

RAPPORT

ÅRSRAPPORT FOR FORSKNING

Divisjon psykisk helsevern

2018

Rapporten er utarbeidet av

Forskningsjef Ketil J. Ødegaard
Seksjonsleder i forskningsavdelingen Stine Hauge
Rådgiver i forskningsavdelingen Kristine Fonnes Griffin

INNHOOLD

Forord.....	5
Forskningsstrategi 2018 – 2022	6
Doktorgrader:.....	11
Erlend Joramo Brevik: Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Beyond the Core Symptoms of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	11
Eivind Sirnes: Cerebral magnetic resonance imaging in children with prenatal drug exposure – Structural and functional aspects of the opioid-exposed brain.....	12
Arne Kodal: Long-term effectiveness of cognitive behavior therapy for youth with anxiety disorders: Outcome, predictors and social anxiety.....	13
Lisbeth Beate Sandtorv: Mental health and care situation in school-aged children prenatally exposed to alcohol and other substances: a hospital study.	14
Rapport fra våre satsningsområder	15
Bergen Psychosis Research Group	15
Barn og unge (PBU)	16
OCD-teamet.....	18
Psykisk helse og teknologi.....	19
K.G. Jepsen Senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser.	20
Bergen bipolar og depresjonsforskningsgruppe	21
Psykiatrisk epidemiologi og helsetjenesteforskning	22
Årsrapporter – Helse Vest	24
911793 – The Neurophysiology of Auditory Hallucinations in Schizophrenia	24
911840 – Langtidsoppfølging av barn etter angstbehandling	25
911876 – Bergen psykoseprosjekt2: Klozapinprosjektet	25
911957 – Molecular interactions of therapeutic potential in neurodevelopmental disorders	26
911999 – The influence of illicit substance use on the effects of antipsychotics: A subproject of the Bergen Psychosis Project 2	27
912013 – New treatment strategies for difficult to treat anxiety patients: A randomized placebo controlled multi-center study.....	28
912026 – Lav-terskel forebyggende tiltak for ungdom som plages av angst: En implementeringsstudie	29
912045 – The neurobiology and neurochemistry of auditory hallucinations in schizophrenia	30
912177 – Longitudinal evaluation of biomarkers in CBT-E treated Anorexia nervosa	31
912173 - Neuroinflammation in Adolescents with Psychosis.....	31
912163 - The Norwegian Prednisolone in Early Psychosis Study (NorPEPS) (Innbefatter også 912211, doktorgradsprosjekt).....	32
Øvrige midler.....	33
Publikasjonsliste	33

FORORD

Kjære gode kolleger!



Her er rapporten for forskningsaktiviteten i divisjonen for 2018. Antallet publikasjoner rapportert i CRISTin var på hele 86 publikasjoner, noe som er en klar oppgang fra de siste årene. I 2018 fikk vi fire nye forskere som avla PhD graden, og det er også det høyeste antallet vi har hatt. Det er grunn til å fremheve at hele tre av de nye PhD gradene er tilknyttet forskningsaktiviteten i PBU og gi dem en ekstra applaus for innsatsen. Det er også et stort antall pågående PhD prosjekter, så det er ingen tvil om at forskningsaktiviteten i divisjonen spirer og gror.

2018 var også startåret for vår nye forskningsstrategi som skal gjelde for 2018-2022, og det første året vi etablerte offisielle forskningsgrupper i divisjonen. Noen av disse springer ut fra velkjente forskningsmiljøer i divisjonen, slik som Bergen psykose forskningsgruppe, 4 dagers-teamet, Intromat og forskningsgruppen «Barn og unge» fra PBU. Andre er nyetablerte i divisjonssammenheng som forskningsgruppen for helsetjenester og epidemiologi, og ADHD-forskningsgruppen som er etablert som en del av exit-strategien etter avslutningen av 6 år med KG Jebsen senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser. Vi er svært fornøyd med at divisjonen fremover skal få dra nytte av den imponerende kompetansen som er bygget opp av denne gruppen under ledelse av professor Jan Haavik.

Forskningsgruppen for helsetjenester og epidemiologi ved professor Arnstein Mykletun fortjener også hyllest, de fikk en ny stor prestisjetung tildeling i fjor fra NFR sitt FRIPRO program for et prosjekt som skal undersøke effekten av ulik praksis for diagnostisering og behandling av barn og unge med ADHD.

2018 er virkelig et historisk år for forskningen i divisjonen ved at det ble klart at 4 dagers- teamet under ledelse av Gerd Kvale og Bjarne Hansen har fått midler fra Helse Bergen, Universitetet i Bergen, Trond Mohn Stiftelse og Kavlifondet til å etablere et nytt forskningssenter for psykisk helse, *Bergen Center for Brain Plasticity*. Dette er en fantastisk bragd, som vil få stor betydning for forskningsaktiviteten i divisjonen i mange år fremover.

Alt dette og mere til vil det bli anledning til å høre om på forskningens dag 22. mai. Som vanlig blir det kåring av årets artikkel og poster.

Vel møtt og beste hilsen,

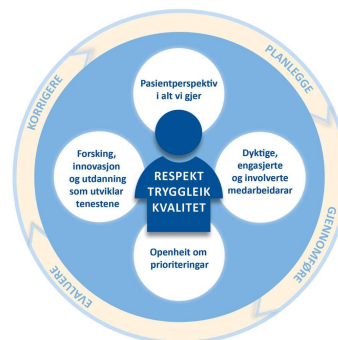


Ketil J. Ødegaard, Forskingssjef, professor dr.med.

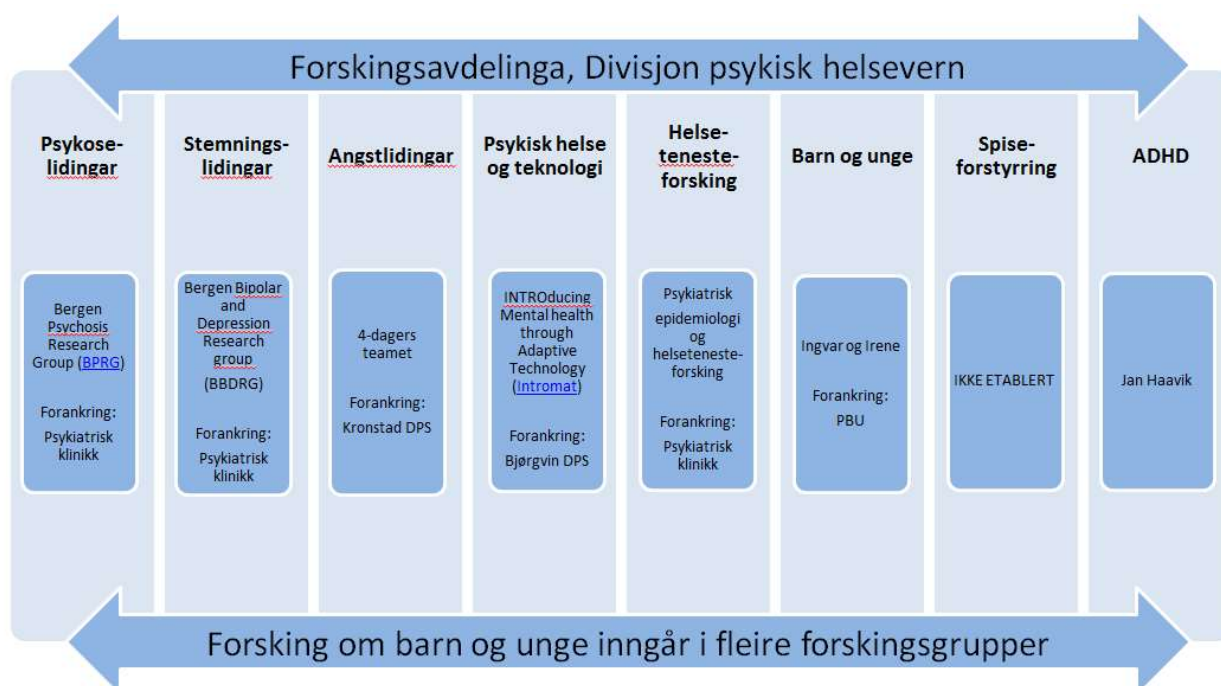
FORSKINGSSTRATEGI 2018 – 2022

Mål

- Forsking skal være ein naturleg og integrert del av drifta i Divisjon psykisk helsevern
- Forskingsaktiviteten skal bidra til at utvikling og kvalitetsarbeid er kunnskapsbasert
- Innovasjon gjenomsyrer forskning og klinikk
- Produsere klinisk relevant forskning på høgt internasjonalt nivå
- Sterke forskingsgrupper synleggjer Divisjon psykisk helsevern som ein viktig forskingsaktør ved Haukeland Universitetssjukehus



Tematiske satsingsområde og forskingsgrupper



Kriterier for kva som skal til for å kalle seg forskingsgruppe:

Minimum to seniorforskarar • Minimum to PhD-kandidatar og/eller postdoktor • Minimum ti publikasjonar siste fem år eller ny større tildeling (f.eks. NFR, EU, NIH) • Godkjenning frå Forskingsutvalet

Strategiske grep

Fokus

- Forsking bidrar til å samanlikne den kliniske verksemda i divisjonen med nasjonale og internasjonale standardar
- Sikre brukarperspektiv, også som medforskarar
- Leggje til rette for forskning på medikamentfrie behandlingsforløp
- Utnytte Haukeland universitetssjukehus sin nye biobank, hjerneavbildingsfasilitetar, visualiseringscenter og stamcellekonsortium til forskingsmessige fortrinn
- Synleg forskingsaktør i samarbeid med Alrek helseklynge
- Aktivt vidareutvikle forskningssamarbeid med kommunane i Haukeland universitetssjukehus sitt opptaksområde

Rekruttere til forskning

- Støtte prosjekt som har fått god ekstern evaluering ved tildeling av ressursar og nye stillingar/stipendiatar
- Auke rekruttering av PhD-kandidatar og forskarar
 - Dobbeltkompetansestillingar i samarbeid med Det psykologiske fakultet
 - Forskarforløp integrert i LIS-legenes spesialistutdanning
 - Tilrettelegge for at helsepersonell med mastergrad kan søke PhD-stipend
 - Stimulere til forskning som del av klinisk spesialiststilling
 - Samarbeide med universitet/høgskule om delte stillingar forskning/klinikk

Organisatoriske grep

Forskningsavdeling

- Personell: Forskingssjef, seksjonsleiar, fast tilsette forskarar og støttepersonell, samt prosjekttilsette.
- Oppgåver: Leiing
 - 1) Leie avdelinga og representere divisjonsdirektør i forskingsrelaterte spørsmål
 - 2) Forskningsstrategisk planlegging og gjennomføring
 - 3) Delta i divisjonsleiinga og ha dialog med klinikkdirektørane og forskingsgruppeleiarane for å nå strategiens mål om integrert forskning i heile divisjonen
 - 4) Rettleiingskompetanse, ressursar, forskarkurs og seminar
- Oppgåver: Administrasjon
 - Personalansvar for fast tilsette og prosjekttilsette
 - Forskningsadministrasjon, inkl. forvaltning av forskingsmidlar, internkontroll og informasjon om retningslinjer
 - Synleggjering av alle forskingsresultat i divisjonen, inkl. årsrapport og Forskningens dag
 - Årleg rapportering av framdrift for forskargrupper og forskingsprosjekt

Forskningsutval

- Representantar for alle klinikkane og viktige samarbeidspartnarar
- Møtes to gonger i året
- Innspel til divisjonsleiinga om forskingsstrategi og forskingsprogram
- Årleg vurdering av nye satsingsområde og godkjenning av nye forskingsgrupper, noko som gir høgare intern prioritet ved tilgang til avdelinga sine ressursar, og signal til klinikkdirektørane om å støtte forskinga i klinikkane
- Koordinere søknader og forskingsaktivitet slik at det vert heilskap i divisjonen sin forskingsaktivitet

Forskningsgrupper

Barn og unge

Tema:

Barn/unge si psykiske helse og deira teneste.

Mål for neste periode:

- 1) Etablere forskingsgruppa og danne minst tre noder (undergrupper).
- 2) Styrke infrastrukturen i PBU mhp klinikknær forskning.
- 3) 3) Etablere minst to nye forskingsprosjekt og vidareføre forskingsprosjekt som allereie har starta opp.
- 4) Etablere minst tre kvalitetsforbetringsprosjekt.
- 5) Utvikle minst to innovasjonsprosjekt.

Samarbeidspartnarar:

KORFOR; KG Jebsen; Uni Research; Gillberg Center, Gothenburg; University of Aberdeen; UiB; UiO; Bergen kommune og Høgskolen på Vestlandet.

Forskningsprosjekt:

- ATACA
- Barn eksponert for rus i svangerskap
- OCD- barnedelen
- Fra bekymring til henvisning og veien vidare
- Dialogbasert tidlig oppdagelse
- IKAT
- Tjenester på Tvers
- Bruk av musikkterapi i en sengepost.

Kvalitetsforbetringsprosjekt:

- Pasientforløp for førskolebarn.
- Bruk av sykepleier i utprøving av ADHD medisin.

Bergen Psychosis Research Group (BPRG)

Tema:

Psykofarmakologi, legemiddelutprøving, identifisering av biologiske faktorar og miljøfaktorar assosierte med psykoselidingar, rus, nevropsykologi, genetikk, hjerneavbilding

Mål for neste periode:

1) Fullføre 6 PhD-løp for stipendiatar knytt til Bergen psykoseprosjekt 2 og rekruttere seniorforskarar/ postdoktorar; 2) Gjennomføre påbegynte prosjekt; 3) Tiltre som partner i Senter for fremragende forskning (SFF) Norwegian Centre for Mental Disorders Research (NORMENT)

Samarbeidspartnarar:

Kjerneforskarane ved SFF NORMENT. Broegelmanns forskningslaboratorium. University Medical Center Groeningen. University Medical Center Utrecht. Medizinische Universität Innsbruck

Prosjekt:

The Norwegian Prednisolone in Early Psychosis Study (NorPEPS). Neuroinflammation in Adolescents with Psychosis (NAPP). The European Long-acting Antipsychotics in Schizophrenia Trial (EULAST).

Placebo-controlled Trial in Subjects at Ultra-high Risk for Psychosis With Omega-3 Fatty Acids in Europe (PURPOSE).

Bergen Bipolar and Depression Research Group (BBDRG)**Tema:**

Psykofarmakologi, sensorteknologi, nevrostimulerande behandling, reseptregisterforskning, nevropsykologi, genetikk, hjerneavbildning

Mål for neste periode:

- 1) Gjennomføre to store påbegynte prosjekter.
- 2) Starte opp nytt EU prosjekt 2019.
- 3) Følge opp to nye EU søknader med søknader på lokale/nasjonale midlar.

Samarbeidspartnaranar:

KG Jebsen Senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser. Norwegian Centre for Mental Disorders Research (NORMENT). University of California, San Diego (UCSD).

Prosjekt:

Pharmacogenomics of bipolar disorder (NIMH). Optimizing response to Li treatment through personalized evaluation of individuals with bipolar I disorder: the RLiNK Initiative (H-2020). Structural brain changes induced by electroconvulsive therapy (ECT) - can the clinical outcome be explained? Can response to treatment be predicted? (HV).

Psykiatrisk epidemiologi og helsetenesteforskning**Tema:**

Årsaker til psykiske lidningar; Konsekvensar av psykiske lidningar; Helsetenesteforskning i brei forstand; Førebygging av psykiske lidningar; Førebygging av uheldige konsekvensar av psykiske lidningar.

Mål for neste periode:

- 1) Styrke samarbeid mellom forskarar og dei ulike prosjekta.
- 2) Tilby kurs i statistikk og metode.
- 3) Rekruttere nye forskarar (PhD og Post Doc).
- 4) Søke større tildeling minst ein gong årleg.

Samarbeidspartnaranar:

UiB; UiO; UiS; NSSF; SIFER; Nordlandssykehuset; Simon Fraser University; Karolinska Institutet.

Prosjekt:

Suicidality in Psychiatric Emergency Admissions (SIPEA); Dødelighet og dødsårsaker ved psykiske lidelser; Registerforskning knyttet til variasjon i leveranse av helsetjenester i PHV, TSB og foreskriving av ADHD-medisiner. Hvilken praksis gir best prognose for pasientene?; Betydningen av implementering av recoveryorientert praksis i sikkerhetspsykiatri; Fra bekymring til henvisning – veien videre; PsykNettVest (Helse Vest).

4-dagers teamet**Tema:**

Konsentrerte behandlingsformat for angstlidningar og depresjon. Hjerne-plastisitet på ulike konseptuelle nivå.

Mål for neste periode:

- 1) Utvikle og gjere tilgjengeleg (inklusive internasjonal spreiding) konsentrerte behandlingsformat (Bergen 4 Day Treatment, B4DT) for pasientar med angst-lidningar og depresjon.

- 2) Teste effekt- og kostnads-effekt av B4DT for dei vanlegaste angst-diagnosane samt depresjon.
- 3) Anvende B4DT som modell for å studere hjerneplastisitet på ulike konseptuelle nivå t.d. ved hjelp av hjerne-avbildningsteknikkar og epigenetikk kombinert med kunnskap om genetisk risiko.

Samarbeidspartnarar:

50+ 4-dagers team nasjonalt og internasjonalt, McLean/ Harvard Medical School; UCLA; University of Chapel Hill, NC; Stockholms Universitet; Karolinska Institutet; VUMC, Amsterdam.

Prosjekt:

«The difficult to treat anxiety patient: New treatment approaches» (NASATS); «OCD: Novel Comparative Genomic Approaches to Identify Disease and Treatment Mechanisms» (NIMH); “Changing mental health care: The concentrated treatment format” (KLINBEFO); “Spredning av 4-dagers formatet til barn og unge” (Kavli). Bergen Center of Brain Plasticity

ADHD

Tema:

ADHD i et livsløpsperspektiv.

Generere og integrere ny kunnskap om årsaker, kliniske ytringer og behandling av ADHD og relaterte vansker hos barn, ungdom og voksne i daglig klinisk virksomhet.

Mål for neste periode:

Studere forekomst, komorbide tilstander og prognose for ADHD ved bruk av nasjonale registerdata. Kartlegge genetiske risikofaktorer for ADHD i samarbeid med relevante internasjonale konsortier. Identifisere og ta i bruk kunnskap om biomarkører for å forbedre diagnostikk og behandling av ADHD i et livsløpsperspektiv.

Fullføre og sammenligne to ikke-medikamentelle intervensjonsstudier hos voksne med ADHD.

Rekruttere studenter og behandlere til en tverrfaglig og klinisk forankret forskningsgruppe.

Samarbeidspartnarar:

Universitetet i Bergen; Bergen Centre for Brain Plasticity; Regionalt fagmiljø for autisme ADHD, Tourettes syndrome og narkolepsi i Helse Vest; NevSom; ADHD Norge

Prosjekter:

Effects of Structured Skills Training Group in Treatment of ADHD in Adults: a multicenter RCT (ClinicalTrials.gov ID: NCT02685254, protocol ID 2015/1523)

Ferdighets-trening for voksne med ADHD; en sammenlikningsstudie av to ulike gruppebaserte behandlinger.

Psykisk helse og teknologi

Tema:

Bruk av teknologi for å auke tilgangen på informasjon, sjølvhjelp og behandling for psykiske lidingar for ulike kontekstar og målgrupper. Forsking på helseeffektar av digitale psykologiske intervensjonar. Bidra til forskning på menneske-maskin interaksjon, maskin læring, modellering innan domenet psykisk helse.

Mål for neste periode:

1) drive god klinisk forskning i klinikken eMeistring, 2) utvikle og forske på teknologi-baserte program innan psykisk helse for ulike kontekstar og målgrupper, 3) vidareutvikle gode samarbeidsrelasjonar med IT-forskarar og IT-industri, og 4) søke ny større tildeling som bygger på eksisterande aktivitet.

Samarbeidspartnarar:

UiB, UiO, HVL, Modum Bad, Linköping Universitet, Stockholm Universitet, Karolinska Institutet, University of Virginia, University of Southampton.

Prosjekt:

Introducing Mental Health through Adaptive Technology 2016-2021 (NFR); eMeistring pågåande effektivitetsforskning 2013-(HV); Chilled 2017- (HV).

DOKTORGRADER:

Erlend Joramo Brevik: Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Beyond the Core Symptoms of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

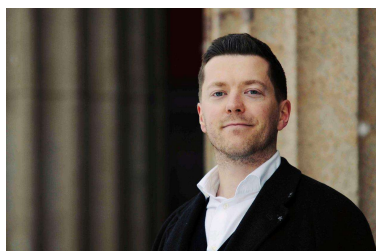


Foto: Stian Eisenträger

Personalia

Erlend Joramo Brevik (f. 1984) er født i Oslo og vokste opp i Askim. Han begynte sin akademiske karriere med en bachelorgrad i psykologi ved UiO (2010). Deretter fulgte profesjonsstudiet i psykologi ved UiB (2012), med utveksling til UC Berkeley i 2009 og hovedpraksis i Cape Town i 2012. Etter dette begynte Erlend som vit. ass. før han fikk tildelt et stipend fra Helse Vest (fra 2014). Doktorarbeidet er utført ved K.G. Jebsen Senter for nevropsykiatriske lidelser ved Universitetet i Bergen.

Tidspunkt og sted for prøveforelesningen:

6. februar 2018, kl. 09.15.

Opgitt emne: "How easy is it to distinguish ADHD from other related disorders, in childhood and adolescence".

Sted: Det psykologiske fakultet, Christies gate 12, aud. 129.

Tidspunkt og sted for disputasen:

6. februar 2018, kl. 10.30.

Sted: Det psykologiske fakultet, Christies gate 12, aud. 129.

Kontaktpersoner:

Erlend Joramo Brevik

Telefon: 400 41 701

E-post: erlendj@gmail.com

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

Tidligere trodde man at ADHD bare forekom hos barn. Nå vet vi at dette er en vanlig tilstand også hos voksne. Kjernesymptomene ved ADHD er oppmerksomhetsvansker og hyperaktivitet/impulsivitet, men mange rapporterer om tilleggspblemer og andre psykiske lidelser. Erlend Joramo Brevik har studert symptomer og arvelige faktorer hos voksne med ADHD fra Norge og andre europeiske land, med hovedvekt på søvnvansker og aggresjonsproblemer.

I et utvalg av 268 norske voksne med ADHD rapporterte to av tre om søvnløshet (insomni).

Selv om søvnløshet kan være en bivirkning av sentralstimulantia, så en at de som brukte sentralstimulerende behandling mot ADHD hadde mindre insomni enn de som ikke brukte slike medisiner. Både barn og voksne med ADHD kan ha problemer med å kontrollere aggressive impulser. Dette kan gi vansker både på skolen og på arbeidsplassen. I en internasjonal studie av 1060 voksne personer med ADHD ble det påvist mulige genetiske markører for aggresjon, men videre forskning er nødvendig for å bekrefte disse funnene. I tillegg fant vi i en studie av 646 voksne pasienter med ADHD og 908 kontrollpersoner at bredere symptomkartlegging, som inkluderte spørsmål om blant annet sinne, negative emosjoner og lærevansker, skilte bedre mellom pasientene og kontrollpersonene enn de etablerte kjernesymptomene ved ADHD.

Konklusjonen fra disse studiene er at vi må fokusere på mer enn bare kjernesymptomene ved ADHD for å gi god behandling til denne pasientgruppen. Mennesker med ADHD utgjør en mangeartet gruppe, og de fleste har en eller flere tilleggsp problemer som det er viktig å ta hensyn til for å sikre god behandling. Problemer med regulering av søvn, sinne og emosjoner er spesielt viktige. Disse reguleringsvanskene kan få store negative konsekvenser, enten dette gjelder på skole, i jobb eller i privatlivet. Vi trenger derfor mer kunnskap og mer målrettet behandling rettet mot disse vanskene.

Eivind Sirnes: Cerebral magnetic resonance imaging in children with prenatal drug exposure – Structural and functional aspects of the opioid-exposed brain.



Foto: Jørgen Barth

Personalia:

Eivind Sirnes (f. 1977) er utdannet lege fra Universitetet i Bergen (2003). Han er spesialist i barnesykdommer og jobber som overlege ved Barne- og ungdomsklinikken, Haukeland Universitetssjukehus. Hovedveileder for doktorgradsarbeidet har vært Stein Magnus Aukland, med Irene B. Elgen, Silja T. Griffiths og Hilde S. Gundersen som medveiledere.

Tidspunkt og sted for prøveforelesningen:
2.februar 2018 kl. 10.15.

Oppgitt emne: Tiltak og behandling av barn med FASD. Hva har forskningen vist kan ha effekt?

Sted: Auditorium 4, BB-bygget, Jonas Lies vei 91.

Tidspunkt og sted for disputasen:
2. februar 2018, kl. 12.15.

Sted: Auditorium 4, BB-bygget, Jonas Lies vei 91.

Kontaktpersoner:

Eivind Sirnes

E-post: Eivind.Sirnes@helse-bergen.no

Stadig mer avanserte metoder for hjerneavbildning basert på MR-metodikk har gitt viktige bidrag til vår forståelse av struktur, funksjon og utvikling av hjernen. Skadelige effekter på fosteret som følge av mors alkoholbruk i svangerskapet er etter hvert velkjent, og MR-studier har vist klare sammenhenger mellom alkoholeksponering i fosterlivet og senere hjerneforandringer hos barn. Kunnskapen om hvordan bruk av andre rusmidler i svangerskap kan påvirke hjerneutvikling hos barn er imidlertid fortsatt svært begrenset. Dette doktorgradsarbeidet er en av få studier i verden med særlig fokus på hjernefunn hos barn eksponert for opioider i fosterlivet, både i form av heroinbruk og substitusjonslegemidlene buprenorfin og metadon. De to sistnevnte legemidlene gis til gravide som ledd i legemiddelassistert rehabilitering (LAR).

Ved vanlig visuell vurdering av MR-bilder, slik det i praksis gjøres på sykehus i dag, kunne man ikke påvise noen økt forekomst av hjerneavvik i en gruppe skolebarn utsatt for rus- og legemidler i fosterlivet sammenlignet med en kontrollgruppe uten slik eksponering. Ved bruk av avanserte, automatiserte målemetoder, fant man derimot en sammenheng mellom opioideksponering og redusert størrelse av enkelte hjernestrukturer. Man så også, ved bruk av funksjonell MR, at de

opioideksponerte barna hadde økt aktivering av frontale hjernebarkområder sammenlignet med kontroller når de løste en vanskelig oppgave som utfordret arbeidsminne og oppmerksomhet.

Utvikling av hjernen påvirkes av mange arvelige og miljømessige faktorer i et komplekst samspill hvor mye fremdeles er ukjent. Flere slike faktorer kan ha bidratt til de observerte hjerneforandringene. Studien kan derfor ikke svare sikkert på om disse forandringene har sin årsak i rus- og legemiddeleksponering i fosterlivet. Man kan imidlertid ikke utelukke at skadelige virkninger av opioider kan ha bidratt, og studien kan gi støtte til en føre var-holdning i den pågående debatten rundt hvordan LAR-behandling av gravide kan gjennomføres på en best mulig måte.

Arne Kodal: Long-term effectiveness of cognitive behavior therapy for youth with anxiety disorders: Outcome, predictors and social anxiety.



Foto: Anne Sissel Herdlevær

Personalia:

Arne Kodal (f. 1978) er psykologspesialist i klinisk samfunnspsykologi ved Klinikk psykisk helsevern for barn og unge, Helse Bergen. Han er opprinnelig fra Danmark og er gift og har tre barn. Avhandlingen utgår fra Klinisk institutt 1, og veiledere har vært professor II Ingvar Bjelland, forsker Gro Janne Wergeland og førsteamanuensis Krister Fjermestad.

Tidspunkt og sted for prøveforelesningen:

1. juni 2018 kl. 10.15.

Oppgitt emne: Advances in Research Designs for Evidence-Based Practice: The Use of Stepped Care and SMART designs (Sequential Multiple Assignment Randomized Trials) in the Treatment of Anxiety Disorders in Youth

Sted: Auditorium 1, BUS 1, Haukelandsbakken 15.

Tidspunkt og sted for disputasen:

1. juni 2018, kl. 12.15.

Sted: Auditorium 1, BUS 1, Haukelandsbakken 15.

Kontaktpersoner:

Arne Kodal

E-post: Arne.kodal@helse-bergen.no

Seks av ti barn som blir behandlet for angst blir kvit den mest plagsomme formen for angst fire år etter behandlingen, mens halvparten ikke hadde noen angstdiagnose i det hele tatt. Det viser en ny studie fra UIB og Helse Bergen. Studien viste også at de barna som var motiverte for behandling klarte seg bedre, mens de som hadde en sosial angstlidelse klarte seg dårligere. Barna som kom fra mindre ressurssterke familier klarte seg også dårligere. Resultatene var like gode om barna hadde mottatt behandlingen i gruppe eller individuelt.

Resultatene er enestående i både nasjonal og internasjonal sammenheng. Svært få studier har undersøkt effekten av angstbehandling utover to år og ingen studier har undersøkt langtidseffekten av behandlingen i alminnelig poliklinikker med vanlig henviste barn og unge.

Studien vår ble gjennomført ved syv vanlige poliklinikker for psykisk helse for barn og unge over hele Vestlandet fra 2008-2012. I alt ble 182 barn og unge med i studien, der alle hadde minst en alvorlig angstlidelse og gjerne flere tilleggsvansker. Studien baserer seg på intervjuer av 139 av barna fire år etter behandlingen.

Mange barn og unge trenger behandling for angst. Kognitiv atferdsterapi, som består av å lære følelshåndtering, identifisere og utfordre angsttanke og trene på situasjoner som skaper angst, er en effektiv behandling for angst på kort sikt. Om behandlingen også virker over lengre tid var et åpent spørsmål som ble undersøkt i denne studien.

Studien gir støtte til at kognitiv atferdsterapi er en effektiv behandling for de vanligste angstlidelser hos barn og unge, også over tid, og at denne behandling bør brukes i poliklinikker. Samtidig trenger barn med sosial angst muligens en tilpasset versjon av denne behandling, mens det å styrke motivasjon hos barn og unge på forhånd kan gjøre at de får bedre utbytte av behandlingen. Denne typen behandling bør gjøres mer tilgjengelig for de mange barn og unge som strever med angst.

Lisbeth Beate Sandtorv: Mental health and care situation in school-aged children prenatally exposed to alcohol and other substances: a hospital study.



Foto: Jørgen Barth

Personalia:

Lisbeth B. Sandtorv (f.1977) er utdannet lege fra Universitetet i Bergen (2010), og har i tillegg sosionomutdanning fra Høgskulen i Bergen (1999). Hun arbeider som lege i spesialisering ved Klinikken for psykisk helse barn og unge, Haukeland Universitetssjukehus.

Doktorgradsarbeidet har blitt gjennomført ved klinisk institutt 1 ved Universitetet i Bergen, under veiledning av Prof. Dr. med Irene B. Elgen, og biveileder Dr. med, Siren Haugland.

Tidspunkt og sted for prøveforelesningen:

31. oktober 2018, kl. 09:15.

Opgitt emne: Kan vi vurdere hvilken betydning prenatal rusmiddel eksponering, oppdragelse, genetikk og andre risikofaktorer har for utviklingen av problemer hos barn av mødre med rusmiddelbruk?

Sted: Haukeland Universitetssjukehus, Stort auditorium

Tidspunkt og sted for disputasen:

31. oktober 2018, kl. 11.15

Sted: Haukeland Universitetssjukehus, Stort auditorium

Kontaktpersoner:

Lisbeth Beate Sandtorv

E-post: lisbeth.beate.sandtorv@helse-bergen.no

Psykisk helse kan påvirkes av arv og miljømessige faktorer, både i fosterlivet og i tiden etter fødselen. Tidligere studier har vist at barn eksponert for alkohol i fosterlivet har økt risiko for psykiske vansker.

Det er mer omdiskutert om eksponering for andre rusmidler enn alkohol gir økt risiko for psykiske vansker.

Denne hospitalbaserte studien har kartlagt symptomer på psykiske vansker, hjelpetiltak i hjem og skole og omsorgssituasjon blant barn i alderen 6-14 år som var eksponert for alkohol og andre rusmidler i svangerskapet, og som ble henvist til Haukeland Universitetssjukehus i perioden 1997- 2012.

De eksponerte barna hadde økt risiko for psykiske vansker innen flere områder, sammenlignet med en referansegruppe. Det var ingen forskjell i risiko mellom barn som var eksponert for alkohol eller andre rusmidler (inkludert opiater og illegale rusmidler). Gruppen av barn eksponert for andre rusmidler enn alkohol ble nærmere kartlagt når det gjelder konsentrasjon, impulsivitet og oppmerksomhet, i tillegg til sosiale ferdigheter. De eksponerte barna hadde økt risiko for sosiale samspillsvansker og symptomer assosiert med ADHD, sammenlignet med en referansegruppe.

I studien ble det brukt screeningsverktøy, det ble ikke utført annen diagnostisk vurdering av barna. Nesten alle barna i den eksponerte gruppen bodde i fosterhjem eller var adopterte. Av barna i fosterhjem hadde de fleste hjelpetiltak i hjem eller på skole, i tillegg til at de var plassert utenfor biologisk hjem.

Studien kan ikke påvise at risiko for psykiske vansker og økt bruk av hjelpetiltak henger direkte sammen med ruseksponering i fosterlivet. Studien kan derimot bidra til å øke fokus på risiko for psykiske vansker hos eksponerte barn, og bruk av omsorgs- og hjelpetiltak i hjem og skole. Økt kunnskap på dette feltet kan gi grunnlag for tidlig kartlegging og vurdering av vansker og behov i helsetjenesten, i tillegg til barnehage, skole og andre tjenester.

RAPPORT FRA VÅRE SATSNINGSOMRÅDER

Bergen Psychosis Research Group

Gruppen forsker på schizofreni og lignende psykoselidelser på flere nivåer inkludert kliniske symptomer og tegn, behandlingseffekter og bivirkninger, hjerneavbildningsmål, samt molekylære sårbarhets- og sykdomsmekanismer. Forskergruppen har mer enn 15 års erfaring med å drive forskerinitierte legemiddelstudier uavhengig av farmasøytisk industri. Gruppen ledes av professor/ overlege Erik Johnsen, og assisterende ledere førsteamanuensis/ overlege Rune A. Kroken og professor/ psykologspesialist Else-Marie Løberg. I ledergruppen inngår også klinisk koordinator/ MSc Jill Bjarke, databasekoordinator/ MSc Lena Stabell, og biostatistiker/ psykolog Rolf Gjestad. Gruppen har 2 postdocer og 11 PhD-kandidater.

Våre hovedprosjekter omfatter:

- The Norwegian Prednisolone in Early Psychosis Study (NorPEPS)
- Dobbel-blind, randomisert, placebo-kontrollert add-on effektstudie av prednisolon ved tidlig psykose.
- The Neuroinflammation in Adolescents with Psychosis Project (NAPP)
- Observasjons kohortstudie av unge med psykose.
- The Non-Pharmacological treatment of Psychosis study (NonPharm)
- Observasjons kohortstudie som følger personer med psykose som deltar i medikamentfritt behandlingsforløp.
- The European Long-acting Antipsychotics in Schizophrenia Trial (EULAST)

- Randomisert sammenligning av langtidsvirkende versus tablettbehandling med antipsykotiske legemidler.
- The Placebo-controlled Trial in Subjects at Ultra-High Risk for Psychosis With Omega-3 Fatty Acids in Europe (PURPOSE)
 - Randomisert placebo-kontrollert effektstudie av omega-3 fettsyrebehandling ved ultra-high risk for psykose for å forebygge overgang til psykose.

Sentrale publikasjoner i 2018:

- Fathian F, Løberg EM, Gjestad R, Steen VM, Kroken RA, Jørgensen HA, Johnsen E. Associations between C-reactive protein levels and cognition during the first 6 months after psychosis. *Acta Neuropsychiatr* 2018 Nov 5:1-10
- Sinkeviciute I, Begemann M, Prikken M, Oranje B, Johnsen E, Lei WU, Hugdahl K, Kroken RA, Rau C, Jacobs JD, Mattaroccia S, Sommer IE. Efficacy of different types of cognitive enhancers for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *NPJ Schizophr* 2018;4:22.
- Kjelby E, Gjestad R, Sinkeviciute I, Kroken RA, Løberg EM, Jørgensen HA, Johnsen E. Trajectories of depressive symptoms in the acute phase of psychosis: Implications for treatment. *J Psychiatr Res* 2018;103:219-28.
- Mørkved N, Winje D, Dovran A, Arefjord K, Johnsen E, Kroken RA, Anda-Ågotnes LG, Thimm JC, Sinkeviciute I, Rettenbacher M, Løberg EM. Childhood trauma in schizophrenia spectrum disorders as compared to substance use disorders. *Psychiatry Res* 2018;261:481-7.
- Strauss C, Hugdahl K, Waters F, Hayward M, Bless JJ, Falkenberg LE, Kråkvik B, Asbjørnsen AE, Johnsen E, Sinkeviciute I, Kroken RA, Løberg EM, Thomas N. The Beliefs about Voices Questionnaire – Revised: A factor structure from 450 participants. *Psychiatry Res* 2018;259:95-103.

Nasjonale samarbeidspartnere:

- Kenneth Hugdahl, Professor, UiB
- Arne Vaaler, Professor/ overlege, NTNU/ St. Olavs hospital
- Solveig Klæbo Reitan, Førsteamanuensis/ overlege, St. Olavs hospital/ NTNU
- Helle Schøyen, Førsteamanuensis/ overlege, UiB/Stavanger universitetssykehus
- NORMENT Senter for fremragende forskning: Ole A. Andreassen, Vidar M. Steen, Srdjan Djurovic, Stephanie Le Hellard, Ingrid Agartz, Ingrid Melle, Lars Westly, Professorer, UiO, UiB, Oslo universitetssykehus.

Internasjonale samarbeidspartnere:

- W. Wolfgang Fleischhacker, Professor, Medizinische Universität Innsbruck, Østerrike
- Iris Sommer, Professor, University Medical Center Groningen, Nederland.
- Rene Kahn, Professor, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, USA
- Stephen Hart, Professor, Simon Fraser University, Canada

Barn og unge (PBU)

Vi har flere medarbeidere som er involvert i ulike prosjekter. Prosjektene PBU er involverte i, er delvis eid av PBU, delvis av andre.

Medarbeidere i PBU hadde til sammen 15 vitenskapelige publikasjoner i 2018. Videre 1 PhD kandidat og 3 kandidater har ferdigstilt ila 2018, og flere medarbeidere har hatt poster innlegg. I 2018 startet vi første kurs «Klinikknær Forskning» om Helsetjenesteevaluering med 22 deltakere fra klinikken. 6 prosjekter er i oppstartsfase etter kurset. Videre har det i klinikken vært fokus på implementeringsforskning.

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 en Helse Vest-finansiert PhD-stipendiat (Arne Kodal) som disputerte 1.6.18. 24 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 2018 ble prosjektet foreløpig avsluttet med 2 kandidater som disputerte. Irene Elgen leder prosjektet som er et samarbeid med KORFOR.

Musikkterapiens betydning i en barnepost

Guro Klyve er PhD kandidat og leder prosjektleder og undersøker bruk av musikkterapeut på Barneposten i PBU. Dette er et samarbeid med Gammut.

Tjenester 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). Irene Elgen er prosjektleder. Prosjektet mottok i 2018 3 måneders arbeidsstipend til artikkelskriving for Ragnhild Lygre (psykolog spesialist).

Fra bekymring til henvisning – og veien videre

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 «flaskehalser» i det kommunale hjelpeapparatet som forsinker henvisningen til BUP (helsetjenesteforskning). 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, men mer brukervennlig/-akseptert. Det gjøres for tiden en feasibility undersøkelse i til sammen 8 barnehager. Ingvar Bjelland er prosjektleder.

ADHD ved Tyrosinemi: Mulige årsaks mekanismer og implikasjoner for behandling og prognose

Mål for prosjektet er å undersøke om det er en sammenheng mellom den metabolske lidelsen Tyrosinemi type 1 (T1) og ADHD-symptomer, og i så fall, hva som er mekanismene bak dette. Foreløpige data på gruppen med T1 i Norge tyder på at det er en assosiasjon mellom nivå av tyrosin i blod og uoppmerksomhet. Dette kan i så fall ha implikasjoner for forståelse og behandling av gruppen med T1, samt gi viktig informasjon om årsaks mekanismer ved ADHD. Prosjektet er et samarbeid mellom Seksjon for utviklingsforstyrrelser i PBU, prosjektleder Helene Barone, i samarbeid Rikshospitalet og K.G. Jebsen senter for nevropsykiatriske lidelser.

Internett basert kognitiv atferds terapi (IKAT) for barn og unge

Dette er et samarbeidsprosjekt mellom PBU og Intromat. Et australsk internett basert angstmestings program (Chilled) er blitt oversatt og filmet og skal fremover piloteres i en av PBU sine poliklinikker. Linda Helen Flygel Knudsen leder prosjektet.

Lavterskeltiltak for unge med angst: Implementeringsstudie

Prosjektleder PhD stipendiat Elisabeth Husabø. Målet med implementeringsstudien er å identifisere faktorer som bidrar til at evidensbaserte lavterskeltiltak for unge med angst gir positive resultater. Studien utgår fra LIST-prosjektet, som er en randomisert kontrollert studie der effekten av kognitiv atferdsterapi gitt av skolehelsetjenesten til ungdommer med angst evalueres. Implementeringsstudien er et samarbeid med Psyk.Div., Gro Janne Wergeland og Norce, RKBV Vest.

Kvalitetsforbedrings-prosjekt (Kvalitetsregister):

Dialektisk atferdsterapi (DBT) tilbys ungdommer 14-18 år med følesesreguleringsvansker. Kvalitetsregister har som mål å evaluere gjennomførbarhet, implementering, drop out, og kartlegge nærmere karakteristika på de, som ikke ønsker å delta i behandlingen. Foreløpig erfaring med 69 henviste til DBT-teamet.

Innovasjonsprosjekt: Bruk av sykepleier ved utprøving av sentralstimulantia.

I 2017 har en poliklinikk (BUP Øyane) pilotert bruk av sykepleier ved utprøving av sentralstimulantia for barn med ADHD. I 2018 har flere poliklinikker pilotert bruk av sykepleier og to poliklinikker er nå i drift dvs har ansatt sykepleier. Det arbeides med systematisk evaluering.

Innovasjonsprosjekt: Kunsten å bli frisk

Bruk av kunstterapi for barn og unge som er innlagt i klinikk psykisk helsevern barn og unge er et prosjekt i etablering i 2018 med prosjektleder LIS Maria Hagh.

Innovasjonsprosjekt: Spe og Små
Metoden Child Parent Psychotherapy (CPP) er en metode med fokus på traume og tilknytningsproblematikk. PBU er tidlig ute i å benytte metoden og ansatte (Guro Vigestad og Anita Vøllestad) har analysert implementering av metoden i klinikken. Neste fase vil involvere utfallsmål av CPP.

Innovasjonsprosjekt: Fysisk aktivitet og levevaner

Innovasjonsarbeid med utvikling av et energiteam for barn og unge i PBU. I denne forbindelse utvikles det et kvalitetsregister som vil måle effekten av ulike gruppetilbud av fysisk aktivitet på depresjon og mestring. Paul Joachim Thoresen er leder.

OCD-teamet

OCD-teamet, ledet av professor Gerd Kvale, har også i 2018 oppnådd målene vi hadde satt oss, og vi vil spesielt trekke frem følgende høydepunkter:

THE BERGEN CENTER FOR BRAIN PLASTICITY ETABLERES

Høsten 2018 ble det klart at Helse Bergen, Universitetet i Bergen, Trond Mohn Stiftelse og Kavlifondet går sammen om å etablere et nytt forskningscenter for psykisk helse, *Bergen Center for Brain Plasticity* med utgangspunkt i B4DT <https://www.uib.no/sfk/121469/sammen-om-nytt-forskningssenter-psykisk-helse-i-bergen> Senter for krisepsykologi, Det psykologiske fakultet, blir den primære samarbeidspartneren fra UiB. MacLean Hospital/ Harvard Medical School med Kerry Ressler (epigenetikk) blir den primære nye internasjonale samarbeidspartneren. Mens Trond Mohn

TIME

HEALTH CARE 50



Paul S. Anderson

Bjarne Hansen and Gerd Kvale

Speeding Up Therapy

Stiftelse står for finansiering av translasjonsforskningen, bidrar Kavlifondet til internasjonal spredning av B4DT. Houston OCD Program, ledet av Thröstur Björgvinsson, MacLean Hospital, vil bli sete for opplæring i USA og øvrige ikke-norsk språklige land. Det nye senteret lokaliseres til Møllendalsbakken 9. Kvale blir senterets leder.

KVALE OG HANSEN BLANT DE 50 MEST INNFLYTELSESRIKE INNEN HELSE I 2018

Time Magazine vurderte Gerd Kvale og Bjarne Hansen til å være blant de 50 mest innflytelsesrike innen helse, basert på arbeidet med det konsentrerte behandlingsformatet for OCD

<http://time.com/collection/health-care-50/5425089/gerd-kvale-and-bjarne-hansen/>

ETABLERING AV KLINIKK FOR 4-DAGERS

BEHANDLING

Høsten 2018 ble det besluttet å samlokalisere all 4-dagers behandling med OCD-teamene (voksne så vel som barn/ unge). Bjarne Hansen blir leder av den nye klinikken som geografisk samlokaliseres med Bergen Center for Brain Plasticity.

Psykisk helse og teknologi

Leder: Tine Nordgreen

Medlemmer: Kerstin Blom, Kristin Hogstad Bruvik, Susanne Hagatun, Sunniva Brurok Myklebost, Smiti Kahlon, Thomas Haug, Linn Heidi Lunde, Petter Jakobsen, Ragnhild Johanne Sekse, Guri-Elise Holgersen, Marthe Brurok Myklebost.

Forskningsprosjekt og innovasjonsprosjekt: Sosial VR-basert trening for ungdom med psykose; intromat (www.intromat.no), pågående effektivitetsstudier i eMeistring (www.emeistring.no), Chilled.

VR-basert sosial trening for ungdom med psykose

Svekket sosial fungering er et definerende trekk ved psykoselidelser. Bruk av Virtual Realty (VR) i psykosebehandling, deriblant sosial ferdighetstrening, viser lovende resultater. Da det ikke finnes VR-assistert terapi som omhandler trening av sosiale ferdigheter for ungdom, startet vi høsten 2018 utviklingen av dette. Målet med behandlingen er å øke pasientens egen tro på å mestre sosiale situasjoner, som igjen vil gi symptomreduksjon og økt funksjonsnivå. Vi jobber våren 2019 med å utarbeide og ferdigstille behandlingsmanualen og VR-applikasjonen. Det som muliggjør dette er 75 000kr i innovasjonsmidler fra Helse Bergen, engasjerte medarbeidere i Psykoseteamet, samarbeid med Innovasjonskontoret ved Helse Vest IKT og samarbeid med Fakultet for ingeniør- og naturfag ved Høgskolen på Vestlandet. Neste trinn er å teste ut behandlingen på en mer

systematisk måte gjennom forskning, som kan underbygge nytteverdien av VR-assistert terapi for ungdommer som sliter med manglende mestringstro i sosiale situasjoner. Det er søkt ExtraStiftelsen og Olav Thon Stiftelsen om midler for å gjennomføre ferdigstillings- og uttestingsfasen.

Intromat

Intromat jobber aktivt mot våre syv hovedmål og vil spesielt trekke frem aktiv brukerinnvolving av pasienter, studenter og helsepersonell i alle casene. Vi har også startet våre første kliniske studier: Pilotstudie av VR-basert behandling for ungdom. Resultatene fra 27 inkluderte ungdommer vil bli presentert på Divisjonens forskningsdag og forhåpentligvis publiseres i løpet av 2019. Innsamling av data fra pasienter med bipolar lidelse pågår både på sykehuset og poliklinisk. Målet er å gjøre analyse til den første pilotstudien i løpet av våren 2019. For voksne med kognitive vansker etter depresjon ble behandlingen ferdigstilt i 2018 og rekruttering og inkludering startet opp våren 2019. I ADHD og kreft-casen arbeidet brukere, helsepersonell, helseforskere, IT-forskere og It-bedrifter sammen for å øke brukervennlighet og engasjement i de ulike digitale intervensjonene.

Vi har gjort en proof-of-concept gjennomgang av vår infrastruktur i et samarbeid mellom Helse Vest IKT, Høgskolen på Vestlandet, Universitetet i Oslo, Telenor AS, CheckWare AS og Youwell AS. Denne infrastrukturen skal muliggjøre samarbeid mellom forskere (fra helse og it) og industripartnere i et felles rammeverk. Basert på dette arbeidet er det sendt inn søknad til NFR om ytterlige infrastrukturmidler i oktober 2018.

I 2018 har vi hatt ett møte med Scientific Advisory Council der våre Phd og Post doc presenterte sitt arbeid til fire internasjonale forskere for veiledning. I november 2018 var tilnærmet alle stillinger i prosjektet besatt.

eMeistring

Vi har tre pågående effektivitetsstudier i eMeistring. Data fra panikkbehandling (N = 124) og sosial angst (N = 169) er publisert. Data fra depresjonsbehandlingen blir publisert i løpet av 2019. PhD Kerstin Blom har søkt midler om forskningsprosjekt omring persontilpasset behandling i eMeistring. eMeistring har gjennomført et omfattende oppgraderingsarbeid i samarbeid med seksjon for ehelse, Helse Vest IKT og CheckWare AS.

Chilled

Vi har oversatt og tilpasset internett-basert angstbehandling for ungdom –Chilled. Behandlingen er utviklet i Australia. Det er en pågående studie av gjennomførbarheten av intervensjonen i BUP under ledelse av PhD Linda H. F. Knudsen.

K.G. Jebsen Senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser.

Desember 2018 markerte avslutningen av K.G. Jebsen Senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser: <http://www.uib.no/kgj-npd>. Senteret ble etablert i juli 2011 og varte til og med 2018, med bidrag fra Stiftelsen Kristian Gerhard Jebsen, Universitetet i Bergen og Haukeland Universitetssykehus. Formålet med senteret har vært å studere årsaksfaktorer og mekanismer for vanlige psykiske lidelser, med hovedvekt på ADHD og relaterte tilstander. ADHD, eller "hyperkinetisk forstyrrelse" er en av de vanligste psykiske lidelsene hos barn og ungdommer (3-8 %), men rammer også 3-4 % av den unge voksne befolkning. Forskningscenteret har vært lokalisert

ved Institutt for Biomedisin ved Universitetet i Bergen, med en tverrfaglig sammensatt prosjektgruppe fra fire institutter og to fakulteter, i tillegg til Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin og Psykiatrisk divisjon ved Haukeland Universitetssykehus. Senteret har kombinert klinisk psykiatrisk forskning med registerepidemiologi, nevropsykologi, funksjonell, strukturell og spektroskopisk hjerneavbildning (MRI), genetikk og molekylær karakterisering av kandidatgener. Denne tverrfaglige tilnærming til psykiatrisk forskning er enestående i Norge.

Alle de planlagte delmål er oppnådd eller i ferd med å avsluttes og publiseres. I kliniske registerstudier av opptil 80 000 norske ADHD-pasienter er det vist at personer med denne tilstanden har et karakteristisk mønster av komorbide tilstander, med tydelige kjønnsforskjeller. Senteret har særlig studert sammenhengen med bipolarspektrumlidelser, søvnforstyrrelser, migrene, astma og rusmiddelbruk. Det er viktig å påvise slike tilstander for å sikre riktig behandling. Det er påvist risikofaktorer for ADHD knyttet til svangerskap og fødsel og genetiske risikofaktorer hos barn og voksne med ADHD. I internasjonalt samarbeid med andre forskningsgrupper er det påvist strukturelle endringer i hjernen (MR-undersøkelser). Samlet har dette gitt oss viktig ny innsikt i de biologiske mekanismer ved ADHD og gitt inspirasjon til å utvikle forbedret diagnostikk og behandling ved denne vanlige lidelsen. I løpet av senterperioden har 21 ulike forskere vært helt eller delvis lønnet i senteret, det er publisert 494 tidsskriftsartikler og fullført 33 doktorgrader (inkludert PhD-grader som blir forvart i 2019) i forskningsgruppene tilknyttet senteret. Støtten har vært avgjørende for senterets suksess. Mange av delprosjektene vil føres videre med støtte fra andre kilder, inkludert EUs rammeprogram for forskning. Resultater fra forskningen er tatt inn i nye behandlingsveiledere og ansatte ved senteret har drevet aktiv utadrettet formidling og opplæring rettet mot skole og helsevesen i hele Norge. Senteret er også involvert i utvikling og implementering av ikke-medikamentelle behandlingsmetoder for ADHD, bla. ved ledelse av en multisenterstudie for gruppebehandling for voksne med ADHD. Til sammen har senteret bidratt med ny kunnskap, gitt økt entusiasme og nytt håp om bedre forståelse og behandling av nevropsykiatriske lidelser. Forskningsresultatene og planer for videre utvikling av nevropsykiatrisk forskning i Bergen ble behørig markert med et heldagssymposium i arrangert Bikuben konferansesenter 18. mars 2019.

Bergen bipolar og depresjonsforskningsgruppe

Om gruppen

Vi studerer bipolar lidelse og andre depresjonssykdommer med forskjellige metoder og tilnærminger og består av samarbeidene forskere med felles prosjekter innen stemningslidelser. Vi fokuserer på psykofarmakologi, nevrostimulerende behandlinger, sensor teknologi, registerforskning, kognitiv funksjon, gentikk og hjernavbildning. Forskningsgruppen er translasjonell, og har som mål å bidra til økt kunnskap om psykopatologiske prosesser og etiologiske faktorer ved stemningslidelser ved hjelp av kliniske intervensjonsstudier. Gruppen inngår også i SFF Norment som «Affective Disorders Research group».

Hovedprosjekter

- The Pharmacogenomics of Bipolar Disorder study (PGBD): Identification of genes for lithium response in a prospective sample
- Monitoring of bipolar disorder using sensor technology (part of INTROMAT-study)
- Effects of ECT in treatment of depression: a prospective neuroradiological study of acute and longitudinal effects on brain structure and function

- Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment
- The Global ECT-MRI Research Collaboration (GEMRIC): Establishing a multi-site investigation of the neural mechanisms underlying response to electroconvulsive therapy
- Actigraphy and heart rate variability in mood disorders
- Prescription database research: Mood disorders and comorbidity
- Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: A randomized placebo-controlled trial
- Structural brain changes induced by electroconvulsive therapy (ECT): Can the clinical outcome be explained? Can response to treatment be predicted?

Sentrale publikasjoner 2018

- Oltedal L et al. Volume of the Human Hippocampus and Clinical Response Following Electroconvulsive Therapy. *Biol Psychiatry*. 2018 Oct 15;84(8):574-581.
- Kessler U et al. Remifentanyl as an adjunct to anaesthesia for electroconvulsive therapy fails to confer long-term benefits. *Br J Anaesth*. 2018 Dec;121(6):1282-1289
- McCarthy MJ et al. Chronotype and cellular circadian rhythms predict the clinical response to lithium maintenance treatment in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. Epub 2018 Nov 16
- Fasmer EE et al. Graph theory applied to the analysis of motor activity in patients with schizophrenia and depression. *PLoS One*. 2018 Apr 18;13(4):e0194791.
- Garcia et al. Mental health monitoring with multimodal sensing and machine learning: A survey. *Pervasive and Mobile Computing*, 2018.

Internasjonale samarbeidspartnere

- John Kelsoe, professor of Psychiatry, USCD, USA
- Melvin McInnis, professor of Psychiatry, University of Michigan, USA
- Michael McCarthy, assoc. professor of Psychiatry, UCSD, USA
- Kathleen Merikangas, professor of Epidemiology, NIMH, USA
- Frank Bellevier, French Institute of Health and Medical Research, Paris, France
- Francesco Benedetti, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy
- Steven Dilsaver, El Centro, USA
- Anders Dale, USCD, USA
- Hauke Bartsch, USCD, USA

Deltagelse i internasjonale konsortia

- R-Link: Optimizing response to Li treatment through personalized evaluation of individuals with bipolar I disorder (EU:Horizon-2020)
- The Global ECT-MRI Research Collaboration (GEMRIC)
- Pharmacogenomics of Bipolar Disorder (PGBD)
- Bergen Global Mental Health Research Group

Psykiatrisk epidemiologi og helsetjenesteforskning

Historie og organisering

Gruppen ble konstituert i 2018 og har hatt møter i både 2018 og 2019. Gruppens hovedaktiviteter er organisert i arbeidsområdene, og gruppen møtes samlet tre til fire ganger årlig. Arnstein Mykletun leder gruppen, og dette skjer i tett samarbeid med Liv Mellesdal. Øvrige sentrale medlemmer av gruppen omfatter Tarjei-Widding Havnerås, Daniil Butenko, A-La Park, Mette Senneseth, Hallvard Lund-Heimark, Rolf Gjestad, Knut Rypdal, Torhild Smith Wiker, Anne Halmøy og Ingvard Bjelland.

Aktivitetsområder

SIPEA-studien er gruppens eldste aktivitet, som ledes av Liv Mellesdal. SIPEA-studien benytter unike data fra psykiatrisk akuttmottak ved Sandviken sykehus, som er koblet til endepunkter for bl.a. død og reinnleggelser. Det er betydelig forskningsaktivitet på dette datasettet nå og en rekke pågående og planlagte artikler som involverer mange forskere.

ADHD-prosjektet. Ulike BUPer i Norge har ganske ulike praksis hva angår diagnostisering og behandling av ADHD. Noen steder med «restriktiv» praksis er det bare en liten andel av pasienter som blir diagnostisert med ADHD og som starter behandling. Andre steder med «liberal» praksis er andelen stor. Denne variasjonen i Norge gjenspeiler faktisk internasjonal variasjon i praksis i diagnostisering og behandling av ADHD. Det er et stort antall RCTer som viser at behandling med sentralstimulerende medisiner er gunstig på kort sikt for pasienter med tydelige ADHD-symptomer. Denne litteraturen sier imidlertid ikke noe om hvorvidt en restriktiv eller liberal praksis gir best resultater. Formålet med prosjektet er undersøke hvorvidt en restriktiv eller liberal praksis gir best prognose. Til dette bruker vi registerdata for en kohort av alle pasienter i BUP fra 2010 til 2012 i Norge, og vi hender endepunkter for prognosemål fra ulike offentlige registre som omfatter ulike aspekt ved helse, sysselsetting og utdanning. Prosjektet er godkjent av REK og finansiert med en PhD-stipendiat fra Helse Vest RHF (Tarjei Widding-Havnerås), og NFRs program FRIPRO har støttet prosjektet med ytterligere to PhD-stipendiater som skal starte sent 2019. Prosjektleder er Arnstein Mykletun, og bidragsyttere i HBE er Ingvard Bjelland, Anne Halmøy, Knut Rypdal, mens bidragsyttere fra

Controversyprosjektet ligner på ADHD-prosjektet i forskningsdesign og data. Utgangspunktet er (som i ADHD-prosjektet) at praksis i psykisk helsevern for voksne ofte varierer betydelig mellom ulike behandlingseenheter og sykehus. Prosjektet legger til grunn at slik variasjon kan ha mange årsaker, herunder også at det på noen områder er kontroverser om hvilken praksis som gir best prognose. Slike kontroverser gir betydelig variasjon i praksis, og på samme måten som i ADHD-prosjektet kan slik variasjon brukes til empiriske analyser av hvilken variant som gir best prognose. Prosjektet er godkjent av REK og det er sendt søknad til ERC-programmet i Horizon2020 om finansiering. Prosjektleder er Arnstein Mykletun og det er mange bidragsyttere til dette prosjektet.

IPS-prosjektet handler om arbeid og psykisk helse for pasienter med alvorlige psykiske lidelser. IPS står for Individual Placement and Support (gjerne oversatt som individuell jobbstøtte på norsk) og er en arbeidsmåte for integrering av pasienter med alvorlige psykiske lidelser i arbeidslivet. Det er god evidens for metoden i over 20 internasjonale kontrollerte forsøk. IPSNOR-prosjektet følger implementeringen av IPS i Norge for spesifikt å analysere måloppnåelse i form av sysselsetting og andre indirekte utfallsmål, helseøkonomiske konsekvenser samt erfaringer fra brukere. Det brukes registerdata, surveydata og noen kvalitative undersøkelser. Prosjektet er godkjent av REK og har to finansieringskilder fra NFR. Prosjektet eies av Nordlandssykehuset, og Helse Bergen HF er samarbeidspartner i prosjektet og har tre NFR-finansierte stipendiater med arbeidssted ved Sandviken sykehus (Elisabeth Sandtorv, Daniil Butenko og A-La Park, som pendler mellom London

School of Economics og HBE for dette prosjektet). Fra Helse Bergen HF er bl.a. Erik Johnsen, Mette Senneseth og Knut Rypdal involvert.

ÅRSRAPPORTER – HELSE VEST¹

911793 – The Neurophysiology of Auditory Hallucinations in Schizophrenia

Ansvarlig person: Kenneth Hugdahl
Prosjektkategori: Åpen prosjektstøtte

SLUTTRAPPORT

Årsrapportering for 2018 er en videreføring av tilsvarende rapportering for 2017. Dette er også sluttrapportering da prosjektet ble sluttført 31/12 2018. Prosjektet har hatt tre hovedområder alle basert på bruk av MRI teknologi for måling av struktur og funksjon i hjernen. De tre hovedområder har vært; a) måling av signalstoffene glutamat og glutamin i hjernen med magnet resonans spektroskopi (MRS) knyttet til hørselshallusinasjoner (AVH), måling av white matter forbindelser mellom områder i hjernen, målt med diffusjons tesnor MR avbildning (DTI) som er assosiert med schizofreni og AVH, og måling av funksjonelle nettverk i hjernen med funksjonell magnet resonansavbildning (fMRI) der en analyserer forandringer i blodgjennomstrømming knyttet til kognitiv aktivitet. I 2015 publiserte vi som første gruppe at nivå av signalstoffet glutamat er forhøyet i deler av hjernen hos pasienter med hyppige og alvorlige AVHs. Disse funnene var lokalisert til de deler av tinninglappen som er ansvarlig for språkfunksjon, samt deler av frontallappen som er ansvarlig for kognitiv kontroll (Hugdahl et al., Schiz Res, 2015, 1612, 252-260). Vi kunne med dette knytte sammen tidligere funn med strukturelle og funksjonelle avvik i hjernen ved hyppige og alvorlige AVH, med nevrokjemiske forandringer, noe som representerte et lite gjennombrudd. Dette funnet ble i all hovedsak replisert i en nederlandsk studie i 2017 (Curcic-Blake et al., Progr. Neuropsychopharm & Biol Psychiatr, 2017, 78, 132-139). Uavhengig replikasjon av forskningsfunn er viktige for validitet i funnene så dette var et viktig bidrag til forståelse av de underliggende mekanismer for AVH. I 2018 har vi videreført analyser av glutamatnivåer i de aktuelle områder i hjernen, og et manuskript er ferdig for innsending med de siste resultater der vi også sett på korrelasjoner mellom AVH alvorlighetsgrad og glutamatnivå i de samme hjerneområder. I 2018 har vi fulgt opp analyser av måling av nervebaner, white matter tracts, som forbinder de områder i tinning og pannelappene med forhøyet nevronal aktivitet under AVH opplevelser. Her har vi observert forandringer i både lengde og volum i nervefibrer samt forandringer i grad av myelinisering, som er et indirekte mål på nevronal impulshastighet. Ytterligere funn er at white matter tract fibrer og myelinisering er globalt forstyrret hos pasienter med schizofreni, men at det ikke ser ut å være ytterligere forverret med alvorlige AVHs. det tredje hovedområdet, funksjonelle nettverk og funksjonell konnektivitet, er også i sluttfasen for analysering og her arbeider vi sammen med forskere i Nederland, som har resultert i et par artikler. I tillegg til de rent empiriske undersøkelser har prosjektet også bidratt til en teoretisk utvikling innenfor dette forskningsfeltet, der vi bl.a. publisert flere review og oversiktsarbeider sammen med internasjonale samarbeidspartnere (Hugdahl & Sommer, 2018; Dwyer et al., 2018; Jardri, Hugdahl et al., 2016). Resultatene fra prosjektet, og da spesielt funnene med forhøyede

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

nivåer av signalstoffene glutamat og glutamain, og muligens for lave nivåer av GABA, kan ha konsekvenser for utvikling av nye medikamenter og terapuetisk inetrvensjon for pasienter med psykose og alvorlige AVHs, fordi en derved kan skreddersy behandlingen til den enkelte pasients behov, så kalt "personalized medicine"

911840 – Langtidsoppfølging av barn etter angstbehandling

Ansvarlig person: Arne Kodal

Prosjektkategori: Doktorgradsstipend

SLUTTRAPPORT

Prosjektet er avsluttet og kandidaten disputerte 01.06.18 ved UIB. Tre artikler er publisert.

Det er generert kunnskap som Psykisk Helsevern for Barn og Unge kan bruke til å vurdere hvilke behandlingsmuligheter som er egnet for gitte grupper av pasienter. Det er også avdekket utfordringer ved behandlingstilnærmingen som gjør at alternativer og/eller tilpasning av behandling bør vurderes, særlig for barn og unge med en sosial angst lidelse. Det er rettet en kritikk mot den kliniske anvendelighet av underkategorien "Performance only" av Sosial angst lidelse, som definert i DSM 5.

911876 – Bergen psykoseprosjekt2: Klozapinprosjektet

Ansvarlig person: Erik Johnsen

Prosjektkategori: Åpen prosjektstøtte

SLUTTRAPPORT

Prosjektets hovedmål er å frembringe kunnskap som øker forståelsen av det biologiske grunnlaget for psykoselidelser og som kan bidra til mer individuelt tilpasset antipsykotikabehandling særlig i tilfeller hvor vanlige antipsykotiske legemidler ikke virker. Delmål 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.

Prosjektet er nå ferdigstilt, og data er kvalitetssikret og inngår i ulike analyser. Prosjektet har bidratt med data til 1 artikkel siste år. Flere artikler er under utarbeiding som undersøker signalstoffer i hjernen og kommunikasjonen mellom ulike hjerneområder. Videre foregår analyser i forhold til hvordan fettstoffer i blod og genaktivering påvirkes av klozapin og andre antipsykotika, og betydning av dette for symptomer og bivirkninger. De viktigste resultatene forventes publisert i løpet av de kommende årene.

Klozapin skiller seg fra øvrige antipsykotiske legemidler ved å ha overlegen effekt særlig ved vanskelig behandlbar schizofreni, men er også forbundet med betydelige bivirkninger. De biologiske mekanismene som ligger under både effekt og bivirkninger er i liten grad kjent, og behandlingseffekter lar seg derfor ikke predikere for den enkelte forut for behandling. Klozapin regnes som et 3. valgspreparat, og skal vanligvis benyttes først når 2 andre antipsykotiske legemidler er forsøkt uten å gi tilfredsstillende effekt (behandlingsresistens). Det vil ha stor verdi

både på individ- og samfunnsnivå om man kunne målrette klozapinbehandling bedre og identifisere undergrupper med behandlingsresistens uten å måtte utsette disse for flere mislykkede behandlingsforsøk med ikke-klozapinantipsykotika før de tilbys klozapin.

Gjennom økt innsikt i det biologiske grunnlaget for psykosesyntomer og mekanismer for behandlingsresistens, forventes prosjektet å bidra til identifikasjon av prediktorer for klozapineffekt. Resultatene forventes dermed å kunne få betydning for fremtidige behandlingsalgoritmer, der eksisterende behandlingsanbefalinger mangler støtte i forskning for å differensiere mellom ulike grupper som kan ha nytte av klozapinbehandling tidligere i algoritmen. Videre kan identifikasjon av virkningsmekanismer som er unike for klozapin bane veien for nye, mer målrettede legemidler.

Oppsummeringsmessig forventes resultatene av prosjektet å være av stor betydning både på individnivå (pasienter og deres pårørende), på samfunnsnivå ved mer effektiv og målrettet behandling av svært kostbar lidelser, og forskningfeltet for øvrig gjennom synergieffekter og best mulig bruk av datamaterialet som er innsamlet.

911957 – Molecular interactions of therapeutic potential in neurodevelopmental disorders

Ansvarlig person: Anne Baumann
Prosjektkategori: Postdoktorstipend

SLUTTRAPPORT

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. The main hypothesis behind this project was that some neurological disorders, such as attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorders (ASDs), may occur, when genetic and environmental factors affect complex PPI networks. Thus, within the current project, we planned to identify central PPIs that could be of importance in neurodevelopmental disorders. Further, we wanted to validate the corresponding protein complexes in vitro and study the effects of known mutations/variants on PPIs. We aimed to get high-resolution structural information on selected protein complexes and began studies on small compounds targeting these selected PPIs. During the project, the aim was to start from selected seed proteins, with partially characterized PPIs, at the same time attempting to identify novel interactions of relevance.

The first selected seed was Collapsin response mediator protein 2 (CRMP-2). We were able to express and purify full-length CRMP-2 and managed to obtain a crystal structure, which contains additional amino acids in the C-terminal than what have been published before by the PI of the group. 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). 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 were specifically interested in the interactions with, and effects on, CRMP-2 and the related therapeutic potential in neurological disorders. After 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) we might have found some conditions where LK and LKE are binding to CRMP-2.

Furthermore, proline-rich inositol polyphosphate 5-phosphatase (PIPP) and neuronal phospholipase D 2 (PLD2) were selected. In addition, a collaboration with a group in Italy was started to study the interaction of CRMP-2 and the MOCH domain of molecule interacting with CasL (MICAL). Unfortunately, none of the other selected proteins showed interactions with CRMP-2.

Modulation of PPIs is a new and promising approach in chemical biology and targeted drug discovery. Many small compounds have been shown to act by affecting PPIs directly. There are several aspects to affecting PPIs with small molecules; they may either increase or decrease the affinity within the protein complex. As the formation of PPI complexes in the first place can have multiple outcomes, being able to affect them is not a simple task. A PPI may, for example, activate or inactivate its components, promote or inhibit their interactions with further molecules, provide stability, or simply be crucial to the function of the respective proteins.

It was foreseen that compound screening would be carried out for several PPI complexes but due to difficulties purifying and expressing some of the proteins mentioned above and the lack of PPI complex formation we were not able to perform this step.

The main hypothesis behind this proposal is that some neurological disorders, such as ADHD and ASDs, may occur, when genetic and environmental factors affect complex PPI networks. By reconstructing such networks, and by examining the effects of detected sequence variants therein, we will gain insight into the molecular pathophysiology of these disorders – and reveal novel putative targets for pharmacotherapy, specifically aimed at PPIs of neuropathological relevance.

From a clinical and public health perspective, the potential impact of this project is broad, since

- a) chronic neurological diseases, including ADHD and ASDs, are common disorders
- b) the molecular bases of these disorders are poorly understood,
- c) in the majority of cases, the disorders persist into adulthood, and
- d) they are associated with serious impairments and costs to both families and societies.

PPI-targeting drugs are still rare to date, and progression on this front will have implications, not only to the project described here, but in a much wider context. Furthermore, we hope to be able to explain the modes of action of CRMP-2-related drug candidates at the molecular level, which will further enable their optimization.

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- ved Bergen psykoseprosjekt 2/ the Best Intro study prosjekt. Illegale rusmidler BP2-prosjekt er en delprosjekt av Bergen psykoseprosjekt 2/ (Bergen psykose-prosjekt 2/ the Best Intro study).

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 også påvirker direkte og indirekte dopamin funksjon i CNS. I tillegg kan pasienter med psykose og illegale rusmiddelbruk har en annen neurobiologisk sårbarhetsprofil, eller antipsykotiske legemiddel påvirke den biologiske korrelat på en annen måte enn hos pasienter med bare psykose lidelse. 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 neurobiologiske 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.

I 2018 ble det startet og gjennomført noen analyser av innsamlete data av alle inkluderte pasienter fra Bergen Psykose prosjekt 2, med videre pågående analyseringer. Første Artikkel "The influence of substance use on the effectiveness of antipsychotic medication: A prospective, pragmatic study" blitt innsendt til tidskriftet for publication. Andre artikkel "Antipsychotic medication and side effects: Influence of illicit substance use" befinner seg under submissionsopparbeidelse.

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

"Bli kvitt angsten på 4 dager": The Bergen 4-day Treatment (B4DT)

Sammen med depresjon er ulike former for angst de psykiske lidelsene som rammer flest, og de fleste rammes i ung alder. Uten tilgang til effektiv behandling varer ofte disse lidelsene livet ut. De menneskelige og samfunnsøkonomiske gevinstene ved å utvikle bedre behandlinger og gjøre disse tilgjengelig for flere er derfor svært store.

1. INNOVATIV BEHANDLING FRA BERGEN: ANERKJENT AV TIMES MAGAZINE TIL Å VÆRE BLANT DE 50 MEST BETYDNINGSFULLE I VERDEN INNEN HELSE I 2018. Gerd Kvale og Bjarne Hansen har utviklet en prisbelønnet tilnærming til eksponeringsbehandling, der behandlingen i sin helhet gis over fire påfølgende dager, «The Bergen 4-day treatment» (B4DT). Tilnærmingen kan best beskrives som individuell behandling i et gruppeformat, fordi den gis til 3-6 pasienter samtidig av det samme antall terapeuter. Formatet ble først tilbudt pasienter med tvangslidelse (OCD), og er nå utvidet til panikk lidelse (PD), sosial angstlidelse (SAD) og Generalisert angstlidelse (GAD). B4DT har vist seg å gi svært gode resultater: Mer enn 90% av pasientene har klinisk effekt og langtidsoppfølging indikerer at 68% er ute av diagnose etter fire år. Tilnærmingen B4DT er svært etterspurt og i løpet av 2018 har vi lært opp, eller startet opplæring av ca. 30 4-dagers team i Norge. Island har nå under publisering de første resultatene som er tilsvarende de som er oppnådd i Norge. I november 2018 ble Gerd Kvale og Bjarne Hansen vurdert til å være blant TIME Magazine's 50 Most Influential People in Health Care for 2018 <http://time.com/collection/health-care-50/> basert på 4-dagers behandlingen. Det ble i 2018 ferdigstilt en randomisert, kontrollert studie der effekten av B4DT ble sammenliknet med effekten av selvhjelp, med venteliste som

kontrollbetingelse. Resultatene fra B4DT intervensjonen svært gode og på samme nivå som våre tidligere publiserte resultater. Studien er innsendt for publisering.

2. PASIENTER SOM IKKE HAR EFFEKT, ELLER SOM HAR TILBAKEFALL. Eksponeringsbaserte behandlinger innebærer ekstinkjonslæring, og har undersøkt om behandlingsrespons kan stabiliseres ved å kombinere psykologisk behandling med et medikament (D-cycloserine) som spesifikt virker inn på de amygdala-reseptorene som er involvert i ekstinksjon. Ett års oppfølging på 160 pasienter er gjennomført i tråd med protokoll, og studien, og artikkelskriving påbegynt.

3. RELATERE INDIVIDUELL VARIABILITET I BEHANDLINGSRESPONS TIL BASAL PROSESSERING I FRYKT-RELATERTE OMRÅDER I HJERNEN. Den første studien der en undersøker endringer i hjernens frykt-nettverk (med et spesielt fokus på amygdala og prefrontal cortex) før og umiddelbart etter og tre måneder etter B4DT er gjennomført, og artikler under skriving.

4. ETABLERING AV «BERGEN CENTER FOR BRAIN PLASTICITY» Bergens Forskningsstiftelse og Kavlifondet har sammen med Haukeland sykehus (prosjekteier) og Universitetet i Bergen, gått sammen om å etablere «Bergen Center for Brain Plasticity» <https://www.bfstiftelse.no/2018/10/25/gar-sammen-om-nytt-forskningssenter-for-psykisk-helse-i-bergen/>. Med de fremste forskerne i verden på epigenetikk (læren om hvordan både arv og miljø former oss), genetik og hjerneavbildning med på laget, er målet å identifisere basale mekanismer som kan forklare variasjoner i behandlingseffekten. Dette vil kunne ha store implikasjoner for intervensjoner for en rekke psykiske lidelser. Kavlifondet har også sikret at B4DT blir tilgjengelig for pasienter i andre land. Bergen Center for Brain Plasticity skal åpnes 1. juni 2019, med professor Gerd Kvale som leder.

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

Ansvarlig person: Ingrid Elisabeth Husabø

Prosjektkategori: Doktorgradsstipend

Implementering av forebyggende tiltak for ungdom med angst

Prosjektet er en del av LIST-studien (Low-intensity versus Standard CBT for Anxious Youth study). Målet med doktorgradsstudien er å identifisere faktorer som bidrar til at evidensbaserte tiltak for unge med angst gir positive resultater. Kunnskapen som genereres i doktorgraden vil bidra til spredning av evidensbaserte tiltak.

Hovedtemaene i doktorgradsarbeidet til Husabø er å 1) identifisere karakteristika ved unge med angst som inkluderes i lavterskeltiltak sammenlignet med de som henvises til spesialisthelsetjeneste, for å kunne lage gode rutiner for inklusjon og eventuell videre henvisning, og 2) undersøke hva gruppeledere for tiltakene vurderer som viktige for rekruttering og gjennomføring, og 3) vurdere grad av etterlevelse og kompetanse i gjennomføring av tiltakene, og undersøke sammenheng med utfall hos deltakerne. Resultatene vil være nyttig for å tilgjengeliggjøre virksom angstbehandling på førstelinjenivå til flest mulig ungdom som trenger det.

Doktorgradsarbeidet er noe forsinket, og vil ferdigstilles i løpet av 2019. Opplæringsdel er ferdigstilt, og midtveisevaluering ble gjennomført i januar 2018. Artikkel 1 er under klargjøring for innsending og planlegges sendt inn i løpet av februar. Artikkel 2 er utarbeidet og planlegges sendt inn i mai. For artikkel nr. 3 arbeides det med analysene og manuskriptet, og denne planlegges

sendt inn sommer 2019. Husabø deltok på Nordic Implementation Conference med presentasjon av artikkel 3. Videre ble hun invitert på QUIRN 2018 i Aberdeen, Skottland av Professor John O'vretveit. Her presenterte hun doktorgradsarbeidet for internasjonale implementeringsforskere. Husabø mottok i januar 2018 Fulbright stipend for utenlandsopphold (6 mnd) ved Virginia Commonwealth University, Clark-Hill Institute for Positive Youth Development. Her samarbeider hun med Associate Professor Bryce McLeod og hans forskningsgruppe. Formålet med oppholdet er å tilegne seg mer kunnskap om faktorer som påvirker implementering, lære analyser av komplekse data, og samt å fullføre dataanalyser og manuskript til artikkel 3.

912045 – The neurobiology and neurochemistry of auditory hallucinations in schizophrenia

Ansvarlig person: Kenneth Hugdahl

Prosjektkategori: Åpen prosjektstøtte

Vi har i tidligere forskning påvist at hørselshallusinasjoner (AVH) medfører øket nevronal aktivering i bakre øvre del av venstre temporal-lapp. Vi har dessuten påvist at signalstoffet glutamat er forhøyet i det samme område. Disse funnene er videreført og fulgt opp i 2018, med nye analysemetoder for å bedre kunne særskille AVH nevrobiologi.

Årsrapport 2018 følger tidligere rapporter fra dette prosjektet med tillegg for aktivitet i 2018. 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 2017 ble det imidlertid publisert en replikasjonsstudie ved Universitetet i Groningen, Nederland (Aleman et al., 2017), som i hovedsak repliserte våre funn fra 2015, der de sammenlignet pasienter med "life-time hørselshallusinasjoner mot pasienter uten "life-time" hallusinasjoner, hvilket styrker en faktisk rolle for glutamat som underliggende faktor ved hørselshallusinasjoner, uavhengig av medisinering. Vi arbeider nå med å få på plass reliable målinger av GABA, som er en inhibitorisk transmitter, for å forstå samspillet mellom excitatoriske (glutamat) og inhibitoriske (GABA) signalstoffer i hjernen. Hypotesen er at oscillation mellom glutamaterge og GABAerge impulser vil kunne forklare hvorfor hørselshallusinasjoner fluktuerer (oscillerer) over tid. GABA er imidlertid teknisk krevende hvilket har forsinket prosjektet betraktelig, sammen med redusert tilgang til pasienter. Vi har i 2018 sammenlignet ulike analysemetoder for begge disse signalstoffene, som del av masteroppgave (Karjilin Kouwer, Nederland), og har også sammenfattet hva vi vet om disse signalstoffene og hallusinasjoner (Dwyer et al., 2018). I årsrapport for 2017 ble bruk av app-teknologi for å samle data i real-tid på hørselshallusinasjoner beskrevet. Dette er et samarbeidsprosjekt mellom Norge, Nederland, Finland. De første resultater er nå samlet i en artikkel som er under slutføring og vil bli sendt inn for publisering begynnelsen av 2019 (Bless et al., in prep). Vi har også videreført analyser av såkalt "cortical networks" som måles med fMRI teknikk, der vi bruker en ny fremgangsmåte enn tidligere for å bedre kunne skille mellom hvordan disse nettverkene opp- og ned-reguleres over tid, som så vil utgjøre grunnlag for ny forståelse av hvordan hallusinasjoner fluktuerer over tid. Disse analysene har resultert i en artikkel som nå er sendt inn for vurdering (Hugdahl et al., submitted 2019)

912177 – Longitudinal evaluation of biomarkers in CBT-E treated Anorexia nervosa

Ansvarlig person: Ute Kessler

Prosjektkategori: Åpen prosjektstøtte

Denne studien er del av et longitudinelt prosjekt der vi undersøker effekten av kognitiv adferdsterapi ved anorexia nervosa (CBT-E) i en multidisiplinær tilnærming. CBT-E er en kunnskapsbasert behandling som tilbys i ordinær klinisk virksomhet ved Avdeling for spiseforstyrrelser. Studien støtter seg på kvalitetssikringsarbeidet ved avdelingen.

Psykoterapi er den viktigste og foreløpig eneste behandlingsformen som har dokumentert effekt ved anorexia nervosa. Samtidig er det slik at anorexia nervosa har en multifaktoriell sykdomsgenese. Ved å sette fokus på biologiske faktorer i sykdomsgenesen vil det på sikt forhåpentligvis være mulig å styrke behandlingstilbudet. Tidligere forskning viser at en stor andel av pasientene som starter opp med psykoterapi ikke har effekt av dagens behandling. Det er derfor viktig å undersøke faktorene som skiller pasientene som fullfører fra de som ikke klarer å fullføre behandlingen. Hovedmålet med prosjektet er å øke forståelsen av underliggende biologiske faktorer bak sykdommen med et spesielt fokus på tarmbakteriene. Per i dag vet vi lite om hvordan sammensetningen av tarmbakteriene og deres stoffskifteprodukter påvirker utviklingen av anorexia nervosa. For å tilnærme oss dette ønsker vi, som et første skritt, å se på sammensetning av tarmbakteriene hos anorexia nervosa pasienter. Vi ønsker å kartlegge om det er forskjeller i bakteriesammensetningen mellom pasientene som bidrar til bedring eller til å opprettholde sykdommen. Tidligere forskning har vist at kroppen påvirkes av metabolitter som tarmbakteriene produserer og deretter kommer over i blodbanen. Noen av disse metabolittene kan virke som signalstoffer, som påvirker f.eks. kroppens vektregulering. I tillegg til disse mikrobielle faktorene ønsker vi også å undersøke genetiske og endokrine faktorer og hvordan disse henger sammen med tilfriskningen. Prosjektet gjennomføres i nært samarbeid med MD PhD Øyvind Kommedal ved Mikrobiologisk avdeling, prof. Hausken og prof. Gulen Arslan ved Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonelle magetarmsykdommer og prof. Jan Haavik ved K.G. Jebsen senter for nevropsykiatriske lidelser. Forskningsgruppen er også del av det nasjonale forskningsnettverket innen spiseforstyrrelser, ledet av prof. Øyvind Rø.

I 2018 har vi fortsatt men pasientinkluderingen. 30 pasienter har så langt gjennomført baselinekartleggingen, og 14 har også møtt til oppfølgende undersøkelser. Prosjektet bygger på den ordinære kliniske driften ved Avdeling for spiseforstyrrelser. Avdelingen har gjennomgått flere endringer i 2018, noe som har påvirket driften ved avdelingen og inklusjon i prosjektet. Prosjektet har tilpasset seg endringene, bl.a. med redusert antall målepunkter og utvidet diagnosespekter for prøver i biobanken. Avdelingen har rapportert innsamlet data til NORSPIS (Nasjonalt kvalitetsregister for spiseforstyrrelser).

912173 - Neuroinflammation in Adolescents with Psychosis

Ansvarlig person: Rune Andreas Kroken

Prosjektkategori: Åpen prosjektstøtte

Prosjektet har i 2018 rekruttert pasienter og fulgt opp de som allerede er inkludert i 2017 og fortsatt deltar i studien.

Per 31.12 er

inkluderte totalt = 24

inkluderte i 2018 = 16

testet minst 1 gang i 2018 = 16
 antall med en MR = 21, med 2 MR = 8
 med minst en blodprøve = 22

Hovedhensikten med BPRG Ungdomskohort - NAPP er å undersøke samvariasjon mellom ulike mål for inflammasjon hos unge med psykosesyntomer eller som har psykosediagnoser, og hvordan disse mål samvarierer med hallusinasjoner, vrangforestillinger, negative symptomer og kognitiv funksjon. Dette er lite undersøkt, særlig hos ungdom, og det er av stor viktighet å kartlegge denne samvariasjonen. Dette fordi det er klare hypoteser som handler om at inflammasjon kan forverre symptomene ved psykoser, kanskje særlig problemer med kognitiv funksjon som personer med schizofreni kan være plaget av. Målsettingen er å finne grunnlag for nye behandlingsmetoder for psykotiske tilstander. Det er videre antagelig slik at inflammasjon ved psykoser varierer mye mellom enkeltindivider, og det er viktig å undersøke hva som er den beste måten å måle grad av inflammasjon hos den individuelle pasient. De metoder som vi bruker for å anslå inflammasjon er undersøkelser i blod og hjerneavbildning ved magnetisk resonans imaging (MRI).

Virksomheten i prosjektet i 2018 utover kartlegging og administrering av prosjektdeltakere har vært å fortsette å gjøre prosjektet kjent i enheter som behandler pasienter som kan tenkes rekruttert til prosjektet, samt møter for drift og konsolidering av forskningsgruppen som står bak prosjektet. En viktig utvidelse av prosjektet i 2018 er at REK har godkjent uttrekk av folkeregisteropplysninger til å invitere friske personer i alderen fra 12 til og med 25 år til å være med i en frisk kontrollgruppe, og skattedirektoratet har godkjent uttrekk fra folkeregisteret. Prosjektet har også fått godkjenning av Regional etisk komite til å utvide antall deltakere.

912163 - The Norwegian Prednisolone in Early Psychosis Study (NorPEPS) (Innbefatter også 912211, doktorgradsprosjekt)

Ansvarlig person: Erik Johnsen / Gunnhild Eldhuset Hoprekstad
 Prosjektkategori: Åpen prosjektstøtte / doktorgradsstipend

Prednisolon ved tidlig psykose-studien

I 2018 har studien startet både i Stavanger og Bergen, og det planlegges oppstart også i Trondheim. Videre har PhD-kandidat blitt ansatt Bergen i tillegg til tidligere ansatt PhD-kandidat i Stavanger. Forskningsssykepleiere er på plass både i Stavanger og Bergen.

Nyere forskning tyder på at betennelsesfaktorer og økt aktivitet i immunforsvaret kan ha betydning ved psykoselidelse. Dagens medisiner mot psykose virker hovedsakelig mot symptomer som hallusinasjoner og forstyrrelser av tankene, mens viktige symptomer som sosial tilbaketrekning, tap av motivasjon og energi, samt kognitive problemer (blant annet konsentrasjonsvansker og hukommelsesproblemer) påvirkes i liten grad av både medisiner og andre behandlingstiltak. Formålet med studien er å undersøke om tilleggsbehandling med det betennelsesdempende legemiddelet prednisolon kan føre til større symptombedring på kort sikt og bedre funksjon på lengre sikt hos personer med psykoselidelse, og undersøke hvem som kan ha best nytte av slik tilleggsbehandling. I tillegg vil studien undersøke sammenhenger mellom betennelsesreaksjoner, symptomer og sykdomsmekanismer ved psykose.

Studien, som er et samarbeid mellom forskere i Bergen, Stavanger og Trondheim, innebærer tablettbehandling med prednisolon eller uvirksomt legemiddel (placebo) som en kur over 6 uker. Denne tablettbehandlingen skal være i tillegg til standard antipsykotisk medisin studiedeltakerne allerede bruker mot psykose. Av studiedeltakerne vil halvparten få prednisolon og halvparten placebo basert på loddtrekning.

Studien innebærer spørsmål om syke-historie og symptomer, blodprøver, nevropsykologiske tester av blant annet konsentrasjonsevne og hukommelse, samt avansert hjerneavbildning i form av MR/fMRI undersøkelse. Deltakerne følges opp i inntil 12 måneder.

Studien har i siste halvdel av 2018 søkt etter deltakere. Erfaringen så langt er at fremdriften i studien er langsom, hovedsakelig fordi få av potensielt aktuelle deltakere oppfyller alle inklusjons- og eksklusjonskriterier som angitt i nåværende godkjente protokoll. Det er gjennomført et kritisk gjennomgang av disse kriteriene, og i samråd med studiens sikkerhetskomite er det sendt søknad om endring av flere inklusjons- og eksklusjonskriterier til Statens legemiddelverk og Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Dette vil utvilsomt bedre fremdriften i studien. Videre utvides antall deltakende sentre med Trondheim, og ytterligere utvidelse er under planlegging. Samlet forventes dette å sikre at de faglige målene i studien nås.

Øvrige midler

I tillegg til prosjektene som er omtalt i denne rapporten regnskapsføres også flere andre prosjektkontoer med blant annet belønningsmidler for doktorgradsveiledning.

PUBLIKASJONSLISTE