet har derfor hatt som mål å identifisere hvilke proteaser som er involvert i munnhulekreftceller. I tillegg har vi funnet at bindevevsmolekylene blir tatt opp av kreftcellene og delvis brutt ned intracellulært. Vi har langt på vei konkludert med hvilke proteasegrupper som er involvert og funnet at disse bidrar både til en initial degradering på utsiden av cellen og etter at bindevevsmolekylene er tatt opp. Mekanismene og betydningen av dette opptaket av bindevevsmolekylene er studert, men det har ikke vært mulig å klart identifisere nøyaktig hvilke reseptorer som er involvert. Vi har likevel kartlagt hvilken subtype av opptak som er involvert, men ytterligere studier er nødvendig for å få en fullstendig kartlegging av opptaksmekanismene og betydningen dette har for kreftcellenes invasive egenskaper. Resultatene som foreligger vil bli publisert i et internasjonalt fagfelleurdert tidsskrift.

Dette post.doc. prosjektet har vært et basalforskningsprosjekt der målet har vært å identifisere nye, potensielle angrepsmål for legemidler mot kreft. 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. En rekke internasjonale studier har som mål å utvikle hemmere av MMPer til behandling av kreft og det er derfor av største betydning at de basale mekanismene for funksjonen til MMPene kartlegges i detalj slik at hemmerene kan designes på best mulig måte. Så langt har prosjektet ikke hatt direkte konsekvenser for helsetjenesten, bortsett fra at det har stimulert til aktiv samhandling og kunnskapsspredning mellom basalfagsforskere og klinikere som jobber med tilgrensende problemstillinger.

Deltagere:

Lars Uhlin-Hansen (Prosjektleder, UNN, uit), Liv Tone Eliassen (Postdoktorstipendiat, uit), Elin Synnøve Hadler-Olsen (Prosjektdeltaker, uit), Gunbjørg Svineng (Prosjektdeltaker, uit), Jan-Olof Winberg (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).

En randomisert kontrollert studie med sammenligning av behandlingseffekt av sakral nervemodulering og anale romopplyllende injeksjoner hos kvinner med avføringslekkasje etter obstetrisk anal sfinkterruptur

Forskningsprosjektet er del av ett dobbelkompetanseløp som skal lede til PHD og spesialistutdanning i gastroenterologisk kirurgi fra 2012 til og med 2017. Forskningsprosjektet utgjøres av KISS studien; Kirurgi for Inkontinens etter Sfinkter Skader. Utdanningsdelen er nesten fullført, avhengig av vurdering poeng fra Statinet.

Studien som er gjennomført er en randomisert kontrollert klinisk studie med sammenligning av sakralnervemodulering med anale romopplyllende injeksjoner (anal bulking, Permacol) i behandling av avføringslekkasje hos kvinner som tidligere har gjennomgått obstetrisk anal sfinkter-ruptur. Alle 63 kvinnene gikk først gjennom en test fase, perkutan nerve evaluering (PNE). Resultatene med fokus på prediktiv verdi og assosiasjoner er under bearbeiding og planlegges publisert i løpet av våren 2016. Resultatene ble presentert på ASCRS, Boston, Mai 2015.

De pasientene med suksessfull PNE, ble randomisert til enten Sakralnerve modulering eller anale injeksjoner med Permacol. 58 pasienter ble inkludert fra 2012-2014, og alle pasientene ble fulgt opp 6 mnd etter kirurgi, siste i slutten av 2014. Det kliniske arbeidet inklusiv oppfølging er gjennomført. I 2015 er data fra begge studiene gjennomarbeidet, resultatene er presentert på 4 internasjonale kongresser, ASCRS Boston, ESCP Dublin, ICS Montreal, APFM Tromsø og arbeidet med artikler er begynt. Artikkelen to planlegges også publisert i 2016. Deretter vil siste artikkel og avhandling bearbeides parallellt med utdanning i gastrokirurgi.

Totalt sett følges plan, progresjon er som forventet.

Deltagere:

Stig Norderval (Prosjektleder, UNN, uit), Mona Birgitte Rydningen (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Rolv-Ole Lindsetmo (Prosjektdeltaker, uit, UNN)

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).

Med data fra folkehelseundersøkelsen Fit Futures har vi sammenlignet norske ungdommers beintetthet med internasjonale referanseverdier og undersøkt sammenhengen mellom livsstilsfaktorer og beintetthet. Til tross for at Norges eldre er på verdenstoppen når det gjelder beinskjørhet (osteoporose) og beinbrudd, har dagens ungdommer like høy eller høyere beintetthet som jevngamle ungdommer i vestlige land forøvrig. Fritidsaktiviteter som innebærer intensiv fysisk aktivitet er viktig for å bygge beinmasse inn i skjelettet. Fra tidligere er det kjent at også vekt er viktig for å oppnå god beinstyrke. Fysisk aktivitet og ernæring gjenspeiles i kroppssammensetning, og vi fant at vekt i form av muskulatur bidrar i større grad enn fettvev. Vi fant også en tydelig kjønnsforskjell - gutters skjelett er mer påvirkelig av livsstil enn jenters. Guttene er i større grad avhengige av god muskulatur for å utvikle sterke knokler, mens jentene er noe mer beskyttet i form av sin høyere, naturlige fettandel.

Denne studien er basert på beinmassetmålinger, intervju og selvrapporterte data samlet inn i tverrsnittundersøkelsen Fit Futures, som er en utvidelse av Tromsø undersøkelsen. Vi inviterte alle 1. års elever i de videregående skoler i Tromsø og Balsfjord kommune skoleåret 2010/2011, og 93% av elevene deltok.

Tidligere forskning har fokusert på hvordan redusere beintapet i alderdommen. Men knoklenes beskaffenhet når skjelettmodningen avsluttes ved inngangen til 20-årene, er viktig for et godt utgangspunkt når det biologiske beintapet begynner. Kunnskap fra denne studien kan derfor bidra til folkehelseopplysning og til forebyggende strategier ved å fokusere på fysisk aktivitet som en viktig faktor for å redusere framtidig bruddrisiko.

Deltagere:

Nina Emaus (Prosjektleder, uit), Anne Winther (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Anne Winther
Adolescents' lifestyle and bone health. The Tromsø Study, Fit Futures
Disputert: Desember 2015
Hovedveileder: Nina Emaus

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Christoffersen T, Winther A, Nilsen OA, Ahmed LA, Furberg AS, Grimnes G, Dennison E, Emaus N
Does the frequency and intensity of physical activity in adolescence have an impact on bone? The Tromsø Study, Fit Futures.
BMC Sports Sci Med Rehabil 2015;7():26. Epub 2015 nov 10
PMID: 26561526
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Winther A, Ahmed LA, Furberg AS, Grimnes G, Jorde R, Nilsen OA, Dennison E, Emaus N
Leisure time computer use and adolescent bone health--findings from the Tromsø Study, Fit Futures: a cross-sectional study.
BMJ Open 2015;5(6):e006665. Epub 2015 apr 22
PMID: 26063563
- 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).

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. 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. 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, the data obtained on PAX6 prognostic effect in soft tissue sarcomas will need to be published alone, with planned submission in March 2016.

Lung cancer is the major reason of death from cancer in Norway. Long-term survival is low, and even modern high-cost treatments have only limited efficiency. We have obtained promising data on the prognostic significance of PAX6 for non-small cell lung cancer, yet statistical significance of those is limited only to node-positive subgroup of patients. An addition, there have been found PAX6-specific biological effects in lung cancer cells, such as modulation of cell adhesion and cell migration, which are in line with observed prognostic effect. The manuscript

on that has been prepared and submitted to PLoS ONE in January 2016.

In addition, financing from Helse Nord has been used to obtain essential data for completion of the manuscript on the regulatory role of PAX6 towards famous tumor suppressor BRCA2 in prostate cancer cells. The manuscript is going to be submitted in February 2016.

We have also attempted to study effect of PAX6 in breast and colon cancer, but our TMA collection didn't show any significant expression of PAX6 in those tumors.

The data obtained in frames of this project indicates that PAX6 has prognostic significance for patients with soft tissue sarcomas and non-small cell lung cancer. In addition, we have shed more light on biological role of PAX6 in cancer. This together may lead to better understanding of cancer ethiology and pathogenesis, as well as to development of targeted therapies.

Deltagere:

Yury Kiselev (Postdoktorstipendiat, uit, HIOA)

2 forskningspublikasjoner i 2015

Kiselev Y, Snapkov I, Johannessen C, Hogseth R, Richardsen E, Busund LT, Mikkola I
Discovery and verification of BRCA2 as a new target gene for PAX6.
to be submitted February 2016

Kiselev Y, Andersen S, Johannessen C, Al-Saad S, Sletvold H, Donnem T, Bremnes RM, Busund LT
PAX6 improves survival in node-positive non-small cell lung cancer patients.
Submitted to PLoS ONE, January 2016

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 Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Kritisk syke pasienter innlagt på sykehus har ofte behov for tilførsel av mange intravenøse legemidler samtidig, samt parenteral ernæring. Legemidler og ernæring bør gis i separate intravenøse innganger eller lumen for å unngå inkompatibilitet, men ofte er det for få muligheter tilgjengelig. Dette er spesielt et problem ved behandling av barn.

Administrasjon gjennom et y-sett kan være praktisk, men det krever at legemidlet og TPN- blandingen er fysikalsk forlikelig under kontakttiden. Uforlikelighet kan føre til dannelse av utfelling eller destabilisering av lipidemulsjonen. Infusjon av uforlikelige blandinger kan potensielt skade pasienten. I dette prosjektet undersøkes kompatibilitet mellom intravenøse legemidler og total parenteral ernæring (TPN) til barn.

Ettersom det ikke finnes en akseptert standard for hvordan kompatibilitet skal testes eller vurderes, har det vært et viktig fokus i dette prosjektet å etablere noen retningslinjer. Vi har undersøkt forskjellige metoders egnethet til bruk i kompatibilitetstesting ved å analysere prøver som representerte ulike typer og grader av uforlikelighet. Det første paperet er en studie av validiteten og reliabiliteten til visuell inspeksjon (Tyndall metoden), som er en hyppig brukt metode for kompatibilitetstesting. Metoden ble funnet å være utilstrekkelig som eneste metode for evaluering av kompatibilitet.

I neste paper ble et testprogram sammensatt av et panel av utvalgte metoder etablert, og grenseverdier for når man kan akseptere evt må forkaste kombinasjoner pga uforlikelighet ble foreslått. Ulike strategier for prøveopparbeidelse ble også undersøkt. For å muliggjøre deteksjon av eventuelle utfelling, ble det funnet mest hensiktsmessig å bruke TPN-blandinger hvor lipidemulsjonen var erstattet med vann. For å undersøke emulsjonens stabilitet ble den totale blandingen (dvs. inkludert fett) brukt.

Videre ble kompatibilitet mellom fem standardiserte TPN-blandinger (Kabiven®, Olimel® N5E, Numeta® G16E, SmofKabiven® samt en blanding beregnet for premature) brukt til barn i ulike aldersgrupper fra premature til ungdom og 11 legemidler (aciklovir, ampicillin, ceftazidim, clindamycin, dexametason, flukonazol, fosfentoin, furosemid, metronidazol, ondansetron og paracetamol) i konsentrasjoner og doser som er relevante for barn ble testet.

Dette prosjektet er et samarbeid mellom Sykehusapotek Nord HF, Barnekliviken Haukeland Universitetsjukehus og Institutt for farmasi (Drug Transport and Delivery forsknings-gruppe), Universitetet i Tromsø. Prosjektet er finansiert av HelseNord og dessuten støttet av "Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn".

Deltagere:

Ingunn Tho (Prosjektleder, UIO, uit), Vigdis Staven (Doktorgradsstipendiat, APOTEKNORD, uit, UIO), Ann Mari Holsæter (Prosjektdeltaker, uit), Ingrid Grønlie (Prosjektdeltaker, SAV), Siri Wang (Prosjektdeltaker, UIO)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

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: validity and reliability.

PDA J Pharm Sci Technol 2015 Mar-Apr;69(2):270-83.
PMID: 25868993

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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 endringer i kardiovaskulære risikofaktorer for utvikling av 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.

En artikkel om tidstrender i insidens i perioden 1995-2010 er publisert i tidsskriftet Stroke. Vi fant at i befolkningen som helhet sank forekomsten av førstegangs hjerneinfarkt med 24% i perioden. 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. Korttidsdødelighet, definert som død innen 30 dager fra hjerneinfarkt oppstod, ble redusert i observasjonsperioden.

Parallelt med endringer i hjerneinfarktforekomsten har man også sett endringer i kardiovaskulære risikofaktorer. I en annen del av studien kartlegges hvilken betydning endringer i ulike risikofaktornivåer har for insidensutviklingen.

Deltagere:

Ellisiv B Mathiesen (Prosjektleder, uit, UNN), Anne Merete Vangen-Lønne (Doktorgradsstipendiat, uit), Stein Harald Johnsen (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Tom Wilsgaard (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Carlsson M, Mathiesen EB

Time trends in incidence and case fatality of ischemic stroke: the tromsø study 1977-2010.

Stroke 2015 May;46(5):1173-9. Epub 2015 apr 7

PMID: 25851772

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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).

Kardiogent sjokk er en livstruende tilstand der mye av behandlingen er uavklart. Vi har i eksperimentelle studier vist at stoffer som stimulerer det naturlige adrenerge system (noradrenalin og dobutamin) er gunstig, i motsetning til et rent blodtrykksøkende medikament (vasopressin). Vi har også vist ugunstige effekter av et nytt legemiddel (omecamtiv mecarbil) som er under klinisk utprøving. Omeamtiv fører til et økt energiforbruk fordi den aktiverer hjertemuskelens hvilefase, hjertets diastole.

Ett stort hjerteinfarkt kan potensielt lamme hjertets pumpefunksjon i så stor grad at kroppens organer får lavere oksygentilførsel og skades. Dette kalles kardiogent sjokk, og skjer ved inntil 10% av alle hjerteinfarkt. Befolkningsstudier indikerer at dødeligheten hos pasienter i kardiogent sjokk er over 50% ved første sykehusinnleggelse. Ved bruk av en klinisk relevant modell av kardiogent sjokk viser denne avhandlingen at reduksjon i blodtrykk og blodstrøm blir kompensert ved at indre organer øker oksygenekstraksjon og cellenes energiproduksjon. Videre er mikrosirkulasjonen upåvirket i ubehandlet kardiogent sjokk, mens blodtrykksøkning med vasopressin forverrer denne. Til tross for at pasienter i dag blir behandlet med legemidler som henholdsvis øker hjertets pumpekraft (dobutamin) og systemisk blodtrykk (noradrenalin), mangler det både kliniske og eksperimentelle data som støtter slik behandling. Vi viser at denne kombinasjonsbehandlingen er gunstig for hjertets pumpefunksjon. I motsetning, forverrer vasopressin pumpefunksjonen. Det største motargument mot bruk av dobutamin og noradrenalin i behandlingen av alvorlig hjertesvikt er økt energiforbruk grunnet økt kalsiumhåndtering ved bruk av disse medikamentene. Omeamtiv mecarbil er et nytt legemiddel som øker hjertets pumpekraft uavhengig av kalsiumhåndtering. Vi oppdaget derimot at omeamtiv mecarbil økte hjertets energiforbruk grunnet en kontinuerlig aktivering av hjertemuskelcellene

I eksperimentelle dyremodeller kan man evaluere både gamle og nye monitoreringsverktøy og terapiprinsipper som man ikke har mulighet til å gjøre i like stor grad hos pasienter som er hemodynamisk ustabile med kombinasjoner av flere typer behandling (f. eks. hos pasienter med kardiogent sjokk).

Dette er svært viktig translasjonsforskning som kan avdekke mekanismer og øke forståelse av både patofysiologi og virkning av terapiprinsipper som videre kan anvendes i klinisk forskning og fremtidig pasientbehandling.

Deltagere:

Ole-Jakob How (Prosjektleder, UIO, uit), Truls Myrmel (Forskningsgruppeleder, UNN, UIO, uit), Anders Benjamin Kildal (Doktorgradsstipendiat, uit)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Anders Benjamin Kildal
Acute heart failure – Exploring pathophysiology, monitoring tools and drug treatment in experimental animal models
Disputert: Oktober 2015
Hovedveileder: Ole-Jakob How

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Bakkehaug JP, Kildal AB, Engstad ET, Boardman N, Næsheim T, Rønning L, Aasum E, Larsen TS, Myrmel T, How OJ
Response to Letter Regarding Article, "Myosin Activator Omeamtiv Mecarbil Increases Myocardial Oxygen Consumption and Impairs Cardiac Efficiency Mediated by Resting Myosin ATPase Activity".
Circ Heart Fail 2015 Nov;8(6):1142.
PMID: 26738203
- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Bakkehaug JP, Kildal AB, Engstad ET, Boardman N, Næsheim T, Rønning L, Aasum E, Larsen TS, Myrmel T, How OJ
Myosin Activator Omeamtiv Mecarbil Increases Myocardial Oxygen Consumption and Impairs Cardiac Efficiency Mediated by Resting Myosin ATPase Activity.
Circ Heart Fail 2015 Jul;8(4):766-75. Epub 2015 mai 29
PMID: 26025342
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Kildal AB, Stenberg TA, Sanden E, Myrmel T, How OJ
Prolonged observation time reveals temporal fluctuations in the sublingual microcirculation in pigs given arginine vasopressin.
J Appl Physiol (1985) 2015 Apr 15;118(8):965-70. Epub 2015 feb 12
PMID: 25678699
- Inngår i doktorgradsavhandlingen

Forskerlinjestudent. 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 Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Både celler fra morkake og fra blodplater kan gi opphav til en immunrespons som fører til FNAIT, 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, blodplater, eller annet fosterderivert materiale kommer i kontakt med morens immunsystem, og morens immunsystem reagerer på dette ved å danne antistoffer mot det fremmede. Fosterets blodplater brytes ned fordi de er dekket med antistoff produsert av mor mot strukturer på fosterets blodplater. Siden det er fosterets blodplater som rammes, reduseres fosterets evne til å stoppe blødninger. 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 i morkaken som er i kontakt med mors sirkulasjon og immunsystem 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 immunrespons. Molekylene fra morkakevev gir den samme responsen som molekylene på blodplatene så lenge mengden molekyler fra de to kildene er like.

Prosjektet er nå inne i siste fase, hvor det undersøkes om bestanddeler av fosterceller kommer over i mors sirkulasjon under graviditeten også kan gi den samme immunresponsen. Dette vil være viktig å kjenne til for utvikling av terapi for å kunne 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)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Eksteen M, Tiller H, Averina M, Heide G, Kjaer M, Ghevaert C, Michaelsen TE, Ihle Ø, Husebekk A, Skogen B, Stuge TB
Characterization of a human platelet antigen-1a-specific monoclonal antibody derived from a B cell from a woman alloimmunized in pregnancy.

J Immunol 2015 Jun 15;194(12):5751-60. Epub 2015 mai 13

PMID: 25972474

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

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 Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Venøs tromboembolisme (VTE), et samlebegrep for blodpropp i kroppens dype vener og blodpropp i lungene, rammer ofte kreftpasienter og er en viktig dødsårsak i denne pasientgruppen. Sykdommen kan forebygges med blodfortynnende medisin, men siden det også øker blødningsfaren er det viktig å identifisere pasienter med høy risiko for VTE som vil ha et nytte-risikoforhold i favør av blodfortynnende behandling. Omkring 20 % av tilfellene av venøs blodpropp forekommer hos pasienter som har en kreftdiagnose, og hos disse pasientene er tilstanden mer krevende å behandle.

Formålet med dette prosjektet var å kartlegge forekomsten av kreft-relatert venøs blodpropp, samt identifisere risikofaktorer for venøs blodpropp hos pasienter med kreft. Vi brukte data fra Tromsundersøkelsen og en større skandinaviske samarbeidsstudie med tre populasjonsbaserte kohorter (Tromsundersøkelsen, Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag og Diet Cancer and Health) som vi kalte the Scandinavian Thrombosis and Cancer cohort (STAC). Alle kohortene som er brukt i prosjektet hadde validerte VTE-hendelser som endepunkt og god informasjon om kreftdiagnoser fra henholdsvis det norske og danske kreftregisteret.

De to første artiklene i prosjektet var basert på den fjerde Tromsundersøkelsen (Tromsø 4, n=27000) og undersøkte om antallet hvite blodceller og blodplater var risikofaktorer for venøs blodpropp hos personer med og uten kreft. Vi fant at et høyt antall hvite blodceller målt før kreftutvikling predikerte blodpropp hos personer som senere utviklet kreft, men ikke hos personer som forble kreftfri gjennom oppfølgingstiden. Det samme gjaldt for høyt antall hvite blodplater, samt kombinasjonen av de to parameterne. Dette er interessante funn ettersom man tidligere ikke har visst om et høyt antall hvite blodceller og blodplater har betydning i seg selv, eller bare reflekterer en alvorlig kreftsykdom eller andre underliggende tilstander. Våre funn tyder på at antallet hvite blodceller og blodplater har en direkte innvirkning på utvikling av blodpropp hos disse pasientene.

Forekomsten av venøsbloodpropp øker eksponentielt med alder. Forekomsten av kreft øker også med alder, og i den tredje artikkelen undersøkte vi om den høye forekomsten av blodpropp hos eldre kunne tilskrives kreft. 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. Andelen av tilfellene som kunne forklares av kreft blant de eldre var lavere (17%), og vi konkluderte derfor med at den økte forekomsten av VTE hos eldre ikke kunne tilskrives kreft alene.

I den fjerde artikkelen som nå er klar for innsending og forventes publisert i løpet av 2016, undersøkte vi forekomsten av VTE hos kreftpasienter sammenliknet med

den generelle befolkningen basert på STAC kohorten. Her fant vi at personer med kreft hadde 5 ganger økt risiko for VTE, og at risikoen var høyest i de første 6-12 månedene etter kreftdiagnosen 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 det første året etter en kreftdiagnose.

Cand. Med. Kristine Blix disputerte for PhD-graden på bakgrunn av disse arbeidene i November 2014. Resultatene fra de fire arbeidene har blitt presentert på store internasjonale kongresser (ISTH2011, Nordisk Koagulasjonsmøte 2012, ISTH2013 og ISTH2015) i form av muntlige presentasjoner og poster.

Kreft er en sterk risikofaktor for venøs blodpropp, og forebygging og behandling er spesielt utfordrende hos denne pasientgruppen på grunn av økt blødningsrisiko. Det er derfor viktig å kartlegge risikofaktorer for kreft-relatert VTE, slik at man kan identifisere pasienter med høy VTE-risiko som vil ha nytte av målrettet forebygging og behandling med blodfortynnende medisiner. Vår studie er den første som viser at høye nivåer av hvite blodceller eller blodplater målt før kreftutvikling er assosiert med framtidig kreft-relatert VTE. Disse funnene støtter opp om tidligere studier som har vist at nivået av hvite blodceller og blodplater kan brukes til å identifisere kreftpasienter som bør få forebyggende behandling mot VTE.

Forekomsten av venøs trombose øker med alderen, men denne økingen kunne ikke tilskrives samtidig økning i kreftforekomst hos eldre. Dette tyder på at andre faktorer enn kreft er viktige bidragsyttere for den økte blodpropprisikoen hos eldre, noe som bør kartlegges nærmere.

Kreftpasienter har en økt risiko for blodpropp, og vi fant at risikoen var høyest i de første 6-12 månedene etter kreftdiagnosen for de aller fleste krefttypene. Dette indikerer at videre forskning og utvikling av risikoprediksjonsmodeller for kreft-relatert VTE bør fokuseres til denne første perioden etter en nyoppdaget kreft. Alder ved kreftdiagnose spilte liten rolle, noe som tyder på at man bør ha fokus på forebyggende behandling i alle aldersgrupper.

Deltagere:

Hilde Jensvoll (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Kristine Blix (Doktorgradsstipendiat, uit), Sigrid Brækkan (Prosjektdeltaker, uit)

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 2015 ble resultater fra hoveddelen av prosjektet publisert i Acta Anaesthesiologica Scandinavica. Det gjenstår noe materiale som planlegges utarbeidet til en artikkel i løpet av 2016.

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 sluttført sommeren 2014. Analyse og sammenfatning av data innhentet fra ambulansetjenesten om førstehjelpen på skadestedet ble utført på høsten 2014 og ble publisert i Acta Anaesthesiologica Scandinavica i 2015. Resultatene rundt AMK-veiledning er ferdig analysert. Det har vært noe usikkerhet rundt analyse og data som har gjort at disse enda ikke har vært utarbeidet til et manuskript som planlagt i forrige rapport. Vi regner imidlertid med å kunne skrive dette sammen og publisere en artikkel på dette i løpet av 2016

Deltagere:

Torben Wisborg (Prosjektleder, HELSEFINNM, uit, UIS), Håkon Kvåle Bakke (Prosjektdeltaker, uit), Mads Gilbert (Prosjektdeltaker, UNN, HIST, uit), Silje-Iren Eidissen (Prosjektdeltaker), Tine Steinvik (Prosjektdeltaker)

1 forskningspublikasjon i 2015

Bakke HK, Steinvik T, Eidissen SI, Gilbert M, Wisborg T
Bystander first aid in trauma - prevalence and quality: a prospective observational study
Acta Anæsthésiologica Scandinavica, 2015

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).

Prosjektet har undersøkt ulike måter å modulere blodføringen til en liten leverrest etter reseksjon. Dette er gjort ved å omkoble enkelte blodkar til lever og ved å gi en substans intravenøst. Forsøken viser at ved å infundere denne substansen (vasopressin), kan vi endre senke blodtilførselen til lever like effektivt som ved å koble om blodkarene. Resultaten er sendt til Annals of Surgery for per review denne uka.

Resultatene kan medføre at enkelte pasienter slipper mere omfattende kirurgi under store leverreseksjoner da de i stedet kan gis Vasopressin under kontrollerte forhold.

Deltagere:

John Hammond (Postdoktorstipendiat)

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).

Det er utfordrende å diagnostisere tuberkulose (TB) hos personer med human immunsviktvirus (HIV). Dertil har HIV-infiserte personer høy risiko for at en latent TB (LTBI) går over til aktiv TB. Verdens Helseorganisasjon (WHO) sine globale strategier for å redusere HIV/TB koinfeksjon inkluderer bedre overvåkning, mer effektiv diagnostiske metoder for TB hos HIV-positive og implementering av forebyggende behandling hos personer med LTBI. Interferon gamma release assays (IGRA) har de senere år bli brukt i tillegg til eller i stedet for tuberkulin hudtest (TST) i diagnostisering av LTBI. I denne avhandlingen har vi sammenliknet IGRA og TST for diagnostisering og oppfølging av TB infeksjon hos HIV-positive bosatt i Norge, et land med lav endemisk forekomst av TB.

Studien inkluderer HIV-positive personer fra syv forskjellige sykehus. Samtlige er screenet for TB, fulgt opp klinisk og undersøkt med gjentatte IGRA [QuantiFERON TB Gold (QFT)]. Median CD4 tall var relativt høyt i vår kohort. De fleste deltakere sto på antiretroviralbehandling (ART). I et mindre utvalg av kohorten ble flere cytokiner analysert som potensielle biomarkører til forbedring av TB diagnostikken. Det ble også gjort analyser av den prognostiske betydningen av vitamin D status hos HIV-positive personer.

Resultatene viser at prevalensen av LTBI er høyere enn forventet, og at innvandrere fra TB-endemiske land utgjør den største andelen av affiserte. Prevalens av positiv QFT blant HIV-positive fra TB-endemiske land er signifikant høyere blant nylig innvandrede til Norge enn blant de som har bodd flere år i Norge. Dette kan indikere at TB-spesifikke immunrespons avtar etter flere år i et miljø med lav smitte. Færre HIV-positive med LTBI enn forventet fikk TB forebyggende behandling, men ingen deltakere utviklet aktiv TB i løpet av 2-års observasjonstid. Dette kan tyde på at HIV-positive på ART som bor i en setting med lav TB smitte har redusert risiko for at LTBI progredierer til aktiv TB.

Studien viser at QFT er en praktisk og effektiv metode for TB-diagnostisering i et samfunn som har råd til å bruke testen, der helsevesenet er velfungerende og der det er lav endemisk forekomst av TB. På grunn av stor variasjon i prøvesvar ved gjentatt testing er metoden ikke egnet til å vurdere effekt av pågående TB behandling. Av cytokinene som ble studert er IP-10 best egnet til å differensiere mellom aktiv TB og LTBI uansett HIV status. Vår studie viser også signifikante lavere vitamin D hos TB pasienter og en invers korrelasjon mellom 25(OH)D og kvantitativ QFT resultat. Signifikant lavere nivå av 1,25(OH)2D ble også observert hos personer med aktiv TB sammenliknet med LTBI pasienter. Dette antyder at vitamin D kan ha en

beskyttende effekt mot utvikling av aktiv TB hos de med LTBI.

Studiens resultater kan bidra til retningslinjer for diagnostisering og behandling av LTBI hos HIV-positive personer bosatt i land med lav forekomst av TB.

Deltagere:

Anne Margarita Dyrhol Riise (Prosjektleder, UIO, OUS, UiB), Nadine Durema Pullar (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Nadine Durema Pullar
Tuberculosis in HIV positive individuals - risk factors, diagnostic methods and follow-up in a low-endemic country
Disputert: Desember 2015
Hovedveileder: Johan N Bruun

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Wergeland I, Pullar N, Assmus J, Ueland T, Tonby K, Feruglio S, Kvale D, Damås JK, Aukrust P, Mollnes TE, Dyrhol-Riise AM
IP-10 differentiates between active and latent tuberculosis irrespective of HIV status and declines during therapy.
J Infect 2015 Apr;70(4):381-91. Epub 2015 jan 15
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).

Forskningsprosjektet "Risikofaktorer for utvikling av aortastenose i en generell befolkning. Tromsøstudien" er nå avsluttet.

PhD stipendiat Gry Eveborn disputerte den 19.11.15 og fikk avhandlingen "The Epidemiology of Valvular Aortic Stenosis" godkjent basert på hennes 3 aksepterte publikasjoner om temaet.

Prosjektet viser en jevn økning i forekomst med alder av aortastenose definert som middelgradient over 14 mmHg fra 0,2% i aldersgruppen 50-59 år til 10% i aldersgruppen 80-89 år. Det var ingen kjønnsforskjell i forekomst av aortastenose. Årlig fikk 0,5% nye personer påvist aortastenose.

Hos de med påvist aortastenose øket grad av stenose med 3,2 mmHg/år med stor variasjon i progresjonstakt. Lavest progresjonstakt ble funnet hos de uten symptomer (2,8 mmHg/år) mot over 4 mmHg/år for de med symptomer. For dem som hadde gradient >30 mmHg ved påvisning øket gradienten mer enn for de med lavere utgangsverdi (4,5 mmHg/år mot 3,0 mmHg/år) tydende på en selvforsterkende prosess når først degenerasjon av aortaklaffen er startet. De med påvist aortastenose hadde en høyere dødelighet av hjertekarsykdom enn normalbefolkningen, men ingen økt dødelighet totalt sett, noe som indikerer at oppfølgingen av disse pasientene er god i Tromsø.

Som årsaker til utvikling av aortastenose påviste prosjektet i tillegg til en øket risiko med alder en klar øket risiko for personer som røyker, har høyt blodtrykk og overvekt. Overvekt var en risikofaktor hovedsakelig hos yngre og her var også høye nivåer av osteoprotegrin, en markør for aktiv kalsium utfelling en risikofaktor. Når først aortastenose var påvist var grad av aortastenose den viktigste prediktor for videre progresjon. Overvekt, anemi og høyt nivå av det gunstige kolesterolet HDL øket også progresjonstakten.

Tegn til forkalkning, sklerose, av aortaklaffen har vært vist å være en risikofaktor for utvikling av stenose, men med svært varierende risiko i forskjellige studier. I dette prosjektet valgte vi heller å se på den negative konsekvens av forkalkning, dvs øket blodstrømhastighet over klaffen målt som gradient. For personer uten aortastenose ved første undersøkelse var det en økende sannsynlighet for å utvikle aortastenose (middelgradient >14 mmHg) med økende gradient over klaffen. For personer med gradient mellom 0 og 4,9 var risikoen for å utvikle aortastenose over 7 år var 0,3% mot 3,7% for 5-9,9 mmHg og 33,3% for 10-14,9 mmHg. Altså en 10-dobling i risiko for hver 5 mmHg økning i gradient. De fleste (70%) utviklet mild aortastenose, 25% moderat og 5% alvorlig aortastenose med middelgradient over 50 mmHg. Det var en stor variasjon i progresjonshastighet fra 0,7 til 13 mmHg/år med et gjennomsnitt på 2,5 mmHg. Ved å følge opp de 4%

av befolkningen som hadde gradient over eller lik 10 mmHg fanget vi opp 48% av de som utviklet aortastenose over tid. Altså en sensitivitet på 48% og en spesifisitet på 98%.

Prosjektet viser at med en aldrende befolkning vil behovet for kirurgisk behandling av aortastenose øke gitt at forekomsten av aortastenose forblir stabil. Det vil også være et økende behov for oppfølging av personer med påvist aortastenose for timing av aortaventilkirurgi. Dagens retningslinjer med 5 årlige kontroller for lavgradig aortastenose og årlig kontroll for moderat synes rimelig gitt den store variasjon i progresjonstakt.

For pasienter med sklerose på aortaklaffen synes måling av gradient å være et robust mål på øket risiko med en 10-dobling for hver 5 mmHg økning i gradient. Gradientmåling har en høy reproducerbarhet i forhold til påvisning av anatomiske tegn til forkalkning og er derfor mer egnet til å avklare om personer trenger videre oppfølging eller ikke. Man vil her kunne unngå unødig oppfølging av personer med lett kalkutfelling på klaffen med liten gradientøkning med klare besparelser for helsevesenet.

Prosjektet viser at også for forebygging av aortastenose vil motivering til røykekutt, identifisering og god behandling av hypertensjon samt vektkontroll gir en klar helsegevinst for befolkningen og spare helsevesenet for utgifter til oppfølging og kirurgisk behandling av aortastenose. Med det betydelige fallet i forekomst av røyking og blodtrykk er det grunn til å forvente et aldersspesifikt fall i forekomst av aortastenose over tid. Dette styrkes av funn fra det svenske hjerteregister som viser aldersspesifikk nedgang i implantasjon av aortaventiler over tid.

Deltagere:

Gry Debora Wisthus Eveborn (Doktorgradsstipendiat, uit)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Gry Debora Wisthus Eveborn
The Epidemiology of Valvular Aortic Stenosis
Disputert: November 2015
Hovedveileder: Knut Rasmussen

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Rasmussen K
Incidence of aortic stenosis in subjects with normal and slightly elevated aortic gradients and flow.
Heart 2015 Dec 1;101(23):1895-900. Epub 2015 nov 3
PMID: 26531820

Hypothalamus and Migraine

Prosjektansvarlig: **Karl Bjørnar Alstadhaug** (karl.bjornar.alstadhaug@nlsh.no), Nordlandssykehuset HF

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Som medlem av the Headache Research Group ved Imperial College London, har jeg det siste året vært involvert i et prosjekt som innebar å kartlegge hvordan NO påvirker det trigeminovaskulære system via en dopaminerg hypothalamisk kjerne (A11). Resultater fra dette forventes publisert i 2016. Det ble ikke mulig med den gitte tidsrammen (Helse Nord midler for ett år) å få gjennomført den opprinnelige planen om å studere det tubero-mamillære systemets innvirkning på det trigeminovaskulære systemet. For øvrig har jeg vært ansvarlig for utarbeiding av en klinisk studie der vi ønsker å studere effekten av koffein på migrenepasienter. Denne studien bygger på teoretiske og eksperimentelle studier som vi har gjort. Studien vil forhåpentligvis komme i gang i 2016.

Ingen umiddelbare

Deltagere:

Anna Andreou (Forskningsgruppeleder), Karl Bjørnar Alstadhaug (Postdoktorstipendiat, HELSENSS, uit)

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).

Av alle øyeblikk som farer forbi blir de fleste glemt i samme stund mens noen få vil vare livet ut. Hvordan velger hjernen hvilke minner som skal tas vare på? Vi mener at hormoner som skilles ut under en følelseladd opplevelse spiller en rolle i denne utvelgelsen og bruker en rottemodell for å undersøke hjerneområder som aktiveres av stresshormon.

Pasienter som har overlevd kritisk sykdom har ofte tilbragt noen døgn på en intensivavdeling. Ikke sjelden føles det som om denne perioden er "slettet fra hukommelsen". Selv om pasienten har vært både våken og kommuniserende, kan de være ute av stand til å gjengi detaljer om undersøkelser de har gått gjennom og sykehuspersonell de har møtt. Men selv om alle disse hendelser er glemt, er det noe som huskes. Nesten 25% av de som skrives ut fra en intensivavdeling har marerittaktige drømmer og gjenopplever angstfylte minner så ofte at det gir dem redusert livskvalitet (Parker et al. 2015). En hypotese for hvordan denne tilstanden kan utvikle seg er at minnene om de traumatiske hendelsene har blitt generalisert og aktiveres av ubetydelige stimuli. Vi postulerer at episodisk hukommelse prosesseres av ulike avsnitt av hippocampus, avhengig av detaljnivået. Det er mye som tyder på at anteriore deler av hippocampus inngår i lagring av emosjonelle erfaringer og kan generalisere informasjon på tvers av ulike opplevelser (Strange et al 2014). Helt spesifikt skal vi undersøke 1) hvilke hjerneområder som aktiveres av stresshormonet corticosteron (tilsvarer cortisol hos mennesker) og 2) hvordan sted-cellene i hippocampus påvirkes av stress. Vi har så langt i prosjektet etablert metodene som kombinerer adferdstudie med bildefremstilling av hjerneaktivitet (SPECT) og registrering av enkeltceller i hippocampus. Metodene gjør at vi kan lese av hvordan hjerneaktiviteten endres når rottene kjenner lukten av et rovdyr og korrelere dette med den samtidige økningen i corticosteron. Vi har begynt å samle data men det er for tidlig å konkludere hva de viser ennå.

Deltagere:

Lorenzo Ragazzi (Doktorgradsstipendiat, uit), Angel Moldes-Anaya (Postdoktorstipendiat, UIO, VETINST, uit)

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).

Prosjektet søker å finne genekspresjonsprofiler for microRNA i paraffin blokker fra normalt brystvev og brystkreft vev. Vi søker å finne frem til ulikheter med normalt vev som kan benyttes til testing. microRNA kan deretter sammenliknes med gen ekspresjon (mRNA) for de samme brystkreftpasientene tatt år før diagnosen.

Del 1 av prosjektet ser på microRNA i normalt brystvev og fra brystkreftvev, hentet fra paraffinblokker. Del 2 ønsker å studere utviklingen i gen ekspresjonen over tid opp mot micro RNA profilen i tumor på diagnosetidspunktet. Det siste aspektet er et unikt prosjekt fordi veldig få kohort studier har gen ekspresjonsdata fra før diagnose. I løpet av året har vi gjennomført innsamling av 150 nye biopsier fra paraffin blokker fra de to patologiske laboratorier i Nord Norge. I et pilotprosjekt i samarbeid med den nasjonale micromatrise plattformen i Norge ved NTNU har vi prøvd å erstatte microarray med deep sequencing. Pilot prosjektet viste at det har en del metodologiske problemer, er kostbart og vil bety at tidligere analyser må behandles separat i statistiske analyser. Konklusjonen på dette metodologiske prosjektet blir sannsynligvis at vi vil fortsette med Exxicon microarray analyser. Exxicon har tidligere vært enkle og raske å samarbeid med. prosjektet vil også dra nytte av utviklingen av nye statistiske metoder for å se på endring over tid i de prediagnostiske prøvene. I et samarbeid med Norsk Regnesentral er det laget programmer for analyse av non-lineære (ikke rette) kurveforløp over tid. Dette er nybrottsarbeid og gir mulighet til flernivå analyser av genomiske data. Fortolkning av slike data er kompliserte og vil kreve god innsikt i human biologi med fokus på immunologi siden vi ser på genekspresjon i hvite blodlegemer i blodprøvene. vesentlig. Bevilgningen er driftsmidlene til postdoc Line Moi og følger fremdriften i hennes arbeid.

Deltagere:

Line Leonore Haugan Moi (Postdoktorstipendiat, uit, UiB, 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 imunaktivitet 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: Proposed diagnostic criteria). Det har vært problematisk å få denne akseptert men den er nå akseptert for publisering i World Journal of Gastroenterology (januar 2015) og publisert mai 2015 (WJG May 14;21(18): 5445-5754 ISSN 1007-9327 print/ISSN 2219-2840(online))

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.

Det videre arbeid konsentreres nå om å ferdigstille rapport om cytokinaktivitet lokalt i tarm hos ITS pasienter (se rapport 2014). Denne artikkel er fortsatt ikke ferdig for publisering men en håper å ferdigstille denne første halvår 2016.

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. En har videre mye biologisk materiale (blod og vevsprøver) som ennå ikke er analysert og som kan bidra til kartlegging av disse sykdomsmekanismer.

Data fra disse tre første artikler vil danne grunnlag for PhD grad. En håper å kunne ferdigstille denne i høst 2016.

En har videre juni 2015 gitt vurdering av et flernasjonalt forskningsprosjekt på ITS (FRUTIBS) etter forespørsel fra det franske forskningsrådet.

Deltagere:

Leif Kyrre Berg (Doktorgradsstipendiat), Arnt-Otto Myhre (Prosjektdeltaker, HELSENS), Erik Fagerli (Prosjektdeltaker), Rasmus Goll (Prosjektdeltaker, ut, UNN), Tom Erik Molnes (Prosjektdeltaker)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Berg LK, Fagerli E, Myhre AO, Florholmen J, Goll R
Self-reported dietary fructose intolerance in irritable bowel syndrome: Proposed diagnostic criteria.
World J Gastroenterol 2015 May 14;21(18):5677-84.
PMID: 25987795

1 forskningspublikasjon i 2015

Berg Leif Kyrre, Erik Fagerli, Marit Martinussen, Arnt-Otto Myhre, Jon Florholmen, Rasmus Goll
Effect of fructose-reduced diet in patients with irritable bowel syndrome and its correlation to a standard fructose breath test
Scandinavian Journal of Gastroenterology 2013 June 48; 936-943

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 hypoksi og placentasvikt har på hjerte, blodomløp og stoffskifte hos fosteret.

Nils Thomas Sognstad disputerte i september, 2014 med avhandlingen "Cardiovascular adaptation in pregnancy".

Vi har etablert samarbeid med Universitetssykehus i Oulu, og Universet i Øst Finland, Kuopio, 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. En artikkel er publisert in 2015. Vi har nå rekruttert en spesialist i fostermedisin Dr. Amarnath Bhide, MD fra London til dette prosjektet og han er registrert som PhD-kandidat ved UiT. Prosjektmidler brukes hovedsakelig til å kjøpe og "house" forsøksdyr og kjøre eksperimenter. Kandidaten har tatt kurser i Tromsø på det obligatorisk del PhD-utdanning og i 2015 er en artikkel sendt inn for referee vurdering. Vi forsetter med nye dyre eksperimenter i 2016 ved laboratorium in Finland.

Deltagere:

Ganesh Acharya (Prosjektleder, UNN, uit), Amarnath Bhide (Doktorgradsstipendiat), Juha Rasanen (Prosjektdeltaker)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Heikkinen EM, Voipio HM, Laaksonen S, Haapala L, Räsänen J, Acharya G, Erkinaro T, Haapsamo M, Hautajärvi H, Kokki H, Kokki M, Heikkinen AT

Fentanyl Pharmacokinetics in Pregnant Sheep after Intravenous and Transdermal Administration to the Ewe.

Basic Clin Pharmacol Toxicol 2015 Sep;117(3):156-63. Epub 2015 feb 20

PMID: 25626156

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).

Vår forskningsgruppe har nylig gjennomført og publisert den første multisenter RCT noensinne som bekrefter effekten av LNG-IUS som trygg og effektiv behandling for endometriehyperplasi {Orbo, 2014 }. Dette var en industriuavhengig studie som sammenlignet effekten av LNG-IUS med peroral behandling (medroksyprogesteron 10 mg syklisk (10 dager per måned) for 6 måneder med 170 pasienter. Studien ble utført i henhold til Consort regler. Resultat av studien ble publisert i BJOG mars 2014 {Orbo, 2014 }.

For den same pasientgruppen gjennomførte vi 2 års oppfølging uten behandling. Denne studien er den første I verden som viser at endometriehyperplasi residiverer hos ca 50% av pasientene uavhengig av behandlingsdose. Denne studien ble publisert I BJOG 2015.

Våre forskningsresultater vil bidra til å endre behandlingsrutiner og oppfølgingsrutiner for endometriehyperplasi ikke bare nasjonalt men også internasjonalt. En bedre overvåkning av denne pasientgruppen vil kunne redusere antall Nye tilfeller av livmorkreft. Livmorkreft har økt med ca 50% de siste 10 årene og er den eneste av de gynekologiske kreftformene som fortsatt viser økning.

Deltagere:

Anne Ørbo (Prosjektleder, UNN, uit), Anne Beate Vereide (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Ørbo A, Arnes M, Vereide AB, Straume B
Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens.

BJOG 2015 Dec 2. Epub 2015 des 2

PMID: 26630538

- Inngår ikke i doktorgradsavhandlingen

Ørbo A, Arnes M, Lyså LM, Straume B
Expression of PAX2 and PTEN Correlates to Therapy Response in Endometrial Hyperplasia.

Anticancer Res 2015 Dec;35(12):6401-9.

PMID: 26637849

- 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).

Dette prosjektet har finansiert doktorgradsprosjektet til Aslak Johansen. Han er nå fast ansatt ved anestesivdelingen ved UNN, og er seksjonsoverlege ved smerteklinikken, UNN.

Temaet for avhandlingen er langvarige smerter etter kirurgi. Langvarige smerter rapporteres i varierende grad etter forskjellige typer vanlige operasjoner, i noen tilfeller hos over 50% av pasientene. Årsakene er ufullstendig forstått. Formålet med denne studien er å beskrive forkomst av- og risikofaktorer for langvarige smerter og sanseforstyrrelser etter operasjoner.

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

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

40,4% av de opererte rapporterte smerte rundt operasjonsstedet, 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), hoftelår (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.

Sammenhengen mellom smertefølsomhet ved smertetestingen og langvarige smerter etter kirurgi ble analysert. 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.

I 2010 var 120 av deltakerne til undersøkelse ved Universitetssykehuset Nord-Norge for kartlegging av mulige risikofaktorer, smerter, generell smertefølsomhet og detaljert undersøkelse av sanseforandringer rundt operasjonssåret. Alle hadde gjennomgått operasjoner de siste 3 år. Halvparten av disse deltakerne hadde smerter etter operasjonen mens den andre halvparten var smertefri. Dette arbeidet har blitt gjort ved forskningsposten, Universitetet i Nord-Norge. Funnene bekrefter hypotesen om at nerveskader forekommer etter mange operasjoner, men at dette i seg selv ikke trenger å føre til langvarige smerter.

Vi påviste en sterk statistisk sammenheng mellom langvarig smerte etter kirurgi og selvrapporterte forstyrrelser i følsomhet i operasjonsområdet. 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. En tredje artikkel som omhandler disse sensoriske funnene er også en del av doktoravhandlingen som ble forsvart i Tromsø september 2015. Denne tredje artikkelen er publisert online, og kommer Acta Anesthesiologica Scandinavica i mars 2016.

Denne avhandlingen viser at langvarige smerter etter kirurgi er vanlig forekommende (18,3% har moderat/sterk smerte, 40,4% mild/moderat/sterk smerte) og at pasienter som allerede har en annen smertetilstand utgjør en risikogruppe. Forekomsten ved forskjellige typer operasjoner viste store variasjoner. Langvarige smerter var spesielt hyppig etter lungekirurgi og ortopediske operasjoner. Avhandlingen viser at mange pasienter har tegn på nerveskade, men at dette er vanlig også hos de som ikke har langvarige smerter etter kirurgi. Nerveskade er derfor ikke tilstrekkelig forklaring hvorfor pasienter får langvarige smerter etter kirurgi. Avhandlingen legger et viktig grunnlag for videre studier av risikofaktorer og mulig forebygging av langvarige smerter etter kirurgi

Deltagere:

Audun Stubhaug (Forskningsgruppeleder, OUS, UIO), Aslak Johansen (Doktorgradsstipendiat, UNN, uit), Christopher Sivert Nielsen (Prosjektdeltaker, uit, UIO, FHI), Henrik Schirmer (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Aslak Johansen
Persistent post-surgical pain. Prevalence, risk factors and pain mechanisms
Disputert: September 2015
Hovedveileder: Audun Stubhaug

1 forskningspublikasjon i 2015

Johansen A, Schirmer H, Nielsen CS, Stubhaug A
Persistent post-surgical pain and signs of nerve injury: the Tromsø Study.
Acta Anaesthesiol Scand. 2016 Mar;60(3):380-92

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).

Siden 1970-tallet har det vært en stor nedgang i antall personer som dør av hjerteinfarkt i Norge. Dette kan skyldes at færre personer rammes av hjerteinfarkt eller at flere av de som rammes av overlever. Vi benytter data fra Tromsø-undersøkelsen for å belyse hvilke forhold som kan ha bidratt til nedgangen i dødelighet etter hjerteinfarkt.

Befolkningsundersøkelsen i Tromsø gir forskere unike muligheter til å studere sykdomsforekomst og hvilke forhold som påvirker risiko for sykdom. Dette skyldes at undersøkelsen omfatter nøyaktige målinger av forhold som påvirker risiko for sykdom samt nøyaktig registrering av sykdomsforekomst.

Hensikten med dette prosjektet er belyse mulige forklaringer til den reduserte dødeligheten av hjerteinfarkt i Norge de siste 40 år ved å bruke data fra befolkningsundersøkelsene i Tromsø. Den første artikkelen fra prosjektet ble publisert i 2012 og omhandler perioden 1974 – 2004. Vi finner en betydelig reduksjon i hyppighet av hjerteinfarkt blant yngre og middelaldrende menn, mens det for kvinner var en svak økning. I de eldre aldersgrupper var forekomsten uendret. Vi fant videre at hjerteinfarktene i løpet av perioden ble mindre alvorlige og at andelen av infarktpasienter som overlever økte. Siden antall hjerteinfarkt er redusert og hjerteinfarktene er blitt mindre alvorlig, kan dette være en forklaring på at dødelighet er redusert. I tillegg har mer effektiv behandling bidratt.

I artikkel nr to studeres endringer i hyppighet og overlevelse av hjerteinfarkt i perioden 1994-2010. I denne perioden ble det innført mer sensitive biokjemiske metoder for diagnostikk av hjerteinfarkt som gjør det noe komplisert å tolke endringer i forekomst. I analysen har vi derfor skilt mellom akutte hjerteinfarkt med ST-elevasjon i EKG (STEMI) – der diagnosen stilles uavhengig av biokjemiske metoder - og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon i EKG (NSTEMI) der biokjemiske metoder inngår som en vesentlig del av diagnostikk. Vi finner at forekomst av STEMI er redusert med ca 50 % fra 1994 til 2010. I tillegg finner vi en omtrent like stor reduksjon i plutselig død av hjerteinfarkt. Dette viser at det har funnet sted en reell reduksjon i forekomst av hjerteinfarkt i Tromsø, og støtter hypotesen om at den vesentligste årsak til den reduserte dødelighet av hjerteinfarkt i Norge skyldes at færre personer rammes av hjerteinfarkt.

For mange deltakere i Tromsø-undersøkelsen har vi opplysninger om risikofaktorer for hjerteinfarkt på flere måletidspunkt over flere år. Dermed kan vi undersøke hvordan endringer i risikofaktorer påvirker risiko for å få hjerteinfarkt. Vi fant at nesten 2/3 av endringene i

forekomst av hjerteinfarkt kunne forklares ved endringer i risikofaktorer som kan på virkes ved livsstil, som kolesterolnivå, røykevaner, blodtrykk, og fysisk aktivitet.

Undersøkelsen viste at nedgangen i dødelighet av hjerteinfarkt var større en nedgangen forekomst av hjerteinfarkt. Dette innebærer at antallet personer som lever videre med kronisk hjertesykdom etter å ha overlevd et hjerteinfarkt, øker. Disse personene har behov for medisinsk behandling for angina pectoris, hjertesvikt og uregelmessig hjerterytme, og har økt risiko for å få nye hjerteinfarkt som krever sykehusinnleggelse og avansert behandling med utblokkning av kransårer og/eller operasjon. Så selv om dødelighet av hjerteinfarkt avtar, vil behovet for hjertemedisinsk kompetanse innen spesialisthelsetjenesten forventes å øke de kommende år. Endringer i dødelighet av hjerteinfarkt kan ikke benyttes for dimensjonering av spesialisthelsetjenesten.

Deltagere:

Kaare Harald Bønaa (Prosjektleder), Jan Torbjørn Mannsverk (Doktorgradsstipendiat, uit), Berit Gravrok (Prosjektdeltaker), Inger Njølstad (Prosjektdeltaker), Maja Lisa Løchen (Prosjektdeltaker), Tom Wilsgaard (Prosjektdeltaker)

2 forskningspublikasjoner i 2015

Mannsverk J, Wilsgaard T, Mathiesen E, Løchen M-L, Rasmussen, Thelle DS, Njølstad I, Hopstock LA, Bønaa KH
Trends in modifiable risk factors are associated with declining incidence of hospitalized and non-hospitalized acute Circulation 2016; 133:74-81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016960

Mannsverk J, Wilsgaard T, Njølstad I, Hopstock LA, Løchen M-L, Mathiesen E, Thelle DS, Rasmussen K, Bønaa KH.
Age and gender differences in incidence and case fatality trends for myocardial infarction – a 30 year follow-up study. Eur J Prev Cardiology 2012;19:927-934.

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 er en prospektiv kohortstudie som evaluerer utfall hos mor og barn etter planlagte hjemmefødsler: 1) Utfall hos kvinner og barna deres hos kvinner som planlegger hjemmefødsel sammenliknet med utfall hos kvinner og barna deres der kvinnen er lavrisikofødende og planlegger sykehusfødsel 2) Overflytting av mor og/eller barn til sykehus under og like etter planlagte hjemmefødsler 3) Fødselsrifter og fødestillinger hos lavrisikofødende som føder spontant vaginalt 4) Fødselsvarighet hos kvinner som planla hjemmefødsel og som fødte spontant vaginalt. Den norske delen av prosjektet var finansiert fra Helse Nord i perioden 2009-2011. Vi søkte 50 000 i driftsmidler i 2012 og 2013, men ble ikke innvilget midler. Planen var å samle data til og med 2015, men datainnsamlingen ble avsluttet i Norge 31.12.2012 på grunn av manglende finansiering. Datainnsamlingen i Sverige, Danmark og Island ble avsluttet i 2013. I 2015 har vi skrevet en artikkel om overflytting (akseptert desember 2015, en om fødselsrifter (innsendt september 2015), og en om fødselsvarighet (publisert desember 2015). Hovedfunnene fra studien – en sammenlikning av utfall hos hjemmefødende og sykehusfødende - vil ikke bli publisert før tidligst i 2016 ettersom det tar tid å få kontrollgrupper fra de medisinske fødselsregistrene. Forskergruppen deltar i et større nettverk, The Nordic Homebirth Group. Den norske prosjektlederen har byttet arbeidssted fra UNN til Høgskolen i Oslo og Akershus, og prosjektet er nå forankret her.

Deltagere:

Ellen Blix (Prosjektleder, UNN, uit, HIOA), Anette Huitfeldt (Prosjektdeltaker), Merethe Kumle (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Pål Øian (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Hildingsson I, Blix E, Hegaard H, Huitfeldt A, Ingversen K, Ólafsdóttir ÓÁ, Lindgren H

How Long Is a Normal Labor? Contemporary Patterns of Labor and Birth in a Low-Risk Sample of 1,612 Women from Four Nordic Countries.

Birth 2015 Oct 15. Epub 2015 okt 15

PMID: 26467758

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 fiskeindustri eksponeres arbeidstakerne for enzymer i aerosoler og væsker i omgivelsene. I dette prosjektet studerer vi hvordan enzymer fra fisk og skalldyr påvirker signalveier for betennelsesreaksjoner i modeller av celler fra hud og luftveier. I prosjektet etableres også en metode for å måle enzymer i luft.

Dette studiet består av et PhD- prosjekt og et flerårig forskningsprosjekt.

I fiske – og skalldyrindustri er det ofte høye nivåer av aerosoler i luft og et vått arbeidsmiljø med mye vann og biologiske eksponeringer. I et tidligere doktorgradsprosjekt ved avdelingen viste vi at enzymer som bryter ned proteiner (proteaser), isolert fra fisk og skalldyr, kan aktivere såkalte proteaseaktiverte reseptorer i luftveisceller og stimulere produksjonen av betennelsesfremmende stoffer (interleukin (IL)-8, NFκB). Det er 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 studiet har vi vist at proteaser fra fisk og skalldyr også kan påvirke disse reseptorene og signalveier for betennelsesreaksjoner i hudceller. I tillegg har vi vist at også såkalte matrix metalloproteaser (MMP-2 og 9) blir aktivert av sjømatproteaser. Dette kan blant annet bidra til en svakere binding mellom overflatecellene slik at det blir lettere for allergener og andre stoffer å trenge inn og sette i gang immunologiske og innflammatoriske prosesser. Dette arbeidet ble publisert i en artikkel i tidsskriftet *Food and Chemical Toxicology* i 2014.

En annen artikkel tar utgangspunkt at bioaerosoler, som arbeidstakere i sjømatindustrien puster inn, er en blanding av ulike stoffer. En viktig oppdagelse i dette prosjektet er at sjømatproteaser og endotoksiner, som begge finnes i bioaerosoler i sjømatindustri, forsterker effekten av hverandre, det vil si at de har en synergistisk effekt. Denne effekten kan føre til at selv lave konsentrasjoner kan gi uønskede effekter når man eksponeres for en blanding av stoffene. Dette studiet ble publisert i tidsskriftet «*Toxicology and Industrial Health*» i 2015.

I yrkesepidemiologiske prosjekter ved Arbeids- og miljømedisinsk avdeling UNN har vi vist at arbeidstakere i både fiske- og skalldyrindustri har økt forekomst av luftveis- og hud-symptomer og nedsatt lungefunksjon sammenlignet med normalbefolkningen. Vi har også vist at symptomforekomsten blant laksearbeidere hadde sammenheng med eksponering for proteiner i bioaerosoler. Vi kunne imidlertid ikke vise en klar sammenheng med allergi. For å kunne avklare nærmere hvorvidt eksponering for proteaser har betydning for symptomutvikling hos arbeidstakere som puster inn bioaerosoler, trenger vi gode metoder for å kvantifisere

disse i eksponeringsprøver i kliniske og yrkesepidemiologiske studier. Dette krever analysemetodikk som kan detektere svært lave nivåer av sjømatproteaser. I denne delen av studiet samarbeider vi nært med kompetansemiljøer ved Universitetet i Tromsø. To ulike metoder med ulik sensitivitet ble presentert som en del av PhD-kandidatens avhandling i dette prosjektet. Avhandlingen ble forsvart og godkjent i august 2015.

Med resterende prosjektmidler pågår det for tiden en kvalitetsikring av disse metodene før endelig publisering innværende år. Publisering av metodene er viktig for å få flere forskere til å kartlegge slike enzymer i epidemiologiske studier. Dersom betydningen av disse enzymene kan bekreftes i kliniske og epidemiologiske studier vil dette ha stor betydning for forståelsen av årsak og muligheter for forebygging av arbeidsrelaterte hud- og luftveissymptomer i sjømatindustri, samt andre arbeidsplasser der lignende eksponeringer er relevant.

Deltagere:

Berit Bang (Prosjektleder, ut), Sampada Satchidanand Bhagwat (Doktorgradsstipendiat, ut), Anett Kristin Larsen (Prosjektdeltaker, ut), Jan-Olof Winberg (Prosjektdeltaker, ut), Nabin Malla (Prosjektdeltaker, ut), Ole Morten Seternes (Prosjektdeltaker, ut)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Sampada Satchidanand Bhagwat

Biological exposures relevant to seafood industry work environment as inducers of inflammatory response in skin and airway cells

Disputert: August 2015

Hovedveileder: Berit Bang

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Bhagwat SS, Larsen AK, Seternes OM, Bang BE

Mixed exposure to bacterial lipopolysaccharide and seafood proteases augments inflammatory signalling in an airway epithelial cell model (A549).

Toxicol Ind Health 2015 Jul 6. Epub 2015 jul 6

PMID: 26149191

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).

MISA studien [Miljøgifter i svangerskapet og i ammeperioden] har fra 2007 til 2016 bidratt til 10 vitenskapelige publikasjoner og 5 doktorgradsarbeid. I tillegg til Helse Nord, har annen finansieringen vært fra Norges Forskningsråd, Norske Kvinners sanitetsforening, AMAP, Senter for samisk helseforskning ved UiT og EU prosjektet ArcRisk.

I alt 515 gravide kvinner fra Bodø i sør til Kirkenes i nord ble i perioden 2007 til 2009, inkludert i MISA studien i regi av UiT Norges arktiske universitet. Totalt 391 personer (76 %) fullførte alle innsamlings-periodene; midten av svangerskapet, 3 dager etter fødselen og seks uker etter fødselen.

Miljøgifter er stoffer som i all hovedsak er kjemisk framstilt, men også naturlig forekommende som giftige metaller, og kjennetegnes ved at de er lite nedbrytbare, giftige og bygger seg opp i næringskjeden. I blodet har vi testet PCBer (polyklorerte bifenyler), sprøytemidler (DDE, HCB, trans-nonachlor, cis-nonachlor o.l.), fluoreerte stoffer samt giftige metaller som kvikksølv, bly, kobolt, arsen og kadmium i både blod og urin. Essensielle sporstoffer er også målt på grunn av interaksjoner med miljøgifter i kroppen. For noen stoffer er hele utvalget/alle perioder analysert, mens for andre er et begrenset utvalg analysert.

Miljøgiftsnivåer er funnet i relativt lave konsentrasjoner og blant de laveste i verden. Både nasjonale og internasjonal forskning viser at mange miljøgifter i mennesker er nedadgående på grunn av restriksjoner og forbud. Kostholdet er i MISA funnet som den viktigste kilden til miljøgifter. Fiskeforbruket er en robust faktor for både PCB, pesticider, fluoreerte forbindelser, kvikksølv og arsen. Nivåer av miljøgifter stiger noe med økende alder, noe som antagelig er en kombinasjon av opphopning over tid og høyere eksponering for de eldre kvinnene knyttet til innføring av forbud. Miljøgifter i blodet synker med økende antall barn noe som skyldes overføring til barnet via morkaken under graviditet og gjennom amming. Mennesker utsettes hele tiden for flere miljøgifter på en gang. Når vi kombinerer alle miljøgifter, finner vi at alder, fødsel og amming forklarer best nivåene av PCB og DDE, mens kosthold bedre forklarer de andre sprøytemidlene og metaller. Som de første i verden har vi også undersøkt nedbrytningsprodukter av PCB i mekoniumsprøver – barnets første avføring. Når PCB, som er fettløselig, brytes ned i kroppen, blir det litt mer vannløselige og kalles da "hydroksylert PCB". Morens nivå av hydroksylert PCB er lavt sammenlignet med resultater fra andre land.

Vi har studert endringer i nivåene av miljøgifter i mors blod fra svangerskap til seks uker etter fødselen. Miljøgifter ser ut til å endre seg i takt med svangerskapets naturlige endringer med hensyn til blodets fettstoffer, økende blodvolum, albumin og blodceller.

Vi har også undersøkt hvordan mors nivå av miljøgifter i blodet kan påvirke hormonbalansen i mor og barn. Nivåer av stoffskiftehormoner i mødrene og barn er funnet normale, men med en svak sammenheng mellom mengde miljøgifter og et lavt stoffskifte hos mor. Vi kan ikke med sikkerhet si om sammenhengen har helsemessig betydning.

Siloksaner er ingredienser i hudpleieprodukter. Produktene kan inneholde opptil 90 % siloksaner. Det har tidligere ikke vært undersøkt innholdet av siloksaner i blodet i den generelle norske befolkningen. 17 kvinner undersøkt viser at innholdet av siloksaner var lavt. Studien har visse begrensninger.

For å øke forståelsen av miljøgifts eksponeringen vi mennesker utsettes for i vårt ytre miljø, har vi som de første i verden brukt en type datamodell som simulerer PCB fra utslipp via miljøet og inn i mennesker. Modellestimatet treffer riktig konsentrasjonsområde og viser at slike modeller faktisk kan estimere konsentrasjoner av en miljøgift i ulike personer.

Kjennskap til miljøgifts nivåer i befolkningen i vår del av nordområdene har vært mangelfull. MISA ha vært en viktig bidragsyter med betydningsfulle resultater av både nasjonal og internasjonal karakter.

MISA studien har bidratt til økte kunnskaper om miljøgifter hos gruppen gravide og ammende. Målinger av nivåer, repeterte målinger og effekter på stoffskifte har betydning for forståelsen av hvordan miljøgifter opptrer i forhold til svangerskapet og ammeperioden. MISA studien har påvist relative lave nivåer av miljøgifter, noe som kan være betryggende. Men nyere kunnskap indikerer at der antagelig ikke eksisterer noe såkalt trygt nivå for miljøgifter. Resultater fra MISA bidrar til samfunnets, brukernes og helsepersonells oppmerksomhet for å forebygge eller redusere eksponering for miljøgifter til sårbare grupper som kvinner i fertil alder, gravide og barn.

Et viktig resultat av studien er økende oppmerksomhet på ubalanse i næringsemner, spesielt spormetaller, som trengs som byggesteiner i svangerskapet og tidlige barneår. Dette vil bli fulgt opp i samarbeid med myndighetene og gir grunnlag for nye studier for å sikre gravide og barn en trygg ernæring til beste for neste generasjon. Jod-nivåene i Nord-Norge er lave i forhold til vedtatte trygge nivåer. Oppfølging av dette er av største betydning for folkehelsen.

Deltagere:

Solrunn Hansen (Prosjektdeltaker, uit)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Vivian Berg
Concentrations and predictors of persistent organic pollutants in pregnant women and associations with maternal and infant ...
Disputert: Desember 2015
Hovedveileder: Jon Øyvind Odland

3 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Nøst TH, Breivik K, Wania F, Rylander C, Odland JØ, Sandanger TM
Estimating Time-Varying PCB Exposures Using Person-Specific Predictions to Supplement Measured Values: A Comparison of Observed and Predicted Values in Two Cohorts of Norwegian Women.
Environ Health Perspect 2015 Jul 17. Epub 2015 jul 17
PMID: 26186800

Berg V, Nøst TH, Hansen S, Elverland A, Veyhe AS, Jorde R, Odland JØ, Sandanger TM
Assessing the relationship between perfluoroalkyl substances, thyroid hormones and binding proteins in pregnant women; a longitudinal mixed effects approach.
Environ Int 2015 Apr;77():63-9. Epub 2015 jan 31
PMID: 25647630

Veyhe AS, Hofoss D, Hansen S, Thomassen Y, Sandanger TM, Odland JØ, Nieboer E
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 2015 Mar;218(2):254-64. 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 β -laktamaser. β -laktamaser bryter ned beta-laktam antibiotika. Genene som koder for β -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 forskningscentre 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 β -laktamaser av gruppen ESBL-CARBA. ESBL-CARBA er en gruppe β -laktamaser som bryter ned karbapenemer (f.eks meropenem), vår nyeste gruppe av β -laktam antibiotika, samt alle andre β -laktamer. I 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 2015 ble det publisert studie som viser den tredimensjonale proteinstrukturen og de biokjemiske egenskapene til ett av disse enzymene (VIM-26). I samarbeid med kjemikere ved Universitetet i Oslo og UiT har flere kjemiske syntetiserte forbindelser blitt testet som inhibitorer mot disse enzymene. Disse resultatene er ikke publisert av hensyn til patentsøknad. Videre screening og syntese av kjemiske forbindelser pågår. 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. Prosjektledelsen er overført til NorStruct, UiT, og K-res vil delta som samarbeidspartner i prosjektet.

Deltagere:

Hanna-Kirsti Schrøder Leiros (Prosjektleder, uit), Bjarne Aarmo Lund (Doktorgradsstipendiat, uit), Sundus Akhter (Doktorgradsstipendiat, uit), Susann Skagseth (Doktorgradsstipendiat, uit), Tony Christopeit (Postdoktorstipendiat, uit, NOFIMA), Annette Bayer (Prosjektdeltaker, uit), Reidunn Silje Lauksund (Prosjektdeltaker, uit), Trine Josefine Olsen Carlsen (Prosjektdeltaker, uit), Ørjan Samuelsen (Prosjektdeltaker, UNN, uit)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Leiros HK, Edvardsen KS, Bjerga GE, Samuelsen Ø
Structural and biochemical characterization of VIM-26 shows that Leu224 has implications for the substrate specificity of VIM metallo- β -lactamases.
FEBS J 2015 Mar;282(6):1031-42. Epub 2015 feb 6
PMID: 25601024

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).

Det er utfordrende å diagnostisere tuberkulose (TB) hos personer med human immunsviktvirus (HIV). Dertil har HIV-infiserte personer høy risiko for at en latent TB (LTBI) går over til aktiv TB. Verdens Helseorganisasjon (WHO) sine globale strategier for å redusere HIV/TB koinfeksjon inkluderer bedre overvåkning, mer effektiv diagnostiske metoder for TB hos HIV-positive og implementering av forebyggende behandling hos personer med LTBI. Interferon gamma release assays (IGRA) har de senere år bli brukt i tillegg til eller i stedet for tuberkulin hudtest (TST) i diagnostisering av LTBI. I denne avhandlingen har vi sammenliknet IGRA og TST for diagnostisering og oppfølging av TB infeksjon hos HIV-positive bosatt i Norge, et land med lav endemisk forekomst av TB.

Studien inkluderer HIV-positive personer fra syv forskjellige sykehus. Samtlige er screenet for TB, fulgt opp klinisk og undersøkt med gjentatte IGRA [QuantiFERON TB Gold (QFT)]. Median CD4 tall var relativt høyt i vår kohort. De fleste deltakere sto på antiretroviralbehandling (ART). I et mindre utvalg av kohorten ble flere cytokiner analysert som potensielle biomarkører til forbedring av TB diagnostikken. Det ble også gjort analyser av den prognostiske betydningen av vitamin D status hos HIV-positive personer.

Resultatene viser at prevalensen av LTBI er høyere enn forventet, og at innvandrere fra TB-endemiske land utgjør den største andelen av affiserte. Prevalens av positiv QFT blant HIV-positive fra TB-endemiske land er signifikant høyere blant nylig innvandrede til Norge enn blant de som har bodd flere år i Norge. Dette kan indikere at TB-spesifikke immunrespons avtar etter flere år i et miljø med lav smitte. Færre HIV-positive med LTBI enn forventet fikk TB forebyggende behandling, men ingen deltakere utviklet aktiv TB i løpet av 2-års observasjonstid. Dette kan tyde på at HIV-positive på ART som bor i en setting med lav TB smitte har redusert risiko for at LTBI progredierer til aktiv TB.

Studien viser at QFT er en praktisk og effektiv metode for TB-diagnostisering i et samfunn som har råd til å bruke testen, der helsevesenet er velfungerende og der det er lav endemisk forekomst av TB. På grunn av stor variasjon i prøvesvar ved gjentatt testing er metoden ikke egnet til å vurdere effekt av pågående TB behandling. Av cytokinene som ble studert er IP-10 best egnet til å differensiere mellom aktiv TB og LTBI uansett HIV status. Vår studie viser også signifikante lavere vitamin D hos TB pasienter og en invers korrelasjon mellom 25(OH)D og kvantitativ QFT resultat. Signifikant lavere nivå av 1,25(OH)2D ble også observert hos personer med aktiv TB sammenliknet med LTBI pasienter. Dette antyder at vitamin D kan ha en

beskyttende effekt mot utvikling av aktiv TB hos de med LTBI.

Studiens resultater kan bidra til retningslinjer for diagnostisering og behandling av LTBI hos HIV-positive personer bosatt i land med lav forekomst av TB.

Deltagere:

Anne Margarita Dyrhol Riise (Prosjektleder, UIO, OUS, UiB), Nadine Durema Pullar (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Nadine Durema Pullar
Tuberculosis in HIV positive individuals - risk factors, diagnostic methods and follow-up in a low-endemic country
Disputert: Desember 2015
Hovedveileder: Johan N Bruun

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Wergeland I, Pullar N, Assmus J, Ueland T, Tonby K, Feruglio S, Kvale D, Damås JK, Aukrust P, Mollnes TE, Dyrhol-Riise AM
IP-10 differentiates between active and latent tuberculosis irrespective of HIV status and declines during therapy.
J Infect 2015 Apr;70(4):381-91. Epub 2015 jan 15
PMID: 25597826

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).

Astma og allergisk "høysnue" (AR) er blant de hyppigst forekommende sykdommer blant barn. Vi ønsket å undersøke om forekomsten øker.

Det ble utført en spørreskjema undersøkelse til 4150 skolebarn i Nordland som viste en betydelig økning av sykdommene sammenlignet med liknende undersøkelser i 1985 og 1995. 801 barn var med på en case/ctr studie.

Når vi sammenlignet besvarelsene på spørreskjemaet med diagnose etter undersøkelse og intervju av to leger, var det god overensstemmelse mellom spørreskjemasvarene og legediagnosene. For astma var spørreskjemaet best hvis man spurte etter diagnose, noe dårligere hvis man spurte etter symptomer på sykdommen.

I alt 801 barn var med på en kasus/kontroll studie hvor foreldre og barn ble intervjuet. Barna ble undersøkt av to leger og testet med allergitest, spirometri, belastning på tredemølle, blodprøve (allergidiagnostikk med preparatet IMMULITE) og måling av NO i utåndingsluft-FeNO. Undersøkelsene foregikk i Bodø, Fauske, Mo i Rana og på Sortland. Astmatiske og ikke-astmatiske barn med AR hadde høyere verdier for FeNO enn barn uten AR. FeNO verdiene var redusert signifikant etter belastning på tredemølle og ikke tilbake til utgangsverdi etter 30 minutter. Derfor kan FeNO verdier bli underestimert hvis barn er fysisk aktiv før FeNO målinger. Dette er mest uttalt blant barn med AR som har høyeste utgangsverdier og det største fallet i FeNO verdier etter anstrengelse. Serum sIgE cut-off verdier for å diagnostisere AR er avhengig av den allergiske fenotypen. Blant av de ti testede allergenene var sIgE cut-off verdiene over IMMULITE sin deteksjonsgrense. Dersom man bruker deteksjonsgrensen for sIgE som beslutningspunkt for å diagnostisere AR så vil dette bidra til å over-diagnostisere AR. Hvis man anvender sIgE verdier i klinikken for å diagnostisere allergisk sykdom, bør man bruke en høyere cut-off verdi enn det som angis for å være mer sikker på diagnosen. Cut-off verdiene varierte mellom allergenene, og dette må man også ta hensyn til i diagnostikken.

Deltagere:

Jan Holt (Prosjektleder), Bjørg Evjenth (Doktorgradsstipendiat),
Tonje Elisabeth Hansen (Doktorgradsstipendiat)

2 forskningspublikasjoner i 2015

Hansen TE, Evjenth B, Holt J.

Validation of a questionnaire against clinical assessment in the diagnosis of asthma in school children.

J Asthma. 2015 Apr;52(3):262-7. doi:
10.3109/02770903.2014.966914. Epub 2014 Oct 8.

Evjenth B, Hansen TE, Holt J.

The effect of exercise on exhaled nitric oxide depends on allergic rhinoconjunctivitis in children.

J Asthma. 2015 Oct;52(8):795-800. doi:
10.3109/02770903.2015.1014099. Epub 2015 May 19.

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 fiskeindustri eksponeres arbeidstakerne for enzymer i aerosoler og væsker i omgivelsene. I dette prosjektet studerer vi hvordan enzymer fra fisk og skalldyr påvirker signalveier for betennelsesreaksjoner i modeller av celler fra hud og luftveier. I prosjektet etableres også en metode for å måle enzymer i luft.

Dette studiet består av et PhD- prosjekt og et flerårig forskningsprosjekt.

I fiske – og skalldyrindustri er det ofte høye nivåer av aerosoler i luft og et vått arbeidsmiljø med mye vann og biologiske eksponeringer. I et tidligere doktorgradsprosjekt ved avdelingen viste vi at enzymer som bryter ned proteiner (proteaser), isolert fra fisk og skalldyr, kan aktivere såkalte proteaseaktiverte reseptorer i luftveisceller og stimulere produksjonen av betennelsesfremmende stoffer (interleukin (IL)-8, NFκB). Det er 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 studiet har vi vist at proteaser fra fisk og skalldyr også kan påvirke disse reseptorene og signalveier for betennelsesreaksjoner i hudceller. I tillegg har vi vist at også såkalte matrix metalloproteaser (MMP-2 og 9) blir aktivert av sjømatproteaser. Dette kan blant annet bidra til en svakere binding mellom overflatecellene slik at det blir lettere for allergener og andre stoffer å trenge inn og sette i gang immunologiske og innflammatoriske prosesser. Dette arbeidet ble publisert i en artikkel i tidsskriftet *Food and Chemical Toxicology* i 2014.

En annen artikkel tar utgangspunkt at bioaerosoler, som arbeidstakere i sjømatindustrien puster inn, er en blanding av ulike stoffer. En viktig oppdagelse i dette prosjektet er at sjømatproteaser og endotoksiner, som begge finnes i bioaerosoler i sjømatindustri, forsterker effekten av hverandre, det vil si at de har en synergistisk effekt. Denne effekten kan føre til at selv lave konsentrasjoner kan gi uønskede effekter når man eksponeres for en blanding av stoffene. Dette studiet ble publisert i tidsskriftet «*Toxicology and Industrial Health*» i 2015.

I yrkesepidemiologiske prosjekter ved Arbeids- og miljømedisinsk avdeling UNN har vi vist at arbeidstakere i både fiske- og skalldyrindustri har økt forekomst av luftveis- og hud-symptomer og nedsatt lungefunksjon sammenlignet med normalbefolkningen. Vi har også vist at symptomforekomsten blant laksearbeidere hadde sammenheng med eksponering for proteiner i bioaerosoler. Vi kunne imidlertid ikke vise en klar sammenheng med allergi. For å kunne avklare nærmere hvorvidt eksponering for proteaser har betydning for symptomutvikling hos arbeidstakere som puster inn bioaerosoler, trenger vi gode metoder for å kvantifisere

disse i eksponeringsprøver i kliniske og yrkesepidemiologiske studier. Dette krever analysemetodikk som kan detektere svært lave nivåer av sjømatproteaser. I denne delen av studiet samarbeider vi nært med kompetansmiljøer ved Universitetet i Tromsø. To ulike metoder med ulik sensitivitet ble presentert som en del av PhD-kandidatens avhandling i dette prosjektet. Avhandlingen ble forsvart og godkjent i august 2015.

Med resterende prosjektmidler pågår det for tiden en kvalitetsikring av disse metodene før endelig publisering innværende år. Publisering av metodene er viktig for å få flere forskere til å kartlegge slike enzymer i epidemiologiske studier. Dersom betydningen av disse enzymene kan bekreftes i kliniske og epidemiologiske studier vil dette ha stor betydning for forståelsen av årsak og muligheter for forebygging av arbeidsrelaterte hud- og luftveissymptomer i sjømatindustri, samt andre arbeidsplasser der lignende eksponeringer er relevant.

Deltagere:

Sampada Satchidanand Bhagwat (Doktorgradsstipendiat, ut), Anett Kristin Larsen (Prosjektdeltaker, ut), Jan-Olof Winberg (Prosjektdeltaker, ut), Nabin Malla (Prosjektdeltaker, ut), Ole Morten Seternes (Prosjektdeltaker, ut)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Sampada Satchidanand Bhagwat
Biological exposures relevant to seafood industry work environment as inducers of inflammatory response in skin and airway cells
Disputert: August 2015
Hovedveileder: Berit Bang

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Bhagwat SS, Larsen AK, Seternes OM, Bang BE
Mixed exposure to bacterial lipopolysaccharide and seafood proteases augments inflammatory signalling in an airway epithelial cell model (A549).
Toxicol Ind Health 2015 Jul 6. Epub 2015 jul 6
PMID: 26149191
- 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 3220 nye tilfeller i 2013. 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. En del 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 to vitenskapelige publikasjoner.

Deltagere:

Åshild Odden Miland (Prosjektleder, uit, UNN), 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)

Grunnet svangerskapspermisjon var det ingen forskningsaktivitet i prosjektet fra 01.01.15 - 12.07.15.

Fra 13.07.15 til 31.12.15 ble artikkel 2 (av 3) i prosjektet skrevet, inklusivt gjennomføring siste del av analysearbeidet til nevnte artikkel.

Artikkel 2 belyser griseleverens evne til å syntetisere glutation (GSH) etter å ha gjennomgått en betydelig lever reseksjon (PHx, 60%). For å kvantifisere GSH ble analysemetoden fra artikkel 1 benyttet (LC-MS/MS). I tillegg ble genuttrykket av enzymer sentrale i GSH syntesen kartlagt etter at leveren hadde mistet 60% av sitt volum. Sistnevnte ble kvantifisert med qPCR og ved bruk av primere som vi hadde spesialdesignet grisegenomet. Resultatene viser at det ikke er signifikante forskjeller i GSH nivåene mellom de leverresiserte grisene sammenlignet med kontrollgruppen. Dette betyr igjen at lever remnanten i PHx gruppen klarer å opprettholde GSH nivået til tross for betydelig tap av levervolum/GSH produserende leverparenkym. Videre så vi noe overraskende at genuttrykket av GSH relaterte enzymer likevel var lavere i leverremnanten enn i kontrollgruppen på samme tidspunkt som GSH nivåene ikke var signifikant forskjellige mellom gruppene. Opprettholdt GSH nivåer i leverremnanten var altså ikke et resultat av økt genuttrykk. Vår teori ut ifra dette er at griseleveren klarer å opprettholde GSH syntesen etter PHx grunnet pro-enzymene som ligger tilgjengelige i leveren og som benyttes for å syntetisere GSH før genuttrykket til de samme enzymene øker.

Resultatene i artikkel 2 viser at griseleveren har kapasitet til å opprettholde GSH nivåene etter PHx, men kan altså ikke forklares ut i fra økt genuttrykk av synteseenzymene.

Deltagere:

Kim Erlend Mortensen (Prosjektleder, UNN, uit), Arthur Revhaug (Forskningsgruppeleder, uit, UNN), Åse Florholmen-Kjær (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN)

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, industriuavhengig, randomisert, norsk multisenterstudie som inkluderer 9013 pasienter med hjertesykdom. Hensikten er å sammenlikne langtidsresultat etter utblokking av hjertets kranspulsårer med metallstent vs medikamentavgivende stents. Resultatene vil bli publisert i 2016.

Innsnevring i hjertets kranspulsårer er viktigste årsak til hjerteinfarkt og plutselig død. Innsnevringene kan behandles ved at en ballong med en påmontert metallnetting («stent») føres via en blodåre i armen eller lysken frem til innsnevringen. Forsnevringen blokkes ut og stenten blir stående igjen som en forsterkning i årevæggen. Hos noen pasienter som får konvensjonell metallstent (BMS) kan det imidlertid dannes arrvev i stenten som fører tilbakefall med ny tilstopping av blodåren. Nyere stenter (DES) avgir et medikament som gir mindre arrvev. Hos noen pasienter hemmer imidlertid DES innvekst av celler som skal dekke stenten. Dette kan føre til akutt blodpropp, hjerteinfarkt eller plutselig død. Det er ikke gjennomført sammenliknende studier som gir et klart svar på hvilken type stent som har best effekt og minst bivirkninger. NorStent ble startet i 2007 for å undersøke langtidsresultat etter BMS og DES. Prosjektet er en nasjonal studie der alle 8 norske sykehus som utfører slik behandling deltar. De primære utfallsmål er død, hjerteinfarkt og livskvalitet. Studien er godkjent av REK og NSD og ledes fra UiT Norges arktiske universitet og Universitetssykehuset Nord Norge.

Rekruttering av pasienter ble avsluttet i februar 2011. Da var 9013 pasienter inkludert. Pasientene er deretter fulgt til 31.12.2014. Median oppfølgingstid er 5 år.

NorStent er den første store studien som undersøker om det er forskjeller i langtidsresultat ved behandling med BMS eller DES. Slik kunnskap er viktig: I Norge behandles omtrent 10 000 pasienter årlig. Internasjonalt behandles 3 – 5 millioner pasienter årlig. NorStent er evaluert av internasjonale eksperter som gitt har studiens toppkarakter. Resultatene av NorStent vil få betydning for nasjonale og internasjonale retningslinjer for behandlingsvalg.

NorStent har et budsjett på ca 27.7 millioner NOK. Norges forskningsråd har finansiert 67%, mens Helse Nord RHF og UiT Norges arktiske universitet har finansiert henholdsvis 15 % og 9 % av de totale kostnader. Helse Nord RHF og UiT Norges arktiske universitet har bidratt med nødvendige ekstramidler i studiens slutfase slik at studiens kunne fullføres i henhold til studieprotokollen.

Registrering av studiens effektmål skjer ved kobling mot Norsk pasientregister og Dødsårsaksregisteret. Det er i alt identifisert omtrent 15 000 sykehusopphold for aktuelle endepunkt. En uavhengig komite gjennomgår alle

sykehusopphold og klassifiserer nye sykdomstilfeller og operasjoner som skal brukes for å sammenlikne resultatene. Dette arbeidet forventes avsluttet i februar 2016. Det vil da bli foretatt statistisk analyse. Resultatene planlegges presentert på internasjonale kongresser, vitenskapelige tidsskrift, og i offentlige media i september 2016.

Deltagere:

Kaare Harald Bønaa (Prosjektleder), Alf Inge Larsen (Prosjektdeltaker), Bjørn Bendz (Prosjektdeltaker), Dennis Nilsen (Prosjektdeltaker), Inger Njølstad (Prosjektdeltaker, uit), Jan Mannsverk (Prosjektdeltaker), Lars Aaberge (Prosjektdeltaker), Michae Uchto (Prosjektdeltaker), Nils-Einar Kløw (Prosjektdeltaker), Nordrehaug Jan-Erik (Prosjektdeltaker), Ole J Jakobsen (Prosjektdeltaker), Ottar Nygård (Prosjektdeltaker), Reidar Bjørnerheim (Prosjektdeltaker), Rune Wiseth (Prosjektdeltaker), Sindre Stavnes (Prosjektdeltaker), Terje Steigen (Prosjektdeltaker), Thor Trovik (Prosjektdeltaker), Tom Wilsgård (Prosjektdeltaker), Yngvar Myreng (Prosjektdeltaker)

Kontroll og behandling av aortadisleksjoner

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

Prosjektet er tilknyttet Somatisk forskningsprogram inkludert rehabilitering og aldersforskning (SFP).

Hovedmål: Bedre diagnostikk og behandlingsresultater ved akutt aortadisleksjon

Prosjektet har en klinisk-epidemiologisk del der våre pasienter inngår i den internasjonale databasen IRAD.

En del av prosjektet er viet avansert diagnostikk med bruk av magnettomografi (MR).

Den klinisk-epidemiologiske delen av prosjektet har i år publisert en viktig 17 års status for pasienter i den internasjonale databasen for aortadisleksjoner (IRAD). Dette er verdens største database for denne sykdommen. IRAD er i 2016 20 år, og den aktuelle publikasjonen (PMID26205591) viser at dødeligheten for type A disleksjoner (første del av hovedpulsåren) går gradvis ned (akutt dødelighet rundt 20%), mens den er relativt uforandret på nivå 10% for pasienter med akutt B disleksjon (nederste del av hovedpulsåren mot buken). Fortsatt har denne sykdommen en meget alvorlig prognose og dertil store behov for forbedring av behandlingsresultatene.

Den andre publikasjonen (PMID26354663) inngår i en pågående diskusjon om best kirurgisk teknikk for å reparere første del av hovedpulsåren ved aortadisleksjon. IRAD har nå over 4000 pasienter inkludert, og våre analyser viser at det er likeverdige resultater ved å reparere og bevare området rundt hjerteklaffen sammenlignet med mer omfattende kirurgi med implantasjon av kunstige hjerteventiler. Valg av kirurgisk løsning er i prinsippet opp til den enkelte kirurg, etter noen vedtatte retningslinjer. Resultatene indikerer at det kiruriske valget gjenspeiler seg i gode langsiktige resultater; antallet reoperasjoner for defekter i området for reparasjon var meget lite og nærmest ikke tilstede.

MR-delen av prosjektet avventer ennå de juridiske aspektene ved en forskningsavtale med Siemens om bruk av UNNs MR utstyr til forskningsprotokoller. Denne delen av prosjektet fortsetter når slik avtale foreligger.

Deltagere:

Truls Myrmel (Prosjektleder, UNN, UIO, uit), Derk Avenarius (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Magnus Larsen (Prosjektdeltaker), Torgil Riise Vangberg (Prosjektdeltaker, uit)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Di Eusanio M, Nienaber CA, Sundt TM, Patel HJ, Trimarchi S, Myrmel T, Eagle KA
Reply: To PMID 25282163.
Ann Thorac Surg 2015 Sep;100(3):1137-8.
PMID: 26354663

Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, Myrmel T, Larsen M, Harris KM, Greason K, Di Eusanio M, Bossone E, Montgomery DG, Eagle KA, Nienaber CA, Isselbacher EM, O'Gara P
Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection.
J Am Coll Cardiol 2015 Jul 28;66(4):350-8.
PMID: 26205591

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).

Utposninger i hjernens blodkar (aneurysmer) finner hos ca 2% av befolkningen. En andel av disse kan sprekke og forårsake livstruende hjernehinneblødning. Foreløpig har man begrensede muligheter til å forutsi hvilke aneurysmersom sprekker, og vi undersøker om computersimulering kan brukes til dette.

Foreløpige resultater de siste 5-10 år indikerer at computersimulering av hemodynamiske krefter i aneurysmer skiller mellom aneurysmer som har sprukket og aneurysmer som ikke har sprukket. Om denne forskjellen kan brukes til å forutsi hvilke aneurysmer som har risiko for blødning i fremtiden, er usikkert, og avhenger blant annet om aneurysmenes morfologi endres vesentlig i forbindelse med blødningen.

Vi undersøker derfor om dette er tilfellet ved å analysere bilder av kjente, men ikke behandlede aneurysmer som har sprukket i Norge i en 10 års periode. Videre anvender vi computersimulering på diagnosetidspunkt for disse aneurysmene, og sammenlikner resultatet med computersimuleringer på matchede kontroller av aneurysmer som ikke sprekker. Prosjektet er et samarbeid mellom alle de nevrokirurgiske avdelinger i Norge, slik at datamaterialet er landsdekkende. Videre samarbeider vi med Simula REsearch Laboratory i Oslo, som er ansvarlig for computer simulering. Prosjektene ledes fra Tromsø. Datainnsamling er gjennomført, og analysefasen er i slutfasen. Vi planlegger to artikler ila første halvår 2016. Artikkelen nummer en vil avklare om et aneurysme i vesentlig grad endrer morfologi i forbindelse med ruptur. Dette spørsmålet er uavklart, og har vesentlig betydning for validiteten av majoriteten av gjennomførte studier der computersimulering av hemodynamikk i cerebrale aneurysmer anvendes. Artikkelen nummer to vil være en av svært få studier der computersimulering anvendes på diagnosepunkt på aneurysmer som følges over tid, slik at metodens prediktive verdi mtp å predikere fremtidig ruptur og blødning kan kartlegges.

Deltagere:

Jørgen Gjernes Isaksen (Prosjektleder, UNN, uit), Tor Ingebrigtsen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Torbjørn Øygard 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 metoder som presist nok kan identifisere eller predikere tilstanden tidlig i svangerskapet. Hensikten med studien er å undersøke hemodynamiske endringer i normale svangerskap, og å identifisere risiko for svangerskapsforgiftning.

Hensikten med studien er å undersøke hemodynamiske endringer og endotelfunksjon i normale og kompliserte svangerskap for å kunne identifisere risiko for svangerskapsforgiftning før kliniske symptomer oppstår. Tidlig identifisering av risikogravide vil gi mulighet for bedre og mer målrettet overvåking og eventuell tidlig behandling. Studien er en observasjonsstudie uten intervensjon. Alle undersøkelsene vil bli utført i svangerskapsuke 17-24, og målet er å undersøke ca. 1500 kvinner. Hemodynamiske endringer blir undersøkt ved hjelp av Doppler ultralyd og impedance cardiography. Endotel funksjon undersøkes 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 (fikk korttidsstipend fra Helse-Nord RF). Cand. med. Christian Widnes (fordypningsstilling ved UNN) som er registrert som PhD-student ved UiT har siden 2010 fortsatt med innsamling av data til studien. Han har nå sendt inn sitt første manuskript for publisering. Fra 2013 er Åse Vårtun, MSc også registrert som doktorgradskandidat. Hun skal bruke en del av data fra denne studien for sin PhD. Hun har nå publisert 2 artikler, og har levert inn den tredje, og forventes å disputere i 2016. I tillegg er en artikkel om endotelfunksjon publisert.

Deltagere:

Kari Flo (Prosjektleder, uit, UNN), Ganesh Acharya (Forskningsgruppeleder, UNN, uit), Christian Widnes (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Åse Vårtun (Prosjektdeltaker, uit)

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Dahl J, Husebekk A, Acharya G, Flo K, Stuge TB, Skogen B, Straume B, Tiller H
Maternal anti-HLA class I antibodies are associated with reduced birth weight in thrombocytopenic neonates.
J Reprod Immunol 2015 Oct 29;113():27-34. Epub 2015 okt 29
PMID: 26547815

Flo K, Blix ES, Husebekk A, Thommessen A, Uhre AT, Wilsgaard T, Vårtun Å, Acharya G
A longitudinal study of maternal endothelial function, inflammatory response and uterine artery blood flow during the second half of pregnancy.
Acta Obstet Gynecol Scand 2015 Oct 13. Epub 2015 okt 13
PMID: 26462064

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 har 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. Kvinner som leter etter alternativer får ofte råd om å øke sitt fysiske aktivitetsnivå. Den vitenskapelige dokumentasjonen for at fysisk aktivitet reduserer hetetokter er imidlertid svak. Vi estimerte at om lag 400 kvinner måtte delta i en randomisert kontrollert effektstudie for å gi svar på om økt fysisk aktivitet reduserer frekvens og intensitet av hetetokter i overgangsalderen. 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. 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. Preliminære analyser viser at fysisk aktivitet hadde lite effekt på intensitet og frekvens av hetetokter, og det er ikke grunnlag for å videreføre arbeidet. Imidlertid er gir erfaringene fra pilotstudien viktige bidrag til pågående arbeid med å utarbeide og teste en livsstilsintervensjon i oppfølging personer med økt risiko for hjerte-karsykdom i den syvende runden av Tromsøundersøkelsen. Arbeidet med å ferdigstille en publikasjon fra pilotmaterialet

ferdigstilles i 2016. SFP 940-10 og SFP 1046-12 er tildelinger til samme prosjekt.

Deltagere:

Sameline Grimsgaard (Prosjektleder, UNN, uit), Anne Grete Sandaunet (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).

Vi vet at fysisk aktivitet kan ha gunstige kardiovaskulære effekter. I dette prosjektet har vi vist at i hjerter fra både normale og diabetiske mus, fører trening til at hjertene ble mer effektivt. Hos diabetiske mus reduserte dessuten trening metabolsk og strukturell remodelering, utviklingen av diabetisk-indusert hjertesvikt, samt hadde en protektiv effekt i forbindelse med hjerte infarkt.

Fysisk aktivitet og trening er viktig både i forebygging og behandling av type 2 diabetes. Kardiovaskulær sykdom er hovedårsaken til død hos pasienter med type 2 diabetes, de har også hyppigere forekomst av hjertesvikt og økt dødelighet etter et akutt hjerteinfarkt. Denne gruppen pasienter har dessuten redusert aerob kapasitet (maksimalt oksygenopptak), som er vist å være en sterk, selvstendig prognostisk markør for hjerte- og karsykdommer. Selv om trening har vært vist å økt maksimalt oksygenopptak og ha gunstige effekter på hjerter fra modeller med ischemisk-hjertesvikt, er effekten av trening på hjerter ved type 2 diabetes mindre kartlagt. Målet med dette prosjektet har derfor vært å undersøke effekten av trening på hjertets funksjon og metabolisme. I disse studiene har det blitt benyttet normale og diet-induserte overvektige (DIO) insulinresistente mus.

De viktigste resultatene/funnet fra dette prosjektet er:

1. Hjerter fra mus som ble trent med høy intensitet hadde i) en mer gunstig substratomsetning (reduert fetttsyreomsetning), ii) lavere oksygenforbruk og iii) høyere effektivitet, sammenlignet med hjerte fra mus som ble trent med moderat intensitet (J Appl Physiol, 111(5):1235-41, 2011). Dette studiet ble omtalt på redaktørplass ("editorial") der studiet ble fremhevet som et meget verdifullt bidrag for å forstå de underliggende mekanismer for at høyintensitetstrening kan ha en fordelaktig effekt hos pasienter med hjertesvikt.

2. I diet-induserte overvektige (DIO) mus, som har glukoseintoleranse, redusert aerob kapasitet og en diastolisk dysfunksjon, fant vi at både høy- og moderat-intensitetstrening hadde fordelaktige systemiske effekter. Vi fant også at begge former for trening motvirket utvikling av diastolisk dysfunksjon samt bedret de metabolske endringer i hjertene ved blant annet å redusere fedmerelatert i) økning i fetttsyreforbrenning, ii) utvikling av mitokondriell dysfunksjon, og iii) oksygenløsning i myokardet. I motsetning til hos normale mus fant vi at både høy- og moderat- intensitetstrening av DIO mus økte hjertets effektivitet (Diabetes 62(7):2287-2294, 2013). Disse endringene var videre assosiert med redusert oksidativt stress og redusert stivhet i hjertekamrene.

3. Da redusert oksygen forbruk burde være spesielt fordelaktig i forbindelse med myokardial iskemi, har vi i den siste delen av prosjektet undersøkt om trening kan være kardioprotektivt i forhold til en iskemi-reperfusjon skade. Selv om det er kjent fra forsøk på normale hjerter at trening kan ha en infarkt-reduserende effekt, hadde dette ikke vært studert i modeller med type 2 diabetes. Vi fant at

i DIO mus førte høyintensitetstrening til mindre infarkter enn hos ikke-trente DIO mus (Lund et al. Am J Physiol 15;308(8):H823-9, 2015). Dette studiet var dermed det første til å rapportere kardioprotektive effekter av trening i isolerte hjerter fra en type 2 diabetisk modell.

Dette prosjektet har bidratt med å øke vår forståelse av mekanismene bak de fordelaktige effektene som fysisk trening har på diabetiske hjerter. Kunnskapen fra egen forskning sammen med en gjennomgang av litteraturen er nylig publisert i en oversiktsartikkel med tittelen «How exercise may amend metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy» (Antioxid Redox Signal 10;22(17):1587-605, 2015).

Publikasjonene og forskningen fra dette prosjektet vil være et viktig bidrag til evidensbasert kunnskapen som legges til grunne for råd om «fysisk aktivitet» for pasienter med type 2 diabetes. I tillegg vil slik kunnskap være nyttig for å kunne utvikle nye medikamentelle terapier.

Deltagere:

Ellen Aasum (Prosjektleder, uit), Jim Lund (Doktorgradsstipendiat, uit), Anne Dragøy Hafstad (Postdoktorstipendiat, uit), Neoma Tove Boardman (Postdoktorstipendiat, uit), Terje Larsen (Prosjektdeltaker, uit)

1 doktorgrad er avlagt i 2015

Jim Lund
Improving cardiac efficiency in type 2 diabetes – exercise training and nitrates reduce myocardial oxygen wastage
Disputert: Mai 2015
Hovedveileder: Ellen Aasum

2 vitenskapelige artikler er publisert i 2015

Lund J, Hafstad AD, Boardman NT, Rossvoll L, Rolim NP, Ahmed MS, Florholmen G, Attramadal H, Wisløff U, Larsen TS, Aasum E
Exercise training promotes cardioprotection through oxygen-sparing action in high fat-fed mice.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015 Apr 15;308(8):H823-9.
Epub 2015 jan 30
PMID: 25637547

Hafstad AD, Boardman N, Aasum E
How exercise may amend metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy.
Antioxid Redox Signal 2015 Jun 10;22(17):1587-605. Epub 2015 apr 28
PMID: 25738326

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).

Formålet med studien er å se på microRNA ekspresjon i vev fra brystkreftpasienter og fra normalt brystvev. Studien er eksplorativ der vi letter etter mulige likheter og forskjeller for å kunne lage tester til bruk i diagnose og behandling av brystkreft. prosjektet gir også mulighet for å sammenlikne microRNA i tumor med mRNA i blod før diagnose.

Prosjektet søker å belyse betydningen av epigenetiske forandringer for vår forståelse av karsinogenesen ved brystkreft i samspillet med livsstilsfaktorer. Epigenetiske forandringer er del av funksjonell genomikk som dreier seg om samspillet mellom eksponering og genuttrykk. Moderne teknologi tillater studier av microRNA i parafinblokkene av tumorvev. Uttrykket skal så sammenliknes med tilsvarende uttrykk i perifert blod tatt av kvinnene år før de fikk sin kreftsvulst. Studien vil kunne si noe om prediagnostiske og prognostisk betydning av forandringer i microRNA før diagnose og ved diagnosetidspunkt. Blodprøver er lagret i biobanken til Kvinner og kreft undersøkelsen og de parafinblokkene som skal studeres tilhører kvinner som deltar i Kvinner og kreft og som så har fått kreft. I løpet av året har det blit samlet inn nye 150 prøver fra Nord Norge. Vi har tillatelse til å gå videre i samarbeid med andre patologi avdelinger i Norge. Fortsettelsen et til en viss grad avhengig av ytterligere finansiering. Dette året har vi brukt til et pilotprosjekt sammen med den nasjonale micromatrise plattformen ved NTNU. Opprinnelig ble 100 prøver abalysert i Danmark hos Exxicon med deres array teknologi. Det har fungert meget bra. Imidlertid er det kommet opp ny teknologi, deep sequencing, som gir et bedre kvantitativt uttrykk og flere microRNA. prøveprosjektet avslørte at våre gen ekspresjons målinger fra helblod basert på PAX rør (buffer blod) ikke egnet seg for deep sequencing fordi røde blodlegemer inneholder store mengder microRNA. Det medførte at vi måtte gjennomføre meget kostnadskrevenende ekstra kjøring. Vi har derfor bestemt at vi fortsetter med Exxicons teknologi.

Deltagere:

Line Leonore Haugan Moi (Postdoktorstipendiat, uit, UiB, UNN)

Neuroblastoma treatment – targeting the eicosanoid signaling pathway

Prosjektansvarlig: **Baldur Sveinbjørnsson** (baldur.sveinbjornsson@uit.no), Universitetet i Tromsø

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

Målsetningen med dette prosjektet er å finne frem nye behandlingsformer for neuroblastom, nervecelletumor 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:

Baldur Sveinbjørnsson (Prosjektleder, uit), Conny Tümmler (Doktorgradsstipendiat, uit), Igor Snapkov (Doktorgradsstipendiat, uit)

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).

Metabolsk og Nyremedisinsk forskningsgruppe (IKM, UiT), fokuserer på nyresykdom og

metabolske forstyrrelser, og betydningen dette har for utvikling av hjerte/karsykdom. Både antall

personer med kronisk nyresykdom og pasienter i nyreerstattende behandling er raskt økende, og

utgjør et folkehelseproblem av stor helseøkonomisk betydning. Det nye begrepet

”den reno-kardiale akse” beskriver sammenhengen mellom nyrefunksjon og hjertesykdom.

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, f.eks 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 12 års periode. Vi finner at en økning i urinsyre på 87 µmol/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, Zykova 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 ml/min/1.73 m²) og/eller høy ACR (=1.13 mg/mmol). Det

har vist seg at albuminuri i såpass lavgradig mengde predikerer dødelighet i befolkningsstudier.

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 Tromsøundersøkelsen 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 SUA stigning. Hos den gruppen som hadde SUA økning hadde de en fordoblet risiko for nyreskade etter 7 år. Etter 13 år var risikoen for nyreskade ytterligere økt hos «SUA-increasere».

Denne artikkelen ble publisert i *BMC nephrology* i desember 2015. (ref: *BMC Nephrol.* 2015 Dec 11;16(1):210. doi: 10.1186/s12882-015-0207-1.PMID: 26651613 [PubMed - in process] PMID: 26651613 [PubMed - in process] PMID: 26651613) Uric acid is associated with microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate in the general population during 7 and 13 years of follow-up: The Tromsø Study. Storhaug HM, Toft I, Norvik JV, Jenssen T, Eriksen BO, Melsom T, Løchen ML, Solbu MD.

Vedrørende Artikkel 3 i Storhaugs PhD er denne nå submittert til *BMC Medicine*. Analysene her viser at det er et skille mellom normalvektige og overvektige når det gjelder assosiasjon mellom urinsyre og utvikling av hypertensjon og økt fastende blodsukker. Denne viser at urinsyre i denne sammenhengen har betydning hos overvektige, men ikke hos normalvektige. Videre viser analysene at stigende urinsyre er assosiert med utvikling av metabolsk syndrom.

Deltagere:

Hilde-Merete Storhaug (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN)

1 vitenskapelig artikkel er publisert i 2015

Storhaug HM, Toft I, Norvik JV, Jenssen T, Eriksen BO, Melsom T, Løchen ML, Solbu MD

Uric acid is associated with microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate in the general population during 7 and 13 years of follow-up: The Tromsø Study.

BMC Nephrol 2015;16(1):210. Epub 2015 des 11

PMID: 26651613

- Inngår i doktorgradsavhandlingen

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).

Hensikten med prosjektet var å undersøke i en randomisert kontrollert studie om SMS i tillegg til nettsiden i perioden 2010-2012, fikk enda flere røykere til å slutte, og færre til å falle fra programmet.

Both the Internet and mobile phone text messaging (Short text Messaging Service, SMS) are used to deliver smoking cessation interventions. The possibility to combine computerized technologies to generate individually tailored content and the reach of the Internet and mobile phones, make them compelling channels for delivering such interventions.

Free, Knight et al concluded that their SMS-based smoking cessation program (txt2stop) significantly improved smoking cessation rates after 6 months compared to no intervention, in a large randomized controlled trial. The most current Cochrane review on mobile phone based interventions for smoking cessation concludes that there is a benefit of such interventions on long-term cessation rates.

For internet-based smoking cessation interventions, the latest Cochrane review concludes that some interventions can assist smoking cessation, however, results are inconsistent. In a previous randomized controlled trial, we examined the effect of tailored e-mails compared with no e-mails for the users of an internet based smoking cessation program. We found that there was a higher cessation rate for those who received tailored e-mails compared with those who did not after 1 and 3 months, but not after 12 months.

Some interventions combine the use of Internet and SMS. Internet based interventions, with SMS as one of several components, have shown promising results in single studies, but little is known about the contributing effect of the SMS component.

It has been suggested that the short format and push delivery of information delivered by SMS might increase attention to and comprehension of the information [9]. Adherence to internet based interventions is generally low and one way SMS might improve quit rates is through increasing actual use of the intervention. The effect of SMS as a reminder – pushing information in a short, comprehensible format independent of time and place – might cause users to be pulled back into the intervention and/or increase exposure to the intervention.

The isolated effect of SMS as a delivery medium for tailored smoking cessation advice has, to the best of our knowledge, not yet been investigated.

The main objective of the present study was to examine the effect of tailored cessation advice by SMS compared with identical messages by e-mail on smoking cessation rates, within the context of an internet based smoking cessation intervention. Our main hypothesis was that delivery by SMS will increase quit rates compared to those that received messages by e-mail. A secondary objective was to investigate differences in use of the intervention. We hypothesize that delivery by SMS will increase the use of the intervention. To examine this we conducted a randomized controlled trial (ClinicalTrials.gov NCT011030427) among new users of the internet based smoking cessation intervention www.slutta.no.

Doktorgradsstipendiaten har vært i permisjon i store deler av 2014 og 2015 og arbeidet med doktorgraden er derfor veldig forskjøvet. Arbeidet er gjenopptatt i 2016. Hovedresultater som også inkluderer 6 og 12 måneders oppfølging er beskrevet i manuskriptet "SMS as an adjunct to an Internet based smoking cessation intervention: a randomized controlled trial" som snart er klar til innsending.

Deltagere:

Olav Nilsen (Doktorgradsstipendiat, uit, UNN), Silje Camilla Wangberg (Prosjektdeltaker, uit, UNN, HIN)

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).

Prosjektet avsluttes uten at det har resultert i en doktorgrad.

Kunnskapen fra prosjektet har bidratt inn i andre prosjekter ved NST hvor videokonferanseteknologi er benyttet, f.eks. Teleslag i Nordlandssykehuset (2012).

Deltagere:

Lars Kristian Rye (Doktorgradsstipendiat)

3P: Patients and Professionals in Productive teams

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

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

Pasienter, myndigheter og profesjonelle uttrykker et stort behov for en radikal omorganisering av helsetjenester for pasienter med langvarige og sammensatte behov. 3P prosjektet skal danne kunnskapsgrunnlag for å forandre et profesjons-sentrert helse-system til et borger (pasient) sentrert system basert på erfaringer fra 4 piloter i Norge/ Danmark.

3P prosjektet vil understøtte utvikling av en trygg helhetlig helse og omsorgstjeneste for pasienter med langvarige og sammensatte behov. Tjenesten skal nå borgerens egne definerte mål, og støtte pasientens egenmestring. Prosjektet tar sikte på å forstå forutsetningene for utvikling av et slikt 'helhetlig helsevesen' som gir bedre helse, bedre pasient erfaringer og reduserte kostnader. Sentralt i å utvikle en slik tjeneste er bruk av IKT verktøy for samhandling mellom pasienter og helsearbeidere.

Dette prosjektet tar utgangspunkt i fire miljøer som har utviklet nye omsorgsmodeller basert på Chronic Care Model (CCM) og som drar nytte av nye ledende teknologier og radikal organisasjons-redesign. Disse er Universitetssykehuset i Nord-Norge, Sørlandet Sykehus HF, Helse Stavanger HF og Lyngby-Taarbæk kommune i Danmark. Prosjektet består av 10 arbeidspakker (AP), hvorav de første fire utgjør de fire ovennevnte innovasjonsarena.

De fire arenaene er koblet sammen i et lærings og forsknings nettverk som skal utveksle erfaringer på tvers. Nettverket skal utvikle rammeverk for evaluering, samarbeide i PhD / post.doc-prosjekter, og gjennomføre en felles Delphi prosess som vil gi et veikart for implementering av pasientsentrerte helsetjenester. Nettverket utgjør 5 arbeidspakker der forskningen fokuserer på 1) E-støtte for tverrfaglige team (AP6), 2) Den digitaliserte individuelle stegvise omsorgs plan (AP7), 3) Implementering og utrullings-modell (AP8), 4) Den individuelle pasientforløps opplevelsen (AP9), 5) Pasientsikkerhet (AP10).

Mål og delmål for prosjektet

- Utvikle et "veikart" for helseledere som beskriver trinnene for innføring av en forbedret helsetjeneste modell for pasienter med langvarige og sammensatte behov.
- Forskning på tema 1-5 ovenfor

- Skape et interessent-nettverk for utveksling av erfaringer: pasienter, helsepersonell, forskere helseadministratører og helsemyndighetene.

Prosjektaktiviteter i 2015:

I AP1 har vi bl.a. utarbeidet og signert kontrakter mellom UNN, SSHF, Helse Stavanger og underleverandør EPITALET, avholdt kickoffmøte, utarbeidet notat om før-kommersielle anskaffelser, opprettet og konstituert styringsgruppe.

I AP2 har UNN, Tromsø og Harstad kommune opprettet proaktive pasientsentrerte helsetjenesteteam i Tromsø i januar 2015 og Harstad september 2015. Tromsø har hatt 304 og Harstad 17 pasienter. I AP 3 pågår informasjonsarbeid om og forankring av prosjektet basert på United4Health studien ved Sørlandet Sykehus. I AP4 pågår intervensjonsstudien helse@hjemme ved Stavanger Universitetssykehus. I AP5 har EPITALET i Lyngby-Thårnbæk kommune innkludert 70 Kols pasienter, utviklet beskrivelser og dokumentasjon av Epital Care Modellen samt utviklet og utprøvd IKT verktøy. I AP6, som fokuserer på E-support for tverrfaglige team, avventer UIA kontrakt med SSHF. I AP7, ved København Universitet, som fokuserer på digitalisert individualisert omsorgsplan, forestår ansettelse av postdoc. I AP8 er feltarbeid igangsatt av UNN/NSE. Gjennomgang av litteratur og teoretisk arbeid er påbegynt. Observasjoner hos AP2 (UNN i november) og AP5 Lyngby-Thårnbæk kommune i Danmark i desember er gjennomført. I AP9 ved UNN/NSE er protokoll under utarbeidelse i samarbeid med relaterte prosjekter. I AP10, ved Stavanger Universitetssykehus er ny protokoll for pasientsikkerhetsstudie på tvers av pilotene under utarbeidelse.

Deltagere:

Johan Gustav Bellika (Prosjektleder, NTNU, uit, UNN), Gro Berntsen (Forskningsgruppeleder, UNN), Frode Gallefoss (Prosjektdeltaker, UiB, SØRLAND), Geir Sverre Braut (Prosjektdeltaker), Halgeir Holthe (Prosjektdeltaker, UNN), Hege K Andreassen (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Heidi Grundt (Prosjektdeltaker, UiB, SUS), Kari Dyb (Prosjektdeltaker, UNN, uit), Kenneth Austrått (Prosjektdeltaker), Klaus Phanareth (Prosjektdeltaker), Lars Kayser (Prosjektdeltaker), Markus Rumpsfeld (Prosjektdeltaker, uit, UNN), Monika Dalbakk (Prosjektdeltaker), Rune Werner Fensli (Prosjektdeltaker, UIA), Saleh Safaa (Prosjektdeltaker), Søren Vingtoft (Prosjektdeltaker), Undine Knarvik (Prosjektdeltaker, UNN), Wenche Tangene (Prosjektdeltaker)



Steinskulpturen «Krukke» av Pia Pedersen møter pasienter og pårørende ved Helgelandssykehuset Mo i Rana.

Foto: Helgelandssykehuset/Bjørn Leirvik

Utgitt av Helse Nord RHF