

RAPPORT

ÅRSRAPPORT FOR FORSKNING

Divisjon psykisk helsevern

2016

Rapporten er utarbeidet av

Forskningsjef Ketil J. Ødegaard

Seksjonsleder forskningsavdelingen Stine Hauge

INNHold

Forord.....	5
Forskningsstrategi 2013 – 2017	6
Mål	6
Strategiske grep for å understøtte forskningsaktivitet	6
Forskningsprogram 2013-2017	7
Forutsetninger:.....	7
Doktorgrader	9
Siri Helle: Cannabis use in non-affective psychoses: Relationship to age at onset, cognitive functioning and social cognition	9
Audun Havnen: Treatment of obsessive-compulsive disorder and the importance of assessing clinical effectiveness.....	10
rapport fra våre satsningsområder	12
Psyko세forskingsgruppen (Bergen Psychosis Research Group).....	12
Oppnådde mål i 2016	12
Mål for 2017	12
Sammendrag av forskningsaktiviteten i 2016.....	12
Barn og unge (PBU):	13
Kartlegging og behandling- angst hos barn og voksne (ATACA), barnedelen av studien ...	13
Barn eksponert for rus i svangerskap.....	13
Klinikk på tvers	13
Fra bekymring til henvisning	13
Dialogbasert tidlig oppdagelse (DBED)	14
OCD-teamet.....	14
Psykisk helse på nett	15
Årsrapporter – Helse Vest	17
911617 – Amfetamin og psykose	17
911679 – Bergen psykoseprosjekt 2	17
911793 – The Neurophysiology of Auditory Hallucinations in Schizophrenia	18
911800 – The quality of the relationship as outcome predictor in music therapy with children with autism spectrum disorders	19
911820 – How do genetic, clinical and treatment factors affect outcome in severe mental disorder	20
911827 – Emotional Regulation in children with ADHD	21
911840 – Langtidsoppfølging av barn etter angstbehandling	21
911842 – Towards a dimensional understanding of adults with ADHD	22

911876 – Bergen psykoseprosjekt2: Klozapinprosjektet	23
911880 – A Translational Approach to Anxiety Disorders: Treatment and Mechanisms. A Randomised Double-Blind Study.....	24
911914 – eMeistring – Psykisk helse på nett	25
911924 – Cognitive functioning in first episode MDD patients – a five year follow-up	25
911929 – Pharmacogenomics of Mood Stabilizer Response in Bipolar Disorder: An international multi-center.....	27
911957 – Molecular interactions of therapeutic potential in neurodevelopmental disorders	28
911972 – Identification of novel treatment targets in neurodevelopmental disorders.....	29
911986 – Effects of ECT in treatment of major depression: A prospective neuroradiological study of acute and longitudinal effects on brain structure and function.	30
911999 – The influence of illicit substance use on the effects of antipsychotics: A subproject of the Bergen Psychosis Project 2	31
912004 – Barn eksponert for rus i svangerskapet: Vekst, helse og utvikling.....	32
912005 – Barn eksponert for rus i svangerskapet. Morfologisk og funksjonell MR-undersøkelse av hjernen.	33
912013 – New treatment strategies for difficult to treat anxiety patients: A randomized placebo controlled multi-center study.....	33
912026 – Lav-terskel forebyggende tiltak for ungdom som plages av angst: En implementeringsstudie	35
912045 – The neurobiology and neurochemistry of auditory hallucinations in schizophrenia	35
Øvrige midler.....	36
Publikasjoner hentet fra Cristin	37
Topp 5 mest publiserte i Divisjon psykisk helsevern 2016.....	37

FORORD

Kjære kolleger!



Det er en stor glede for meg å presentere forskningsrapporten for divisjon psykisk helsevern i Helse Bergen for 2016. Forskningsaktiviteten holder seg på et høyt nivå med totalt 66 tellende publikasjoner fra divisjonens forskere. Vi kan gratulere to av våre stipendiater med nye doktorgrader; Siri Helle fra psykoseforskningsgruppen og Audun Havnen fra OCD-gruppen. Vi er også meget stolte over at leder av K.G. Jepsen senter for nevropsykiatriske lidelser, professor og overlege ved Kronstad DPS Jan Haavik, fikk Helse Vests forskningspris 2016 for sin forskning på å avdekke biologiske mekanismer som kan forårsake ADHD-symptomer.

Også i 2016 ble divisjonen beriket med nye betydningsfulle forskningstildelinger. Tine Nordgreen fra eMeistring landet en NFR-bevilgning (IKT-Fyrtårn) med et totalt budsjett på 74 millioner kroner over de neste 5 årene. Dette plasserer Helse Bergen som prosjekteier i forskerfronten for den forventede revolusjonen innen utviklingen av teknologiske innovasjoner i helsetjenesten. OCD-gruppen, under ledelse av Gerd Kvale, har også oppnådd imponerende resultater i løpet av året som gikk. Deres 4-dagers intensivprogram for OCD-behandling har fått omfattende oppmerksomhet både nasjonalt og internasjonalt og fremstår i dag som det ledende innovasjonsmiljøet på dette området. De kronet verket med en NIH (National Institute for Health, USA) bevilgning for å bygge opp verdens største biobank for OCD i et nordisk samarbeid og bevilgning fra Kavlifondet for å spre 4-dagers formatet til barn og unge med tvangslidelse og andre angstlidelser. Psykoseforskningsgruppen hadde et suksessrikt år med to nye treårige Helse Vest-bevilgninger til Erik Johnsen og Rune Kroken, og ikke minst ved at Erik Johnsen på vegne av Helse Bergen fra neste år er blitt partner i det nasjonale senteret for fremragende forskning innen forskning på alvorlige psykiske lidelser, NORMENT. Forskningsmiljøet i PBU bidro også sterkt til divisjonens publikasjonsvirksomhet med 17 artikler i 2016. Vi gratulerer også forskerne innen spiseforstyrrelser i divisjonen med en treårig tildeling fra Helse Vest til Ute Kessler.

I 2017 skal divisjonen revidere forskningsstrategien som vi har styrt etter de siste fem årene og utarbeide en ny strategi som skal gjelde for 2018-2022. I skrivende stund er prosessen påbegynt, og det blir et spesielt fokus på å få med lederne for de kliniske avdelingene i arbeidet slik at vi kan sikre at vi også i fremtiden kan leve opp til divisjonens målsetning om at forskning skal være en integrert, naturlig del av den kliniske virksomheten vi bedriver.

Til slutt gjenstår det bare å ønske alle hjertelig velkommen til forskningens dag 15. mai 2017. Vi er stolte av å kunne presentere et program der våre samarbeidspartnere fra ledende nasjonale og internasjonale forskningsmiljøer kommer for å vise oss smakebiter fra forskningen vi samarbeider om. Også i år har vi fått hjelp av våre kollegaer i Stavanger, Fonna og Førde til å kåre divisjonens beste artikkel. I fjor gikk prisen for årets publikasjon til Thomas Haug fra angstforskningsmiljøet for artikkelen: " Stepped care versus face-to-face cognitive behavior therapy for panic disorder and social anxiety disorder: Predictors and moderators of outcome" og prisen for beste poster gikk til Silje Holm et.al. ved OCD-teamet for arbeidet «Perceived Control and Self-Assessed General Flexibility in Treatment-Seeking Patients with OCD».

Vel møtt og beste hilsner,
Ketil J. Ødegaard, Forskningsjef, professor dr.med.

FORSKNINGSSTRATEGI 2013 – 2017

Mål

- Forskning skal være en naturlig og integrert del av driften i Divisjon psykisk helsevern
- Forskningsaktiviteten skal bidra til at utvikling og kvalitetsarbeid er tuftet på dokumentert kunnskap
- Vi skal videreutvikle eksisterende forskningsmiljø, slik at vi kan fortsette å samarbeide med ledende forskergrupper både lokalt i Bergen, nasjonalt og internasjonalt.

Strategiske grep for å understøtte forskningsaktivitet

Forskningssjef

- Representere divisjonsdirektør i forskningsrelaterte spørsmål
- Tilrettelegge for økt forskningsaktivitet på internasjonalt nivå
- Forskningsstrategisk tenkning
- Nettverksbygging
- Synliggjøring av alle forskningsresultater i divisjonen
- Dialog/strategimøter med samarbeidende institusjoner årlig
- Dialog/rapporteringsmøter med satsningsområder årlig
- Lede forskningsavdelingen

Forskningsutvalg (representanter for alle klinikkene (inkl. DPS), UiB og BMH)

- Ansvar for forskningsstrategi og forskningsprogram for hele divisjonen
- Prioritere søknader og koordinere forskningsaktivitet

Forskningsavdeling

- Liten, men faglig sterk enhet som kan konkurrere om deltakelse i større nasjonale og internasjonale forskningsprosjekt
- Motoren som kan utvikle forskningsaktiviteten og støtte divisjonens ledere i arbeidet innad i klinikkene
- Veiledningskompetanse/ ressurser
- Forskningskurs kvalifiserende for PhD organisert av forskningsavdelingen

Forskerstilling(er) med professorkompetanse – opprette 2 stillinger (innen 2017)

- Pådriver innenfor definert satsingsområder
- Integrasjon forskning og klinikk

Stipendiater – opprette 2 stillinger (innen 2017)

Dobbeltkompetansestillinger for å sikre forskning i DPS – samarbeid med psykologisk fakultet – 4-5 stillinger

Fordypning for LIS – øke fra 2 til 4 stillinger

- Skal være kvalifiserende for doktorgradsprosjekt
- 2 nye stillinger øremerket for BUP

Legge til rette for at helsepersonell med høyskoleutdanning kan søke PhD-stipend

- Etablere 2 x 3mnd. frikjøp til utforming av prosjektbeskrivelser/stipendsøknad

Forskningsprogram 2013-2017

Forutsetninger:

- Tydelige og avgrensede satsningsområder
- Integrert i divisjonen
- Internasjonalt samarbeid
- Barn og unge er prioritert
- Sikre brukerperspektiv
- Prioritere prosjekter som har fått god ekstern evaluering
- Årlig rapportering av fremdrift for hvert satsningsområde/prosjekt
- Vurdering av nye satsningsområder årlig

SATSNINGSOMRÅDER (5 år)	Internasjonal / nasjonal / regional samarbeids-part(er)
1. BMH senter (psykose, bipolar, suicid) <ul style="list-style-type: none"> • Psykofarmakologisk behandlingsforskning (effekt/mekanismer) • ECT/nevrostimulerende behandling (effekt/mekanismer) 	<ul style="list-style-type: none"> • Universitetet i Bergen (UiB) • The Bergen fMRI Group • KG Jebsen Senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser • Norwegian Centre for Mental Disorders Research (SFF) Norwegian Research Network in Severe Mental Illness (NORSMI) • Nasjonale satsningsområder for tverregionale helseprosjekter (NASATS) • Nasjonalt senter for selvmordsforskning og -forebygging (NSSF) • Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest (KORFOR) • Pharmacogenomics of Bipolar Disorder Consortium (PGBD) • Medizinische Universität Innsbruck, Østerrike • University of California, San Diego
2. Barn og unge: Utviklingsforstyrrelser og emosjoner <ul style="list-style-type: none"> • «Intern epidemiologi» - vår egen pasientbefolkning • «Ekstern epidemiologi» - i samarbeid med andre • Barn i risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • UiB • The Bergen fMRI Group • KG Jebsen Senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser • Regionalt kunnskapssenter for barn og unge (RKBU) • Uni research • Prosjekt: Assessment and Treatment – Anxiety in Children and Adults (ATACA) • Griegakademiets senter for musikkterapiforskning (GAMUT) • Oppfølgingsgruppen • Prosjekt: BUP-gen • KORFOR

SATSNINGSOMRÅDER (5 år)	Internasjonal / nasjonal / regional samarbeids-part(er)
<p>3. OCD prosjektet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingsforskning (både voksne og barn): effekt/ mekanismer/ translasjonsforskning/ D-Cycloserine/ fMRI • OCD/ psykose • OCD/ eksekutive funksjoner/ søvn • Instrumentering 	<ul style="list-style-type: none"> • Chapel Hills, NC • University of Michigan • VU University Amsterdam • Stockholms Universitet • Helse Midt-Norge RHF • UiB • Helse Stavanger RHF
<p>4. Internettpsykiatri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Internettbehandling ved angst og depresjonslidelser (nytte, kjennetegn, kost/effektivitet, samhandling) 	<ul style="list-style-type: none"> • UiB • Lindköping Universitet • University of Sussex
<p>5. Samhandlingsforskning</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suicidality in Psychiatric Emergency Admissions (SIPEA)-studien • Utnytte koblingsmuligheter/registerforskning lokalt og nasjonalt • Forløpsstudier: pasient- og behandlingsrelaterte faktorer 	<ul style="list-style-type: none"> • Nasjonalt kompetansesenter for legevaktsmedisin • NSSF • UiB • Høgskolen i Bergen • Kommuner i Hordaland • Helse Stavanger • Helse Fonna • Helse Førde

DOKTORGRADER

Siri Helle: Cannabis use in non-affective psychoses: Relationship to age at onset, cognitive functioning and social cognition



Foto: Privat

Personalialia:

Siri Helle (født 1979) fullførte sin psykologutdanning i 2009. Fra 2011 har hun vært ansatt som stipendiat i Helse Bergen, Forskningsavdelingen, hvor hun har jobbet på et prosjekt som omfatter psykose, bruk av rusmidler og kognitiv fungering. Professor Else-Marie Løberg har vært hovedveileder og professor Tor-Ketil Larsen og professor Kenneth Hugdahl har vært biveiledere.

Tidspunkt og sted for prøveforelesningen:

13.9.2016, kl. 09:15. Oppgitt emne: "Several USA states have legalised cannabis. What should Europe learn about social and medical consequences of cannabis use before making its policy choice?"

Sted: Auditoriet, Sandviksleitet 1, Sandviken Sykehus.

Tidspunkt og sted for disputasen:

13.9.2016, kl. 10:30.

Sted: Auditoriet, Sandviksleitet 1, Sandviken Sykehus.

Kontaktpersoner:

Siri Helle

Telefon: 480 20 287

E-post: Siri.Helle@helse-bergen.no

Avhandlingen kan lånes på Bibliotek for psykologi, utdanning og helse. For kjøp/bestilling av avhandlingen, kontakt kandidaten direkte.

Siri Helle disputerte tirsdag 13.09.2016 for ph.d.-graden med avhandlingen "Cannabis use in non-affective psychoses: Relationship to age at onset, cognitive functioning and social cognition".

Personer med psykose har ofte problemer med kognitive funksjoner, som oppmerksomhet, hukommelse og læring, samt sosial kognisjon, som vansker med å forstå følelser og intensjoner hos andre. Cannabis kan være en risikofaktor for psykose for noen, og i Helle sitt doktorgradsprosjekt så ble det undersøkt hvordan cannabisbruk påvirker kognitiv fungering, sosial kognisjon og debutalder ved psykose for bedre å forstå mekanismene bak denne risikoen. Helle sine funn viser at mennesker med psykose som tidligere har brukt cannabis har en 3 år tidligere debut av psykosesyntomer sammenlignet med dem som ikke hadde brukt illegale rusmidler. Bruk av cannabis har dermed en negativ effekt på utviklingen av psykose for noen. Videre viser funnene at cannabisbruk er forbundet med forbigående kognitiv svikt i en akutt psykose-episode. Særlig yngre pasienter som bruker cannabis kan ha en kognitiv bedring i etterkant av en akutt psykosefase når de er skjermet på en psykiatrisk akuttavdeling hvor de avstår fra å bruke narkotiske stoffer. Det kan konkluderes med at ungdommer med en sårbarhet for psykose bør bli advart om at cannabisbruk kan øke risikoen for å utvikle en psykose.

Forholdet mellom cannabis og psykose er komplekst. Samarbeid mellom ulike forskningsmiljøer og disipliner er viktig for å belyse sårbarhetsfaktorer og mekanismer bak psykoselidelser. Prosjektet Helle har vært en del av et eksempel på et slikt samarbeid og hennes delprosjekt er et av mange bidrag for å forstå litt mer av psykoselidelsene.

Audun Havnen: Treatment of obsessive-compulsive disorder and the importance of assessing clinical effectiveness



Foto: Øyvind Ganesh Eknes

Personalia

Audun Havnen er født i 1985 og har vokst opp på Runde i Herøy kommune, og var ferdig utdannet psykolog ved NTNU i 2011. Doktorgraden ble påbegynt i 2012, som en del av dobbelkompetanseprosjektet. Dette innebærer PhD-grad ved Universitetet i Bergen og utdanning som psykologspesialist i Helse Bergen. Audun Havnen er for tiden ansatt ved OCD-teamet ved Kronstad DPS i Helse Bergen.

Tidspunkt og sted for prøveforelesningen:

6.6.2016, kl. 09.15-10.00. Oppgitt emne: "The Obsessive-Compulsive and Related Disorders Category in the DSM 5 and its Clinical Implications".

Sted: Auditoriet, Ulrike Pihl hus, Professor Keyersgate 1.

Tidspunkt og sted for disputasen:

6.6.2016, kl. 10.30.

Sted: Auditoriet, Ulrike Pihl hus, Professor Keyersgate 1.

Kontaktpersoner:

Audun Havnen

Telefon: 994 55 923

E-post: audunhavnen@gmail.com

Avhandlingen kan lånes på Bibliotek for psykologi, utdanning og helse, UiB. Avhandlingen er tilgjengelig i [BORA](#). For kjøp/bestilling av avhandlingen, kontakt kandidaten direkte.

Audun Havnen disputerte mandag 6. juni 2016 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen med avhandlingen: "Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder and the Importance of Assessing Clinical Effectiveness"

Kan alvorlig tvangslidelse behandles i løpet av bare 4 dager? Dette er spørsmålet som psykolog Audun Havnen besvarer i sin doktoravhandling. Tradisjonelt gjennomføres behandling over flere måneder, og resultatene fra den nye 4-dagerstilnærmingen har vakt oppsikt både i Norge og internasjonalt. Behandlingen er utviklet av bergenspsykologene Gerd Kvale og Bjarne Hansen og ble i 2015 tildelt Årets nyvinningspris av Psykologiforbundet. Havnen har gjennom sitt doktorgradsprosjekt vunnet den regionale Forsker Grand Prix og hevdet seg i teten nasjonalt.

I avhandlingen går Havnen systematisk igjennom etablerte behandlinger for tvangslidelse med fokus på kvaliteten i studiene og hvilken effekt behandlingen har. Havnen viser i sin avhandling at 4-dagers formatet er kjennetegnet ved lavt frafall, høy pasienttilfredshet og omtrent 3 av 4 pasienter har ikke lenger diagnosen tvangslidelse seks måneder etter endt behandling. Dette er bedre enn det en kan forvente gjennom annen behandling. Ressursmessig er det også betydelige besparelser knyttet til 4-

dagersformatet. Avhandlingen viser også at det er vesentlige gevinster også i forhold til depresjon og deltakelse i arbeidslivet.

Nasjonalt og internasjonalt er det stor interesse for behandlingsmetoden og en rekke miljø ønsker nå opplæring for å ta denne i bruk.

Avhandlingen består av 4 vitenskapelige artikler. Audun Havnen har tross ung alder gjort en betydelig innsats både klinisk og forskningsmessig. I tillegg til artiklene som inngår i avhandlingen er han medforfatter på ytterligere 4 vitenskapelige arbeid. Avhandlingen ble levert allerede etter halvgått stipendiattid, noe som også hører til sjeldenhetene.

Havnens veiledere er professor Gerd Kvale, førsteamanuensis Bjarne Hansen og professor Lars-Göran Öst. Avhandlingen er vurdert av de to anerkjente Harvard-professorene Sabine Wilhelm og Thröstur Björgvinsson. Disputasen er åpen for alle.

RAPPORT FRA VÅRE SATSNINGSOMRÅDER

Psykokoseforskningsgruppen (Bergen Psychosis Research Group)

Ledes av professor Erik Johnsen, i samarbeid med Rune A. Kroken og Else-Marie Løberg.

Oppnådde mål i 2016

Etablering av brukerpanel for psykokoseforskningen

1 avlagt doktorgrad (Siri Helle)

2 innvilgede søknader om åpen prosjektstøtte fra Helse Vest til henholdsvis «Ungdomskohortstudien (NAPP)» og «the Norwegian Prednisolone in Early Psychosis Study (NorPEPS)».

Mål for 2017

Oppstart av NAPP og NorPEPS

Første bølge av analyser og publikasjoner fra «Best Intro-studien»

Sammendrag av forskningsaktiviteten i 2016

Hovedaktiviteten har i 2016 vært knyttet til «Bergen psykokoseprosjekt 2/ the Bergen-Stavanger-Innsbruck-Trondheim (Best Intro) study», og delprosjekter under dette. Siste studiedeltaker ble inkludert i desember, og siste oppfølging av siste inkluderte deltaker vil finne sted i desember 2017. Prosjektet har en todelt målsetning, nemlig å undersøke sammenhenger mellom blant annet symptomer, bivirkninger, hjernefunksjoner og sykdomsmarkører for å utvide patologiforståelsen ved psykoselidelser (kohortdelen av studien), og å sammenligne tre antipsykotiske legemidler uavhengig av legemiddelindustri med fokus på effekter og bivirkninger. Prosjektet gjennomføres i nært samarbeid med prof. Vidar M. Steens gruppe (genetikk) og prof. Kenneth Hugdahl gruppe (strukturell og funksjonell hjerneavbildning), og er assosiert med NORMENT senter for fremragende forskning. Forskningsproblemstillinger dreier seg blant annet om medisineffekter, hallusinasjoner, barndomstraumer, rus, depresjon og selvmordsproblematikk, betennelsesmarkører, og påvirkning av fettstoffer i blod.

Forskningsgruppen deltar også i «the European Long-acting Antipsychotics in Schizophrenia Trial (EULAST)», som er en uavhengig europeisk randomisert sammenligning av antipsykotiske legemidler i henholdsvis tablett- og depotform, og med oppfølging i opptil halvannet år. Formålet er å undersøke hvilken administrasjonsform av antipsykotisk medisin som gir flest fordeler for brukerne.

Videre er prosjektet «Neuroinflammation in adolescent psychosis project (NAPP)», i dagligtale «Ungdomskohorten», blitt godkjent av REK og har treårig støtte fra Helse Vest til forskningspersonell, blodprøver og avansert hjerneavbildning. Prosjektet skjer i samarbeid med forskere ved Bergen fMRI gruppe – Renate Grüner, Dr Einar Martens forskningsgruppe for biologisk psykiatri – Vidar Steen, og professor Silke Appel ved Inflammasjonsforskningsgruppen i Klinisk Institutt 2 og som er knyttet til Broegelmann Research Laboratory. Prosjektet starter med inklusjon av pasienter i løpet av mai 2017.

Forskergruppen er involvert i prosjektet «Placebo-controlled trial in subjects at Ultra-high Risk for Psychosis with Omega-3 fatty acids in Europe (PURPOSE)». Dette er en uavhengig europeisk randomisert multisenterstudie som skal undersøke om omega-3-fettsyrer beskytter mot utvikling

av psykose hos ungdom med høy risiko for psykoseutvikling. Vi tar sikte på oppstart tidlig på høsten 2017. Prosjektet er blitt godkjent i REK og klarert med Statens legemiddelverk.

Til sist har forskergruppen arbeidet med oppsettet for «the Norwegian Prednisolone in Early Psychosis Study (NorPEPS), som mottok prosjektstøtte i 2016 for de neste 3 årene, og som vil starte inklusjon i 2017.

Barn og unge (PBU):

Vi har flere medarbeidere som er involvert i ulike forskningsprosjekter. Tre av disse, seksjonsoverlege Irene Elgen, lege i spesialisering Maj-Britt Posserud og klinikkoverlege Ingvar Bjelland, har dessuten bistilling (alle i 20 %) som professor II ved Universitetet i Bergen. Prosjektene vi er involverte i, er delvis eid av PBU, delvis av andre. Den siste kategorien vil vi ikke gå nærmere inn på her. Noen prosjekter er vel etablerte, andre er i oppstartsfasen. Medarbeidere i PBU hadde til sammen 17 vitenskapelige publikasjoner i 2016.

Kartlegging og behandling- angst hos barn og voksne (ATACA), barnedelen av studien

Gjennom en randomisert, kontrollert studie der 182 barn i alderen 8-15 år og deres foresatte deltok, ble effekten av en kognitiv atferdsterapeutisk behandlingsmodell for angstlidelser evaluert ved 7 barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker i Helseregion Vest. Prosjektet pågikk i 2008-2011, og en 3-5 år oppfølging ble ferdigstilt i 2014. Prosjektet har hatt to eksternt finansierte PhD som er ferdigstilte, og hadde i 2016 en Helse Vest-finansiert PhD-stipendiat (Arne Kodal) som bruker data fra studien. 18 artikler er så langt publisert i fagfelleverderte tidsskrifter. Overlege, PhD, Gro Janne Wergeland er prosjektleder.

Barn eksponert for rus i svangerskap

Prosjektet følger opp en kohort av barn for å se på ulike langtidskonsekvenser av ruseksponering under svangerskap, slik som generell utvikling og helse, hjernemorfologi og -funksjon. I 2016 hadde prosjektet to Helse Vest-finansierte PhD-stipendiater (Eivind Sirnes og Lisbeth Sandtorv). Irene Elgen leder prosjektet som er et samarbeid med KORFOR.

Klinikk på tvers

Dette er et prosjekt hvor det planlegges å kartlegge barn med behov for helsetjenester fra både somatikk og psykisk helsevern og deres vei (forløp) gjennom helsevesenet (helsetjenesteforskning). Prosjektet mottok NOK 300 000 i støtte fra HELSEVEL (NFR) i 2016. Irene Elgen er prosjektleder.

Fra bekymring til henvisning

Prosjektet, som er i piloteringsfasen, skal innhente opplysninger (spørreskjemadata) fra foreldre til barn som er henvist til BUP med mistanke om ADHD og/eller angstlidelse for å avdekke mulige «flaskehals» i det kommunale hjelpeapparatet som forsinker henvisningen til BUP (helsetjenesteforskning). Prosjektet mottok NOK 250 000 i støtte fra NEVSOM i 2016. Ingvar Bjelland er prosjektleder.

Dialogbasert tidlig oppdagelse (DBED)

Prosjektet har som mål å utvikle og evaluere en ny måte å oppdage bekymringsfull emosjonell og eller atferdsmessig utvikling hos barnehagebarn. I motsetning til tradisjonell screening tar DBED utgangspunkt i bekymring for det enkelte barn som allerede finnes hos foreldre og/eller barnehagepersonell. Forhåpentligvis vil metoden være like effektiv for oppdagelse som tradisjonell screening (målt med the Strength and Difficulties Questionnaire), men mer brukervennlig/-akseptert. Ingvar Bjelland er prosjektleder.

OCD-teamet

Teamet ledes av professor Gerd Kvale. OCD-prosjektet har også i 2016 vist klare resultater i tråd med målsetningene: Det drives kunnskapsbasert klinikk som kombineres med kvalitetssikring og



forskning, og er stolt over at dette foregår innen rammen av ordinær poliklinisk virksomhet! Vi jobber nå primært med det konsentrerte formatet som vi har utviklet, der skreddersydd eksponeringsbehandling gjennomføres i løpet av fire påfølgende dager. 4-dagers behandlingen er svært etterspurt, og det er praktisk talt ikke frafall. Nesten 90 % av dem som får benadlingen klassifiseres som respondere etter behandling, og mer enn 80 % ved seks måneders oppfølging. Umiddelbart etter behandling er om lag 75 % ute av diagnose og for nesten 70 % holder dette seg ved seks måneders oppfølging. Det er også signifikant bedring med tanke på depresjon og en ser vesentlige bedringer i pasientenes arbeidsevne og -deltakelse. Et av årets høydepunkter var da Audun Havnen forsvarte avhandlingen sin som evaluerte effekten av 4-dagers tilnærmingen.

4-dagers formatet har vist seg å ha minst like god effekt på barn, og i desember 2016 besluttet Kavli-fondet seg for å tildele midler for å spre formatet til andre angstlidelser med fokus på barn. Allmennklinikken på Kronstad tilbyr nå også behandlingen for pasienter med panikktilstand og pasienter med sosial angst, og formatet er i ferd med å spre seg til alle OCD-teamene i landet og til utlandet:

<https://www.dagensmedisin.no/artikler/2016/12/21/angstbehandling-spres-til-utlandet/>.

Vi har også i samarbeid med Solvang DPS, Kristiansand, satt i gang en randomisert studie der effekten av 4-dagers formatet undersøkes i et tradisjonelt stringent forskningsdesign.

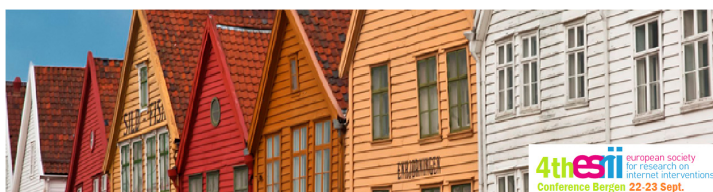
I år fikk vi også tildelt midler fra NIH til prosjektet "Novel Comparative Genomic Approaches to Identify Disease and Treatment Mechanisms" R01MH110427 der intensjonen er å, sammen med Sverige og Danmark, bygge verdens største bio-bank for OCD. Forskningsmessig har året også vært preget av oppstart av det nasjonale prosjektet (NASATS-finansiert) *The difficult to treat anxiety patient. New treatment approaches,*

der vi er prosjektleder. Vi har klart å få ferdig behandlet 110 av 160 pasienter i hovedstudien, noe som klart overgår forventningene. Parallelt har vi også hatt god progresjon i det Helse-Vest finansierte prosjektet der hjerneaktiviteten til pasienter som får 4-dagers behandling undersøkes umiddelbart før- og etter behandling i tillegg til tre måneder senere. Det skal bli spennende å se om vi kan klare å identifisere de store endringene som skjer!

Mot slutten av året fikk vi også melding om at vi i tråd med oppdragsdokumentet har fått ansvaret for å sikre fortsatt kompetanseoppbygging og utvikling i alle OCD-teamene i Helse Vest – også dette en spennende oppgave.

Psykisk helse på nett

eMeistring.no



Vi har fire åpne effektivitetsstudier i eMeistring. De tre første er for å undersøke effekten av Internett-basert behandling for henholdsvis panikk lidelse, sosial angst og depresjon. Det er en PhD-kandidat knyttet til disse studiene i tillegg til hovedoppgaver og studentstipend. En artikkel med data fra panikk lidelse er nå under review i et internasjonalt tidsskrift, og sosial

angst data vil skrives ut i løpet av året. Alle tre studiene er en del av ordinær drift i eMeistring og delvis finansiert av Samarbeidsorganet. Den fjerde studien er finansiert av Samarbeidsorganet 2014-2016. Bakgrunn for studien er at pasienter i poliklinikkene har hatt angst i gjennomsnitt i 12 år før de mottar evidensbasert behandling. I studien undersøker vi om nye henvisningsveier til eMeistring fører til at pasientene får behandling tidligere i sitt sykdomsforløp. Inklusjon fortsetter ut 2017. Les mer på www.emeistring.no

angst data vil skrives ut i løpet av året. Alle tre studiene er en del av ordinær drift i eMeistring og delvis finansiert av Samarbeidsorganet. Den fjerde studien er finansiert av Samarbeidsorganet 2014-2016. Bakgrunn for studien er at pasienter i poliklinikkene har hatt angst i gjennomsnitt i 12 år før de mottar evidensbasert behandling. I studien undersøker vi om nye henvisningsveier til eMeistring fører til at pasientene får behandling tidligere i sitt sykdomsforløp. Inklusjon fortsetter ut 2017. Les mer på www.emeistring.no

22-23 september 2016 arrangerte Haukeland Universitetssykehus og Universitet i Bergen den 4de europeiske konferansen for Society for Research on Internet Intervention. Vi var vertskap for konferansen innen teknologi og psykisk helse med ledende forskere fra Europa, USA, Asia og Australia, med til sammen 120 deltagere.

INTROMAT

INTROMAT (Introducing Mental Health Through Adaptive Technology) ble tildelt midler fra Forskningsrådet i 2016 med oppstart 1. september 2016. INTROMAT sin visjon er å bedre folkehelsen ved å integrere interaktiv og adaptiv teknologi med evidensbaserte psykologiske intervensjoner. Visjonen skal oppnås ved å bringe sammen IT forskere, IT industri, helseforskere, pasienter, behandlere og pårørende.

Prosjekteier er Helse Bergen HF og prosjektleder er førsteamanuensis og psykologspesialist Tine Nordgreen. Prosjektet består av totalt 14 partnere fra instituttsektoren, helsesektoren, universitets og høgskolesektoren og industripartnere. Totalt er det tildelt



48 millioner kroner fra Forskningsrådet, og prosjektet har et totalbudsjett på 74 millioner kroner i prosjektperioden 1.9.2016 til 31.12.2021.

Prosjektet er delt opp i arbeidspakker som jobber med henholdsvis maskinlæring, app-utvikling, klinisk testing, infrastruktur, resultatutnyttelse og prosjektledelse. Prosjektet skal ansette tilsammen 11 rekrutteringsstillinger innen IT og helse.

Alt arbeid i prosjektet er knyttet til en eller flere av følgende psykologiske intervensjoner:

1. Tilbakefallsforebygging ved bipolar lidelse
2. Kognitiv og emosjonell kontroll: Trenings- og støttetiltak for voksne med ADHD
3. Jobbfokusert behandling ved depresjon
4. Tidlig intervensjon og behandling ved sosial angst
5. Psykososial støtte for kvinner etter gynekologisk kreft



Nå er IT forskere, helseforskere, brukere og industri i gang med å kartlegge behov og å teste løsninger. Les mer på www.intromat.no



Intromat fikk være med på Statsbesøk til Finland i september 2017.

ÅRSRAPPORTER – HELSE VEST¹

911617 – Amfetamin og psykose

Ansvarlig person: Else-Marie Løberg

Prosjektkategori: Strategiske midler – rus, dr.grad

Hvordan påvirker bruken av illegale rusmidler utviklingen av psykose?

Illegale rusmidler, som cannabis og (met)amfetamin, gir en økt risiko for psykoseutvikling, men vi vet lite om hvorfor noen utvikler psykose ved slikt misbruk og hvordan dette påvirker det kliniske bildet. Kunnskap om dette vil ha betydning for forebygging og oppfølging av rus-relaterte psykoser.

Vi vet i dag lite om hvordan bruk av illegale rusmidler påvirker utviklingen av psykose. Tidligere forskning fra forskningsgruppen antyder at eksempelvis cannabis påvirker grunnleggende sårbarhetsmarkører for psykose slik som kognitiv funksjon, og det blir viktig å undersøke om mennesker med psykose og bruk av rusmidler har en alternativ vei inn i psykosens. Studien er et dr. gradsprosjekt og inngår i paraplyprosjektet Bergen Psykoseprosjekt 2 (BP2), og innebærer et samarbeid mellom kliniske forskningsmiljøer innen Helse Vest i Bergen og Stavanger, samt integrering av forskningsmiljøer på rus, psykiatri og nevrovitenskap. Avhandlingens første artikkel viste at yngre mennesker med cannabis og akutt psykose har en mindre grunnleggende og varig nevrokognitiv sårbarhet for psykose. Avhandlingens andre artikkel (nivå-2 tidsskrift) undersøker psykosedebut i en stor gruppe med 1119 pasienter med ikke-affektiv psykose. Mennesker med cannabisbruk og psykose hadde en nesten 3 års yngre psykosedebut enn andre med kun psykose. Andre rusmidler påvirket ikke debutalder. Dette støtter en særskilt vei inn i psykosens ved cannabisbruk. Videre har avhandlingens siste og tredje artikkel blitt submitted i 2016. Her kommer det fram at mindre kognitiv svikt i cannabisgruppen ikke kan forklares med bedre sosial funksjon og evne til å tilegne seg rusmidler, men reflekterer en reel sammenheng. Avhandlingen ble forsvart og godkjent i 2016. Prosjektet har også generert nye problemstillinger som har dannet grunnlaget for to nye pågående doktorgradsprosjekter med fokus på henholdsvis 1) om rus påvirker behandlingseffekten ved psykose 2) forholdet mellom barndomstraumer, rus og psykose. Videre er det publisert flere artikler tilknyttet prosjektet som ikke inngår i avhandlingen.

911679 – Bergen psykoseprosjekt 2

Ansvarlig person: Erik Johnsen

Prosjektkategori: Strategiske midler – psykisk helse, prosjekt

Bergen psykoseprosjekt 2/ the Bergen-Stavanger-Innsbruck-Trondheim (Best Intro) study har i 2016 inkludert pasienter i byene Bergen og Innsbruck, Østerrike. Prosjektet har bidratt til flere publikasjoner, og flere artikler fra prosjektet er under skiving bl.a. innenfor feltet betennelsesmarkører ved psykose.

Formålet med Bergen psykoseprosjekt 2 (BP2) er todelt: 1) Å foreta en uavhengig av legemiddelindustri fase IV-studie hvor en vil sammenligne effekter og bivirkninger av tre

¹ Hentet fra <https://forskningsprosjekter.ihelse.net/>

farmakologisk ulike antipsykotika (Best Intro); 2) Å koble genetiske og andre biomarkører samt hjernefunksjoner til observerte symptomer, effekter og bivirkninger for å utvide forståelsen av patologien ved schizofreni og andre lignende psykoser. BP2 ledes fra Helse Bergen. I løpet av 2012 ble legemiddelstudiedelen utvidet til flere sentre, og fikk derfor undertittelen the Best Intro study der man sammenligner effekter og bivirkninger av moderne antipsykotiske legemidler ved schizofreni og lignende psykoselidelser, og uavhengig av legemiddelindustri. Studien representerer en pragmatisk, randomisert legemiddelsammenligning. Prosjektpasienter følges i 1 år med gjentatte kontroller i et translasjonelt design som innebærer samtidig omfattende klinisk og nevropsykologisk testing, bivirkningskartlegging og blant annet strukturell og funksjonell hjerneavbildning, hormon-, fettstoff- og betennelsesmarkøranalyser i blod, samt arvestoffanalyser. Hensikten er å undersøke og sammenligne hvordan antipsykotiske medikamenter forårsaker endringer av psykosesyntomer, hukommelse og oppmerksomhet, og eventuelle bivirkninger, og å undersøke hvordan slike effekter og bivirkninger kan knyttes til endringer i hjernens mikrostruktur, funksjon og nivå av signalstoffer, betennelsesmarkører, hormoner, og fettstoffer i blod, samt hvilke gener som aktiveres. Denne typen kliniske sammenligningsstudier av antipsykotika er viktig på grunn av mer representative pasientutvalg og betydelig lengre oppfølgingstid enn i klassiske randomiserte, kontrollerte legemiddelstudier, og at studien er gjennomført uavhengig av kommersielle aktører. Videre er koblingen fra kliniske fenomener til basale biologiske mekanismer viktig fordi medikamentenes virkningsmekanismer i vesentlig grad er ukjente. Ut fra dagens kunnskap er det ikke mulig for den enkelte pasient å forutsi hvilket antipsykotisk legemiddel som vil være best med hensyn til effekter og bivirkninger. Prosjektets overordnede mål er å frembringe kunnskap som øker forståelsen av det biologiske grunnlaget for psykoselidelser og som kan bidra til mer individuelt tilpasset antipsykotikabehandling. Parallelt med legemiddelstudiedelen av BP2 inkluderes pasienter som ikke er aktuelle for randomisering til legemidler i en observasjonskohort som skal representere en referansegruppe. . Oppfølging av de sist inkluderte deltakerne vil fortsette gjennom 2017, og først deretter vil de longitudinelle dataene bli analysert. Imidlertid har allerede nå prosjektet bidratt til flere studier, og flere analyser er gjennomførte i forhold til endringer av betennelsesmarkører i akuttfasen av psykose. Disse er under publisering.

911793 – The Neurophysiology of Auditory Hallucinations in Schizophrenia

Ansvarlig person: Kenneth Hugdahl
 Prosjektkategori: Forskningsprosjekt

The neurophysiology of auditory hallucinations

Hovedsyftet med prosjektet er å øke forståelse av de underliggende nevrobiologiske faktorer bak hørselshallusinasjoner ved schizofreni, med fokus på bruk av MR teknologi for måling av involverte signalstoffer, fremst glutamat og GABA og såkalt nevronal konnektivitet mellom involverte cortikale områder i hjernen.

I 2015 publiserte vi den første studien som påviste at nivå av signalstoffet glutamat kan være forhøyet i hjernen hos pasienter med hyppige og alvorlige hørselshallusinasjoner (Hugdahl et al., Schiz Res, 2015, 1612, 252-260). Dette var et viktig funn da det kan peke mot nye innfallsvinkler mot utvikling av nye medikamenter. I 2016 har vi fortsatt analyse av glutamat-nivåer hos nye pasienter fra BP2-prosjektet, og har spesielt sammenlignet glutamatnivå i temporal- og frontallappen, samt fra ikke-medisinerte pasienter for å utelukke at antipsykotisk medisinering kan ha påvirket de første funnene. I et lite utvalg har vi preliminært funnet at mens glutamat-nivå

er forhøyet i temporal-lappen hos pasienter som aktivt hallusinerer når de er i MR undersøkelse, sammenlignet med pasienter som ikke hallusinerte, så var tilsvarende nivåer redusert i frontal-lappene. Disse resultatene støtter den modell for forståelse av hørselshallusinasjoner som Hugdahl presenterte i 2009 (Hugdahl, *Scand. J. Psychol.*, 2009, 50, 553-560). Vi er nå i gang med å analysere signalstoffet GABA fra de samme pasientene, noe som er blitt forsinket i en lengre tid grunnet at det vært tekniske utfordringer med disse analysene, noe som har bidratt til at dette prosjektet er blitt forsinket. Vi regner imidlertid med at prosjektet vil bli avsluttet i 2017. Utover analyse av signalstoffene glutamat og GABA er vi også i slutfasen av å analysere fMRI-data og da spesielt kortikal konnektivitet, der vi ser på hvordan nevronal aktivering i fronto-parietale og temporale nettverk kan forklare hvorfor hørselshallusinasjoner oppstår spontant, fra de samme BP2-pasientene, samt tilsvarende analyse av så kalt DTI-data som er MR data hvilket gir innsikt i størrelse og sammensetning av de nervefibrer som forbinder disse nettverkene. Arbeid med å utvikle en smart-phone app for online registrering av sympto.karakteristika har fortsatt i 2016. Grunnet de forsinkelser som prosjektet har hatt har vi i 2016 ikke hatt den store produktivitet, dette forventes bedre seg i 2017.

911800 – The quality of the relationship as outcome predictor in music therapy with children with autism spectrum disorders

Ansvarlig person: Wolfgang Schmid
 Prosjektkategori: Forskningsprosjekt
 Sluttrapport

The study examined whether the therapeutic relationship with children with Autism Spectrum Disorder (ASD) predicts generalized changes in core autism spectrum traits such as limited communication and social interaction skills.

Method

A predictor study including music therapy sessions with 48 children aged between 4 - 7 years and diagnosed with ASD has been conducted. Participants were offered improvisational music therapy 1 to 3 times a week over a period of 5 months. Outcomes were measured at baseline, after treatment and at a 12 months follow-up using the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) and the Social Responsiveness Scale (SRS), a 65 items questionnaire administered by parents. Relational qualities occurring in music therapy were assessed using the tool for the Assessment of the Quality of Relationship (AQR), assessing the quality of relationship between child and music therapist in randomly selected video episodes out of music therapy sessions. Associations between the therapeutic relationship and generalized outcomes have been analyzed using a linear mixed effect model.

Results

Significant interaction effects between the therapeutic relationship and several outcomes has been found. A therapeutic relationship, in which the therapist attunes to the child emotionally and musically, was associated with a decrease in autism severity in the ADOS social affect domain, especially communication and language, after 12 months as well as a decrease of problems in social responsiveness as measured by the SRS after 5 months.

Conclusion

This study emphasizes the importance of the therapeutic relationship as mediator for generalized changes in social skills. Consciously offering and developing the therapeutic relationship through music can facilitate social development in children with ASD. It facilitates the creation of

meaningful interactions on a non-verbal level and strengthens the child's communicative abilities as found in this study.

911820 – How do genetic, clinical and treatment factors affect outcome in severe mental disorder

Ansvarlig person: Erik Johnsen

Prosjektkategori: Nasjonal satsning, Alvorlige psykiske lidelser

Hvordan påvirker genetiske, kliniske og behandlingsfaktorer utfallet av alvorlige psykiske lidelser?

Bergen psykoseprosjekt 2 (BP2)/ Best Intro inngår i den nasjonale satsingen på forskning på alvorlige psykiske lidelser, der ett prosjekt fra hver av helseregionene samarbeider om å belyse problemstillingen hvordan genetiske, kliniske og behandlingsfaktorer påvirker utfallet av lidelsene. Prosjektet har bidratt til en rekke publikasjoner.

Bergen psykoseprosjekt 2 (BP2)/ the Bergen-Stavanger-Innsbruck-Trondheim (Best Intro) study bidrar til det overordnede nasjonale prosjektet ved at man i BP2 skal 1) Å foreta en uavhengig av legemiddelindustri fase IV-studie hvor en vil sammenligne effekter og bivirkninger av tre farmakologisk ulike antipsykotika; 2) Å koble genetiske og andre biomarkører samt hjernefunksjoner til observerte symptomer, effekter og bivirkninger for å utvide forståelsen av patologien ved schizofreni og andre lignende psykoser BP2 ledes fra Helse Bergen, men ble i løpet av 2012 blitt en multisenter- studie med undertittel the Best Intro study der man sammenligner effekter og bivirkninger av moderne antipsykotiske legemidler ved schizofreni og lignende psykoselidelser, og uavhengig av legemiddelindustri. Studien representerer en pragmatisk, randomisert legemiddelsammenligning. Prosjektpasienter følges i 1 år med gjentatte kontroller i et translasjonelt design som innebærer samtidig omfattende klinisk og nevropsykologisk testing og blant annet strukturell og funksjonell hjerneavbildning, hormon-, fettstoff- og betennelsesmarkøranalyser i blod, samt arvestoffanalyser. Hensikten er å undersøke og sammenligne hvordan antipsykotiske medikamenter forårsaker endringer av psykosesyntomer, hukommelse og oppmerksomhet, og eventuelle bivirkninger, og å undersøke hvordan slike effekter og bivirkninger kan knyttes til endringer i hjernens mikrostruktur, funksjon og nivå av signalstoffer, betennelsesmarkører, hormoner, og fettstoffer i blod, samt hvilke gener som aktiveres. Dette med det overordnede mål i den nasjonale satsingen å bidra til økt forståelse av hvordan disse faktorene påvirker utfallet av lidelsene, dvs. hvordan det går med pasientene. Pasientinkluderingen har foregått i Helse Bergen; hos våre samarbeidspartnere i schizofreniforskergruppen ved Det medisinske universitet i Innsbruck, Østerrike; ved Stavanger universitetssykehus; og ved St. Olavs Hospital i Trondheim. Inkludering foregår fortsatt i Bergen og Innsbruck. Denne typen kliniske sammenligningsstudier av antipsykotika er viktig på grunn av mer representative pasientutvalg og betydelig lengre oppfølgingstid enn i klassiske randomiserte, kontrollerte legemiddelstudier, og at studien er uavhengig av kommersielle aktører. Videre er koblingen fra kliniske fenomener til basale biologiske mekanismer viktig fordi medikamentenes virkningsmekanismer i vesentlig grad er ukjente. Ut fra dagens kunnskap er det ikke mulig for den enkelte pasient å forutsi hvilket antipsykotisk legemiddel som vil være best med hensyn til effekter og bivirkninger. Prosjektets overordnede mål er å frembringe kunnskap som øker forståelsen av det biologiske grunnlaget for psykoselidelser og som kan bidra til mer individuelt tilpasset antipsykotikabehandling. Prosjektet skal inkludere pasienter til utløpet av 2016 og de langsgående analysene kan ikke gjøres før sist inkluderte prosjektdeltaker har fullført oppfølgingsperioden gjennom 2017. Likevel har prosjektet sammen med andre data allerede

bidratt i flere publikasjoner knyttet til blant annet hørselshallusinasjoner og avansert hjerneavbildning.

911827 – Emotional Regulation in children with ADHD

Ansvarlig person: Kerstin von Plessen

Prosjektkategori: Strategiske midler – psykisk helse

I denne longitudinelle studien ønsket vi å studere evnen til å regulere følelser hos 30 barn med ADHD i aldersgruppen 8 – 12 år som fikk behandling på poliklinikkene i Helse-Bergen. Barna med ADHD ble sammenlignet med 30 kontrollbarn som vi rekrutterte via skolene i samme opptaksområde (og en gruppe barn med TS som en kontrastgruppe).

Vi har nå gjennomført etterundersøkelsen av barna når de var mellom 10 – 15 år, som ble avsluttet i vår 2016. I 2015/2016 inviterte vi tilbake alle 41 barn med ADHD, 35 kontrollbarn, 25 barn med TS fra første runde og har undersøkt 73 barn/ungdommer i andre runde av SVG - 26 barn med ADHD, 18 barn med TS og 29 kontroller, dvs vi kunne inkludere 63% av barna i ADHD-gruppen, 68% av barn med TS og 83% av kontrollbarn fra det opprinnelige utvalg i andre runde av studien, hvilket var det "recall" rate, som vi forventede. I andre runde av prosjektet er det også fokus på emosjonell regulering og hvordan evne til emosjonell regulering påvirker kognitiv kontroll og sosial funksjon. Nyere forskning indikerer at barn med ADHD har nedsatt evne til sosial kognisjon, hvilket kan være et resultat av kjernesymptomene, som oppmerksomhet, impulsivitet og hyperaktivitet, men også kan representere et eget problemområde for noen av barna. I undersøkelsen av sammenhengen mellom problemer ved sosial kognisjon og emosjonell regulering, vil vi derfor beskrive undergrupper av barn med ADHD som viser svekkelse i sosial kognisjon. I etterundersøkelsen ble igjen kliniske karakteristika (K-SADS ble gjentatt hos alle barn) og emosjonell regulering og sosial funksjon og sosial kognisjon kartlagt, i tillegg til at det også ble gjennomført en ERP/EEG undersøkelse av alle barn. Klinisk er det en relativ høy andel av barna, som har en komorbid lidelse og er høye andel som tar medisin, mest stimulantia- så vel i ADHD, som også i Tourette gruppen (er har jo ca. halvparten også ADHD). Barna har i første runde av studien (da de var i alderen 8 – 12 år) blitt undersøkt med hensyn til psykiatriske symptomer, nevropsykologisk funksjon og brainmapping (inkludert ERP og MR). I pågående analyser vil denne basisinformasjonen nå bidra til å kunne karakterisere den prediktive verdien av emosjonell regulering ca. 4 år (i gjennomsnitt ligger 4,5 år mellom begge undersøkelser) senere for funksjonsnivået av barna.

911840 – Langtidsoppfølging av barn etter angstbehandling

Ansvarlig person: Arne Kodal

Prosjektkategori: Forskerutdanning – dr.grad

Behandlingstrengende angstlidelser er vanlige hos barn og unge. Kognitiv atferdsterapi er en effektiv behandling for angst lidelser, men langtidsvirkningen av denne gjenstår der mer usikkert rundt. Fokuset for doktorgradsarbeidet er å undersøke langtids effekten av kognitiv atferdsterapi for angstlidelser hos barn.

Doktorgradsprosjektet er del av en randomisert kontrollert effektivitetsstudie av totalt 182 barn i alderen 8-15 år. Disse barn var diagnostisert med separasjonsangst, sosial fobi, eller generalisert

angst og mottok manualbasert kognitiv atferdsterapi for angstlidelsene sine i perioden 2008 – 2010 etter henvisning til syv barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker i Helse Vest.

Planlagte artikler:

1. "Subtyping social anxiety in youth". Artikkelen undersøker mulige subtyper av sosial angst hos barn og ungdom ved å se på situasjoner barna frykter og situasjoner barna unngår. Anvendt metodikk er SEM basert konfirmerende og eksplorerende faktoranalyse. Tre subtyper av frykt situasjoner kan identifiseres, henholdsvis benevnt «prestasjon», «observasjon» og «interaksjon» subtyper. Unngåelse blir best beskrevet som én generell faktor. Dette kan ha implikasjoner for diagnostisering og behandling.

2. "Long-term effectiveness of cognitive behavioral therapy for youth with anxiety disorders ". Artikkelen undersøker effekt av gruppe- og individualbasert kognitiv atferdsterapi for barn gjennomsnittlig 3,9 år etter endt behandling. Primære utfallsmål er diagnostisk status, egenvurdert funksjonstap og angst- og depresjonssymptomer. Hovedproblemstilling er om effektene som er observert ved endt behandling og ett års oppfølging vedvarer 3,9 år etter endt behandling. Analysene baserer seg på logistisk regresjon og latent vekstmodellering. Resultatene viser at behandlingseffekten bedre seg i løpet av oppfølgingen, at CBT levert i individuell og gruppe format er like virksomme, og at barn med en primær sosial angst lidelse har mindre effekt sammenlignet med barn med en separasjonsangst eller en generalisert angstlidelse.

3. "Predictors of long-term effects of CBT for youth anxiety disorders". Artikkelen undersøker prediktorer av langtidseffekt etter CBT behandling av angst. I tillegg til demografiske data vil artikkelen inkludere variabler knyttet til behandlingen (motivasjon, behandlingstiltro og samarbeidsallianse), barnas symptomnivå og eventuell komorbiditet, samt hendelser mellom ett års oppfølging og langtidsoppfølging (annen behandling og viktige livshendelser). Denne artikkel vil benytte samme analysemetodikk som artikkel 2.

Progresjon: I 2016 ble forskningstiden anvendt til å ferdigstille artikkel 1 "Subtyping social anxiety in youth". Denne ble submittert til Journal of Anxiety Disorders 02.03.2016. Tilbakemeldingen fra tidsskriftet var revise-and-resubmit og etter omarbeiding ble artikkelen resubmittert 29.08.2016. Artikkelen ble 23.12.2016 akseptert til publikasjon. Analysene til artikkel 2 ble ferdigstilt og artikkelen er under ferdigstilling. Preliminære analyser til artikkel 3 er gjennomført og artikkelen planlegges ferdigstilt i løpet av 2017. Preliminære analyser av langtidseffekten ble presentert på 8th World Congress of Behavioural and Cognitive Therapies (WCBCT) i Melbourne Australia, 22-25 Juni. Presentasjonen var en del av symposiet «Long-Term Outcome and Predictors of Outcome in an Effectiveness Study of CBT for Youth Anxiety». Symposiet ble chaired av Dr. Jon Fauskanger Bjaastad og diskusant var Dr. Jennifer Hudson.

911842 – Towards a dimensional understanding of adults with ADHD

Ansvarlig person: Erlend Joramo Brevik

Prosjektkategori: Forskerutdanning – dr.grad

En dimensjonell tilnærming til reguleringsvansker hos voksne pasienter med ADHD

Dette arbeidet er en del av et nasjonalt samarbeidsprosjekt hvor alle voksne pasienter med ADHD søkes rekruttert via sine behandlere. Pasientene har blitt undersøkt med blod- og spyttprøver, spørreskjema, nevropsykologisk utredning samt EEG og fMRI.

Doktorgradsprosjektet er forankret innen forskningsgruppen "ADHD prosjektet" ved K. G. Jepsen Senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser. ADHD prosjektet sikter mot en bred og dypere forståelse av ADHD-problematikk. Idag mangler vi mye kunnskap om de grunnleggende årsakssammenhengene til ADHD. ADHD affiserer opp mot 5% av den voksne befolkningen. Dette er en risikoutsatt gruppe, hvor økt kunnskap vil kunne ha store konsekvenser både på det individuelle nivå for den enkelte pasient, samt stor samfunnsøkonomisk betydning.

I løpet av 2016 har artikkelen om genetisk variasjon ved aggressivitet hos pasienter med ADHD blitt publisert. Dette var resultatet av et stort internasjonalt samarbeid hvor kandidaten er hovedforfatter, og inngår i doktorgraden. Andre artikkel i doktorgraden omhandler insomni hos voksne med ADHD. Denne har blitt sendt inn til fagfelleevaluering. I dette arbeidet så vi på betydningen av subtyper av ADHD og bruk av sentralstimulerende medikamenter for forekomsten av insomni. Kandidaten er i tillegg andreforfatter på en artikkel hvor vi også ser på andre søvnplager hos voksne pasienter med ADHD. I tillegg har kandidaten vært medforfatter på en artikkel sendt inn til fagfelleevaluering hvor vi har sammenlignet data fra Berkeley Girls studien og Barn i Bergen studien. Dette er et internasjonalt samarbeid hvor vi har sett på betydningen av ADHD symptomdomener i ungdomsårene for problemer med jevnaldrende på tvers av ulike geografiske og kulturelle betingelser. En artikkel om kjønnsforskjeller ved symptomtrykk hos voksne pasienter med ADHD ble publisert i 2016 med kandidaten som andreforfatter, et resultat av en bacheloroppgave hvor kandidaten var medveileder.

I løpet av 2016 har kandidaten presentert forskningen internasjonalt ved konferanser i Bologna (muntlig), Wien (poster) og Berlin (muntlig og poster), samt presentert arbeidene ved nasjonale konferanser og seminarer.

911876 – Bergen psykoseprosjekt2: Klozapinprosjektet

Ansvarlig person: Erik Johnsen

Prosjektkategori: Forskningsprosjekt

Klozapin skiller seg fra øvrige antipsykotiske legemidler ved å ha overlegen effekt ved behandlingsresistent schizofreni, men er også forbundet med betydelige bivirkninger. De biologiske mekanismene som ligger under både effekt og bivirkninger er i liten grad kjent. Pasienter som starter klozapinbehandling inngår i dette prosjektet.

Formålet med Bergen psykoseprosjekt 2 (BP2) er todelt: 1) Å foreta en uavhengig av legemiddelindustri fase IV-studie hvor en vil sammenligne effekter og bivirkninger av tre farmakologisk ulike antipsykotika (Best Intro); 2) Å koble genetiske og andre biomarkører samt hjernefunksjoner til observerte symptomer, effekter og bivirkninger for å utvide forståelsen av patologien ved schizofreni og andre lignende psykoser. Klozapinprosjektet inngår i del 2. BP2 ledes fra Helse Bergen. Prosjektpasienter følges i 1 år med gjentatte kontroller i et translasjonelt design som innebærer samtidig omfattende klinisk og nevropsykologisk testing, bivirkningskartlegging og blant annet strukturell og funksjonell hjerneavbildning, hormon-, fettstoff- og betennelsesmarkøranalyser i blod, samt arvestoffanalyser. Hensikten er å undersøke og sammenligne hvordan klozapin, som er det mest effektive antipsykotiske medikamentet, forårsaker endringer av psykosesyntomer, hukommelse og oppmerksomhet, og eventuelle bivirkninger, og å undersøke hvordan slike effekter og bivirkninger kan knyttes til endringer i hjernens mikrostruktur, funksjon og nivå av signalstoffer, betennelsesmarkører, hormoner, og fettstoffer i blod, samt hvilke gener som aktiveres, og sammenligne dette med pasienter som

behandles med vanlige antipsykotika. Koblingen fra kliniske fenomener til basale biologiske mekanismer er viktig fordi klozapins virkningsmekanismer i vesentlig grad er ukjente. Prosjektets overordnede mål er å frembringe kunnskap som øker forståelsen av det biologiske grunnlaget for psykoselidelser og som kan bidra til mer individuelt tilpasset antipsykotikabehandling. Prosjektet har bidratt i flere publikasjoner. Man vil nå påbegynne sammenlignende genetiske og hjerneavbildningsanalyser.

911880 – A Translational Approach to Anxiety Disorders: Treatment and Mechanisms. A Randomised Double-Blind Study.

Ansvarlig person: Gerd Kvale

Prosjektkategori: Forskningsprosjekt

Håp til de som trenger det mest, når det gjelder som mest

Prosjektet har som mål å utvikle nye behandlingstilnæringer for angstlidelser og å studere mekanismer for endring. I prosjektet kombineres det beste innen psykologisk behandling med det mest lovende innen farmakologisk behandling i den hensikt å utvikle nye behandlingstilnæringer til pasienter med alvorlige angstlidelser/ OCD.

30-40% av pasientene som lider av alvorlig angstlidelse får ikke hjelp av dagens behandlinger. Disse pasientene representerer ikke bare store menneskelige lidelser og tapte samfunnsressurser, men også store utfordringer for spesialisthelsetjenesten.

Hensikten med prosjektet er å utvikle nye behandlingstilbud til pasienter som enten har hatt tilbakefall etter behandling, eller ikke har hatt effekt at de behandlingstilnærmingene som i dag kan tilbys. Studien undersøker om effekten av eksponeringsbehandling kan stabiliseres hos disse pasientene ved å kombinere behandlingen med lavdose av et medikament som heter D-cycloserine (DCS). DCS har tidligere vært anvendt for pasienter med angstlidelse, men ikke systematisk for pasienter som med stor sannsynlighet ville hatt nytte av psykologisk behandling alene, noe som har gjort det umulig å vite om DCS gir den ønskede effekten nettopp til de pasientene som trenger det mest.

Tvangslidelse (OCD) er valgt som «modell-lidelse» fordi det har vært vanlig å regne dette som den mest alvorlige og komplekse angstlidelsen. I Norge har det i løpet de siste årene blitt bygget opp kvalitetssikrede OCD-team som gir kunnskapsbasert behandling og monitorerer endring, og dette utgjør en internasjonalt unik infrastruktur, som legger godt til rette for den aktuelle studien. Dette innebærer at det foreligger kvalitetssikret informasjon om tidligere behandlingsforløp og klinisk respons for pasientene som inkluderes.

Studien startet som et regional flerårig prosjekt, men kunne i 2015 utvides til en nasjonal studie (se prosjekt 912013). På grunn av ombygging av MR-maskin på Haukeland ble den foreliggende studien startet opp mer enn et år senere enn planlagt.

I løpet av året har 110 pasienter blitt inkludert og fått behandling. Interessen har vært stor, og pasientene som har deltatt har gitt uttrykk for høy grad av tilfredshet. Det har vært gjennomført behandlingsgrupper i ti ulike helseforetak. I tråd med protokoll har pasienter som er inkludert fra Helse Bergen også deltatt i hjerneavbildning før- og etter behandling.

En sentral del av studien er å undersøke endringer i hjernefungering fra før til etter behandling, og det er nå samlet inn hjerneavbildningsdata (fMRI) på tilsammen 32 personer. Med en forlengelse av studien tilsvarende den forsikende opptarten forårsaket at ombygging av MR-maskinen på Haukeland, vil studien kunne gjennomføres I tråd med oppsatt plan.

911914 – eMeistring – Psykisk helse på nett

Ansvarlig person: Tine Nordgreen

Prosjektkategori: Strategiske midler – samhandling

Fastlegeprosjektet

Målet for fastlegeprosjektet er å korte ned ventetid fra angst og depresjon debuterer til en mottar effektiv hjelp. Pågående behandling i eMeistring viser at det i gjennomsnitt går 12-14 år fra man får en angstlidelse til behandlingsoppstart.

Individuelle og samfunnsmessige omkostninger knyttet til angst og depresjonslidelser er økende, særlig i den yngre delen av befolkningen. Omtrent en tredel av alle uførepensjoner i Norge er knyttet til psykiske lidelser, i stor grad angst og depresjon. Fastlegen er ofte den første fagpersonen pasienter kontakter ved psykiske lidelser, men kun 30 – 50% av disse blir identifisert, og tilbudet om evidensbasert behandling er begrenset. «Collaborative care» eller tverrfaglig samarbeid ved fastlegens kontor har vist seg som en effektiv måte å organisere behandling for pasienter med angst og depresjon, der fastlegen, psykiatrisk sykepleier og terapeut fra spesialisthelsetjenesten samarbeider. Majoriteten av studiene er fra USA og det er behov for å undersøke om et tverrfaglig samarbeid om å tilby evidensbasert behandling for pasienter med angst og depresjon i primærhelsetjenesten i Norge kan gi tidligere tilgang på behandling til denne pasientgruppen. Veiledet internettbehandling for angst og depresjon er dokumentert effektiv i internasjonale og norske studier og bruk av teknologi i kontakten mellom behandler og pasient gir oss muligheten til å nå flere med mindre terapeutressurser. I tråd med tidligere forskning og samhandlingsreformens målsetting om å nå pasienter tidligere i sykdomsforløpet, er det behov for å undersøke effekten av å tilby veiledet internettbehandling i primærhelsetjenesten. I fase 1 av fastlegeprosjektet dro e-terapeutene til fastlegens kontor for å gjøre inntaket i samarbeid med fastlegen. Erfaringene fra dette arbeidet fungerte i varierende grad på tvers av de ulike fastlegekontorene. Fastlegene beskrev prosjektet som meningsfylt og nyttig, men klarte ofte ikke å benytte seg av tilbudet om inntakt på kontoret. Grunnen til dette var tid og at det var vanskelig å kalle inn eMeistringsterapeuten sammen med pasienten. I prosjektets første fase ble det inkludert 63 pasienter. For å nå målet om å nå pasientene tidligere i sin sykdomsutvikling endret vi rekrutteringsmetode fra 1.8.2017. Fra denne datoen har pasientene kunnet ta direkte kontakt med emeistringsterapeutene. Annonsering er skjedd via annonse i avisen og via facebook. Erfaringene så langt er at 48 pasienter har tatt kontakt de siste 6 månedene. Målet nå er at vi får overført ubrukte prosjektmidler til våren 2017 med ny sluttdato 1.7.2017. Vi vil da kunne rekruttere ytterligere våren 2017 med mål om å rekruttere tilsammen 150 pasienter. Vi ønsker da å komme med en utførlig sluttrapport.

911924 – Cognitive functioning in first episode MDD patients – a five year follow-up

Ansvarlig person: Åsa Hammar

Prosjektkategori: Strategiske midler – psykisk helse, prosjekt

Sluttrapport

Flere studier viser at mange som vært rammet av en depresjon har vansker med kognitiv fungering også i etterkant av depresjonen. Pasienter rapporterer at de sliter med hukommelse, konsentrasjon og organisering av arbeid og dagliglivet. Dette kan være problematisk når man skal tilbake til jobb eller studier og forventes å fungere på samme nivå som man var på før man ble deprimert. Mange pasienter rapporterer skamfølelse og tap av mestring i en slik situasjon og vi tenker at dette kan bidra til en øket risiko for negativt selvbilde og negativt tankemønster som vil øke risikoen for tilbakefall av depresjon. Vi tenker at kognitive vansker relatert til depresjon representerer en øket sårbarhet for tilbakefall.

Foreliggende prosjekt er en av de første studiene som fulgt en gruppe med førstegangsdeprimerte pasienter longitudinelt over en fem års periode for å kartlegge om kognitiv fungering er en risikofaktor for tilbakefall av depresjonen. Studien inkluderte pasienter som var blitt diagnostisert med første episode av depresjon for 5 år tidligere. Tretti pasienter (16 menn og 14 kvinner) ble inkludert i studien for første gang ved T1, da de var diagnostisert med sin første episode av depresjon og med minimum skår på MADRS på 20. Gjennomsnittlig alder var 26 år (SD=6), 14 års utdanning (SD=1.7), en IQ på 120 (SD=8) og en MADRS på 25 (SD=4). Tretti friske personer, som var matchet på kjønn, alder, IQ og utdanningsnivå, ble inkludert i studien som kontrollgruppe. Deltakerne ble retestet i en et-års oppfølging (T2) (N=28). I foreliggende studie har 23 av pasientene og 22 av kontrollene blitt retestet i en 5-års oppfølging (T3).

Funn viste at de pasienter (40%) som hadde hatt et tilbakefall av symptomtrykk i løpet av det første året hadde større vansker med kognitive inhibisjon (evne til å stoppe overlærte responser) sammenlignet med de pasienter som hadde hatt en jevn bedring. Dette kan tolkes som en sårbarhetsfaktor, da kognitiv inhibisjon er viktig del av evnen til å stoppe, hemme noe som er automatisert, slik som negativt tankekjør. Ved 5-års oppfølgingen (T3) hadde nesten 75% i pasientgruppen vært rammet av tilbakefall av fler episoder og fått diagnosen tilbakevendende depresjon. Pasientene var i remisjon, dvs symptomfrie som gruppe ved T3 (MADRS= 9, SD=8). Alle deltakerne er retestet med et omfattende nevropsykologisk testbatteri, eksperimentelle tester, spørreskjemaer og diagnostiske måleinstrument.

Tidligere studier har vist at en ruminerende kognitiv stil (negativ grubbling og tankekjør) kan predikere både alvorlighetsgrad og kronisitet i MDD og har blitt koblet til svakheter i eksekutive funksjoner som inhibisjon (hemming av automatiserte responser) og mental fleksibilitet. Resultatene fra foreliggende studie viser en signifikant forskjell mellom pasient- og kontrollgruppe i evne til inhibisjon. Denne svikt fremkom i pasientgruppen i akutt fase (T1), og vedvarer ved 1 års oppfølgingen og er evident også ved 5-års oppfølging, til tross for symptombedring og remisjon. Videre fremkom at pasientgruppen rapporterte signifikant større vansker med negativ grubbling og tankekjør (ruminering). Analyser viste en sammenheng mellom inhibisjonssvikt og ruminering og indikerer at disse kan være sårbarhetsfaktorer i utviklingen av MDD.

Funn fra arbeidshukommelse og emosjonsregulering viser at pasientgruppen presterer svakere når de skal huske positivt stimuli sammenlignet med de friske kontrollene. Dette kaller vi en bias (tendens) bort fra det positive. Videre ser vi at når de må bruke arbeidshukommelsen når oppgaven er kognitivt krevende, så sliter de når det er et negative stimulus, dette kaller vi en negativ bias (tendens). Det kan forklares slik at når pasientgruppen blir utsatt for negativt materiale, så blir de distraheret eller fokusert av det negative stimulus slik at det går ut over gjennomføringen av den kognitivt krevende oppgaven.

Studien har fått REK godkjenning for å gjennomføre en 10-årsoppfølging.

911929 – Pharmacogenomics of Mood Stabilizer Response in Bipolar Disorder: An international multi-center

Ansvarlig person: Ketil J. Ødegaard

Prosjektkategori: Strategiske midler – psykisk helse

The goal of this work is to identify genes associated with good response of bipolar patients to the commonly used mood stabilizing agent, lithium in a prospective international multi-center study. The study also uses stem cell technologies to predict individual lithium response.

This study is an 11-site prospective non-randomized open trial of lithium designed to ascertain a cohort of 700 subjects with bipolar I disorder who experience protocol-defined relapse prevention as a result of treatment with Lithium monotherapy. All patients are diagnosed using the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS), and then enter a two year follow-up period on Lithium monotherapy if and when they exhibit a score of 1 (normal, not ill) or 2 (minimally ill) on the Clinical Global Impressions of Severity Scale for Bipolar Disorder (CGI-S-BP Overall Bipolar Illness) for 4 out of 5 preceding weeks. Lithium will be titrated as clinically appropriate, not to exceed serum levels of 1,2mEq/L. The sample will be evaluated longitudinally using a wide range of clinical scales, cognitive assessments and laboratory tests. On relapse, patients will be discontinued or crossed over to treatment with valproic acid (VPA) or treatment as usual (TAU). Relapse is defined as a DSM-IV manic, major depressive or mixed episode, or if the treating physician decides a change in medication is clinically necessary. The sample will be genotyped for GWAS. The outcome for lithium response will be analyzed as a time to event, where the event is defined as clinical relapse, using a Cox Proportional Hazards model. Positive SNPs from a past genetic retrospective studies of Lithium response, the Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen), will be tested in this prospective study sample; successively a meta-analysis of these samples will be performed. Finally, neurons will be derived from pluripotent stem cells from lithium responders and non-responders and tested in vivo for response to lithium by gene expression studies. SNPs in genes identified in these cellular studies will also be tested for association to response. In 2015 the study stopped patient inclusion, and preliminary analyses started. The first paper from the study was published in 2015. Mertens J, Wang QW, Kim Y, Yu DX, Pham S, Yang B, Zheng Y, Diffenderfer KE, Zhang J, Soltani S, Eames T, Schafer ST, Boyer L, Marchetto MC, Nurnberger JI, Calabrese JR, Oedegaard KJ, McCarthy MJ, Zandi PP, Alda M, Nievergelt CM; Pharmacogenomics of Bipolar Disorder Study, Mi S, Brennand KJ, Kelsoe JR, Gage FH, Yao J. Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder. *Nature*. 2015 Nov 25. doi: In 2016 the second paper was published: Oedegaard KJ, Alda M, Anand A, Andreassen OA, Balaraman Y, Berrettini WH, Bhattacharjee A, Brennand KJ, Burdick KE, Calabrese JR, Calkin CV, Claasen A, Coryell WH, Craig D, DeModena A, Frye M, Gage FH, Gao K, Garnham J, Gershon E, Jakobsen P, Leckband SG, McCarthy MJ, McInnis MG, Maihofer AX, Mertens J, Morken G, Nievergelt CM, Nurnberger J, Pham S, Schoeyen H, Shekhtman T, Shilling PD, Szelinger S, Tarwater B, Yao J, Zandi PP, Kelsoe JR. The Pharmacogenomics of Bipolar Disorder study (PGBD): identification of genes for lithium response in a prospective sample. *BMC Psychiatry*. 2016 May 5;16:129. doi: 10.1186/s12888-016-0732-x.

3 papers are planned for 2017 reporting the main outcome from the GWAS results, the clinical predictors and neuropsychiatric findings respectively.

911957 – Molecular interactions of therapeutic potential in neurodevelopmental disorders

Ansvarlig person: Anne Baumann

Prosjektkategori: Forskerutdanning – postdoc

Despite numerous high-throughput sequencing efforts in the past years, little data at the molecular level exist on proteins associated with neurodevelopmental disorders, even less is known about the protein-protein interactions (PPIs) involved in such conditions. While a number of proteins have been reported as candidates for involvement in autism spectrum disorders (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), their respective interaction networks are poorly characterized.

Within the current project, we plan to identify central PPIs that could be of importance in neurodevelopmental disorders. Further, we want to validate the corresponding protein complexes *in vitro* and study the effects of known mutations/variants on PPIs. We aim to get high-resolution structural information on selected protein complexes and begin studies on small compounds targeting these selected PPIs.

The first selected seed is the collapsin response mediator protein 2 (CRMP-2), a protein originally shown to be involved in signal transduction cascades acting in axonal pathfinding. It is involved in collapsin-induced growth cone collapse during neurodevelopment, and it also plays roles in axonal degeneration. Some evidence exists for a genetic linkage between CRMP-2 and autism.

The crystal structure of CRMP-2 - lacking the C-terminal region (83 aa), which is predicted to be disordered - was solved in 2007 by Prof. P. Kursula, the PI of the group. Now attempts were made to purify the full-length protein. We were able to express and purify full-length CRMP-2. We even managed to obtain a crystal structure, which contains additional amino acids in the C-terminal than what have been published before, however, there are still a few amino acids missing. We are currently summarizing all synchrotron small-angle X-ray scattering data, obtained on beamline P12 (PETRA III) at EMBL/DESY and on SWING at Soleil as well as all X-ray diffraction data, obtained on ESRF beamline in Grenoble. In the meantime, we have published a paper (Myllykoski et al. 2017) about small-molecule binding pockets obtained from the high-resolution CRMP-2 structure (lacking the C-terminal tail). There we also show known or suggested post-translational modifications using the obtained crystal structure. Additional, ligands were docked into the homotetrameric structure and flexible regions near possible ligand-binding pockets were highlighted.

CRMP-2 has been suggested to be the target of the action mechanism of at least two neurological drug candidates: lanthionine ketimine (LK) and its cell-permeable derivative lanthionine ketimine ester (LKE), however, no convincing direct evidence of binding has been presented to date. As CRMP-2 is known to interact with a number of different proteins, and it forms homotetramers as well as heterotetramers with other CRMPs, it is possible that small compounds could act through affecting the interactions within the CRMP-2 tetramer and between CRMP-2 and its further ligands. Hence, we are specifically interested in the interactions with, and effects on, CRMP-2 and the related therapeutic potential in neurological disorders, including Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), epilepsy, and autism. We made several attempts to study the interaction of CRMP-2 and LK/LKE (provided by Kenneth Hensley, Arkansas College of Osteopathic Medicine, USA; US Patent No. 7,683,055), however, so far we could not detect any binding between CRMP-2 and the compounds.

Myllykoski M, Baumann A, Hensley K, Kursula P., Collapsin response mediator protein 2: high-resolution crystal structure sheds light on small-molecule binding, post-translational modifications, and conformational flexibility. *Amino Acids*. 2017 Jan 2. doi: 10.1007/s00726-016-2376-z

911972 – Identification of novel treatment targets in neurodevelopmental disorders

Ansvarlig person: Jan Haavik

Prosjektkategori: Forskningsprosjekt

Underliggende biologiske prosesser og nye behandlingsmuligheter ved ADHD og autismspektrumlidelser.

Nevropsykiatriske lidelser er en viktig årsak til menneskelig lidelse og økonomiske kostnader over hele verden, men det har vært lite fremgang innen biologisk forståelse og ny medikamentell behandling av disse tilstandene. Vi studerer biologiske markører og sykdomsmekanismer for flere nevropsykiatriske lidelser, med hovedvekt på ADHD og autisme.

ADHD og autismspektrumlidelser er viktige psykiatriske diagnoser hos voksne og barn. Det er begrenset kunnskap om underliggende biologiske mekanismer og effektiv medikamentell behandling av tilstandene. Prosjektet benytter genetiske data, molekylære og cellulære modellsystemer og nettverksanalyser for å finne nye molekylære behandlingsmuligheter.

Symptomene ved ADHD og autismspektrumlidelser (ASD) endrer seg med alderen, men mange problemer knyttet til disse tilstandene består i voksen alder og bidrar til uførhet, tidlig død og nedsatt livskvalitet. Det finnes svært begrensede behandlingsmuligheter for ASD og for ADHD har det ikke kommet vesentlige nye medikamenter de siste 50 år. Både ADHD og ASD er svært arvelige tilstander, men det har vært lite fremgang innen forståelsen av disse komplekse lidelsene.

Fra 2011 har vi samlet inn et rikt materiale med biologiske prøver og kliniske opplysninger fra ADHD-pasienter fra hele Norge og fra 6 samarbeidende sentra i Europa, USA og Brasil. Helgenomiske assosiasjonsanalyser, eksom genotypingsdata og DNA sekvensdata fra våre pasienter og fra >30 000 pasienter fra internasjonale samarbeidspartnere har pekt på biologiske prosesser som tidligere ikke har vært kjent ved nevropsykiatriske lidelser. Basert på data fra genomundersøkelser av ADHD og ASD pasienter og familier rekruttert fra Helse Vest, Norge og samarbeidende sentra, gjennomfører vi i perioden 2015-18 en systematisk kartlegging av cellulære nettverk og proteiner som antas å være endret ved disse tilstandene. Dette kombineres med "data-mining" av databaser for å finne eksisterende medikamenter rettet mot disse biologiske prosessene. Slik «repurposing» av eksisterende medikamenter utgjør et viktig første skritt mot endelig å prøve ut nye behandlingsprinsipper i celler, dyremodeller og hos mennesker.

I 2016 har vi rapportert flere nye lovende genetiske funn ved ADHD, ASD og andre nevropsykiatriske lidelser. Vi har studert interaksjoner av gener og genprodukter både på DNA og protein-nivå. Vi har også studert hvordan protein-protein interaksjoner og cellulære nettverk kan moduleres av små molekyler.

Nevropsykiatriske lidelser forekommer noen ganger sammen med andre sykdommer (komorbiditet). I 2016 har vi vist at risikogener for ADHD og autisme også kan gi økt risiko for andre tilstander. Vi har også vist ADHD ofte er forbundet med søvnlidelser og inflammatoriske sykdommer. Dette er eksempler på at kunnskap om komorbide tilstander kan inspirere til å ta i bruk ny behandling på tvers av diagnoser. Denne forskningen vil bli intensivert i 2017, som deltager i et nytt EU-prosjekt som spesifikt studerer komorbide tilstander ved ADHD (CoCA).

Prosjektet inngår i satsingen ved KGJebsen senter for nevropsykiatriske lidelser ved Universitet i Bergen/ Haukeland Universitetssykehus. Flere nyheter om vår forskning finnes på våre lokale og internasjonale nettsider: <http://www.uib.no/kgj-npd> og <https://mind-the-gap.live/>

911986 – Effects of ECT in treatment of major depression: A prospective neuroradiological study of acute and longitudinal effects on brain structure and function.

Ansvarlig person: Ketil J. Ødegaard
 Prosjektkategori: Forskningsprosjekt

The present study will apply state of the art radiology through advanced magnetic resonance imaging (MRI) techniques to investigate structural and functional brain effects of ECT. Imaging findings will be correlated to psychiatric response parameters, neuropsychological functioning as well as neurochemical and genetic biomarkers.

BACKGROUND: Major depression can be a serious and debilitating condition. For some patients in a treatment resistant depressive episode, electroconvulsive treatment (ECT) is the only treatment that is effective. Although ECT has shown efficacy in randomized controlled trials, the treatment is still controversial and stigmatized. This can in part be attributed to our lack of knowledge of the mechanisms of action. Some reports also suggest potential harmful effects of ECT treatment and memory related side effects have been documented.

SAMPLE: n=40 patients in a major depressive episode (bipolar and major depressive disorder). Two control groups with n=15 in each group: age and gender matched healthy volunteers not receiving ECT and patients undergoing electrical cardioversion (ECV) for atrial fibrillation (AF). Observation time: six months. In addition to the Bergen sample, REK has approved collecting 500 subjects from international collaborators to a common Data Portal in Bergen.

RESULTS: By the end of 2016, 31 ECT patients have been included in the study, as well as 35 controls. The project is still collecting data. However, the study protocol has been published and preliminary results have been submitted for both poster and oral presentation at several international Conferences. Four research track students are currently involved in the project. In addition, a large international collaboration has been established which will give a combined sample size of 345 patients. The international data is collected on a server in Bergen (SAFE) and data processing of this large sample is ongoing.

Key ongoing investigations, and preliminary results are mentioned briefly:

Brain GABA levels in patients receiving ECT (Erchinger).

Structural brain changes after ECT (Oltedal).

Hippocampal tissue properties after ECT - signs of harmful effects? (Evjenth Sørhaug).

Serum lipids after ECT (Stautland): Post-treatment samples showed reduction of serum concentration in several classes of lipid metabolites, especially free fatty acids (FFA). Further investigations in larger samples should be performed to confirm these results and evaluate the clinical significance of the findings.

Cognitive profile of ECT sample and effects of ECT (Hammar):

International collaboration:

- 1) Gene activation following ECT: A Collaboration with researchers at the University of California Los Angeles. Data collection is ongoing.
- 2) GEMRIC: (Oltedal) An international initiative, The Global ECT-MRI Research Collaboration has been initiated. Currently 15 sites contribute in this collaboration. Our combined sample will be the largest study of ECT induced brain changes to date.

References: Oltedal L, Bartsch H, Sørhaug OJE, Kessler U, Abbott C, Dols A, Stek ML, Erslund E, Emsell L, van Eijndhoven P, Argyelan M, Tendolkar I, Nordanskog P, Hamilton P, Jorgensen MB, Sommer IE, Heringa SH, Draganski B, Relich R, Dannlowski U, Kugel H, Bouckaert F, Sinaert P, Anand A, Espinoza R, Narr KL, Dale AM & Oedegaard KJ. The Global ECT-MRI Research Collaboration (GEMRIC): Establishing a multi-site investigation of the neural mechanisms underlying response to electroconvulsive therapy. Under revision for *Neuroimage: Clinical*.

911999 – The influence of illicit substance use on the effects of antipsychotics: A subproject of the Bergen Psychosis Project 2

Ansvarlig person: Renata Alisauskiene

Prosjektkategori: Strategiske midler – rusforskning

Illegale rusmidler BP2-prosjekt er en delprosjekt av Bergen psykoseprosjekt 2/ (Bergen psykoseprosjekt 2/ the Best Intro study) Bergen-Stavanger-Innsbruck-Trondheim (Best Intro) study har i 2015 inkludert pasienter i byene Bergen, Stavanger og Innsbruck, Østerrike.

Illegale rusmiddelbruk har høy forekomst hos pasienter med psykose lidelse, som har negative effekter på kompliance og prognose. Vi vet ikke i hvilken grad forekommende bruk av illegale stoffer kan påvirke effektiviteten, bivirkninger og nevrobiologiske korrelater av antipsykotiske medisiner. Antipsykotiske legemidler motvirker dopaminerge overføring i hjernen, og de mest brukte illegale stoffer ved psykose er cannabis og (met) amfetamin som og påvirker direkte og indirekte dopamin funksjon i CNS. I tillegg kan pasienter med psykose og illegale rusmiddelbruk har en annen nevrobiologisk sårbarhetsprofil, eller antipsykotiske legemiddel påvirke den biologiske korrelat på en annen måte enn hos pasienter med psykose bare. Bergen psykoseprosjekt 2 (BP2) foretar en uavhengig av legemiddelindustri studie hvor en vil sammenligne effekter og bivirkninger av tre farmakologisk ulike antipsykotika og kobler genetiske og andre biomarkører samt hjernefunksjoner til observerte symptomer, effekter og bivirkninger for å utvide forståelsen av patologien ved schizofreni og andre lignende psykoser. Der viktigste kliniske formål er å undersøke og sammenligne hvordan antipsykotiske medikamenter forårsaker endringer av psykosesyntomer hos pasienter med rus og uten rus med eventuelle bivirkninger. I tillegg legges vekt på endringer i basale nevrobiologiske mekanismer og hjernebaserte korrelater på de antipsykotiske effekter. Tilrettelegge translasjonell tilnærming, der rusmiddel effekter på molekylært, hjerne-funksjonelle, og – strukturelle nivåene vil bli undersøkt, ved DNA / RNA-analyser og MRT. Resultater av studien forventes å kunne få mer målrettede kliniske intervensjoner ved psykose med komorbid rusmisbruk.

Gjennom året 2016 gjennomført inklusjon til prosjektet. Det ble startet med første analyser fra Bergen Psykose prosjekt 2. Pågående artikkelskriving "The influence of cannabis and amphetamines on the effectiveness of antipsychotic medication: A pragmatic, randomized trial" til publikasjon.

912004 – Barn eksponert for rus i svangerskapet: Vekst, helse og utvikling

Ansvarlig person: Lisbeth Sandtorv

Prosjektkategori: Strategiske midler – rusforskning

Formålet er å kartlegge helsetilstand og omsorgssituasjon til barn i alderen 6- 14 år som er eksponert for rus i svangerskapet. I 2016 er to av tre artikler submittert, og den tredje artikkelen er påbegynt. Kandidaten har oppnådd tilstrekkelige studiepoeng for Ph.D utdanningen og har bl.a bidratt med poster på NBUP, Barn- og unge kongressen 2016.

Gjennom arbeid med data i prosjektet fant man at bakgrunnsdata fra journalgjennomgang og spørreskjema i noen tilfeller var unøyaktig eller feilaktig registrert, og noe tid ble derfor brukt til nødvendig kvalitetssikring av data. For å styrke studiedesignet, er det også brukt en del tid på å søke om og opprette en kontrollgruppe for deler av prosjektet, dette i nært samarbeid med RKBU Uni Research Health, "Barn i Bergen" studien. Disse forhold har forsinket prosjektet noe i forhold til opprinnelig tidsplan.

Det er gjennom året arbeidet med tre delprosjekter, og det er sendt inn to artikler til vurdering for publikasjon til to ulike tidsskrift:

Delprosjekt 1: "Care and supportive measures in school-aged children prenatally exposed to substances": Lisbeth Beate Sandtorv, Siren B. Haugland, Irene B. Elgen. Arbeidet inkluderer kartlegging av 111 ruseksponerte barn sin omsorgssituasjon og eventuelle hjelpetiltak i hjem og skole. Kartleggingen er gjort ved hjelp av spørreskjema som er fylt ut av barnets omsorgsgiver, det er gjennomført bearbeiding og analyse av data, samt skriving av artikkel. Artikkelen er for tiden under fagfelle vurdering i internasjonalt tidsskrift.

Delprosjekt 2: «Mental health status in School-aged children prenatally exposed to alcohol and other substances» Lisbeth Beate Sandtorv, Mari Hysing, Malin Rognlid, Sondre Aasen Nilsen, Irene B. Elgen. Arbeidet inkluderer kartlegging av barnas psykiske helse ved bruk av det standardiserte spørreskjemaet Strenght and Difficulties Questionnaire (SDQ) der formålet er å kartlegge risiko for psykiske helsevansker i gruppen ruseksponerte barn. 105 ruseksponerte barn hadde fullstendige SDQ data som kunne brukes i analysene. Barna ble kategorisert ut i fra mors mest brukte rusmiddel under svangerskapet i gruppene 1) alkohol og 2) andre rusmidler. Barnas SDQ score ble sammenlignet med kontrollgruppe fra Barn i Bergen studien, og subgruppene alkohol og andre rusmidler ble sammenlignet med hverandre. Artikkelen er under bearbeiding etter tilbakemelding fra tidsskrift, og er forventet klar for ny innsending i løpet av januar 2017.

Delprosjekt 3: Mot slutten av 2016 gikk kandidaten i gang med arbeidet med tredje artikkel under arbeidstittel "General health in School-aged children prenatally exposed to drugs". Formålet er å kartlegge 61 barn eksponert for andre rusmidler enn alkohol sin somatiske og psykiske helse ved hjelp av spørreskjema, herunder flere ulike standardiserte spørreskjema for psykisk helse. Analysearbeid og skriving av artikkel er i gang.

Gjennom 2016 har kandidaten gjennomført forskerskole / kurs og konferanser slik at alle de nødvendige studiepoengene i Ph.D opplæringen nå er gjennomført. I 2016 ble følgende emner gjennomført: - Grunnkurs medisinsk og helsefaglig forskning (UiB)"8 ECTS - Midtveisevaluering, K1 (UiB) 1 ECTS - Formidling (UiB) 6 ECTS - Publishing mental Health Research (UiB/psyknett vest) 4 ECTS - Integrated neuroscience (UiB) 6 ECTS.

Kandidaten har bidratt til forskningsformidling ved å delta i posterkonkurranse ved NBUP/RBUP/RKBU Barn- og ungekongressen 2016 (Bergen 1-2 juni 2016) . Posterens tittel « Barn (6-14 år) eksponert for alkohol og andre rusmidler i svangerskapet: Omsorgssituasjon og tiltak i hjem og skole»

912005 – Barn eksponert for rus i svangerskapet. Morfologisk og funksjonell MR-undersøkelse av hjernen.

Ansvarlig person: Eivind Sirnes

Prosjektkategori: Strategiske midler – rusforskning

I 2016 er prosjektets første artikkel publisert, den andre artikkelen er innsendt for publisering, og man er i ferd med å slutføre den tredje artikkelen. Prosjektet forventes ferdigstilt ila. våren 2017.

Kunnskap om hvilke følger påvirkning av ulike rusmidler i svangerskapet kan ha for barns utvikling er fortsatt svært mangelfull, spesielt når det gjelder langtidseffekter. Formålet med prosjektet er å bidra med ny kunnskap om hvordan prenatal ruseksponering kan påvirke hjerneutvikling ved å belyse sammenhenger mellom biokjemisk miljø i fosterlivet og hjerneorganisk dysfunksjon senere i livet ved bruk av avanserte MR-undersøkelser. Studien er en hospitalsbasert oppfølgingsstudie av barn eksponert for rus i svangerskapet rekruttert gjennom Barneklubben, Haukeland universitetssjukehus. Totalt 43 barn i alderen 10-14 år som er fulgt etter neonatal abstinens, eller senere henvist med spørsmål om rusrelatert skade, og tilsvarende antall kjønns- og aldersmatchede kontroller, er inkludert i studien. Av de ruseksponerte barna har omtrent 30 % vært utsatt for alkohol, mens 70 % har vært utsatt for andre rusmidler, hvorav de fleste er eksponert for opioider, inkl. barn av mødre i legemiddelassistert rehabilitering (LAR).

Prosjektet ble startet januar 2014, og all datainnsamling inkl. radiologiske undersøkelser (MR/fMRI) ble gjennomført ila.2014. Prosjektets første artikkel tar for seg de strukturelle MR-bildene med fokus på hvilke forandringer man finner ved vanlig klinisk vurdering av bildene, og i hvilken grad MR kan være nyttig i klinisk oppfølging/utredning av ruseksponerte barn. Det vider arbeidet har vært konsentrert rundt de av barna i utvalget som har vært utsatt for opioider (heroin og/eller substitusjonslegemidler). Sammenhenger mellom opioidpåvirkning i fosterlivet og senere hjerneutvikling er dårlig kartlagt. Undersøkelse av hjerneanatomi med volumetriske mål og hjerneaktivering med funksjonell MR i denne gruppen presenteres i de to siste artiklene i prosjektet.

912013 – New treatment strategies for difficult to treat anxiety patients: A randomized placebo controlled multi-center study

Ansvarlig person: Gerd Kvale

Prosjektkategori: Nasjonal satsing – Helseforsk

Nye tilnæringer til forståelse og behandling av alvorlige angstlidelser

"Håp til de som trenger det mest, når det gjelder som mest". I dette prosjektet kombineres det beste innen psykologisk behandling med det mest lovende innen farmakologisk behandling i den hensikt å utvikle nye behandlingstilnæringer til pasienter med alvorlige angstlidelser/ OCD.

DELPROSJEKT1: "Translational Approach to the Understanding and Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (Ocd): Can D-Cycloserine Enhance and Stabilize the Treatment-Response in Relapsed And Non-Responding Ocd-Patients? A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled National Study"

30-40% av pasientene som lider av alvorlig angstlidelse får ikke hjelp av dagens behandlinger. Disse pasientene representerer ikke bare store menneskelige lidelser og tapte samfunnsressurser, men også store utfordringer for spesialisthelsetjenesten.

Hensikten med prosjektet er å utvikle nye behandlingstilbud til pasienter som enten har hatt tilbakefall etter behandling, eller ikke har hatt effekt av de behandlingstilnæringer som i dag kan tilbys. Hensikten med studien er å undersøke om effekten av eksponeringsbehandling kan stabiliseres hos ved å kombinere behandlingen med lavdose av et medikament som heter D-cycloserine (DCS). DCS har tidligere vært anvendt for pasienter med angstlidelse, men ikke systematisk for pasienter som med stor sannsynlighet ville hatt nytte av psykologisk behandling alene, noe som har gjort det umulig å vite om DCS gir den ønskede effekten nettopp til de pasientene som trenger det mest.

Tvangslidelse (OCD) er valgt som «modell-lidelse» fordi det har vært vanlig å regne dette som den mest alvorlige og komplekse angstlidelsen. I Norge har det i løpet de siste årene blitt bygget opp kvalitetssikrede OCD-team som gir kunnskapsbasert behandling og monitorerer endring. Dette utgjør en internasjonalt unik infratrstruktur, som legger godt til rette for den aktuelle studien. Dette innebærer at det foreligger kvalitetssikret informasjon om tidligere behandlingsforløp og klinisk respons for pasientene som inkluderes. Prosjektet startet først som et flerårig prosjekt (se 911880).

4-dagers formatet for Eksponering og Responsprevensjon er valgt fordi det har vist seg å gi klinisk signifikant endring hos mer enn 90% av pasientene, noe som gjør det ideelt å studere tilleggseffekten av DCS.

I løpet av året har 110 pasienter med alvorlig tvangslidelse blitt inkludert og fått behandling. Interessen har vært stor, og pasientene som har deltatt har gitt uttrykk for høy grad av tilfredshet. Det har vært gjennomført behandlingsgrupper i 10 ulike helseforetak. I tråd med protokoll har pasienter som er inkludert fra Helse Bergen også deltatt i hjerneavbildning før- og etter behandling. Den komplekse nasjonale intervensjonsstudien ledes av en sentralisert prosjektorganisasjon som har håndtert inklusjon, intervensjoner og all oppfølging av datainnsamling, og alle deler av prosjektet er i rute.

DELPROSJEKT 2: Det planlegges å påbegynne et tilsvarende prosjekt for pasienter med panikk lidelse i 2017.

912026 – Lav-terskel forebyggende tiltak for ungdom som plages av angst: En implementeringsstudie

Ansvarlig person: Ingrid Elisabeth Husabø
Prosjektkategori: Forskerutdanning – dr.grad

Studien er en del av LIST-studien (Low-intensity Versus Standard CBT for Anxious Youth study). Målet med implementeringsstudien er å identifisere faktorer som bidrar til at evidensbaserte lavterskeltiltak for unge med angst gir positive resultater. Det kan bidra til kvalitetsspredning av evidensbaserte tiltak.

I LIST-studien testes effekten av to tiltak ved 18 skoler, i tre fylker i Norge. Tiltakene VÅG og Chilled består av henholdsvis fem og ti gruppesamlinger. Tretti helsesøstre og kommunepsykologer var gruppeledere. Gruppene ble holdt fra august 2014 og ut 2016. De 350 deltakerne følges i ett år etter avsluttet gruppe.

Doktorgradsprosjektet skal besvare nå følgende delmål

- Undersøke hvilke faktorer som bidrar til høy grad av implementeringskvalitet, gjennom å identifisere faktorer som gruppeledere for tiltakene, samt skole- og helsetjensteneledere vurderer som viktige for rekruttering og gjennomføring av lavterskeltiltak.
- Sammenligne ungdommer som deltar i lavterskeltiltak med ungdom med angstlidelser henvist til spesialisthelsetjenesten, for å undersøke om man når målgruppen for lavterskeltiltak gjennom nåværende rekrutteringsmetoder og inklusjonskriterier.
- Se på sammenhengen mellom etterlevelse og kompetanse i gjennomføringen, og undersøke hvilken sammenheng dette har med utfall hos deltakerne.

I november 2016 ble datainnsamling til delmål b avsluttet. Trettiåtte inkluderte ungdommer og deres foreldre ble telefonintervjuet med et semistrukturert, standardisert diagnostisk intervju.

Datainnsamling til problemstilling c ble startet opp november 2016 da forskningsgruppen for LIST-studien var samlet for opplæring i videoskåring av etterlevelse og kompetanse. Denne datainnsamlingen fullføres i løpet av våren 2017. Delmål a vil besvares ved spørreskjemadata og kvalitative intervju-data. Denne datainnsamlingen starter opp våren 2017. Stipendiaten har i 2016 deltatt på PhD-kurs og konferanser for å øke teoretisk og metodiske kunnskap nødvendig for å utføre forskningen.

912045 – The neurobiology and neurochemistry of auditory hallucinations in schizophrenia

Ansvarlig person: Kenneth Hugdahl
Prosjektkategori: Forskningsprosjekt

Prosjektet har til hensikt å forstå de underliggende nevrobiologiske og nevrokjemiske faktorer som kan forklare ikke bare hvorfor hørselshallusinasjoner oppstår i hjernen, men hva som også kan forklare at slike opplevelser fluktuerer over tid. For å undersøke dette benytter vi MR teknologi sammen med smart-phone app for registrering av hallusinasjonsepisoder i løpet av døgnet.

Vi har i tidligere prosjekter, støttet fra ERC, HV, NFR, benyttet MR teknologi for å undersøke de nevrobiologiske og nevrokjemiske underliggende faktorer som kan forklare oppkomst av hørselshallusinasjoner hos pasienter med schizofreni. Schizofreni er en av de alvorligste sinnslidelser, og hørselshallusinasjoner er et av de alvorligste symptomer ved lidelsen, som handikapper pasienten både fysisk og mentalt. Vi har i tidligere forskning påvist at hørselshallusinasjoner medfører øket nevronal aktivering i bakre øvre del av venstre temporal-lapp som er det samme område som blir aktivert ved normal stemmehøring (Kompus et al., *Neuropsychologia*, 2011). Vi har dessuten påvist at signalstoffet glutamat er forhøyet i det samme område (Hugdahl et al., *Schiz Res*, 2015), imidlertid uten at vi kunne utelukke at det kunne være en effekt av antipsykotisk medisinering.. I 2016 har vi fortsatt analyse av glutamat-nivåer hos nye pasienter fra BP2-cohorten, og har spesielt sammenlignet glutamatnivå i temporal- og frontallappen, samt fra ikke-medisinerte pasienter for å utelukke at antipsykotisk medisinering kan ha påvirket de første funnene. I et lite utvalg har vi preliminært funnet at mens glutamat-nivå er forhøyet i temporal-lappen hos pasienter som aktivt hallusinerer når de er i MR undersøkelse, sammenlignet med pasienter som ikke hallusinerer, så var tilsvarende nivåer redusert i frontal-lappene. Disse resultatene støtter den modell for forståelse av hørselshallusinasjoner som Hugdahl presenterte i 2009 (Hugdahl, *Scand. J. Psychol.*, 2009, 50, 553-560). Vi er nå i gang med å analysere signalstoffet GABA fra de samme pasientene, noe som er blitt forsinket i en lengre tid grunnet at det vært tekniske utfordringer med disse analysene, noe som har bidratt til at dette prosjektet er blitt forsinket. Utover analyse av signalstoffene glutamat og GABA er vi også i sluttfasen av å analysere fMRI-data og da spesielt kortikal konnektivitet, der vi ser på hvordan nevronal aktivering i fronto-parietale og temporale nettverk kan forklare hvorfor hørselshallusinasjoner oppstår og forsvinner spontant, fra de samme BP2-pasientene, samt tilsvarende analyse av så kalt DTI-data som er MR data hvilket gir innsikt i størrelse og sammensetning av de nervefibrer som forbinder disse nettverkene. Arbeid med å utvikle en smart-phone app for online registrering av symptomkarakteristika har fortsatt i 2016. Vi har etablert samarbeid med Universitetet i Oslo og Universitetet i Helsinki der man også prøver ut de samme iPhone app og så langt har vi data fra et mindre antall pasienter, med til dels lovende resultater når det kommer til hvor ofte hallusinatoriske episoder fluktuerer i løpet av dagen.

Øvrige midler

I tillegg til prosjektene som er omtalt i denne rapporten regnskapsføres også flere andre prosjektkontoer med bl.a. belønningsmidler for doktorgradsveiledning. Noen kontoer ble overført fra Innovest AS ila. 2014.

PUBLIKASJONER HENTET FRA CRISTIN

Topp 5 mest publiserende i Divisjon psykisk helsevern 2016

8 publikasjoner	Fasmer, Ole Bernt Haavik, Jan
6 publikasjoner	Hugdahl, Kenneth
5 publikasjoner	Gjestad, Rolf Hansen, Bjarne Wergeland, Gro Janne Ødegaard, Ketil J.
4 publikasjoner	Johnsen, Erik Kroken, Rune A. Kvale, Gerd Løberg, Else-Marie
3 publikasjoner	Bjelland, Ingvar Posserud, Maj-Britt Rocio Van den Heuvel, Odile A.

PUBLIKASJONER HENTET FRA CRISTIN

2016

Anda-Ågotnes, Liss Gøril; Brønnick, Kolbjørn Selvåg; Johnsen, Erik; Kroken, Rune Andreas; Jørgensen, Hugo A; Løberg, Else-Marie.

The course of neurocognitive changes in acute psychosis: Relation to symptomatic improvement. *PLoS ONE* 2016 ;Volum 11.(12)

HAUKELAND SUS UiB UIS

Austevoll, Ivar Magne; Gjestad, Rolf; Brox, Jens Ivar; Solberg, Tore; Storheim, Kjersti; Rekeland, Frode; Hermansen, Erland; Indrekvam, Kari; Hellum, Christian.

The effectiveness of decompression alone compared with additional fusion for lumbar spinal stenosis with degenerative spondylolisthesis: a pragmatic comparative non-inferiority observational study from the Norwegian Registry for Spine Surgery. *European spine journal* 2016 ;Volum Published ahead of print.

HAUKELAND HMR OUS UiB UiO UNN

Baandrup, Lone; Fasmer, Ole Bernt; Glenthøj, Birte Yding; Jennum, Poul Jørgen.

Circadian rest-activity rhythms during benzodiazepine tapering covered by melatonin versus placebo add-on: Data derived from a randomized clinical trial. *BMC Psychiatry* 2016 ;Volum 16:348. s.1-8

HAUKELAND UiB

Baumann, Anne; Jorge Finnigan, Ana; Kunwar, Jung K. C.; Sauter, Alexander; Horvath, Istvan; Morozova-Roche, Ludmilla A.; Martinez, Aurora.

Tyrosine Hydroxylase Binding to Phospholipid Membranes Prompts Its Amyloid Aggregation and Compromises Bilayer Integrity. *Scientific Reports* 2016 ;Volum 6:39488.

HAUKELAND UiB

Berge, Line Iden; Skogen, Jens Christoffer; Sulo, Gerhard; Igland, Jannicke; Wilhelmsen, Ingvard; Vollset, Stein Emil; Tell, Grethe S.; Knudsen, Ann Kristin.

Health anxiety and risk of ischaemic heart disease: A prospective cohort study linking the Hordaland Health Study (HUSK) with the Cardiovascular Diseases in Norway (CVDNOR) project. *BMJ Open* 2016 ;Volum 6.(11)

FHI HAUKELAND HVprivate UiB

Bezem, Maria Teresa; Baumann, Anne; Skjærven, Lars; Meyer, Romain; Kursula, Petri; Martinez, Aurora; Flydal, Marte Innselset.

Stable preparations of tyrosine hydroxylase provide the solution structure of the full-length enzyme. *Scientific Reports* 2016 ;Volum 6:60390.

HAUKELAND UiB

Bjarke, Jill Kristin; Gjestad, Rolf; Mellesdal, Liv Solrunn; Graverholt, Birgitte; Ødegaard, Ketil Joachim; Snibsøer, Anne Kristin.

Den sårbare tiden etter utskrivelse fra psykiatrisk sykehus - selvmordsrisiko og dokumentasjonspraksis. *Suicidologi* 2016 ;Volum 21.(3) s.30-37

HAUKELAND HIB UiB

Bjørnstad, Jone Ravndal; Brønnick, Kolbjørn Selvåg; Davidson, Larry; Hegelstad, Wenche; Joa, Inge; Kandal, Øyvind; Larsen, Tor Ketil; Langeveld, Johannes H.; Veseth, Marius; Melle, Ingrid; Johannessen, Jan Olav.

The central role of self-agency in clinical recovery from first episode psychosis. *Psychosis* 2016

HAUKELAND HIB SUS UiB UiO UIS

Bjåstad, Jon Fauskanger; Sagstad, Unni Sissel; Iversen, Gun.

Autismespektertilstander. I: *Psykisk helse i skolen*. Universitetsforlaget 2016 ISBN 9788215026015. s.213-236

HAUKELAND SUS UNI

Bjåstad, Jon Fauskanger; Wergeland, Gro Janne; Fjermestad, Krister; Kodal, Arne; Haugland, Bente Storm Mowatt; Bjelland, Ingvar; Heiervang, Einar; Øst, Lars Gøran; Hudson, Jennie L..

Long-term outcome and predictors of outcome in CBT for youth anxiety. I: *Innovations and future directions in the behavioural and cognitive therapies*. Australian Academic Press 2016 ISBN 9781922117700. s.13-17

FRAMBU HAUKELAND SUS UiB UiO UNI

Brevik, Erlend Joramo; van Donkelaar, Marjolein M J; Weber, Heike; Sanchez-Mora, Cristina; Jacob, Christian; Rivero, Olga; Kittel-Schneider, Sarah; Garcia-Martinez, Iris; Aebi, Marcel; van Hulzen, Kimm; Cormand, Bru; Ramos-Quiroga, Josep A; Lesch, Klaus-Peter; Reif, Andreas; Ribases, Marta; Franke, Barbara; Posserud, Maj-Britt Rocio; Johansson, Stefan; Lundervold, Astri; Haavik, Jan; Zayats, Tetyana.

Genome-wide analyses of aggressiveness in attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2016 ;Volum 171.(5) s.733-747

HAUKELAND UiB

PUBLIKASJONER HENTET FRA CRISTIN

Bø, Beate Hatlelid; Ottesen, Øyvind Heen; Gjestad, Rolf; Jørgensen, Hugo A; Kroken, Rune Andreas; Løberg, Else-Marie; Johnsen, Erik.

Patient satisfaction after acute admission for psychosis. *Nordic Journal of Psychiatry* 2016 ;Volum 70.(5) s.321-328

HAUKELAND UiB

Coleman, Jonathan R.I.; Lester, Kathryn J.; Keers, Robert; Roberts, Susanna; Curtis, Charles; Arendt, Kristian; Bögels, Susan; Cooper, Peter; Creswell, Cathy; Dalgleish, Tim; Hartman, Catharina A.; Heiervang, Einar; Hötzel, Katrin; Hudson, Jennifer L.; In-Albon, Tina; Lavalley, Kristen; Lyneham, Heidi J.; Marin, Carla E.; Meiser-Stedman, Richard; Morris, Talia; Nauta, Maaïke H.; Rapee, Ronald M.; Schneider, Silvia; Schneider, Sophie C.; Silverman, Wendy K.; Thastum, Mikael; Thirlwall, Kerstin; Waite, Polly; Wergeland, Gro Janne; Breen, Gerome; Eley, Thalia C..

Genome-wide association study of response to cognitive-behavioural therapy in children with anxiety disorders. *British Journal of Psychiatry* 2016 ;Volum 209.(3) s.236-243

HAUKELAND UiO

Danielsen, Yngvild Sørrebø; Årdal Rekkedal, Guro; Frostad, Stein; Kessler, Ute.

Effectiveness of enhanced cognitive behavioral therapy (CBT-E) in the treatment of anorexia nervosa: a prospective multidisciplinary study. *BMC Psychiatry* 2016 ;Volum 16:342. s.1-14

HAUKELAND UiB

Eichele, Heike; Eichele, Tom; Bjelland, Ingvar; Høvik, Marie Farstad; Sørensen, Lin; Wageningen, Heidi Karin van; Worren, Marius Kalsås; Hugdahl, Kenneth; Plessen, Kerstin J..

Performance monitoring in medication-naïve children with Tourette Syndrome. *Frontiers in Neuroscience* 2016 ;Volum 10.

HAUKELAND UiB

Fan, Siyan; van den Heuvel, Odile A; Cath, Danielle C.; van der Werf, Ysbrand D.; de Wit, Stella J.; de Vries, Froukje E.; Veltman, Dick J.; Pouwels, Petra J.W.

Mild white matter changes in un-medicated obsessive-compulsive disorder patients and their unaffected siblings. *Frontiers in Neuroscience* 2016 ;Volum 9:495.

HAUKELAND

Fasmer, Ole Bernt; Hauge, Erik Rønneberg; Berle, Jan Øystein; Dilsaver, Steven C.; Ødegaard, Ketil Joachim.

Distribution of active and resting periods in the motor activity of patients with depression and schizophrenia. *Psychiatry Investigation* 2016 ;Volum 13.(1) s.112-120

HAUKELAND HVprivate UiB

Fasmer, Ole Bernt; Johansen, Espen Borgå.

Patterns of motor activity in spontaneously hypertensive rats compared to Wistar Kyoto rats. *Behavioral and Brain Functions* 2016 ;Volum 12:32. s.1-13

HAUKELAND HIOA UiB

Fasmer, Ole Bernt; Mjeldheim, Kristin; Førland, Wenche; Hansen, Anita Lill; Syrstad, Vigdis Elin Giæver; Ødegaard, Ketil Joachim; Berle, Jan Øystein.

Linear and non-linear analyses of Conner's Continuous Performance Test-II discriminate adult patients with attention deficit hyperactivity disorder from patients with mood and anxiety disorders. *BMC Psychiatry* 2016 ;Volum 16:284.

HAUKELAND NTNU UiB

Fuglseth, Nikolai L D; Gjestad, Rolf; Mellesdal, Liv Solrunn; Hunskaar, Steinar; Ødegaard, Ketil Joachim; Johansen, Ingrid H..

Factors associated with disallowance of compulsory mental healthcare referrals. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2016 ;Volum 133.(5) s.410-418

HAUKELAND UiB UNI

Ghorbani, Sadaf; Fossbakk, Agnete; Jorge Finnigan, Ana; Flydal, Marte Innselset; Haavik, Jan; Kleppe, Rune.

Regulation of tyrosine hydroxylase is preserved across different homo- and heterodimeric 14-3-3 proteins. *Amino Acids* 2016 ;Volum 48.(5) s.1221-1229

HAUKELAND UiB

Gillan, Claire M.; Robbins, Trevor W.; Sahakian, Barbara J.; van den Heuvel, Odile A; van Wingen, Guido.

The role of habit in compulsivity. *European Neuropsychopharmacology* 2016 ;Volum 26.(5) s.828-840

HAUKELAND

PUBLIKASJONER HENTET FRA CRISTIN

Grøtte, Torun; Solem, Stian; Myers, Samuel G.; Hjemdal, Odin; Vogel, Patrick A.; Guzey, Ismail Cuneyt; Hansen, Bjarne; Nordahl, Hans Morten; Fisher, Peter Leonard.

Metacognitions in obsessive-compulsive disorder: A psychometric study of the Metacognitions Questionnaire-30. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders* 2016 ;Volum 11. s.82-90

HAUKELAND NTNU STO UiB

Hagen, Kristen; Solem, Stian; Opstad, Håvard Berg; Vogel, Patrick A.; Kennair, Leif Edward Ottesen; Kvale, Gerd; Hansen, Bjarne.

Therapist variability in the task/goal dimension of the early working alliance predicts outcome in exposure and response prevention treatment for Obsessive-Compulsive Disorder. *Clinical Neuropsychiatry* 2016 ;Volum 13.(6) s.94-99

HAUKELAND HMR NTNU UiB

Hammar, Åsa; Neto, Emanuel; Clemo, Leila; Hjetland, Gunnhild Johnsen; Hugdahl, Kenneth; Elliott, Rebecca.

Striatal hypoactivation and cognitive slowing in patients with partially remitted and remitted major depression. *PsyCh Journal* 2016 ;Volum 5.(3) s.191-205

HAUKELAND UiB

Hegvik, Tor-Arne; Jacobsen, Kaya Kvarme; Fredriksen, Mats; Zayats, Tetyana; Haavik, Jan.

A candidate gene investigation of methylphenidate response in adult attention-deficit/hyperactivity disorder patients: results from a naturalistic study. *Journal of neural transmission* 2016 ;Volum 123.(8) s.859-865

HAUKELAND SIV UiB UiO

Henriksen, Tone Elise Gjørterud; Skrede, Silje; Fasmer, Ole Bernt; Schøyen, Helle Kristine; Leskauskaite, Ieva; Børke-Bertheussen, Janette; Assmus, Jörg; Hamre, Børge; Grønli, Janne; Lund, Anders.

Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: A randomized placebo-controlled trial. *Bipolar Disorders* 2016 ;Volum 18.(3) s.221-232

HAUKELAND HELSEFONNA SUS UiB

Hugdahl, Kenneth; Westerhausen, Rene.

Speech processing asymmetry revealed by dichotic listening and functional brain imaging. *Neuropsychologia* 2016 ;Volum 93.(Part B) s.466-481

HAUKELAND UiB UiO

Instanes, Johanne Tølnes; Klungsoyr, Kari; Halmøy, Anne; Fasmer, Ole Bernt; Haavik, Jan.

Adult ADHD and Comorbid Somatic Disease: A Systematic Literature Review. *Journal of Attention Disorders* 2016

HAUKELAND UiB

Jardri, Renaud; Hugdahl, Kenneth; Hughes, Mattew; Brunelin, Jérôme; Waters, Flavie ; Alderson-Day, Ben; Smailes, Dave; Sterzer, Philipp; R. Corlett, Philip; Leptourgos, Pantelis; Debbané, Martin ; Cachia, Arnaud; Denève, Sophie .

Are Hallucinations Due to an Imbalance Between Excitatory and Inhibitory Influences on the Brain?. *Schizophrenia Bulletin* 2016 ;Volum 42. s.1124-1134

HAUKELAND UiB

Jeppesen, Elisabeth; Bjelland, Ingvar; Fosså, Sophie Dorothea; Loge, Jon Håvard; Dahl, Alv A.

Health-related quality of life in teenagers with a parent with cancer. *European Journal of Oncology Nursing* 2016 ;Volum 22. s.46-53

HAUKELAND OUS UiB UiO

Johnsen, Erik; Fathian, Farivar; Kroken, Rune Andreas; Steen, Vidar Martin; Jørgensen, Hugo A; Gjestad, Rolf; Løberg, Else-Marie.

The serum level of C-reactive protein (CRP) is associated with cognitive performance in acute phase psychosis. *BMC Psychiatry* 2016 ;Volum 16.(60)

HAUKELAND HVprivate UiB

Johnson, Sverre Urnes; Hoffart, Asle; Havik, Odd E.; Nordgreen, Tine.

A survey of clinical psychologists' attitudes toward treatment manuals.. *Professional psychology, research and practice* 2016 ;Volum 47.(5) s.340-346

HAUKELAND MODUM UiB UiO

Keers, Robert; Coleman, Jonathan R.I.; Lester, Kathryn J.; Roberts, Susanna; Breen, Gerome; Thastum, Mikael; Bögels, Susan; Schneider, Silvia; Heiervang, Einar; Meiser-Stedman, Richard; Nauta, Maaïke; Creswell, Cathy; Thirlwall, Kerstin; Rapee, Ronald M.; Hudson, Jennifer L.; Lewis, Cathryn; Plomin, Robert; Eley, Thalia C..

A Genome-Wide Test of the Differential Susceptibility Hypothesis Reveals a Genetic Predictor of Differential Response to Psychological Treatments for Child Anxiety Disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2016 ;Volum 85.(3) s.146-158

HAUKELAND UiO

PUBLIKASJONER HENTET FRA CRISTIN

Klein, Marieke; Berger, Stefanie; Hoogman, Martine; Dammers, Janneke; Makinje, Remco; Heister, Angeliën J.G.A.M.; Galesloot, Tessel E.; Kiemeneij, Lambertus A.L.M.; Weber, Heike; Kittel-Schneider, Sarah; Lesch, Klaus-Peter; Reif, Andreas; Ribasés, Marta; Ramos-Quiroga, Josep Antonio; Cormand, Bru; Zayats, Tetyana; Hegvik, Tor-Arne; Jacobsen, Kaya Kvarme; Johansson, Stefan; Haavik, Jan; Mota, Nina R; Bau, Claiton H.D.; Grevet, Eugenio H.; Doyle, Alysia; Faraone, Stephen V.; Arias-Vásquez, Alejandro; Franke, Barbara.
Meta-analysis of the DRD5 VNTR in persistent ADHD. *European Neuropsychopharmacology* 2016

HAUKELAND UiB

Krane-Gartiser, Karoline; Steinan, Mette Kvisten; Langsrud, Knut; Vestvik, Vegard; Sand, Trond; Fasmer, Ole Bernt; Kallestad, Håvard; Morken, Gunnar.

Mood and motor activity in euthymic bipolar disorder with sleep disturbance. *Journal of Affective Disorders* 2016 ;Volum 202. s.23-31

HAUKELAND NTNU STO UiB

Lester, Kathryn J.; Roberts, Susanna; Keers, Robert; Coleman, Jonathan R.I.; Breen, Gerome; Wong, Chloe C.Y.; Xu, Xiaohui; Arendt, Kristian; Blatter-Meunier, Judith; Bögels, Susan; Cooper, Peter; Creswell, Cathy; Heiervang, Einar; Herren, Chantal; Hogendoorn, Sanne M.; Hudson, Jennifer L.; Krause, Karen; Lyneham, Heidi J.; McKinnon, Anna; Morris, Talia; Nauta, Maaïke H.; Rapee, Ronald M.; Rey, Yasmin; Schneider, Silvia; Schneider, Sophie C.; Silverman, Wendy K.; Smith, Patrick; Thastum, Mikael; Thirlwall, Kerstin; Waite, Polly; Wergeland, Gro Janne; Eley, Thalia C..

Non-replication of the association between 5HTTLPR and response to psychological therapy for child anxiety disorders. *British Journal of Psychiatry* 2016 ;Volum 208.(2) s.182-188

HAUKELAND UiO

Lundervold, Astri; Hinshaw, Stephen P.; Sørensen, Lin; Posserud, Maj-Britt Rocio.

Co-occurring symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a population-based sample of adolescents screened for depression. *BMC Psychiatry* 2016 ;Volum 16:46.

HAUKELAND UiB UNI

Lygre, Ragnhild.

Behandling av PTSD hos flyktningbarn. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening* 2016 ;Volum 53.(6) s.432-439

HAUKELAND

Morken, Frøydis; Helland, Turid; Hugdahl, Kenneth; Specht, Karsten.

Reading in Dyslexia across Literacy Development: A Longitudinal Study of Effective Connectivity. *NeuroImage* 2016

HAUKELAND UiB

Mørch-Johnsen, Lynn; Nesvåg, Ragnar; Jørgensen, Kjetil Nordbø; Lange, Elisabeth; Hartberg, Cecilie Bhandari; Haukvik, Unn Kristin H.; Kompus, Kristiina; Westerhausen, Rene; Osnes, Kåre; Andreassen, Ole Andreas; Melle, Ingrid; Hugdahl, Kenneth; Agartz, Ingrid.

Auditory Cortex Characteristics in Schizophrenia: Associations With Auditory Hallucinations. *Schizophrenia Bulletin* 2016 ;Volum 43.(1) s.75-83

DIAKON FHI HAUKELAND OUS UiB UiO

Mørkved, Nina; Endsjø, Mathilde Paulina; Winje, Dagfinn; Johnsen, Erik; Dovran, Anders; Arefjord, Kjersti; Kroken, Rune Andreas; Helle, Siri; Anda-Ågotnes, Liss Gøril; Rettenbacher, maria; Huber, N; Løberg, Else-Marie.

Childhood trauma in schizophrenia spectrum disorder as compared to other mental health Disorders. *Psychosis* 2016

HAUKELAND HELSEHELG SUS UiB UiT

Nævdal, Reidar; Gravdahl, Halvor Wennesland; Laberg, Jon Christian; Dyregrov, Kari.

Should the population limit its exposure to media coverage after a terrorist attack?. *Scandinavian Psychologist* 2016 ;Volum 3.(e6)

HAUKELAND HIB UiB

Owe, Jone Furulund; Næss, Halvor; Gjerde, Ivar Otto; Bødtker, Jørn; Tysnes, Ole-Bjørn.

Utredning ved mistenkt kronisk utmattelsessyndrom/ myalgisk encefalopati. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2016 ;Volum 136.(3) s.227-232

HAUKELAND UiB

Posserud, Maj-Britt Rocio; Hysing, Mari; Helland, Wenche A; Gillberg, Christopher; Lundervold, Astri.

Autism traits: The importance of "co-morbid" problems for impairment and contact with services. Data from the Bergen Child Study. *Journal of Research in Developmental Disabilities* 2016

HAUKELAND HELSEFONNA UiB UNI

Reme, Silje; Tveito, Torill Helene; Harris, Anette; Lie, Stein Atle; Grasdahl, Astrid; Indahl, Aage; Brox, Jens Ivar; Tangen, Tone; Hagen, Eli Molde; Gismervik, Sigmund Østgård; Ødegård, Arit; Frøyland, Livar; Fors, Egil Andreas; Chalder, Trudie; Eriksen, Hege Randi.

Cognitive Interventions and Nutritional Supplements (The CINS Trial): A Randomized Controlled, Multicenter Trial Comparing a Brief Intervention with Additional Cognitive Behavioral Therapy, Seal Oil, and Soy Oil for Sick-Listed Low Back Pain Patients. *Spine* 2016 ;Volum 41.(20) s.1557-1564

HAUKELAND HIB HSN NIFES NTNU OUS SI SIV STO UiB UiO UNI

PUBLIKASJONER HENTET FRA CRISTIN

Riise, Eili Nygard; Kvale, Gerd; Øst, Lars Gøran; Skjold, Solvei Harila; Hansen, Hans Jørgen Aaslie; Hansen, Bjarne.
Concentrated exposure and response prevention for adolescents with obsessive-compulsive disorder: An effectiveness study. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders* 2016 ;Volum 11. s.13-21
HAUKELAND UiB

Ringen, Petter Andreas; Nesvåg, Ragnar; Helle, Siri; Lagerberg, Trine Vik; Lange, Elisabeth; Løberg, Else-Marie; Agartz, Ingrid; Andreassen, Ole Andreas; Melle, Ingrid.
Premorbid cannabis use is associated with more symptoms and poorer functioning in schizophrenia spectrum disorder. *Psychological Medicine* 2016 ;Volum 46.(15) s.3127-3136
DIAKON FHI HAUKELAND OUS UiB UiO

Sirnes, Eivind; Elgen, Irene Bircow; Chong, WK; Griffiths, Silja Torvik; Aukland, Stein Magnus.
Cerebral Magnetic Resonance Imaging in Children With Prenatal Drug Exposure: Clinically Useful?. *Clinical Pediatrics* 2016
HAUKELAND UiB

Steine, Iris Mulders; Winje, Dagfinn; Nordhus, Inger Hilde; Milde, Anne Marita; Bjorvatn, Bjørn; Grønli, Janne; Pallesen, Ståle.
Langvarig taushet om seksuelle overgrep : prediktorer og korrelater hos voksne som opplevde seksuelle overgrep som barn. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening* 2016 ;Volum 53.(11) s.889-899
HAUKELAND UiB UiO

Steine, Iris Mulders; Zayats, Tetyana; Stansberg, Christine; Pallesen, Ståle; Mrdalj, Jelena; Håvik, Bjarte; Soule, Jonathan; Haavik, Jan; Milde, Anne Marita; Skrede, Silje; Murison, Robert; Krystal, John H; Grønli, Janne.
Implication of NOTCH1 Gene in Susceptibility to Anxiety and Depression among Sexual Abuse Victims. *Translational psychiatry* 2016
HAUKELAND UiB

Svendsen, Julie Lillebostad; Osnes, Berge; Binder, Per-Einar; Dundas, Ingrid; Visted, Endre; Nordby, Helge; Schanche, Elisabeth; Sørensen, Lin.
Trait self-compassion reflects emotional flexibility through an association with high vagally mediated heart rate variability. *Mindfulness* 2016 ;Volum 7.(5) s.1103-1113
HAUKELAND UiB

Sørensen, Lin; Eichele, Tom; Wageningen, Heidi Karin van; Plessen, Kerstin J.; Stevens, Michael C..
Amplitude variability over trials in hemodynamic responses in adolescents with ADHD: The role of the anterior default mode network and the non-specific role of the striatum. *NeuroImage: Clinical* 2016 ;Volum 12. s.397-404
HAUKELAND UiB

van den Heuvel, Odile A; van Wingen, Guido; Soriano-Mas, Carles; Alonso, Pino; Chamberlain, Samuel R.; Nakamae, Takashi; Denys, Damiaan; Goudriaan, Anna E.; Veltman, Dick J..
Brain circuitry of compulsivity. *European Neuropsychopharmacology* 2016 ;Volum 26.(5) s.810-827
HAUKELAND

Veseth, Marius; Binder, Per-Einar; Borg, Marit; Davidson, Larry.
Recovery in bipolar disorders: Experienced therapists' view of their patients' struggles and efforts when facing a severe mental illness. *Journal of psychotherapy integration* 2016 ;Volum 26.(4) s.437-449
HAUKELAND HSN UiB

Vildalen, Victoria Uleberg; Brevik, Erlend Joramo; Haavik, Jan; Lundervold, Astri.
Females With ADHD Report More Severe Symptoms Than Males on the Adult ADHD Self-Report Scale. *Journal of Attention Disorders* 2016
HAUKELAND UiB

Wergeland, Gro Janne; Skotheim, Siv; Kvello, Øyvind.
Kunnskapsoppsummering og klassifisering av tiltaket: DU-Mestringskurs for ungdom (2. utg). *Ungsinn. Tidsskrift for virksomme tiltak for barn og unge* 2016
HAUKELAND UiT UNI

Zayats, Tetyana; Jacobsen, Kaya Kvarme; Kleppe, Rune; Jacob, CP; Kittel-Schneider, Sarah; Ribases, Marta; Ramos-Quiroga, JA; Richarte, Vanesa; Casas, M; Mota, NR; Grevet, EH; Klein, M; Corominas, J; Bralten, Janita; Galesloot, T; Vasquez, AA; Herms, S; Forstner, AJ; Larsson, H; Breen, G; Asherson, P; Gross-Lesch, Silke; Lesch, KP; Cichon, Sven; Gabrielsen, Maiken Elvestad; Holmen, Oddgeir Lingaas; Bau, CH; Buitelaar, Jan; Kiemenev, L; Faraone, Stephen V.; Cormand, B; Franke, Barbara; Reif, Andreas; Haavik, Jan; Johansson, Stefan.
Exome chip analyses in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Translational psychiatry* 2016 ;Volum 6.(e923)
HAUKELAND NTNU UiB

PUBLIKASJONER HENTET FRA CRISTIN

Ødegaard, Christine Henrik; Berk, Lesley; Berk, Michael; Youngstrom, Eric A.; Dilsaver, Steven C.; Belmaker, Robert H.; Ødegaard, Ketil Joachim; Fasmer, Ole Bernt; Engebretsen, Ingunn Marie S..

An ISBD perspective on the sociocultural challenges of managing bipolar disorder: A content analysis. *Australian and New Zealand journal of psychiatry (Print)* 2016 ;Volum 50.(11) s.1096-1103

HAUKELAND UiB

Øst, Lars Gøran; Riise, Eili Nygard; Wergeland, Gro Janne; Hansen, Bjarne; Kvale, Gerd.

Cognitive behavioral and pharmacological treatments of OCD in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders* 2016 ;Volum 43. s.58-69

HAUKELAND UiB

Øvrehus, Espen Handeland; Martinsen, Anneli Sund; Hagen, Kristen; Hansen, Bjarne; Kvale, Gerd.

Prevalence of personality disorders in patients with OCD and relationship to treatment outcome. *Clinical Neuropsychiatry* 2016 ;Volum 13.(6) s.130-135

HAUKELAND HMR NTNU UiB

ÅRSRAPPORT FOR FORSKNING

Divisjon psykisk helsevern

2016

