

FORSKNINGENS DAG

Forskning vid Öron-, Näs- och Halskliniken Karolinska Universitetssjukhuset

Välkomna till Forskningens dag
den 14 december 2012

Program:

- 8:00 Kaffe
- 8:20 Introduktion av dagens program. Pär och Lars-Olaf
- 8:35 Intervju av vår nye klinikchef angående hans syn på klinikens forskningsstrategi - Lars-Olaf
- 8:50 Redovisning av uppställda mål.
Framgångar för enheten
- 9:00 Exempel på nya doktorandprojekt. Samverkan klinik - preklinik. Julia Arebro/Lotta Tengroth, Ola Fridman Bengtsson
- 9:20 Grupparbete: Vilka olösta frågeställningar har vi inom specialiteten och hur skall vi utforska dem?
Kaffe serveras under grupparbetets gång.
Metod:
 - 1. Gruppens medlemmar presenterar kort sin egen forskning och kompetens.
 - 2. Inventering av olösta frågeställningar
 - 3. Varje grupp väljer 3 olösta frågeställningar och arbetar med möjliga strategier för att utforska dem.
- 10:30 Klinikens projekttävling. Bästa, ej initierade, projektet presenterat av en icke disputerad medarbetare röstas fram.
- 11:00 Mats Holmström; Klinikens kursverksamhet
- 11:30 Redovisning av grupparbete
- 12:00 Lunch
- 13:00 Redovisning av grupparbete (fortsättning)
- 14:05 Ny medarbetare: Prof. Baumgartner
- 14:25 Ny medarbetare: Prof. Claus Bachert
- 14:45 Sammanfattning av dagen Lars-Olaf

Innehållsförteckning

Registrering publikationer	4.
Kontaktpersoner.....	5.
Medlemmar FoU-rådet	5.
Professorer och docenter	6.
Disputationer/halvtidskontroller 2011-2013.....	7.
Närvaro vid halvtidskontroller 2010-2012.....	8.
Tävlingsabstract.....	9.
Seniora forskare	15.
Forskningssammanfattningar, seniora forskare.....	17.
Enhetens doktorander.....	65.
Projektsammanfattningar, doktorander	66.

Enhetens ekonomi står och faller med att vi rapporterar in våra publikationer. Detta gäller både KI-anknutna och de som har en ren SLL-anställning.

Registrering av publikationer

KI: <https://bibliometrics.ki.se/verify/users/login>

Kräver KI-login

SLL: http://inuti.karolinska.se/templates/DivisionStart____106590.aspx

Kräver Stockholms läns landstings eTjänstekort

Brister i adresseringen av publikationer från KI/SLL

En inte försumbar andel av de publikationer som forskare vid verifiering anger har skrivits vid KI/SLL saknar en giltig KI- eller SLL-adress på själva publikationen.

De genererar t.ex. inte statliga medel eller bibliometriska poäng i olika rankingar.

1. Styrelsen för forskning vid KI samt SLL:s FoUU-ledning rekommenderar:

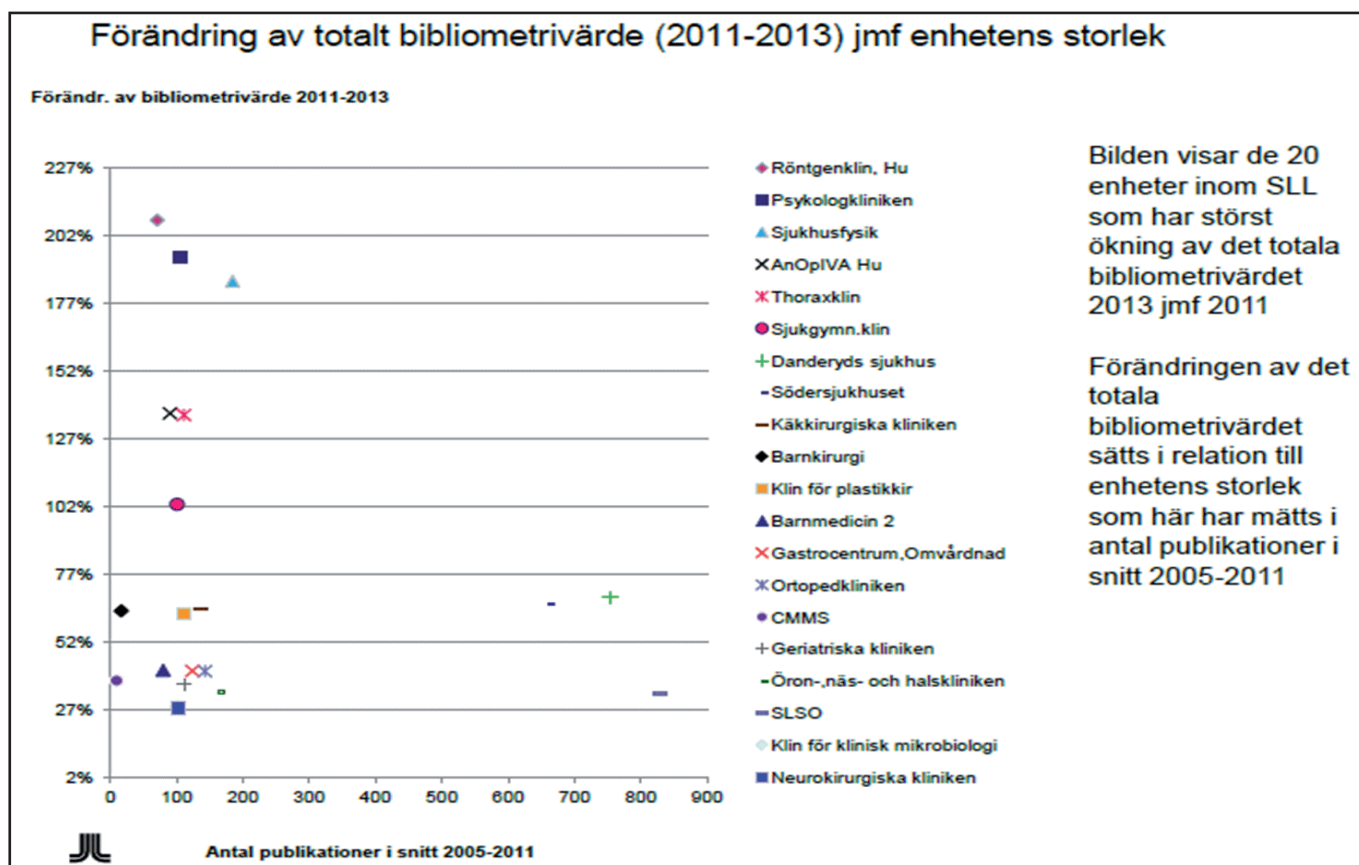
Alla som är affilierade till Karolinska Institutet bör ange universitetets adress på sina publikationer enligt mallen: Karolinska Institutet, Dept X, 171 77 Stockholm, Sweden.

2. Dessutom anger man i förekommande fall sin sjukhusadress enligt mallen:

and Karolinska Univ Hosp, Department of Otorhinolaryngologi, 171 76 Stockholm

3. Anställda vid SLL som forskar helt i landstingets regi och inte är affilierade till Karolinska Institutet ska ange sitt sjukhus som sin adress enligt mallen:

Karolinska Univ Hosp, Department of Otorhinolaryngologi, 171 77 Stockholm, Sweden.



Kontaktpersoner

Enhetsledning



Enhetschef/Professor/Stf prefekt
Lars Olaf Cardell
lars-olaf.cardell@ki.se
08-5858 1453



Stf enhetschef
Sten Hellström
Sten.hellstrom@ki.se
073-626 1861



Stf enhetschef
Malou Hultcrantz
Malou.hultcrantz@karolinska.se
08-517 75653



Institutionssekreterare/
bildn.
LADOK-administratör
Agneta Wittlock
agneta.wittlock@ki.se
-585 87353

CLINTEC ledningen



Prefekt
Li Tsai
li.tsai@ki.se
08-585 87191



Administrativ chef
Elizabeth All
elizabeth.all@ki.se
08-524 87741



Ekonomichef
Britt-Louise Gothnier
britt-louise.gothnier@ki.se
08-524 87749



Studierektor forskarut-
Mats Blennow
mats.blennow@ki.se
08-585 81428

Medlemmar i FoU rådet

Lars Olaf Cardell, ordförande
Sten Hellström
Malou Hultcrantz
Mats Holmström
Jan-Erik Juto
Pia Nerfeldt
Åsa Bonnard
Eva Munck-Wikland
Pär Stjärne
Bo Tideholm
Agneta Wittlock, ständig sekr.

Professorer och docenter

Professor och senior professor

Lars Olaf Cardell

Dan Bagger-Sjöbäck, senior professor

Ulf Rosenhall, prof. emeritus

Adj.professorer / gästprofessorer

Sten Hellström

Malou Hultcrantz

Jan-Erik Juto

Eva Munck Wikland

Pär Stjärne

Paolo Macchiarini

Claus Bachert

Wolf-Dieter Baumgartner

Docenter

Johan Bergenius

Maoli Duan

Berit Engström

Anders Freijd

Danielle Friberg

Stellan Hertegård

Mats Holmström

Esma Idrizbegovic

Richard Kuylenstierna

Per-Åke Lindestad

Riitta Möller

Britt Nordlander

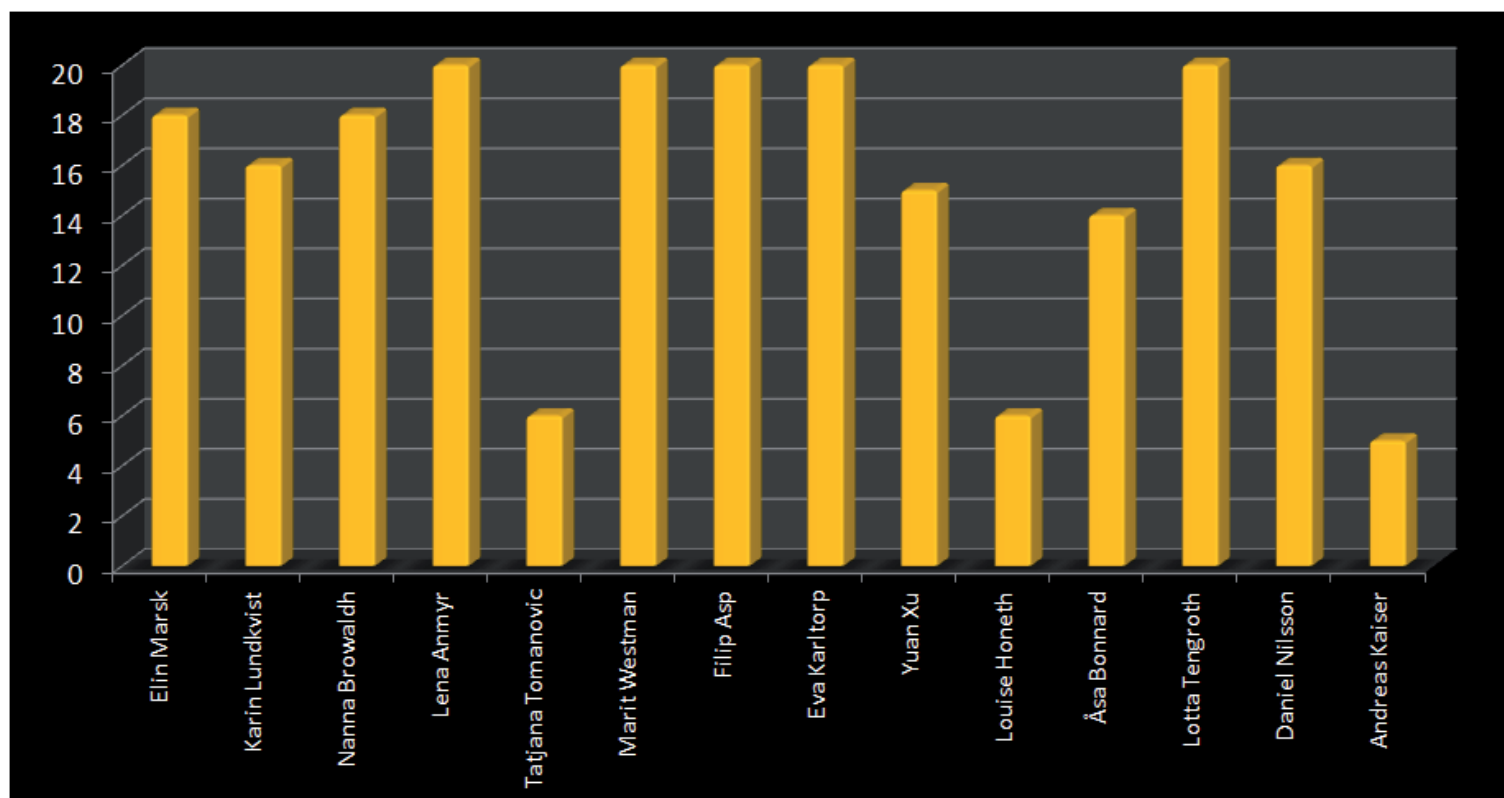
Petri Olivius

Disputationer / halvtidskontroller 2011-2013



Datum		Namn	Titel
2011-01-21	Disputation	Anna-Karin Ekman	Pattern-Recognition Receptors in Airway Inflammation
2011-04-13	Halvtid	Nanna Browaldh	Surgical treatments of obstructive sleep apnea, cohort studies and RCT.
2011-09-08	Halvtid	Lena Anmyr	Livssituation för barn och ungdomar efter cochleaimplantation.
2011-09-23	Disputation	Cecilia Engmér Berglin	Local pharmacological treatment of inner ear disorders
2011-10-06	Halvtid	Tatjana Tomanovic	Persistent positional nystagmus –a different kind of cupula pathology and signs”
2011-12-15	Disputation	Björn Palmgren	Regeneration of the auditory nerve - a cell transplantation study
2011-12-16	Disputation	Ylva Tiblom Ehrsson	Nutritional follow-up of patients with head and neck cancer
2012-01-20	Disputation	Bengt Svensson	Restoration of Scarred Vocal Folds with Stem Cell Implantation – Analyses in a Xenograft Model
2012-02-03	Halvtid	Marit Westman	Rhinitis and rhinosinusitis in the BAMSE birth cohort, followed up to 16 years of age
2012-05-15	Halvtid	Filip Asp	Bilateral Cochlear Implants in Children- Clinical and Experimental Studies
2012-05-16	Disputation	Per Attner	Clinical Implications of Human Papilloma Virus (HPV) in oropharyngeal cancer
2012-06-11	Halvtid	Eva Karltorp	Cochlear implantation in early childhood
2012-09-07	Disputation	Karin Lundkvist	Pharyngeal surgery and epidemiology in sleep apnea
2012-09-18	Halvtid	Yuan Xu	Nicotine and endotoxin in asthma pathogenesis
2012-12-07	Disputation	Elin Marsk	Bell’s palsy - study design, prognosis and quality of life
2012-12-12	Halvtid	Louise Honeth	Hörsel hos svenska jägare
2013-04-05	Disputation	Terese Hylander	Novel Potential Targets for Treatment of Airway Inflammation

Närvaro vid halvtidskontroll under perioden 2010-10 till 2012-09-17





Tävlingsabstract

där en tävlingsdeltagare kan vinna en hel forskarmånad

- 10.
- 11.
- 12.
- 13.
- 14.



Ola Fridman Bengtsson





Laila Hellkvist



ANATOMISKY OCH FUNKTIONELL KARTLÄGGNING AV NERVFÖRSÖRJNING TILL SKULDERMUSKULATUREN EFTER TUMÖRKIRURGI PÅ HALSEN

C Svenberg Lind^{1*}, B Lundberg¹, T Hultgren², E Härenstam³, S Heiwe³, J Persson⁴, J Hydman¹

¹) ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

²) Handkirurgiska kliniken, Södersjukhuset

³) Sjukgymnastkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

⁴) Neurofysiologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

*korrespondens: clara.svenberg-lind@karolinska.se

Bakgrund En fjärdedel av patienterna som genomgår kirurgisk utrymning av lymfkörtlarna på halsen (neck dissection) får som komplikation en postoperativ förlamning av kappmuskeln, musculus trapezius. En patient med förlamad trapeziusmuskel klarar inte att höja armen ovan skuldernivå, skulderbladet tippas framåt, och kraften i hela armen går förlorad när det antagonistiska mothållet försvinner. Med tiden uppstår även ett sekundärt smärttillstånd av påtaglig intensitet. Den tidigare förklaringen till detta har varit kirurgiskt orsakad skada på nervus accessorius, som löper genom operationsfältet och som enligt tidigare kunskap är den viktigaste motoriska nerven att försörja trapeziusmuskeln. Men klinisk erfarenhet har visat att sambandet mellan accessoriuskada och trapeziusförlamning inte är linjärt. Trots synbar skadad accessoriusnerv får vissa patienter ingen uttalad muskelförlamning medan andra patienter med för ögat oskadd nerv kan få uttalad trapeziusförlamning. Med tanke på den oväntat höga incidensen av postoperativ trapezius pares har det blivit nödvändigt att söka efter alternativa förklaringar, med utgång från den funktionella neuroanatomien. Förutom från accessoriusnerven innerveras trapeziusmuskeln av mindre nervgrenar vilka utträder direkt från ryggmärgen via plexus cervicalis. Dessa mindre nervgrenar brukar rutinmässigt inte sparas i samband med det kirurgiska ingreppet.

Hypotes Nervgrenar från plexus cervicalis bidrar hos människa med funktionellt viktig motorisk innervation till trapeziusmuskeln. Genom att använda intraoperativ monitorering av nervförsörjningen till trapeziusmuskeln (elektro-neurografer) går det att diagnostisera och prognostisera en eventuell nervskada, samtidigt som det går att få information om den normala, humana funktionella neuroanatomien.

Planerade delprojekt

1. Studien är en prospektiv, klinisk observationsstudie och berör patienter som opereras med en neck dissection utan preoperativ strålbehandling. Under operationen kartläggs neuroanatomien med intraoperativa neurografer. Patienterna följs regelbundet upp ett år efter operationen, med avseende på själskattad axelfunktion, grad och typ av nervskada, samt aktiv rörelseförmåga.
2. Hos patienter med total postoperativ pares av trapeziusmuskeln, där ingen spontan läkning förväntas, genomförs nervtransplantationer (nervus suralis alternativt nervus auricularis magnus) för att reinnervera trapeziusmuskeln. Samtidig farmakologisk behandling med det nervregenerationsbefrämjande medlet Nimotop. Uppföljning av patienterna med samma metoder som i delprojekt 1.
3. Den funktionella, motoriska innervationen av trapeziusmuskeln kartläggs intraoperativt hos patienter med normal preoperativ axelfunktion. I denna patientserie utförs transkraniell MR-guidad magnetstimulering av motorcortex, före och efter en tillfällig blockering av nervus accessorius.

Betydelse Med bättre kunskap om den motoriska innervationen av trapeziusmuskeln finns utsikter att resultaten från projektet kan resultera i direkt patientnytta, i form av förfinad kirurgisk teknik och lägre förekomst av postoperativ skulder pares efter neck dissection.



Marit Westman

marit.westman@karolinska.se

**RHINITIS AND RHINOSINUSITIS AT 16 YEARS OF AGE – A POPULATION
BASED BIRTH COHORT STUDY**

Marit Westman^{1,2}, Mats Holmström^{1,2}, Magnus Wickman^{3,4}, Pär Stjärne^{1,2}

¹. CLINTEC, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

². Department of ENT-diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

³. Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁴. Sachs' Children's Hospital, Södersjukhuset, Stockholm, Sweden

Background

Longitudinal, population based studies on rhinitis and rhinosinusitis in children and adolescents are scarce.

Objective

To study chronic rhinosinusitis (CRS) in the aspect of prevalence, severity of symptoms and the connection between lower airway disease in adolescents.

Method

A Swedish, population based birth cohort (BAMSE) of 4089 children started in 1994-1996. The children were followed by repeated parental questionnaires. At 4 and 8 years of age lung function tests and blood samples for specific IgE were obtained. A clinical follow up at 16 years of age will be completed in January 2013. Nasal lavage fluid will be analyzed for inflammatory markers in different subgroups of children with rhinitis and CRS. Everyone who fulfills the criteria for CRS according to the European Position Paper on Rhinosinusitis (EPOS) will be examined to verify the diagnosis and severity of symptoms will be evaluated through the questionnaire Sino-Nasal-Outcome-Test-22 and olfactory thresholds. Longitudinal studies on rhinitis, CRS and asthma from 4-8-12-16 years will be performed.

Results

The follow up rates at 4, 8 and 12 years of age were 91%, 84% and 82% respectively. Preliminary results from the 16-year-follow-up show a response rate of 75-80% from baseline, a prevalence of allergic rhinitis of 24.5%, and CRS according to the EPOS criteria 1.6%.

Conclusion

Upper airway symptoms in adolescence are common. Since the response rate is good, we will have reliable material for population based, prospective analyses on rhinitis and rhinosinusitis from childhood to adolescence.

Forsknings-sammanfattningar, seniora forskare

Bachert, Claus	17.
Baumgartner, Wolf-Dieter	20.
Bergenius, Johan	21.
Berninger, Erik	22.
Brantberg, Krister	23.
Cardell, Lars Olaf	25.
Duan, Maoli.....	28.
Ehnhage, Anders	30.
Ekborn, Andreas.....	31.
Engmér Berglin, Cecilia	32.
Friberg, Danielle	33.
Granath, Anna	34.
Hammarstedt, Lalle	35.
Hellström, Sten.....	36.
Henriksson, Gert	37.
Hertegård, Stellan	38.
Hessén Söderman, Anne-Charlotte	39.
Holmström, Mats	40.
Hultcrantz, Malou	41.
Idrizbegovic, Esma.....	43.
Kumlien Georén, Susanna	44.
Lindestad, Per-Åke	45.
Lundkvist, Karin.....	46.
Macchiarini, Paolo.....	47.
Marklund, Linda	50.
Marsk, Elin.....	51.
Munck-Wikland, Eva.....	52.
Möller, Riitta.....	54.
Nerfeldt, Pia	55.
Olivius, Petri	56.
Olsson, Petter.....	57.
Palmgren, Björn.....	58.
Ryott, Michael	59.
Simonoska, Rusana	60.
Stjärne, Pär.....	61.
Tideholm, Bo	63.
Uhlén, Inger	64



Staphylococcus aureus: initiation and persistence of severe airway disease

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) now is identified as a major player in severe airway disease; the understanding of the mechanisms by which the germ impacts on the airways is of utmost importance. We will focus on the immune proteome released by *Staphylococcus aureus* and the innate and adaptive response of the airway mucosa, including epigenetic changes in diseased mucosa upon exposure to sets or distinct proteins of the staphylococcal immune proteome. Specific immune proteomes will reflect the behavior of *S. aureus* in specific situations such as biofilm formation on Th2 biased mucosa, mucosal surface planctonic colonization or intracellular/intramucosal tissue infection. On the host side, the adaptive immune response by evaluating mucosal IgG and IgE antibody formation to staphylococcal proteins, innate immune parameters, and B- and T-cell responses will be monitored using human mucosal explants. Epigenetic modifications (DNA methylation and microRNA production) present in diseased vs. healthy mucosal tissue and induced upon *S. aureus* and immune proteome exposure will be evaluated building up on current work which demonstrated the ability of SEB to induce both DNA methylation and de-methylation as well as miRNA release. Confirmation of the functionality of those observations will be achieved in a limited number of genes. Using network analysis methodology, we will focus on functional synergies between observed processes to confirm their relevance, and aim to reveal novel regulatory pathways from both sides, the germ and the host.

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Zhang Nan, S Liu, P Lin, X Li, N van Bruaene, J Zhang, T van Zele, C Bachert. Remodeling and inflammation in Chinese vs. White patients with chronic rhinosinusitis. *JACI* 2010;125:507-8, epub Januar 8
2. Bachert C, Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria from four post-marketing surveillance studies. *Clinical Drug Investigation* 2010, 30:109-122
3. J Taideman, P Demetter, I Rottiers, G Holtappels, C Bachert, CA Cuvelier, CA Pérez-Novo. . Identification of the nasal mucosa as a new target for leptin action. *Histopathology* 2010;56(6):789-98 epub
4. Van Crombruggen K, N Van Bruaene, Gabriele Holtappels, P Van Cauwenberge, C Bachert. Consensus expert terminology "chronic rhinosinusitis" confirmed by research evidence. *Rhinology* 2010; 48:54-58
5. Huvenne W, I Callebaut, K Reekmans, G Hens, S Bobic, M Jorissen, D Bullens, J Ceuppens, C Bachert, P Hellings. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B augments granulocyte migration and survival via airway epithelial cell activation. *Allergy* 2010;65:1013-20 epub Feb 4
6. Huvenne W, Callebaut I, Plantinga M, Vanoirbeek J, Krysko O, Bullens D, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Lambrecht B, Ceuppens J, Bachert C, Hellings P. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B facilitates allergic sensitization in experimental asthma. *Clin Exp Allergy* 2010, 40:1079-90 epub Mar 1
7. T Van Zele, P Gevaert, G Holtappels, A Beule, PJ Wormald, S Mayr, G Hens, P Hellings, FA Ebbens, W Fokkens, P Van Cauwenberge, C Bachert. Oral steroids and doxycycline in nasal polyps: two different approaches to treat nasal polyps. *JACI* 2010;125:1069-1076 epub
8. Hollams E, Hales B, Bachert C, Huvenne W, Parsons F, De Klerk N, Serralha M, Holt B, Ahlstedt S, Thomas W, Sly P, Holt P. Th2-associated immunity to bacteria in asthma in teenagers and susceptibility to asthma. *Eur Respir J* 2010;36:509-16 epub Jan 28
9. Liu F, J. Zhang, X. Li, N Zhang, G Holtappels, P Lin, S Liu, C Bachert. Inflammatory profiles in nasal mucosa of persistent vs. intermittent allergic rhinitis patients. *Allergy* 2010;65:1149-57 epub Feb 26, Beyond our pages *JACI*
10. J Bousquet, C Bachert, GW Canonica, J Mullol, P Van Cauwenberge, C Bindslev Jensen, WJ Fokkens, J Ring, P Keith, G Gopalan, R Lorber, T Zuberbier and the ACCEPT-2 study group. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis – A GA2LEN study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010, 18;153:395-402
11. Li X, J Meng, F Liu, N Zhang, J Zhang, G Holtappels, Ba Luo, P Zhou, Y Zheng, S Liu, P Lin, C Bachert. Expression of transforming growth factor- β , matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in Chinese chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *JACI* 2010, 125:1061-8 epub Editors choice
12. Derycke L, Bachert C. "Plasticity of dendritic cells to activate T cells in chronic rhinosinusitis" *Allergy* 2010; 85: 401-403
13. Vandenplas O, Dramaix M, Joos G, Louis R, Michils A, Verleden G, Vincken W, Vints AM, Herbots E, Bachert C. The impact of concomitant rhinitis on asthma-related quality of life and asthma control. *Allergy* 2010; 65: 1290-1297 epub Apr 7
14. Bachert C, Sofie EM Claeys, P Tomassen, T van Zele, J Bousquet, N Zhang. Rhino-sinusitis and Asthma: A Link for Asthma Severity. *Current Allergy and Asthma Reports* 2010; 10:194-201 epub
15. Semic-Jusufagic A, P Gevaert, C Murray, C Bachert, A Custovic, A Simpson. Increased serum soluble interleukin-5 receptor alpha level precedes the development of eczema in children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2010;21:1052-8

16. Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Mullol J, Klossek JM, Zuberbier T, Bousquet J. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: A cluster randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:666-668
17. Derycke L, Holtappels G, Bachert C. Plasticity of the dendritic cells to activate T cells in chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2010;65:401-2
18. Krysko O, Vandenabeele P, Krysko DV, Bachert C. Impairment of phagocytosis of apoptotic cells and its role in chronic airway diseases. *Apoptosis* 2010;15:1137-46 Epub May 7
19. CA Perez Novo, M Jedrzejczak, A Lewandoska-Polak, G Holtappels, P Van Cauwenberge, M Kowalski, C Bachert. T-cell inflammatory response, Foxp3 and TNFRS18-L regulation of PBMC's from patients with nasal polyps-asthma after staphylococcal superantigen stimulation. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1323-32
20. Bachert C, Nan Zhang, Gabriele Holtappels, Lizzi De Lobel, Paul van Cauwenberge, Liu Shixi, Ping Lin, Jean Bousquet, Kristel van Steen. Presence of IL-5 protein and IgE-antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with co-morbid asthma. *JACI* 2010;126:962-8 epub
21. W Huvenne, CA. Pérez-Novo, L Derycke, N De Ruyck, O Krysko, N Pauwels, L Robays, T Maes, P Van Cauwenberge, G Joos, G Brusselle, C Bachert. Different regulation of cigarette smoke induced inflammation in upper vs. lower airways: findings from a mouse model. *Respiratory Research* 2010;11:100 epub
22. Zuberbier T, C Bachert, PJ Bousquet, G Passalacqua, GW Canonica, H Merk, M Worm, U Wahn, J Bousquet. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65: 1525-30 epub
23. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):466-76.
24. Bousquet J, H. J. Schünemann, T. Zuberbier, C. Bachert, C. E. Baena-Cagnani, P. J. Bousquet et al. Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis – an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy* 2010;65:1212–1221
25. J Patou, G Holtappels, K Affleck, P Van Cauwenberge, C Bachert. Syk-kinase inhibition prevents mast cell activation in human nasal tissue. *Rhinology* 2011;49:100-106
26. Kowalski ML, Cieślak M, Pérez-Novo CA, Makowska J, Bachert C. Clinical and immunological determinants of severe/ refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen –specific IgE antibodies. *Allergy* 2011;66:32-8
27. Meng J, Xuan J, Qiao X, Li X, Liu F, Liu S, Zhang N, Bachert C. Assessment of sleep disturbance in persistent allergic rhinitis patients using polysomnography. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:57-62
28. PJ. Bousquet, G Passalacqua, M Calderon, P Demoly, J Brozek, D Larenas, C Bachert, GW Canonica, T Casale, J Fonseca, R Dahl, SR Durham, H Merk, M Worms, U Wahn, T Zuberbier, HJ Schünemann, J Bousquet. The CONSORT statement applied to sublingual immunotherapy with inhalant allergens. A GA2LEN Paper. *JACI* 2011;127:49-56
29. Zhang N, G Holtappels, P Gevaert, J Patou, B Dhaliwal, H Gould, C Bachert. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy* 2011;66:141-8 epub 2010
30. Bachert C. Evidence-based management of nasal polyposis by intranasal corticosteroids: from the cause to the clinic *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:309-321
31. Krysko O, G Holtappels, N Zhang, M Kubica, K Deswarte, L Derycke, S Claeys, H Hammad, GG Brusselle, P Vandenabeele, DV Krysko, C Bachert. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of *S. aureus* in chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2011;66:396-403
32. Bousquet PJ, Calderon MA, Demoly P, Larenas D, Passalacqua G, Bachert C, Brozek J, Walter Canonica G, Casale T, Fonseca J, Dahl R, Durham SR, Merk H, Worm M, Wahn U, Zuberbier T, Schünemann HJ, Bousquet J. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement applied to allergen-specific immunotherapy with inhalant allergens: A Global Allergy and Asthma European Network (GA(2) LEN) article. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:49-56 epub Nov 2010
33. J Bousquet, J Anto, C Auffray, M Akdis, A Cambon-Thomsen, T Keil, T Haahtela, BN Lambrecht, DS Postma, J Sunyer, R Valenta, CA Akdis, I Annesi-Maesano, A Arno, C Bachert, F Ballester, X Basagana, U Baumgartner, C Bindslev-Jensen, B Brunekeerf, KH Carlsen, L Chatzi, R Cramer, E Eveno, F Forastiere, J Garcia-Aymerich, S Guerra, H Hammad, J Heinrich, D Hirsch, F Kauffmann, B Jacquemin, M Kerkhof, M Kogevinas, GH Koppelman, ML Kowalski, S Lau, KC Lodrup-Carlsen, M Lopez-Botet, J Lotvall, C Lupinek, D Maier, MJ Makela, F Martinez, J Mestres, I Momas, MC Nawijn, A Neubauer, S Oddie, S Palkonen, I Pin, C Pison, F Rancé, S Reitamo, E Rial-Sebbag, M Salapatas, V Siroux, D Smagghe, M Torrent, E Toskala, P van Cauwenberge, AJM van Oosterhout, R Varaso, L von Hertzen, M Wickman, C Wijmenga, M Worm, J Wright, T Zuberbier. MedALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): An integrated approach from phenotypes to system medicine. *Allergy* 2011;66:596-604
34. Van Bruaene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:811
35. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans Ruth, Fokkens W, Bachert C, Burney P, Jarvis D, on behalf of the GA2LEN Survey. Reliability of symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis based on EP3OS-guidelines - a GA²LEN study. *Allergy* 2011; 66:556-61 epub Nov 2010
36. Krysko DV, A Kaczmarek, O Krysko, L Heyndrickx, J Woznicki, P Bogaert, A Cauwels, N Takahashi, S Magez, C Bachert, P Vandenabeele. TLR-2 and TLR-9 are sensors of apoptosis in a mouse model of doxorubicin-induced acute inflammation. *Cell Death Differ* 2011;18:1316-25 Feb 11
37. Sejima T, G Holtappels, C Bachert. The expression of fibrinolytic components in chronic paranasal sinus disease. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 25:1-6
38. Krysko DV, P Agostinis, O Krysko, AD Garg, C Bachert, B Lambrecht, P Vandenabeele. Emerging role of DAMPs derived from mitochondria in inflammation. *Trends in Immunology* 2011;32:157-164
39. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, Tomassen P, Liu S, Lin P, Bousquet J. Nasal polyp endotypes: IL-5 and asthma co-morbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar 10
40. Schäfer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology* 2011;49:272-280
41. Mösges R, Bachert C, Rudack C, Hauswald B, Klimek L, Spaeth J, Rasp G, Vent J, Hörmann K. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv Ther.* 2011;28:238-49
42. Ba L, N Zhang, Lin P, Liu S, Bachert C. Bacterial colonization is associated with different inflammatory pattern in rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2011;66:1296-1303 epub
43. Bachert C. Evidence-Based Management of Nasal Polyposis by Intranasal Corticosteroids: From the Cause to the Clinic. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:309–321

44. Tomassen P, Zele TV, Zhang N, Perez-Novo C, Bruaene NV, Gevaert P, Bachert C. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8:115-20.
45. Van Crombruggen K, L Van Nassauw, L Derycke, J-P Timmermans, G Holtappels, D Hall, C Bachert. Capsaicin-induced vasodilatation in human nasal vasculature is mediated by modulation of cyclooxygenase-2 activity and abrogated by sulprostone. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2011;383:613-626
46. Bousquet J, Schünemann HJ, Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Demoly P, Durham S, Carlsen K-H, Malling H-J, Passalacqua G, Simons FER, Anto J, Baena-Cagnani CE, Bergmann K-C, Bieber T, Briggs AH, Brozek J, Calderon MA, Dahl R, Devillier P, Gerth van Wijk R, Howarth P, Larenas D, Papadopoulos NG, Schmid-Grendelmeier P, Zuberbier T. How to design and evaluate randomized controlled trials in immunotherapy for allergic rhinitis: an ARIA-GA(2) LEN statement. *Allergy* 2011; 66:1398-9995
47. Huvenne W, E Lanckacker, O Krysko, KR Bracke, T Demoor, PW Hellings, G Brusselle, G Joos, C Bachert, T Maes. Exacerbation of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation by *Staphylococcus aureus* Enterotoxin B in mice. *Respir Research* 2011;12:69
48. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlén SE, Forsberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Kasper L, Kramer U, Kowalski ML, Lange B, Lundbäck B, Salagean E, Todo-Bom A, Tomassen P, Toskala E, Bousquet J, Zuberbier T, Jarvis D, Burney P. Chronic rhinosinusitis in Europe - an underestimated disease. A GA2LEN in study. *Allergy* 2011;66:1216-23
49. Glorieux S, C Bachert, HW Favoreel, A Vandekerckhove, L Steukers, A Rekecki, W Van den Broeck, RF Clayton, HJ Nauwynck. "Herpes Simplex Virus Type 1 Penetrates the Basement Membrane in Human Nasal Respiratory Mucosa". *PlosOne* 2011;6(7):e22160.
50. Bachert C. Treatment of respiratory allergy with allergy immunotherapy tablets. *Allergy* 2011;66 Suppl 95:57-9
51. A Foreman, G Holtappels, AJ Psaltis, J Jervis-Bardy, J Field, PJ Wormald, C Bachert. Adaptive immune responses in *Staphylococcus aureus* biofilm associated chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2011;66:1449-56
52. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation. *CURRENT PERSPECTIVES. J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:728-32.
53. Scadding J, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens W, G van Wijk R, Gevaert P, Guilemany J, Kalogjera L, Lund V, Mullol J, Passalacqua G, Toskala E, van Drunen C. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clinical and Translational Allergy* 2011, 1:2
54. Gevaert P, N van Bruaene, T Cattaert, K van Steen, T Van Zele, F Acke, N De Ruyck, K Blomme, A Sousa, R Marshall, C Bachert. Mepolizumab, a humanised anti-IL-5 monoclonal antibody, as treatment option for severe nasal polyposis. *JACI* 2011;128:989-995
55. Mechtcheriakova D, Sobanov J, Knittelfelder R, Bachert C, Jensen-Jarolim E. Gene expression pattern associated with activation-induced cytidine deaminase, AID, in chronic paranasal disorders. *PlosOne* 2011; 6:e25611
56. Bachert C, Maspero G. Efficacy of Second-Generation Antihistamines in Patients with Allergic Rhinitis and Comorbid Asthma. *J Asthma* 2011;48:965-73
57. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, Canonica GW, Carlsen KH, Cox L, Haahtela T, Lodrup Carlsen KC, Price D, Samolinski B, Simons FE, Wickman M, Annesi-Maesano I, Baena-Cagnani CE, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Casale TB, Chiriac A, Cruz AA, Dubakienė R, Durham SR, Fokkens WJ, Gerth-van-Wijk R, Kalayci O, Kowalski ML, Mari A, Mullol J, Nazamova-Baranova L, O'Hehir RE, Ohta K, Panzner P, Passalacqua G, Ring J, Rogala B, Romano A, Ryan D, Schmid-Grendelmeier P, Todo-Bom A, Valenta R, Woehrl S, Yusuf OM, Zuberbier T, Demoly P. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24
58. Jarvis D, Newson R, Lotval J, Hastan D, Tomassen P, Bousquet PJ, Bousquet J, Zuberbier T, Bachert C, Fokkens W, Burney P. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-98
59. Zhang N, Van Crombruggen K, Holtappels G, Bachert C. A Herbal Composition of *Scutellaria baicalensis* and *Eleutherococcus senticosus* Shows Potent Anti-Inflammatory Effects in an Ex Vivo Human Mucosal Tissue Model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:673145
60. Bousquet J, Ansótegui I, Canonica GW, Zuberbier T, -Cagnani B, Bachert C, Alez G, Kuna P, Morais-Almeida M, Mullol J, Sánchez-Borges M, An Valiente R. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:131-139
61. Baumann D, Bachert C, Högger P. Development of a novel model for comparative evaluation of intranasal pharmacokinetics and effects of anti-allergic nasal sprays *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2012;80:156-163
62. Bachert C, Walter Canonica G, Bufe A. SIT: efficacy depends on product, not on route of application. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:401
63. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori RL, Padua FG, Bento RF, Perez-Novo C, Bachert C, Voegels RL. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology* 2012;50:129-38
64. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, Munzel U, Bousquet J. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1282-1289
65. Stuck BA, Bachert C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mösges R, Pfaar O, Rudack C, Sitter H, Wagenmann M, Weber R, Hörmann K. Rhinosinusitis guidelines-unabridged version: S2 guidelines from the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. *HNO* 2012;60:141-62
66. Derycke L, Zhang N, Holtappels G, Dutré T, Bachert C. IL-17A as a regulator of neutrophil survival in nasal polyp disease of patients with and without cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11:193-200
67. Merkonidis C, Gudziol V, Cecchini M, Gerber J, Seo H, Bachert C, Hummel T. Improvement of chronic rhinitis under Aspirin; case report. *Respiratory Care* 2012;57:460-3
68. Sejima T, Holtappels G, Kikuchi H, Imayoshi S, Ichimura K, Bachert C. Cytokine profiles in Japanese patients with chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2012;61:115-22.
69. Meltzer EO, Gates D, Bachert C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:275-9
70. Bousquet J, JM Anto, P Demoly, HJ Schünemann, A Togias, M Akdis, C Auffray, C Bachert et al. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach – a MeDALL-GA2LEN-ARIA Position Paper. In collaboration with the WHO Collaborating Center for Asthma and Rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:216-231.



Wolf-Dieter Baumgartner
Gästprofessor
Tel. 0043 664 302 36 88
wolf.baumgartner@karolinska.se

Cochlear Implants and implantable hearing aids

Pediatric Cochlear Implant surgery is standard since many years. Based on neonatal hearing screening and genetic analysis of new born cochlear implant candidates a very early implantation is useful and possible. Bilateral cochlear implantation in children six months old is safe and successful.

In children and adults suffering from partial deafness, so called Electric Acoustic Stimulation Cochlear Implantation is needed. This is a combination of natural acoustic hearing together with electric stimulation via cochlear implant on the same ear. Pediatric and adult patients profit from the synergy of two simultaneous stimulation modes.

Cochlear implantation in single sided deafness in children and adults has shown to be successful to reestablish directional hearing and enhanced speech understanding in noise.

Since 1996 fully and semiimplantable hearing aids are available. Classic Vibrant Soundbridge Surgery (crimping onto the long process of incus) is helpful in sensorineural hearing loss. In mixed hearing loss and malformations Vibroplasty surgery with fixation onto the round window, oval window, ossicular remnants, stapes-suprastructure or fenestration is indicated. These surgical procedure is possible in children and adults.

This year a new device, Vibrant Bonebridge, came up. This is an implantable boneconduction stimulator. Like a BAHA, bone conduction is used, but there is no screw through the skin. So far the very first implants have been performed very successfully in adults.

The international pediatric study is right now in conduction and coordinated by myself.

Keywords: Cochlear Implantation, children, bilateral, Electric Acoustic Stimulation, Vibrant Soundbridge, Vibroplasty, Vibrant Bonebridge

Publikationer / manus

1. Laback B, Zimmermann I, Majdak P, Baumgartner WD, Pok SM. Effects of envelope shape on interaural envelope delay sensitivity in acoustic and electric hearing. *J Acoust Soc Am*. 2011 Sep;130(3):1515-29.
2. Arnoldner C, Gstöettner W, Riss D, Wagenblast J, Honeder C, Blineder M, Hamzavi JS, Jappel A, Baumgartner WD. Residual hearing preservation using the suprameatal approach for cochlear implantation. *Wien Klin Wochenschr*. 2011 Oct;123(19-20):599-602. Epub 2011 Aug 25.
3. Mueller J, Baumgartner WD, Godey B, Freijd A, Harris S, Helbig S, Quevedo MS, Mann W, Anderson I, Gstöettner W. The MED-EL SONATATI 100 cochlear implant: an evaluation of its safety in adults and children. *Acta Otolaryngol*. 2011 May;131(5):504-11. Epub 2011 Mar 23.
4. Riss D, Hamzavi JS, Katzinger M, Baumgartner WD, Kaider A, Gstöettner W, Arnoldner C. Effects of fine structure and extended low frequencies in pediatric cochlear implant recipients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 Apr;75(4):573-8. Epub 2011 Feb 15.
5. Cremers CW, O'Connor AF, Helms J, Roberson J, Clarós P, Frenzel H, Profant M, Schmerber S, Streitberger C, Baumgartner WD, Orfila D, Pringle M, Cenjor C, Giardini N, Jiang D, Snik AF. International consensus on Vibrant Soundbridge® implantation in children and adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Nov;74(11):1267-9. Epub 2010 Sep 15.
6. Baumgartner WD, Böheim K, Hagen R, Müller J, Lenarz T, Reiss S, Schlögel M, Mlynski R, Mojallal H, Colletti V, Opie J. The vibrant soundbridge for conductive and mixed hearing losses: European multicenter study results. *Adv Otorhinolaryngol*. 2010;69:38-50. Epub 2010 Jul 5.



Persisterande positionell nystagmus hos patienter med perifer yrsel sjukdomar. Kliniska symptom och patofysiologi

Otokonier som lossnat från makula utikuli och som blivit antingen fritt rörliga eller fastsittande på cupula är en accepterad orsak till benign paroxysmal positionell vertigo (BPPV) i den laterala båggången. Canalolithiasis (fritt rörliga) består av en övergående yrsel och horisontell nystagmus (geotrop nystagmus). Cupulolithiasis kännetecknas (fastsittande på cupula) av en kontinuerlig nystagmus med motsatt riktning (apogeotrop nystagmus) jämfört med den föregående. Otokonier som har fastnat på cupulan medför att cupulan p.g.a. sin ökade specifika vikt påverkas av tyngdkraften. Ett tillstånd med en kontinuerlig riktningväxlande nystagmus av geotrop karaktär har dokumenteras bland patienterna med perifer yrsel (Bergenius and Tomanovic, 2006) och kallas för "lätt" cupula.

Det finns ingen skillnad i nystagmus intensiteten vid tung och "lätt" cupula och fastställandet av den drabbade sidan är svårt. Vid bedömningen av drabbade sida är de kunskaper om vinkeln mellan cupula och båggångens plan är avgörande samt nystagmus riktning i det sagittala planet.

Lägesbetingad nystagmus finns även beskrivet hos personer som konsumerat alkohol s.k. positionell alkoholnystagmus(PAN). Det tycks att alkohol påverkad person med en fungerande innerörat skulle bli modell för det nya tillståndet som kan kallas "lätt" och "tung" cupula. På det sättet kan på experimentell väg studeras nystagmus i olika huvudpositioner och fynden jämföras med de som uppträder hos kliniska patienter.

I en aktuell uppföljningsstudie analyserar vi olika kliniska parametrar hos en utökad grupp av patienter med lätt respektive tung cupula. Målet med studien är att lokalisera den vestibulära störningen och utvärdera betydelse av kliniska fynd i relation med vestibulära tester

Publikationer / manus

1. Bergenius J, Tomanovic T. Persistent geotropic nystagmus--a different kind of cupular pathology and its localizing signs. Acta Otolaryngol. 2006. Jul;126(7):698-704.
2. Tomanovic T, Bergenius J. Different types of dizziness in patients with peripheral vestibular diseases--their prevalence and relation to migraine. Acta Otolaryngol. 2010 Sep;130(9):1024-30.
3. Tomanovic, T. and J. Bergenius. Can the nystagmus pattern in patients with a 'light cupula' be reproduced in hemi-labyrinthectomized subjects during positional alcohol nystagmus 1? Acta Otolaryngol, 2011. 131(9): p. 929-36.
4. Tomanovic, T. and J. Bergenius. Is the nystagmus pattern in hemi-labyrinthectomized subjects during positional alcohol nystagmus 2 similar to that found in patients with cupulolithiasis in the lateral semi-circular canal? Submitted.
5. Tomanovic,T. and J.Bergenius. Vestibular findings in patients with persistent direction changing positional nystagmus of apogeotropic and geotropic type. Manus.



Erik Berninger
Civ ing, Med Dr
Tel. 073-699 41 01
erik.berninger@karolinska.se

Spädbarns hörsel - tidig diagnostik och intervention

Hörselscreening på nyfödda barn leder till tidig diagnostik och intervention. Anpassning av hörapparater på spädbarn, redan vid någon månads ålder, liksom tidig anpassning av cochleära implantat ger en tydlig förbättring av barnens kommunikativa förmåga senare i livet. Tidig anpassning av hörapparater är emellertid en komplicerad process. Kunskap om hörselns naturlöpp under det första levnadshalvåret saknas, nuvarande objektiva mätmetoder är alltför ospecifika och tidskrävande. I kliniska och experientella studier söker vi utveckla snabba, reliabla och valida akustiska och neurofysiologiska metoder för detaljerad topisk diagnostik och beskrivning av hörseldynamiskt omfång. Identifiering av biomarkörer för tidigt debuterande hörselnedsättning samt utvärdering av förfinade algoritmer i cochleära implantat är exempel på frågeställningar med klinisk relevans. Tvillingstudier används för att studera den stora och kliniskt besvärande inter-individuella variabiliteten i innerörats mikromekaniska egenskaper vid födseln.

En långsiktig målsättning är att finna orsakerna och mekanismerna bakom den vanligaste typen av medfödd hörselskada - den icke-syndromala cochleära hörselskadan - samt att identifiera eller utveckla framtida behandlingsmöjligheter. Specifikt kommer infektiösa exponeringar, genetiskt bidrag, cochleär morfologi och cochleär funktion att studeras i relation till taluppfattning i konkurrerande tal med och utan hörapparater parallellt med frågeformulär som beskriver upplevd problemförekomst i olika typer av vardagliga lyssningssituationer. Graden av progress samt nyttan av intervention under spädbarnsperioden kommer särskilt att studeras (hypotesen är att tidig intervention under spädbarnsperioden befrämjar de hörselskadade barnens kommunikativa utveckling)

Handledare följande doktorander:

Filip Asp Huvudhandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Asp, F., G. Eskilsson, and E. Berninger, Horizontal sound localization in children with bilateral cochlear implants: effects of auditory experience and age at implantation. *Otol Neurotol*, 2011. 32(4): p. 558-64.
2. Berninger, E. and B. Westling, Outcome of a universal newborn hearing-screening programme based on multiple transient-evoked otoacoustic emissions and clinical brainstem response audiometry. *Acta Otolaryngol*, 2011. 131(7): p. 728-39.
3. Israelsson, K.-E., R. Bogo, and E. Berninger, Reliability in hearing threshold prediction in normal hearing and hearing impaired subjects using mixed multiple ASSR, 2012 submitted.
4. Berninger, E., Å. Olofsson, A. Leijon. Analysis of click-evoked auditory brain stem responses using time domain cross-correlations between interleaved responses, in submission.
5. Berninger E. Report from 2012 MidWinter Research Meeting, Association for Research in Otolaryngology, San Diego, California, USA. *Audio Nytt* 2012;39(3):28-31.
6. Erik Berninger and Birgitta Westling. Ten-year follow-up of a universal newborn hearing screening programme based on multiple transient-evoked otoacoustic emissions and clinical brainstem response audiometry, 2010 MidWinter Research Meeting, Association for Research in Otolaryngology, Anaheim, California, USA, February 6-10, 2010.
7. Filip Asp, Gunnar Eskilsson, Erik Berninger. Early cochlear implantation promotes faster sound localization development, 2011 MidWinter Research Meeting, Association for Research in Otolaryngology, Baltimore, Maryland, USA, February 19-23, 2011.
8. Erik Berninger, Åke Olofsson, Arne Leijon. Analysis of click-evoked auditory brainstem responses using time domain cross-correlations between interleaved responses, 2012 MidWinter Research Meeting, Association for Research in Otolaryngology, San Diego, California, USA, February 25-29, 2012.



Vibration mot skallen som test av balansorganets funktion

Vetenskaplig frågeställning

- Kan mätning av "ocular VEMP" (vestibular evoked myogenic potentials från musculus obliquus inferior) detektera och kvantifiera utriculus-skador?
- Vilka stimulerings- och registrerings-parameter är optimala för denna mätning

Områdesöversikt

Örats balansorgan har fem delar, tre båggångar och två hinnsäckar (sacculus och utriculus). Båggångarna känner av huvudets vridrörelser. Hinnsäckarna känner av huvudets linjära rörelser och tyngdkraften. För båggångarna finns det såväl bra undersökningsmetoder som bra kunskap om effekten av skador (rotatorisk yrsel). Skador på hinnsäckar ger balansstörning av annan, och mindre känd, karaktär. Under de senaste 10 åren har en välfungerande klinisk test för sacculus framtogs. Vid denna test, "cervical VEMP", stimuleras sacculus med ljud vilket utlöser en halsmuskelreflex som registreras med EMG.

För utriculus saknas kliniskt användbar icke-perceptuell test. Baserat på såväl djurstudier som test på människor tycks det som utriculus funktion kan kvantifieras genom stimulering med vibration mot skallen och registrering av ögonmuskelsvar med hudelektroder placerade under ögonen ("ocular VEMP").

Projektbeskrivning

oVEMP undersöks på friska personer och på patienter med väl dokumenterade balansorgan/balansnerv sjukdomar. Stimulering med vibration med olika frekvens/duration och med olika placering på skallen provas.

Betydelse

En fungerande klinisk test för utriculus är av stor betydelse för att korrekt kunna skilja orsaken till, och därmed kunna förstå, en patients yrsel- och balansbesvär.

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Verrecchia L, Gennser M, Tribukait A, Brantberg K. Superior vestibular dysfunction in severe decompression sickness suggests an embolic mechanism. *Aviat Space Environ Med.* 2012 Nov;83(11):1097-100.
2. Brantberg K, Verrecchia L. Effectiveness of different click stimuli in diagnosing superior canal dehiscence using cervical vestibular evoked myogenic potentials. *Acta Otolaryngol.* 2012 Oct;132(10):1077-83
3. Brantberg K, Duan M, Falahat B. Ménière's disease in children aged 4-7 years. *Acta Otolaryngol.* 2012 May;132(5):505-9.
4. Brantberg K, Baloh RW. Similarity of vertigo attacks due to Meniere's disease and benign recurrent vertigo, both with and without migraine. *Acta Otolaryngol.* 2011 Jul;131(7):722-7.
5. Holmeslet B, Westin M, Brantberg K. Ocular vestibular evoked myogenic potentials: skull taps can cause a stimulus direction dependent double-peak. *Clin Neurophysiol.* 2011 Feb;122(2):391-7.
6. Brantberg K. Paroxysmal staccato tinnitus: a carbamazepine responsive hyperactivity dysfunction symptom of the eighth cranial nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Apr;81(4):451-5.

Lars Olaf Cardell
Professor, enhetschef
Tel. 070 - 770 99 26
lars-olaf.cardell@ki.se



Various perspectives on airway inflammation in; 1) Allergy, rhinitis and asthma and 2) Head and neck cancer

Allergy, rhinitis and asthma:

Our interest is presently focused on toll and nod-like receptors (TLR/NLRs) and their role in allergy and rhinitis. 16 integrated projects are ongoing. The two first focus on the screening of more than 44 000 genes. TLR/NLRs and their associated mediators with a potential role in allergy and airway inflammation are mapped. mRNA and its corresponding protein expression will be compared. The next two deal with TLR/NLR expression in the upper airways, separating TLR/NLR related events associated with seasonal allergy from unspecific hyperreactivity. The following two projects are centered on compartments other than the airways (blood, lymphoid tissue and bone marrow) of importance for the development of airway inflammation. In two projects the effect of different types of anti-inflammatory treatment (steroids and specific immunotherapy) on the expression of TLR/NLRs and its associated mediators, are investigated. The effects of specific TLR ligand stimulation (LPS, poly I:C and CpG) in the human upper airways are explored in a separate project. Three projects explore the mechanistic role of TLR/NLRs in the lower airways. Finally, there are three projects working with in vivo and vitro based technology dealing with isolated inflammatory cells

Head and neck cancer:

Chronic inflammation constitutes a risk factor for epithelial cancers. Pathogen-recognition receptors (PRRs), comprising the Toll-, Nod- and Rig-like receptors (TLR, NLR and RLR), recognize microbial structures and initiate an immune response. Despite their protective role against infections, they are increasingly implicated in the pathogenesis of e.g. chronic inflammation and cancer. The overall aim is to investigate the role of innate immunity and chronic inflammation in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) by focusing on how PRR stimulation affects normal and tumorigenic epithelial cells. Cultured tumorigenic and normal epithelial cells are used as a model of HNSCC

Handledare följande doktorander:

Camilla Millrud Rydberg	Huvudhandledare
Magnus Starkhammar	Huvudhandledare
Terese Hylander	Huvudhandledare
Yuan Xu	Huvudhandledare
Daniel Nilsson	Huvudhandledare
Åsa Kågedal	Huvudhandledare
Lotta Tengroth	Huvudhandledare
Julia Arebro	Huvudhandledare
Henrik Waldemström	Huvudhandledare
Farnaz Dezfoulian	Huvudhandledare
Victor Henmyr	Huvudhandledare
Laila Hellkvist	Huvudhandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Adner M, Zhang Y, Cardell LO. Timing is crucial for Steroid Treatment of Hyperresponsiveness in a Murine Model of Asthma. *Eur J Pharmacol.* (IF: 2.8) 2012: accepted
2. Bogefors J, Kvarnhammar AM, Höckerfelt U, Cardell LO. Reduced tonsillar expression of human β -defensin 1, 2 and 3 in allergic rhinitis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012 Mar 22. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00959.x. [Epub ahead of print]
3. Bogefors J, Kvarnhammar A, Cardell LO. Up-regulated levels of human β -defensins in patients with seasonal allergic rhinitis after allergen-specific immunotherapy treatment. *International Forum of Allergy and Rhinology*, Accepted 1201010
4. Cardell LO, Wickman M, Hellgren J, Cervin A, Stjärne P, Holmström M, Dahlén B, Bjerner L, Dahlén SE. *Lakartidningen.* 2012;109:622-4.
5. Ekman AK, Cardell LO. The expression and function of Nod-like receptors (NLRs) in neutrophils. *Immunology* (IF: 3.4) 2011: accept
6. Ekman AK, Virtala R, Fransson M, Adner M, Benson M, Jansson L, Cardell LO. Systemic Up-Regulation of TLR4 Causes Lipopolysaccharide-Induced Augmentation of Nasal Cytokine Release in Allergic Rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* (IF: 3.4) 2012;159:6-14.
7. Hylander T, Latif L, Peterson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *JACI*, accepted 101031
8. Kvarnhammar AM, Cardell LO. Pattern-recognition receptors in human eosinophils. *Immunology.* 2012;136:11-20.
9. Kvarnhammar AM, Rydberg C, Benson M, Uddman R, Cardell LO. Diminished levels of nasal S100A7 (psoriasin) in allergic rhinitis: an effect mediated by Th2 cytokines. *Respir Res.* (IF 3.7) 2012;13:2.
10. Nilsson D, Kumar Andiappan A, Halldén C, De Yun W, Säll T, Tim C-W, Cardell LO. The Toll-like receptor gene family and allergic rhinitis. *BMC, Med Genet* (IF: 2.5) 2012;13:66.
11. Nilsson D, Kumar Andiappan A, Halldén C, Tim C-W, Säll T, De Yun W, Cardell LO. Poor reproducibility of allergic rhinitis candidate associations,. *PLOS one*, cond accept 121108
12. Nopp A, Cardell LO, Johansson SGO. CD-sens can be a reliable and easy to use complement in the diagnosis of allergic rhinitis. *International Archives of Allergy and Immunology*, accepted 121010
13. Rydberg C, Månsson A, Uddman R, Björnsson S, Riesbeck K, Cardell LO. The activation pattern of blood leukocytes appears to be tightly correlated with survival in head and neck squamous cell PLoS ONE, accept 120929
14. Papadopoulos NG, Agache I, ... Cardell LO, ... et al., Research Needs in Allergy: An EAACI Position Paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy.* 2012;2:21.
15. Starkhammar M, Kumlien Georén S, Swedin L, Dahlén SE, Adner M, Cardell LO. Intranasal Administration of poly(I:C) and LPS in BALB/c Mice Induces Airway Hyperresponsiveness and Inflammation via Different Pathways. *PLoS One.* (IF:4.4) 2012;7:e32110.
16. Säfholm J, Dahlen S-E, Delin I, Maxey K, Stark K, Cardell LO, Adner M. Prostaglandin E2 maintains the tone of the guinea pig trachea through a balance between activation of contractile EP1 receptors and relaxant EP2 receptors. *Br J Pharmacol.* 2012: 10.1111/j.1476-5381.2012.02189.x. [Epub ahead of print]
17. Zhang Y, Cardell LO, Xu CB, Edvinsson L. MAPK/NF- κ B-dependent upregulation of kinin receptors mediates airway hyper-reactivity - A new perspective for the treatment. *Pharm Res* IF 4.4) , Cond accept 121118
18. Virtala R, Ekman AK, Jansson L, Westin U, Cardell LO. Airway inflammation evaluated in a human nasal lipopolysaccharide challenge model by investigating the effect of a CXCR2 inhibitor. *Clin Exp Allergy.* (IF 5.0) 2012;42:590-6.
19. Bogefors J, Kvarnhammar AM, Latif L, Petterson T, Uddman R, Cardell LO. Retinoic acid-inducible gene 1-like receptors in the upper respiratory tract. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25:e262-7.
20. Cai, Y, Cao YX, Lu SM, Lei Y, Xu CB, Cardell LO. Infliximab alleviates airway inflammation and hyperreactivity in asthmatic E3 rats. *Int Immunol.* (3.4); 2011;23:443-51.
21. Ekman A-K, Adner M, Cardell LO. TLR7 stimulation reduces smooth muscle contraction in a model of asthmatic hyper-responsiveness. *Eur J Pharmacol*, (IF: 2.8) 2011;652:145-51.
22. Ekman A-K, Erjefält J.S, Jansson L, Cardell LO. Allergen-induced accumulation of CD68-, CD123+ dendritic cells in the nasal mucos. *Int Arch Allergy Immunol.* (IF: 2.1). 2011;155:234-242.
23. Granath A, Cardell LO, Uddman R, Harder H. Altered Toll- and Nod-like receptor expression in human middle ear mucosa from patients with chronic middle ear disease. *J Infect* (3.1) 2011;63:174-6.
24. Månsson A, Bogefors J, Cervin A, Uddman U, Cardell LO. NOD-like receptors in the upper human airways: a potential role in nasal polyposis. *Allergy*, (IF: 6.2) 2011;66:621-8.
25. Kvarnhammar AM, Petterson T, Cardell LO. NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in human eosinophils: activation by NOD1 and NOD2 agonists. *Immunology.* 2011;134:314-25.
26. Petterson T, Månsson A, Riesbeck K, Cardell LO. Nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptors and retinoic acid inducible gene-like receptors in human tonsillar T lymphocytes. *Immunology* (IF:3.3) 2011;133:84-93.
27. Petterson T, Jendholm J, Månsson A, Bjartell A, Riesbeck K, Cardell LO. Effects of Nod-like receptors in human B lymphocytes and crosstalk between Nod1/Nod2 and Toll-like receptors. *Leukocyte biol.* (IF: 4.4) 2011;89:177-87.
28. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, Lotvall J, Cardell L, Gunnbjörnsdóttir M, Thilising T, Matricardi P, Kramer U, Makowska JS, Brozek G, Gjomarkaj M, Howarth P, Loureiro C, Toskala E, Fokkens W, Bachert C, Burney P, Jarvis D. Reliability of EP30S symptom criteria and nasal endoscopy in the 1 assessment of chronic rhinosinusitis - a GA²LEN study. *Allergy* (IF: 6.2) 2011;66:556-61.

29. Bogefors J, Rydberg C, Uddman R, Fransson F, Månsson A, Benson A, Adner M, Cardell LO. Nod1, Nod2 and Nalp3 receptors, new potential targets in treatment of Allergic Rhinitis? *Allergy* (IF: 6.2) 2010;65:1222-6.
30. Bryborn M, Halldén C, Säll T, Cardell LO. CLC- a novel susceptibility gene for allergic rhinitis. *Allergy* (IF: 6.2) 2010;65: 220-8.
31. Granath A, Norrby-Teglund A, Uddman R, Cardell LO. Reduced iNOS expression in adenoids from children with otitis media with effusion. *Pediatr Allergy Immunol* (IF: 2.7) 2010;21:1151-6.
32. Hellgren J, Cervin A, Nordling S, Bergman A, Cardell LO. Allergic rhinitis and the common cold – high cost to society. *Allergy* (IF: 6.2) 2010: 65:776-83.
33. Månsson A, Bachar O, Adner M, Björnsson S, Cardell LO. Leukocyte phenotype changes induced by specific immunotherapy in patients with birch allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. (IF:1.2) 2010;20:476-83J
34. Perez Vidakovics, Jendholm J, Mörgelin M, Månsson M, Larsson C, Cardell LO, Riesbeck K. B Cell Activation by Outer Membrane Vesicles – A Novel Virulence Mechanism *PLoS Pathogens* (IF: 9.1) 2010;15;6:e1000724.
35. Xy Y, Zhang Y, Cardell LO. Nicotine enhances bradykinin receptor-mediated airway contractions in murine airways. *Resp Res* (IF: 3.1) 2010;11:13.



Maoli Duan
Docent, specialistläkare
Tel. 08-5177 3876
maoli.duan@ki.se

Restoring Hearing With Gene/Stem Cell Therapy

Varje år föds ca 2/1000 barn med allvarlig hörselnedsättning och i Sverige förekommer hörselnedsättning av någon grad hos 10 % av befolkningen. Hörselnedsättningen orsakar negativa konsekvenser i socialt umgänge i men innebär framför allt en begränsning i arbetslivet för den drabbade. Samhällsekonomiska kostnader relaterade till hörselnedsättning i form av minskat skatteunderlag, sjukskrivning och rehabilitering samt hörapparater och eventuellt cochlea implantat är höga.

Målsättningen är utveckla modeller som passar för att undersöka om genterapi, stamceller eller tissue engineering är användbara metoder för att bota hörselnedsättning.

Vi har visat att flera virusliknande strukturer som skulle kunna användas för att introducera den önskade genen till innerörats celler når målorganet och att nervstimulerande ämnen kan skydda örat mot skadliga effekter av läkemedel.

I djurmodeller kommer gener som kodar för proteiner som saknas eller är felaktiga att tillföras innerörats genupsättning genom att cellerna infekteras med hjälp av virala och icke virala bärarmolekyler. Dessutom skall från vi återföra genetiskt modifierade stamceller till sjuka inneröron för att återställa innerörats funktion

Handledare följande doktorander:

Anna-Karin Strömberg	Huvudhandledare
Qiang Wang (Kina)	Huvudhandledare
Wei Ku (Kina)	Huvudhandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Duan M, Mi Q. 2010. Local delivery of reporter gene to the cochlea does not spread to brain tissue in animal model. *Acta Otolaryngologica*. 130 (1): 25-30.
2. Zhang X, Jin Z, Zhang Q, Li R, Xu M, Anniko M, Duan M. 2010. Congenital unilateral pulmonary malformation misdiagnosed as bronchial foreign body: a review of fourteen cases. *Acta Otolaryngologica*. 130 (8): 971-6.
3. Zhang Q., Zhang X., Xu M., Duan M. 2010. A Case of Meniere's disease in Left Ear and Lermoyez Syndrome in Right Ear. *Acta Otolaryngologica*. 130 (9): 1084-8.
4. Stromberg AK, Xinghong Yin, Åke Olofsson, Duan M. 2010. Evaluation of the usefulness of a silicone tube connected to a microphone in monitoring noise levels induced by drilling during mastoidectomy and cochleostomy. *Acta Otolaryngologica*. 130 (10):1163-8.
5. Zheng G, Zhu K, Wei J, Jin Z, Duan M. Adeno-associated viral vector-mediated expression of NT4-ADNF-9 fusion gene protects against aminoglycoside-induced auditory hair cell loss in vitro. *Acta Otolaryngol*. 2011 Feb;131(2):136-41.
6. Nie X, Liu H, Huang X, Tan J, Xie X, Yao W, Rao Z, Duan M. Finite element model of human ear reconstruction through micro-computer tomography. *Acta Otolaryngol*. 2011 Mar;131(3):269-76.
7. Li J, Huang X, Xie X, Wang J, Duan M. Human telomerase reverse transcriptase regulates cyclin D1 and G1/S phase transition in laryngeal squamous carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2011 May;131(5):546-51.

8. Liu Y, Li Y, Liu Z, Zhang L, Anniko M, Duan M. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-20 overexpression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2011 Jul;131(7):769-73.
9. Zhang Q, Wei J, Xu M, Zhang Q, Zhang X, Zhang Z, Dang S, Huang X, Anniko M, Hellström S, Duan M. Prevalence of otitis media with effusion among children in Xi'an, China: a randomized survey in China's mainland. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011 Sep;120(9):617-21.
10. Yin X, Strömberg AK, Duan M. Evaluation of the noise generated by otological electrical drills and suction during cadaver surgery. *Acta Otolaryngol.* 2011 Nov;131(11):1132-5.
11. Yao W, Li B, Huang X, Guo C, Luo X, Zhou W, Duan M. Restoring hearing using total ossicular replacement prostheses--analysis of 3D finite element model. *Acta Otolaryngol.* 2012 Feb;132(2):152-9.
12. Tang XF, Tang HY, Sun LD, Xiao FL, Zhang Z, Li Y, Zuo XB, Zhou FS, Yang KL, Fang P, Liu YH, Du WD, Yang S, Duan ML, Zhang XJ. Genetic variant rs4982958 at 14q11.2 is associated with allergic rhinitis in a Chinese Han population running title: 14q11.2 is a susceptibility locus for allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(1):55-62.
13. Wu JF, Jin Z, Yang JM, Liu YH, Duan ML. Extracranial and intracranial complications of otitis media: 22-year clinical experience and analysis. *Acta Otolaryngol.* 2012 Mar;132(3):261-5.
14. Brantberg K, Duan M, Falahat B. Ménière's disease in children aged 4-7 years. *Acta Otolaryngol.* 2012 May;132(5):505-9.



Anders Ehnhage
Specialistläkare
Tel. 0706-570223
anders.ehnhage@ki.se

Publikation 1 är en experimentell studie av Lysin-ASA känsligheten hos astmatiker med näspolypos med eller utan känd NSAID-intolerans i näsa och bronker vid nasal och bronkiell provokation.

Publikation 2-4 är 3 av 4 publikationer från en studie som undersökte effekter på lungfunktion, luktsinne, luftflöde, symtom och livskvalitet efter behandling med ESS och nasal steroider av astmatiker med näspolypos.

En postoperativ 10-årsuppföljning planeras att genomföras under 2013.

Pågående projekt: En nationell populationsstudie av sömnrelaterade andningsstörningar hos barn. Ett projekt som arrangerats av Svensk Rhinologisk Forskningsallians, SRFA, och som syftar till att undersöka prevalens, riskfaktorer, sjukvårdskontakter, livskvalitet och samhällskostnader för sleep disorder breathing, SDB, hos barn 0-11 år. Ett första manuskript har just färdigställts och ytterligare ett arbete planeras att sammanställas och publiceras under 2013.

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Ehnhage A, Kölbeck KG, Juto JE, Dahlén B, Stjärne P. Evaluation of nasal mucosal swelling and microcirculation throughout nasal and bronchial provocation tests with lysine-aspirin in asthmatics with nasal polyposis. *n of nasal mucosal swelling and microcirculation throughout nasal and bronchial provocation tests with lysine-aspirin in asthmatics with nasal polyposis. Rhinology.* 2010 Jun;48(2):216-23.
2. Olsson P, Ehnhage A, Nordin S, Stjärne P: Quality of life is improved by endoscopic surgery and fluticasone in nasal polyposis with asthma. *Rhinology.* 2010 Sep;48(3):325-30.
3. Nordin S, Blomqvist EH, Olsson P, Stjärne P, Ehnhage A. Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol.* 2011 Aug;131(8):826-32. Epub 2011 May 19.
4. Ehnhage A, Olsson P, Kölbeck KG, Skedinger M, Stjärne P. One year after endoscopic sinus surgery in polyposis: asthma, olfaction, and quality-of-life outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 May;146(5):834-41.

Andreas Ekborn
Överläkare
Tel. 070-6979369
andreas.ekborn@karolinska.se



Hörselbenens status vid kirurgi för retraktionssjukdom och resultat vid atticoantrotomi Karolinska Sjukhuset.

Genom det ototkirurgiska registret spårar vi patienter som genomgått kirurgi för kronisk otit vid ÖNH kliniken. Projektet har hittills drivits som två st projektarbeten för Studenter termin 9 vid Karolinska institutet. Planeringen är att utvidga projektet med hörselresultat och att specialstudera orsaker till delay i handläggningen av patienter på kliniken, skall vi operera tidigare? Skall vi operera profylaktiskt? Det senare skulle läggas upp som ett prospektivt projekt.

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. 2 studentarbeten



Cecilia Engmér Berglin
Specialistläkare, PhD
Tel. 08-51770000
cecilia.engmer-berglin@gmail.com

Farmakologisk behandling och prevention av exogen innerörnskada

Projektet är en vidareutveckling av mitt avhandlingsarbete i vilket jag experimentellt utvecklade lokalbehandling av cisplatinskador i innerörat via tiosulfatladdad hyaluronan-gel. I detta forskningsprojekt som sträcker sig över flera år vill vi i forskargruppen också undersöka effekten av lokal behandling av innerörat vid skada orsakad av impulsbuller (IB) och aminoglykosider (AG). Molekylära effekter i innerörönvävnad vid exogen skada och vid protektion mot denna kommer även att studeras liksom alternativa otoprotektiva metoder för de fall då mellanöronadministrering kan behöva kompletteras.

Hypotes 1. Att IB, cisplatin och AG har liknande ROS-medierade effekter på hårcellernas mitokondrier och därmed på deras ATP-produktion och cellulära funktion, och att dessa effekter hämmas av antioxidanter (i projektet främst vätgas, tiosulfat och resveratrol).

Hypotes 2. Att inhalerad vätgas respektive lokal administrering i mellanörat av tiosulfat/resveratrol i en hyaluronangel skyddar mot exogen innerörnskada hos människa.

Projektets delmål är att undersöka:

- oxidativ skada och metabola effekter efter in vitro och in vivo behandling med IB, cisplatin och AG;
- skadehämmande effekter av vätgas, tiosulfat och resveratrol såväl in vitro som efter inducerad innerörnskada in vivo;
- tiosulfats skyddande effekt vid mellanöreadministration mot cisplatinorsakad hörselnedsättning hos patienter som erhåller högdosbehandling;
- transportproteiners betydelse för distribution av cisplatin i innerörat (djurstudier);
- distribution och transport av gadolinium i innerörat före och efter behandling med IB, cisplatin och AG (studier på djur)

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Berglin CE, Pierre PV, Bramer T, et al. Prevention of cisplatin-induced hearing loss by administration of a thiosulfate-containing gel to the middle ear in a guinea pig model. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1547-56.

Danielle Friberg
Överläkare, docent
Tel. 08-585 81408
danielle.friberg@karolinska.se



Excellenscentrum av sömnrelaterad andningsstörning hos vuxna och barn; RCT av kirurgi, epidemiologi och gravidas komplikationer

Sömnrelaterade andningsstörningar (SAS) med ökat inandningsmotstånd och orolig sömn, tillhör våra stora folksjukdomar. SAS försämrar livskvalitet och kan leda till allvarliga komplikationer från bland annat hjärta och kärl, samt vid dess allvarliga form obstruktivt sömnapné syndrom (OSAS) leda till för tidig död. Förbättrad behandling kan innebära stora sjukvårdsbesparingar för samhället då SAS/OSAS-prevalensen är hög. För att utvärdera kirurgiska behandlingar med RCT, kartlägga epidemiologin och kopplingen komplikationer hos gravida och dess foster, har vi skapat ett "Excellens-centrum" kring SAS. RCT avseende kirurgiska studier är mycket ovanligt, och våra studier är efterfrågade internationellt. Vi har byggt upp Skandinavians största sömn- och andnings-laboratorium för både vuxna och små barn, vilka undersöks med polysomnografi (PSG) enligt Golden standard. Vi har resultat från 65 vuxna som genomgått RCT av uvulopalatofaryngoplastik. Den visar att kirurgi har 60% effekt på andningsstörningar till skillnad från de som är obehandlade med 11%. Vi har data på livskvalitet, vigilans etc. RCT på barn är påbörjad, där hälften genomgår adenotonsillektomi och hälften adenotonsillotomi med coblation. Tjugotal barn har inkluderats av 70 st mellan 2 till 6 år. Vi planerar att undersöka gravida med risk att utveckla toxikos med PSG och sen utvärdera hur barnen samt mödrarna mår.

Vi samarbetar med epidemiologer från Lunds Universitet som har byggt upp databas MigMed 2, vilken innehåller information om sjukhusdiagnoser, befolkningsregister etc. Vi har hittills fyra arbeten om samband vuxna och barn med OSAS samt socio-ekonomiska riskfaktorer.

Vi fick 2011 ett ett-årigt ALF-anslag för vår ansökan Centre of excellence för SAS. Ny ansökan för 2012 är inlämnad.

Handledare följande doktorander:

Nanna Browldh	Huvudhandledare
Anna Borgström	Huvudhandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Lundkvist K, Sundquist K, Li X, Friberg D. Familial risk of sleep-disordered breathing. Sleep Med. 2012 Jun;13(6):668-73.
2. Browldh N, Friberg D, Svanborg E, Nerfeldt P. 15-year efficacy of uvulopalatopharyngoplasty based on objective and subjective data. Acta Otolaryngol. 2011 Dec;131(12):1303-10.
3. Nerfeldt P, Nilsson BY, Mayor L, Uddén J, Friberg D. A two-year weight reduction program in obese sleep apnea patients. J Clin Sleep Med. 2010 Oct 15;6(5):479-86.
4. Lundkvist K, Friberg D. Pharyngeal disturbances in OSAS patients before and 1 year after UPPP. Acta Otolaryngol. 2010 Dec;130(12):1399-405.



Anna Granath
Bitr. överläkare
Tel. 08-58587303
anna.granath@karolinska.se

Immunologiska och kliniska aspekter på kronisk och akut otit

Kartläggning av medfött immunsvär i mellanörats slemhinna: receptorer (TLRs m fl), syntaser (NO) . Pilotförsök för mätning av NO i mellanöra i gasform och metaboliter. Långtidsuppföljning av barn som ingick i studie av recidiverande otiter i början av 1980-talet avseende sjukdomsutveckling i örat och hörselresultat.

Handledare följande doktorander:

Johanna Westerberg Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Granath, A; Cardell, LO; Uddman, R; Harder, H. Altered Toll- and Nod-like receptor expression in human middle ear mucosa from patients with chronic middle ear disease. JOURNAL OF INFECTION 2011, Pages 174-176 Volume 63 Issue 2
2. Granath, A; Uddman, R; Cardell, LO. Increased TLR7 expression in the adenoids among children with otitis media with effusion. ACTA OTO-LARYNGOLOGICA 2010. Pages 57-61 Volume 130 Issue 1.
3. Jonsson, AM; Papadogiannakis, N; Granath, A; Haggstrom, J; Schaffer, M; Uzunel, M; Westgren, M. Maternal Microchimerism in Juvenile Tonsils and Adenoids. PEDIATRIC RESEARCH 2010. Pages 199-204 Volume 68 Issue 3.
4. Granath, A; Norrby-Teglund, A; Uddman, R; Cardell, LO. Reduced iNOS expression in adenoids from children with otitis media with effusion. PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY 2010. Pages 1151-1156 Volume 21 Issue 8

Lalle Hammarstedt-Nordenvall
Specialistläkare
Tel. 08-51771554
lalle.hammarstedt-nordenvall@karolinska.se



Utöver ovanstående doktoranders projekt så analyseras T1-T2 tungcancer med avseende på risk för regional spridning genom skapande av riskmodell baserat på Brandweinkriterier och tumörtjocklek.
Jämförande studie av risken för lambåhaveri på pre resp postop strålbehandlade patienter.
Riskprofilering av risk för cervikal metastasering hos pat med gingivalcancer

Handledare följande doktorander:

Elin Marks Bihandledare
Alexandra Elliot Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Marklund L, Näsman A, Ramqvist T, Dalianis T, Munck-Wikland E, Hammarstedt L. Prevalence of human papillomavirus and survival in oropharyngeal cancer other than tonsil or base of tongue cancer. Accepted Cancer Medicine 120328
2. Näsman A, Romanitan M, Nordfors C, Grün N, Johansson H, Hammarstedt L, Marklund L, Munck-Wikland E, Dalianis T, Ramqvist T. Tumor infiltrating CD8+ and Foxp3+ lymphocytes correlate to clinical outcome and human papillomavirus (HPV) status in tonsillar cancer. PLoS One. 2012;7(6):e38711. Epub 2012 Jun 12.
3. Marsk E, Bylund N, Jonsson L, Hammarstedt L, Engström M, Hadziosmanovic N, Berg T, Hultcrantz M. Prediction of nonrecovery in Bell's palsy using sunnybrook grading. Laryngoscope. 2012 Feb 28. doi: 10.1002/lary.23210.
4. Attner P, Näsman A, Du J, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, Munck-Wikland E, Dalianis T, Marklund L. Survival in patients with human papillomavirus positive tonsillar cancer in relation to treatment. Int J Cancer. 2011 Oct 31. doi: 10.1002/ijc.26490.
5. Hammarstedt L, Lu Y, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E, Ye W. Differential survival trends for patients with tonsillar, base of tongue and tongue cancer in Sweden. Oral Oncol. 2011 Jul;47(7):636-41.
6. Marsk E, Hammarstedt L, Berg T, Engström M, Jonsson L, Hultcrantz M. Early deterioration in Bell's palsy: prognosis and effect of prednisolone. Otol Neurotol. 2010 Dec;31(9):1503-7.
7. Attner P, Du J, Näsman A, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus and survival in patients with base of tongue cancer. Int J Cancer. 2010 Aug 19
8. Attner P, Du J, Näsman A, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E. The role of human papilloma virus in the increased incidence of base of tongue cancer. Int J Cancer. 2010 Jun 15;126(12):2879-84
9. Marklund L, Hammarstedt L. Impact of HPV in Oropharyngeal Cancer. J Oncol. 2011;2011:509036. Epub 2010 Dec 29.



Sten Hellström
Professor, verksamhetschef
Tel. 073-625 1861
sten.hellstrom@karolinska.se

Plasminogen och sårläkning med särskild inriktning på läkning av kroniska trumhinneperforationer

My research has a dual action. Primarily, as head of Dept of Audiology and Neurotology I have tried to strengthen the research of the department through pushing the collaborators to focus on a limited number of projects. Moreover I have been the PI and coach for the project on early diagnosis and early intervention in young infants with hearing loss. The establishment of a multidisciplinary platform for hearing research in children is a major goal of the project.

Secondly, my research has focussed on plasminogen and healing of wounds. In collaboration with professor Tor Ny, Dept of Medical Chemistry, Umeå University, I have been able to show that chronic tympanic membrane perforations will heal by local administration of plasminogen. This has opened a completely new field of research - plasminogen in wound healing. The wound healing process by use of plasminogen has been patented in more than 20 countries and the project is mainly performed inside a company named Omniohealer AB.

We are in the planning phase of clinical trials and the first application will be the use of plasminogen in healing of diabetic wounds.

Handledare följande doktorander:

Eva Karltorp	Huvudhandledare
Torbjörn Lundberg (Umeå)	Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Zhang Q, Wei J, Xu M, Zhang Q, Zhang X, Zhang Z, Dang S, Huang X, Anniko M, Hellström S, Duan M. Prevalence of otitis media with effusion among children in Xi'an, China: a randomized survey in China's mainland. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:617-21.
2. Hellström S, Groth A, Jörgensen F, Pettersson A, Ryding M, Uhlén I, Boström KB. Ventilation tube treatment: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:383-95
3. Hellström S. Medical assessment of ventilation tube treatment. In: *Atlas of otologic surgery and magic surgery*. Ed: Goycoolea M. Pp 491-8. 2012. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; London.
4. Hellström S. Healing of tympanic membrane perforations by medical treatment. In: *Atlas of otologic surgery and magic surgery*. Ed: Goycoolea M. Pp 593-6. 2012. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; London.
5. Karltorp E, Hellström S, Lewensohn-Fuchs I, Carlsson-Hansén E, Carlsson PI, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infection - a common cause of hearing loss of unknown aetiology. *Acta Paediatr*. 2012;101:357-62.
6. Yue Shen, Yongzhi Guo, Chun Du, Jinan Li, Sten Hellström and Tor Ny. uPA deficiency delays the healing of tympanic membrane perforations in mice. *PLOS One* (in press)

Gert Henriksson
Överläkare
Tel. 076-1163561
gert.henriksson@karolinska.se



Inflammation i spottkörtel

Toll-receptorers förekomst i inflammerad spottkörtelvävnad håller på att kartläggas. Planer på att därefter analysera saliv avseende liknande inflammatoriska markörer är på gång. Har även diskuterat möjlig studie för att i vävnadsodlingar med spottkörtelceller försöka upp- och nedreglera de förekommande inflammatoriska markörer med olika läkemedel.

Handledare följande doktorander:

Farnaz Dezfoulan Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Subglottisk stenosis och WG, acta otolaryngologica 2012



Stellan Hertegård
Överläkare, docent
Tel. 08-58580000 vx
stellan.hertegard@ki.se

Rekonstruktion av ärrskadade stämband med mesenkymala stamceller

Målet med projektet är att utveckla behandling för svår heshet eller afoni. Ärrskador kan orsakas av strålbehandling, tumörkirurgi eller infektioner och resulterar i stela stämband med nedsatt vibrationsförmåga. Effektiv behandling saknas.

Mesenkymala stamceller från benmärg (MSC) är immunomodulerande, minskar inflammation och underlättar sårhäkning. Intravenös injektion av MSC kan motverka avstötning (GVH reaktion) efter allogen stamcells transplantation.

I en xenogen djurmodell har vi visat att lokala injektioner med humana MSC förbättrade både häkning och funktion (genom att minska fibros och förbättra elasticitet i vävnaden) på ärrskadade kaninstämband. Inga biverkningar noterades.

För närvarande pågår en pilotstudie med behandling av 8 patienter med manifesta ärrskador på stämbanden och svår heshet genom resektion av ärrvävnad och injektion av kroppsegna MSC lokalt. Analys av röstfunktion sker före och under 6 månader postoperativt med röstinspelning, undersökning av stämbandens vibrationer och elasticitet med höghastighetskamera samt nyutvecklad teknik. Detta projekt är det första i världen där MSC används för att behandla ärrskador och heshet på människor. MSC kan i framtiden användas för att behandla svår heshet samt andra skador i luftvägarna där för närvarande effektiv behandling saknas

Handledare följande doktorander:

Emma Malmström Huvudhandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Larsson H, Lindestad PÅ, Hertegård S. Air pulse elasticity measurement. A new method for non invasive vocal fold analysis. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*. 2010 Oct 8;63(3):161-167.
2. Svensson B, Nagubothu RS, Cedervall J, Le Blanc K, Ährlund-Richter L, Tolf A, Hertegård S. Injection of human mesenchymal stem cells improves healing of scarred vocal folds: analysis using a xenograft model.. *Laryngoscope*. 2010 Jul;120(7):1370-5. Cited 2 times
3. Svensson B, Nagubothu RS, Cedervall J, Chan RW, Le Blanc K, Kimura M, Ährlund-Richter L, Tolf A, Hertegård S. Injection of human mesenchymal stem cells improves healing of vocal folds after scar excision- A xenograft analysis. *Laryngoscope* 2011 Oct;121(10):2185-90. doi: 10.1002/lary.22143. Epub 2011 Sep 6.
4. Svensson B, Nagubothu RS, Cedervall J, Maurer FHJ, Ährlund-Richter L, Tolf A, Hertegård S. Enhanced healing of scarred vocal folds after injecting human embryonic stem cells – a 3-month follow-up. In manuscript.*shared first author
5. Svensson B, Svensson CH, Nagubothu RS, Hultman I, Cedervall J, Le Blanc K, Ährlund-Richter L, Tolf A, Hertegård S. Effects of immunosuppression on human mesenchymal stem cells in healing scarred rabbit vocal folds. Xenograft analyzes. In manuscript

Anne-Charlotte Hessén Söderman
Specialistläkare, docent
Tel. 070-7214308
lotta.hessen.soderman@gmail.com



Posttonsillectomy haemorrhage rates related to surgical technique

Hypotes:

Postoperativ blödning efter tonsilloperation kan påverkas av:

- Kön
- Ålder
- Operationsindikation
- Teknik
- Vilken klinik som opererat
- Hemostasteknik

M&M: Patienter från Svenska nationella kvalitetsregistret för tonsilloperation 2009-. Operationsmetoder som studeras är TE samt TE+A. Uppgifter om indikation, operationsteknik och förlopp inhämtas från kirurgen. Patienterna redogör för komplikationer 30 dagar postoperativt samt om resultat 6 månader postoperativt. Täckningsgraden i riket är under hela perioden cirka 70%, men ökar successivt. År 2012 rapporterar samtliga kliniker utom en som utför tonsillkirurgi. Återinläggning för postoperativ blödning är validerat jfr patientregistret.

Analys: Deskriptiva data. Korrelationsanalyser med primär- samt sekundärblödning som separata och adderade faktorer enligt ovan.

Betydelse: Med en höga täckningsgrad registret har finns möjlighet att analysera orsaker till skillnader i postoperativ blödning mellan ÖNH-kliniker i Sverige och kunna nå konsensus om vilken teknik som kan rekommenderas.

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Attner P, Hemlin C, Hessén Söderman AC: Ligasure versus diathermy scissors tonsillectomy: A controlled randomized study. *Acta Otolaryngol.* 2010 Oct;130(10):1180-4.
2. Hessén Söderman AC, Ericsson E, Hemlin C, Hultcrantz E, Månsson I, Roos K, Stalfors J : Reduced risk for primary postoperative haemorrhage after tonsil surgery in Sweden. Results from the Swedish National Quality Register covering more than 10 years and 54 696 operations *Laryngoscope.* 2011 Nov;121(11):2322-6. doi: 10.1002/lary.22179. Epub 2011 Oct 12.
3. Stalfors J, Ericsson E, Hemlin C, Hultcrantz E, Månsson I, Roos K, Hessén Söderman A-C, Tonsil surgery efficiently relieves symptoms, Analysis of 54 696 patients in The National Tonsil Surgery Register in Sweden *Acta Otolaryngol.* 2012; Early Online, 1–7
4. Hultcrantz E, Ericsson E, Hemlin C, Hessén-Söderman A-C, Roos K, Sunnergren O, Stalfors J : Paradigm shift in Sweden from tonsillectomy to tonsillotomy for children with upper airway obstructive symptoms due to tonsillar hypertrophy Submitted



Mats Holmström
Överläkare, docent
Tel. 08-585 83494
mats.holmstrom@karolinska.se

Studier av näsans funktion och form vid läpp-, käk- och gomspalt

Utvärdera huruvida det föreligger några skillnader mellan könen avseende de olika aspekter som analyseras i projektet.

Läpp-, käk och gomspalt (LKG) medför betydande funktionella och estetiska avvikelser. Patienterna tas om hand av ett multidisciplinärt team av experter inom plastikkirurgi, ortodonti, käkkirurgi, logopedi och foniatri. Över tiden har två olika operationsmetoder använts vid Akademiska sjukhuset för patienter med genomgående enkelsidig spalt. Resultaten av dessa har aldrig utvärderats avseende näsans form och funktion. Den aktuella studien omfattar personer födda 1960 till 1987 med enkelsidig LKG, som behandlats vid UAS. Totalt 109 personer har kallats och 86 patienter har genomgått undersökningarna. Studien innefattar även en ålders och könsskorrelerad kontrollgrupp på 68 personer. Studien utvärderar graden av funktionella besvär från näsan genom volym- och luftflödesmätning, talinspelningar, endoskopisk undersökning och lukttest. Näsans form utvärderas genom mätningar på fotografier och klinisk bedömning samt av en panel med externa bedömare. Utvärdering av patienternas livskvalitet (allmän och LKG relaterad), symtom samt eventuell beteendepåverkan görs genom fyra stycken validerade instrument, inklusive SF-36 samt ett egenutformat formulär. Överkäkens tillväxt utvärderas via gipsavtryck och tandläkarbedömning. Blindad bedömning görs av nasalitet

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. M Mani, S Morén, O Thorvardsson, O Jakobsson, V Skoog, M Holmström: Editors choice: Objective assessment of the nasal airway in unilateral cleft, lip and palate – a long-term population study. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2010 May;47(3):217-24.
2. M Holmström. The use of objective measures in selecting patients for septal surgery. *Rhinology*. 2010 Dec;48(4):387-93.
3. Asplund MS, Hagberg H, Holmström M. Chemotherapy in severe nasal polyposis--a possible beneficial effect? A report of three cases. *Rhinology*. 2010 Sep;48(3):374-6.
4. Cardell LO, Andersson M, Cervin A, Davidsson A, Hellgren J, Holmström M, Lundblad L, Stjärne P, Adner M; SRFA study group. Genes regulating molecular and cellular functions in noninfectious nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2009 Sep;64(9):1301-8.
5. Reiser E, Andlin-Sobocki A, Mani M, Holmström M. Initial size of cleft does not correlate with size and function of nasal airway in adults with unilateral cleft lip and palate. *J Plast Surg Hand Surg*. Jun;45(3):129-35; 2011
6. Mani MR, Reiser E, Andlin-Sobocki A, Skoog V, Holmstrom M. Cleft Factors Related to Quality of Life and Satisfaction with Nasal Appearance in Patients Treated for Unilateral Cleft Lip and Palate. *Palate Craniofac J*. Oct 29. [Epub ahead of print]; 2011
7. Cardell LO, Wickman M, Hellgren J, Cervin A, Stjärne P, Holmström M, Dahlén B, Bjermer L, Dahlén SE. Internationella riktlinjer för allergisk rinit har uppdaterats. *Läkartidningen* 2012; 109; 622-4
8. Hellgren J, Sandén I, Holmström M. Framtidens utbildningsform är här för att stanna - erfarenheter av ÖNH-föreningens web-baserade föreläsningsplattform. *Läkartidningen* 42; 1897-8; 2012
9. Morén S, Mani M, Lundberg K, Holmström M. Nasal symptoms and clinical findings in adult patients treated for unilateral cleft lip and palate. Accepted for publication *J Plastic Surg Hand Surg* 2012.

Malou Hultcrantz
Gästprofessor
Tel. 08-51775653
malou.hultcrantz@karolinska.se



Östrogen och hörsel

Östrogen förefaller ha en protektiv effekt på hörseln då kvinnor hör bra fram till tiden för menopaus, då en snabbare hörselnedsättning triggas. Translationell forskning sker med våra stora patientmaterial (kvinnor i menopaus, kvinnor med östrogenbrist sjukdomen Turner syndrom, kvinnor med bröstcancer behandlade med antiöstrogener) samt grundexperimentell djurforskning där östrogenets och övriga sexhormoners inverkan och interaktion på hörsel och balans undersöks med bl a genmanipulerade djurstammar (receptor knock-out möss, Turner möss, möss med vestibularispåverkan etc) med hörselmätningar, receptoranalyser, PCR tekniker mm. Tidigare finns beskrivet 2 östrogenreceptorer i örat (alfa och beta) och vi fortsätter nu kartlägga övriga könshormoners eventuella inverkan på hörseln, med målsättningen att stärka sambandet mellan hörsel/balans och könshormoner. Nya grundfysiologiska data tas fram vilka kan ligga till grund för vårdprogram för bättre omhändertagande och rehabilitering samt försöka göra östrogenreceptorerna terapeutiskt åtkomliga vid tex stigande ålder och under perioder då nivåer av könshormoner ändras.

Bells pares

Data från Skandinaviska Bells pares studiens databas 2001-07, utnyttjas för att finna prediktiva faktorer för utläkning. 1 månad förefaller vara en "kritisk period". Här pågår prospektiva studier för att studera plastikkirurgisk rekonstruktion av icke utläkta pareser efter 3 mån samt med "Quality of Life" studier påvisa hur patienterna mår och därmed förbättra deras situation. Barn med Bells pares undersöks retrospektivt.

Benförankrade implantat

Inplanterbara hörapparater och tandimplantat undersöks med nya kirurgiska tekniker samt immunohistokemiska grundstudier av slemhinna och benbildade celler för att förbättra vävnadsreaktioner både kliniskt och djurexperimentellt. Uppföljning sker av patientmaterial.

Funktionella MR studier startas för att undersöka hörselbanornas väg vid ensidig hörselnedsättning (atresi).

Handledare följande doktorander:

Elin Marks	Huvudhandledare
Åsa Bonnard	Huvudhandledare
Johan Svedbrant	Bihandledare
Måns Jungner	Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

Original artiklar

1. Kawaguchi S, Hultcrantz M, Zhe J, Ulfendahl M, Suzuki M. Vestibular Morphology in the German Waltzing Guinea Pig. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 Apr;39(2):115-21.PMID: 20211096 .
2. Hederstierna C, Hultcrantz M, Collins A, Rosenhall U, The menopause triggers hearing decline in healthy women. Hear Res 2010 Jan;259 (1-2):31-5. PMID: 19781610
3. Marsk E, Hammarstedt L, Berg T, Engström M, Jonsson L, Hultcrantz M. Early Deterioration in Bell's Palsy: Prognosis and Effect of Prednisolone. Otol&Neurotol. Otol Neurotol. 2010 Dec;31(9):1503-7. PMID: 20818286

4. V Unge M, Hultcrantz M. The early events in the healing of laser-produced tympanic membrane perforation. *Acta Otolaryngol* 2011 May;131(5):480-7. PMID: 21142743
5. Brodd I, Hederstierna C, Sääf M, Hultcrantz M. Bisfosfonatbehandling påverkar inte hörseln hos patienter med osteogenesis imperfecta. *Swedish Lakartidningen*. 2011;39:1906-9.
6. Hultcrantz M. A Clinical Trial Using the Bone Anchored Hearing Aid (Baha) Method without the Skin-Thinning Step. *Otol&Neurotol* 2011;32(7):1134-9. PMID: 21817939
7. Groth A, Enoksson F, Hermansson A, Hultcrantz M, Stalfors J, Stenfeldt K. Acute mastoiditis in Sweden 1993–2007 – No increase after new guidelines. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2011 Dec;75(12):1496-501. PMID: 21945244
8. Marsk E, Hammarstedt L, Nina , Berg T, Hadziosmanovic N, Engström M, Jonsson L, Hultcrantz M. Prediction of nonrecovery in Bell's palsy using Sunnybrook grading. *Laryngoscope*. 2012 Apr;122(4):901-6. PMID: 22374870
9. Berg T, Bylund N, Marsk E, Engström M, Kanerva M, Hultcrantz M, Jonsson L, The Effect of Prednisolone on Sequelae in Bell's Palsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 May;138(5):445-9. PMID: 22652942
10. Tahar Aissa J, Hultcrantz M. Healing of Acute Tympanic Membrane Perforations in Rats -What Is the Contribution of Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Gelfoam®? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Jul;76(7):963-8. PMID: 22498142
11. Groth A, Enoksson F, Hultcrantz M, Stenfeldt K, Stalfors J, Hermansson A. Acute mastoiditis in children aged 0-16 years - A national study of 678 cases in Sweden comparing different age groups. *IJPORL* 2012: 76; 1494-1500.
12. Groth A, Enoksson F, Hermansson A, Hultcrantz M. Recurrent acute mastoiditis. A retrospective national study in Sweden during 15 years. In press *Acta Otolaryngol* 2012.
13. Lanis A, Hultcrantz M. Bone-Anchored Hearing Aid (Baha) Implantation without Skin Thinning in Children: A Retrospective Case Review. Accepted *Otol&Neurotol* 2012.
14. Stalfors J, Enoksson F, Hermansson A, Hultcrantz M, Robinson Å, Stenfeldt K, Groth A. Internal validity of the diagnosis acute mastoiditis. Submitted *Clin Otolaryngol*, 2012.
15. Marsk E, Hammarstedt-Nordenvall L, Engström M, Jonson L, Hultcrantz M. Validation of a swedish version of the Facial disability index (FDI) and the Facial clinimetric evaluation (FaCE) scale. Submitted *Acta Otolaryngol* 2012
16. Bonnard Å, Sahlin L, Hultcrantz M, Simonoska R. No direct effect of Progesterone in the inner ear.- Other possible pathways? In manuscript.

Skrifter

Hultcrantz M. European Board Exam, ORL, UEMS. *Svensk ÖNH tidskrift* 2010: 3;12-3.
 Gejrot T, Hultcrantz M. Att lyssna. *Svens ÖNH Tidskrift* 2012;1;54-5.
 Hultcrantz M. Historien om Anton. In: KI, CLINTEC 2012.

Bokkapitel

Hultcrantz M. Otology chapter in the ENT book for med stud. ÖNH. Eds Anniko. Liber 2011

Esma Idrizbegovic
Överläkare, docent
Tel. 073 6996286
esma.idrizbegovic@karolinska.se



Samband mellan hörselnedsättning och demensutveckling

Den här studien handlar om en longitudinell uppföljning, som görs cirka 5-6 år efter studiens start. Initialt har alla deltagare i studien genomgått minnesutredning vid Minnesmottagningen, Karolinska i Huddinge och fått följande diagnoser: lindrig kognitiv nedsättning/ Mild Cognitive Impairment (MCI), tidig Alzheimers sjukdom (AD), eller utredningen har visat att de har normal kognition (grupp med s.k. subjektiva minnesproblem, SMC). Hörselundersökningen görs vid Hörsel- och Balanskliniken, Karolinska i Huddinge. Syftet med studien är att utreda hörsel med perifer (ton- och talaudiometri) och centrala hörseltester (Dikotiskt test med två siffror, DDT-2 och Mismatch Negativity, MMN) för att ta reda på hur den centrala hörselbearbetningen (CAP) fungerar i de tre grupperna med olika grad av kognitiv nedsättning. Våra publicerade resultat från den initiala (baseline) delen av projektet har visat att CAP dysfunktion är närvarande vid tidig AD, och även i MCI- gruppen (Idrizbegovic et al, 2011). De resultaten är betydelsefulla och visar att ett screeningsprocedur bestående av kombination av tonaudiometri och en enkel, snabb central hörsel test (DDT-2), verkar vara ett lämpligt verktyg för att finna individer i medel ålder och äldre som är i riskzonen för att utveckla demens. Så många som möjligt av dessa personer i alla tre grupper (AD, MCI och SMC) som undersöktes vid baseline har börjat kallas på nytt. Följande frågor kommer att belysas: 1) Hur många MCI och SMC-deltagare har utvecklat demens, och av vilken typ? 2) Hur skiljer sig de patienterna från de andra MCI-patienterna vid baseline, går det att se någon prognostiskt särskiljande variabel i hörselutredningen? 3) Hur har de olika grupperna (SMC, MCI, och om möjligt AD) utvecklats från baseline till uppföljningen? Den 5-6-års-longitudinella uppföljningen kommer att öka kunskaperna om hur demens utvecklas.

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Idrizbegovic E, Hederstierna C, Dahlquist M, Kämpfe Nordström C, Jelic V, Rosenhall U. Central auditory function in early Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *Age Ageing*. 2011 Mar;40(2):249-54. Epub 2011 Jan 13.
2. Rosenhall U, Hederstierna C, Idrizbegovic E. Otological diagnoses and probable age-related auditory neuropathy in "younger" and "older" elderly persons. *Int J Audiol*. 2011 Sep;50(9):578-81. Epub 2011 Aug 3.



Susanna Kumlien Georén
Senior Lab. Manager, PhD
Tel. 0704-225908
susanna.georen@ki.se

Toll-lika receptorer och inflammation

The overall goal of the research is to enhance our understanding of the innate immune system and its interaction with adaptive immune responses. Our interest is presently focused on toll and NOD-like receptors (TLRs and NLRs) and their role in allergy, rhinitis and asthma.

- Respiratory infections are known to promote airway hyperresponsiveness (AHR) in asthmatic patients. Toll-like receptors (TLRs) are parts of the innate immune system that recognize viral and bacterial components. One of our focuses is to explore the relation between activation of these virus/bacterial related TLRs and AHR in models of allergic airway inflammation.
- Chronic rhinosinusitis and nasal polyps has lately been thought to have underlying infectious basis, and the innate immunity is thought to have a great importance. We aim to outline the TLRs and NLRs role of the pathogenesis in the development of chronic rhinosinusitis and nasal polyps. We hope to discover new information that will contribute to new treatment strategies.
- Chronic inflammation is considered to play an important role in the development of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). Moreover, the degree of the inflammatory response seen in these tumors has reported to have prognostic value in different histopathological malignancy grading systems. The overall goal of this research is to gain a better understanding of innate immunity and inflammation in head and neck cancers and to stress the possibility for using inflammatory markers as base for novel approaches to prediction.

Handledare följande doktorander:

Lotta Tengroth	Bihandledare
Julia Arebro	Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Starkhammar M, Kumlien Georén S, Swedin L, Dahlén SE, Adner M, Cardell LO. Intranasal administration of poly(I:C) and LPS in BALB/c mice induces airway hyperresponsiveness and inflammation via different pathways. PLoS One. 2012;7(2):e32110.
2. Swedin L, Arrhigi R, Andersson-Willman B, Murray A, Chen Y, Karlsson MC, Kumlien Georén S, Tkach AV, Shvedova AA, Fadeel B, Barragan A, Scheynius A. Pulmonary exposure to single-walled carbon nanotubes does not affect the early immune response against Toxoplasma gondii. Part Fibre Toxicol. 2012 May 23;9(1):16

Per-Åke Lindestad
Överläkare, docent
Tel. 08-585 81501
per-ake.lindestad@karolinska.se



Studier av stämbandsfunktion hos sångare och hos patienter med neurologisk röststörning

Studier av stämbandens funktion under normala förutsättningar och speciellt hos högpresterande individer som sångare kan ge kunskaper som kommer patienter till del när det gäller funktionella som organiska röststörningar. Tillsammans med expertis från KTH och klinikens egen civilingenjör bedrivs denna forskning med akustisk dokumentationsteknik och höghastighetskamera. Vidare bedrivs kontinuerlig uppföljning och dokumentation beträffande vårt unikt stora material av neurologiska röststörningar, speciellt fokala laryngeala dystonier och bilateral stämbandspares. Planer finns på studier av Vocal Cord Dysfunction. Arbete pågår att formera en forskningsgrupp kring icke otologiska nervskador inom ÖNH.

Handledare följande doktorander

Staffan Morén Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Larsson H, Hertegard S, Lindestad PA. Air pulse elasticity measurement. A new method for non-invasive vocal fold analysis. *Folia Phoniatri Logop.* 2011;63(3):161-7. Epub 2010 Oct 8
2. McDonell M, Sundberg J, Westerlund J, Lindestad PÅ, Larsson H. Vocal Fold Vibration and Phonation Start in Aspirated, Unaspirated and Staccata Onset. *J Voice.* 2011 Sep;25(5):526-31. Epub 2010 Oct 16



Karin Lundkvist
Specialistläkare, Ph.D.
Tel. 08-58580000
karin.lundkvist@karolinska.se

Svalgkirurgi och epidemiologi vid sömnapné + Är intralymfatisk allergen-specifik immu- noterapi mot björk och gräs effektivt och säkert?

Disputation September 2012: "Svalgkirurgi och epidemiologi vid sömnapné". Arbete I och II utvärderade UPPP hos vuxna som misslyckats med CPAP och antiapnéskena avseende effektivitet, säkerhet, nöjdhet och komplikationer.

Arbete III och IV (submittat) utvärderade förhållandet mellan sleep disordered breathing (SDB) hos barn och ungdomar, definierat som slutenvårdsdiagnos OSAS och adenotonsillär hypertrofi (ATH), och föräldradiagnos OSAS, yrke och socioekonomisk status (SES). MigMed databasen användes där slutenvårdsregistret och folk och bostadsräkningen ingår. Sammanfattningsvis så minskar UPPP andningsstörningarna med 60 %, halverade dagsömnigheten, ändrade inte medianvärdet för pharyngeala besvär och kan vara en säker och effektiv behandlingsmetod hos utvalda patienter. Svenska barn och ungdomar med en OSAS drabbad förälder har större risk för att sjukhusvårdas under diagnos OSAS och SDB definierat som ATH. Barn med lågt SES och bland vissa yrkesgrupper förelåg ökat Odds Ratio för sjukhusvård för OSAS och SD. Bihandledare sedan september 2012: "Är intralymfatisk allergen-specifik immunoterapi mot björk och gräs effektivt och säkert?" Vid allergen-specifik immunoterapi (ASIT) används lösliga extrakt från allergen som vanligen ges som subcutana injektioner för att nedreglera den allergiska reaktionen. ASIT ges vid upprepade injektioner och under flera år. Det finns studier som talar för att ASIT givet intralymfatiskt kan ge snabbare tillslag vid lägre dos. Vi planerar att utvärdera effektivitet och säkerhet för intralymfatisk ASIT mot gräs och björk. Studien är en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad multicenterstudie.

Handledare följande doktorander:

Laila Hellkvist Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Lundkvist K, Friberg D. Pharyngeal disturbances in OSAS patients before and 1 year after UPPP. *Acta Otolaryngologica*, 2010; 130: 1399–1405
2. Lundkvist K, Li X, Sundquist K, Friberg D. Familial risk of sleep-disordered breathing. *Sleep Medicine Sleep Med.* 2012 Jun;13:668-73.
3. Lundkvist K, Li X, Sundquist K, Friberg D. Family Socioeconomic Status and Parental Occupation as Risk Factors for Sleep-Disordered Breathing in Swedish Children and Adolescents Submitted.



Our research group investigates different organs and tissues in the thorax and the potential to recover and/ or reconstitute their function. Therefore we evaluate and improve different methodologies in the field of tissue engineering and cell therapy. Cell types, such as adult progenitor/ stem cell, embryonic and induced pluripotent stem cells are currently under investigation for their potential use in the clinic. Culture and differentiation abilities of these cells are analyzed through in vitro and in vivo models. Strategies to mobilize and activate endogenous stem cells and increase their integration into the damaged tissues to stimulate tissue regeneration and in situ angiogenesis via specific growth and boosting factors are investigated in preclinical and clinical settings.

During the last year we focused on the development and improvements of both natural and synthetic scaffolds for different tissues and organs of the thorax, such as trachea, lung, esophagus, heart, chest wall and diaphragm. Within the last year we performed 3 transplantations of tissue engineered tracheae in patients and analyzed obtained samples extensive. In general, the early clinical transfer of this technology is the basic principle of our clinical-orientated research group and the major aims of our efforts.

a) Cell therapy: We investigated the different cell types (adult stem/progenitor cells, embryonic and induced pluripotent stem cells) for their potential use in various acute and chronic respiratory and cardiac disease models.

- Embryonic stem cells (ESCs)
- Induced pluripotent stem cells (iPSCs)
- Mesenchymal stem cells (MSCs)
- Mononuclear cells (MNCs)
- neural crest cells (NCCs)
- Differentiated cells (epithelial and muscle cells, chondrocytes, adipocytes)

Our established animal model of pulmonary hypertension has also revealed improvements in the underlying disease after intratracheal treatment with mesenchymal stem cells. Burn injuries that affected the respiratory tract and esophagus also demonstrated a significant beneficial effect on the clinical outcome. Early data from patients with ECMO (extracorporeal membrane oxygenator) support with respiratory distress showed significant improvements, further downstream analysis are under progress.

b) Development of Scaffolds: Using tissue engineering with natural or synthetic scaffolds we are aiming to improve the recovery and/or reconstitution of different organs and tissues. We are investigating three-dimensional (3-D) scaffolds that can mimic the structural morphology of the target organ as well as providing the structural base (matrix) for attachment, proliferation and differentiation of cells. Based on extensive experimental research during the last 12 months we designed 3 different synthetic tracheal scaffolds (using nanotechnology), each with improved characteristics compared to the former version.

Electrospinning is one method that allows the fabrication of 3-D porous scaffolds with different architectures and morphologies. This technique includes the structural development from simple electrospun fibrous mats having random or aligned orientation to fiber bundles, membranes and highly porous 3D complex scaffolds mimicking specific organs. The structural size of electrospun nanofibrous webs can be engineered to mimic the natural extracellular matrix (ECM) fibrous components.

BEsides, we established a small animal model for tracheal transplantation with in vivo cell tracking and imaging.

Development of mathematical modeling approaches: A key strategy in our research is the use of mathematical modeling techniques to assist the development of tissue engineering therapies. The extensive expertise from one of our colleagues in mathematical modeling helps to understand the interactions between cells and biomaterials 3, angiogenesis 4 and tissue growth into porous scaffolds 5. Based on our surgical operation in 2008 (Macchiarini et al. 2008), we developed a mathematical model to predict the regeneration in situ of a donor trachea seeded with mesenchymal stem cells (MSCs) and epithelial cells (EPCs). The model predicts the extent of inflammation and stenosis of the implanted trachea in terms of the seeding densities of EPCs and MSCs. This is a useful theoretical tool for exploring the mechanisms of tracheal regeneration and understanding why regeneration may fail.

We started to extend such a model to make it more realistic, for example to include cell interactions with the electrospun nanofibres in artificial tracheae, and the mechanisms contributing to neovascularisation. Incorporating these processes in the model will help us simulate novel cell-based therapies and to explore in details the mechanisms that can give rise to pathological conditions e.g. biomaterial-induced thrombosis.

Recently, we have also demonstrated successful clinical transplantations of tissue engineered trachea using synthetic scaffolds to show the feasibility of this promising methodology. These early clinical findings clearly demonstrate the enormous potential of RM: altering the current practice of treating patients affected by failing respiratory tissues and organs.

ACTREM fellows:

Fatemeh Ajallouei	Linda Friedrich	Irina Gilevich
Elena Gubareva	Ylva Gustafsson	Johannes Haag
Philipp Jungebluth	Greg Lemon	Mei Ling Lim
Sebastian Sjöqvist	Alexander Sotnichenko	

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Recommendations for the Management of Subsolid Pulmonary Nodules Detected at CT: A Statement from the Fleischner Society. Naidich DP, Bankier AA, Macmahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, Macchiarini P, Crapo JD, Herold CJ, Austin JH, Travis WD. *Radiology*. 2012 Oct 15. [Epub ahead of print]
2. The Implications of Stem Cell Applications for Diseases of the Respiratory System. Lim ML, Jungebluth P, Macchiarini P. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2012 Aug 23. [Epub ahead of print]
3. Minimized perfusion circuits: an alternative in the surgical treatment of Jehovah's Witnesses. El-Essawi A, Breitenbach I, Ali K, Jungebluth P, Brouwer R, Anssar M, Harringer W. *Perfusion*. 2012 Aug 20. [Epub ahead of print]
4. Viability and proliferation of rat MSCs on adhesion protein-modified PET and PU scaffolds. Gustafsson Y, Haag J, Jungebluth P, Lundin V, Lim ML, Baiguera S, Ajallouei F, Del Gaudio C, Bianco A, Moll G, Sjöqvist S, Lemon G, Teixeira AI, Macchiarini P. *Biomaterials*. 2012 Nov;33(32):8094-103. Epub 2012 Aug 16.
5. Development and validation of a new outcome score in subglottic stenosis. Gonfiotti A, Jaus MO, Barale D, Baiguera S, Polizzi L, Jungebluth P, Paoletti M, Pistolesi M, Macchiarini P. *Ann Thorac Surg*. 2012 Oct;94(4):1065-71; discussion 1071-2. Epub 2012 Aug 2.
6. New treatment of subglottic stenosis due to Wegener's granulomatosis. Arebro J, Henriksson G, Macchiarini P, Juto JE. *Acta Otolaryngol*. 2012 Sep;132(9):995-1001. Epub 2012 Jun 5.
7. The pumpless extracorporeal lung membrane provides complete respiratory support during complex airway reconstructions without inducing cellular trauma or a coagulatory and inflammatory response. Sanchez-Lorente D, Iglesias M, Rodríguez A, Jungebluth P, Macchiarini P. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Aug;144(2):425-30. Epub 2012 May 9.
8. Response to "Tissue-Engineered Airway in the Clinical Setting: A Call for Information Disclosure" Macchiarini P, Jungebluth P. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 May 2. [Epub ahead of print] No abstract available.
9. The concept of in vivo airway tissue engineering. Jungebluth P, Bader A, Baiguera S, Möller S, Jaus M, Lim ML, Fried K, Kjartansdóttir KR, Go T, Nave H, Harringer W, Lundin V, Teixeira AI, Macchiarini P. *Biomaterials*. 2012 Jun;33(17):4319-26. Epub 2012 Mar 21.

10. Engineered whole organs and complex tissues. Badylak SF, Weiss DJ, Caplan A, Macchiarini P. *Lancet*. 2012 Mar 10;379(9819):943-52. Review.
11. Paolo Macchiarini: crossing frontiers. Holmes D. *Lancet*. 2012 Mar 10;379(9819):886. No abstract available.
12. Long-term changes to in vitro preserved bioengineered human trachea and their implications for decellularized tissues. Baiguera S, Del Gaudio C, Jaus MO, Polizzi L, Gonfiotti A, Comin CE, Bianco A, Ribatti D, Taylor DA, Macchiarini P. *Biomaterials*. 2012 May;33(14):3662-72. Epub 2012 Feb 18.
13. Regenerative medicine as applied to general surgery. Orlando G, Wood KJ, De Coppi P, Baptista PM, Binder KW, Bitar KN, Breuer C, Burnett L, Christ G, Farney A, Figliuzzi M, Holmes JH 4th, Koch K, Macchiarini P, Mirmalek Sani SH, Opara E, Remuzzi A, Rogers J, Saul JM, Seliktar D, Shapira-Schweitzer K, Smith T, Solomon D, Van Dyke M, Yoo JJ, Zhang Y, Atala A, Stratta RJ, Soker S. *Ann Surg*. 2012 May;255(5):867-80. Review.
14. Laryngeal transplantation in minipigs: early immunological outcomes. Birchall MA, Ayling SM, Harley R, Murison PJ, Burt R, Mitchard L, Jones A, Macchiarini P, Stokes CR, Bailey M. *Clin Exp Immunol*. 2012 Mar;167(3):556-64.
15. Chorioallantoic membrane for in vivo investigation of tissue-engineered construct biocompatibility. Baiguera S, Macchiarini P, Ribatti D. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2012 Jul;100(5):1425-34. Epub 2012 Jan 25. Review.
16. Mesenchymal stromal cells for tissue-engineered tissue and organ replacements. Baiguera S, Jungebluth P, Mazzanti B, Macchiarini P. *Transpl Int*. 2012 Apr;25(4):369-82. Epub 2012 Jan 16. Review.
17. Tissue-engineered airway: a regenerative solution. Jungebluth P, Moll G, Baiguera S, Macchiarini P. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Jan;91(1):81-93. Epub 2011 Nov 30. Review.
18. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. Jungebluth P, Alici E, Baiguera S, Le Blanc K, Blomberg P, Bozóky B, Crowley C, Einarsson O, Grinnemo KH, Gudbjartsson T, Le Guyader S, Henriksson G, Hermanson O, Juto JE, Leidner B, Lilja T, Liska J, Luedde T, Lundin V, Moll G, Nilsson B, Roderburg C, Strömblad S, Sutlu T, Teixeira AI, Watz E, Seifalian A, Macchiarini P. *Lancet*. 2011 Dec 10;378(9808):1997-2004. Epub 2011 Nov 24.
19. Biomechanical and angiogenic properties of tissue-engineered rat trachea using genipin cross-linked decellularized tissue. Haag J, Baiguera S, Jungebluth P, Barale D, Del Gaudio C, Castiglione F, Bianco A, Comin CE, Ribatti D, Macchiarini P. *Biomaterials*. 2012 Jan;33(3):780-9. Epub 2011 Oct 24.
20. Bioartificial tracheobronchial transplantation. Interview with Paolo Macchiarini. Macchiarini P. *Regen Med*. 2011 Nov;6(6 Suppl):14-5.
21. Airway tissue engineering. Fishman JM, De Coppi P, Elliott MJ, Atala A, Birchall MA, Macchiarini P. *Expert Opin Biol Ther*. 2011 Dec;11(12):1623-35. Epub 2011 Oct 6.
22. Baiguera S, Gonfiotti A, Jaus M, Comin C, Paglierani M, Del Gaudio C, Bianco A, Ribatti D, Macchiarini P. Development of a bioengineered human larynx. *Biomaterials* (in press). (IF 7.325)
23. Birchall MA, Kingham PJ, Murison PJ, Ayling SM, Burt R, Mitchard L, Jones A, Lear P, Stokes CR, Terenghi G, Bailey M, Macchiarini P. Laryngeal transplantation in minipigs: vascular, mycological and functional outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 268(3):405-414, 2011. (IF 1.167)



Linda Marklund
Specialistläkare
Tel. 08-51770000
linda.marklund@karolinska.se

Tumörmarkörer inom huvudhalscancer

Utvärdering av tumörmarkörer för optimering av behandling och överlevnad för patienter med huvudhalsstumörer

Handledare följande doktorander:

Malin Wendt	Bihandledare
Alexandra Elliot	Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Attner P, Du J, Näsman A, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer*. 2010 Jun 5;126(12):2879-84.
2. Attner P, Du J, Näsman A, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus and survival in patients with base of tongue cancer. *Int J Cancer*. 2011 Jun 15;128(12):2892-7.
3. Michael Ryott, Linda Marklund, Darawalee Wangsa, Göran Elmberger, Eva Munck-Wikland. Cyclooxygenase-2 expression in oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Pathol Med*. 2011 May;40(5):385-9.
4. Linda Marklund and Lalle Hammarstedt Impact of HPV in Oropharyngeal cancer. *J Oncol*. 2011;2011:509036. Epub 2010 Dec 29.
5. Hammarstedt L, Lu Y, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E, Ye W. Differential survival trends for patients with tonsillar, base of tongue and tongue cancer in Sweden. *Oral Oncol*. 2011 Jul;47(7):636-41. Epub 2011 May 17.
6. Per Attner, Anders Näsman, Juan Du, Lalle Hammarstedt, Torbjörn Ramqvist, Johan Lindholm, Eva Munck-Wikland, Tina Dalianis and Linda Marklund. Survival in patients with human papillomavirus (HPV) positive tonsillar cancer in relation to treatment. *Int J Cancer*. 2011 Oct 31. doi: 10.1002/ijc.26490.
7. Linda Marklund, Anders Näsman, Torbjörn Ramqvist, Tina Dalianis, Eva Munck-Wikland and Lalle Hammarstedt. Prevalence of HPV and survival in oropharyngeal cancer other than tonsil or base of tongue cancer. *Cancer Medicine*, in press
8. Näsman Anders, Romanitan Mircea, Johansson, Hemming, Hammarstedt Lalle, Marklund Linda, Munck-Wikland Eva, Dalianis Tina, Ramqvist Torbjörn. Tumor infiltrating CD8+ and Foxp3+ lymphocytes correlate to treatment response and human papillomavirus (HPV) status in tonsillar cancer. *PLoS One*. 2012;7(6):e38711. Epub 2012 Jun 12
9. Malin Wendt, Mircea Romanitan, Anders Näsman, Tina Dalianis, Lalle Hammarstedt, Linda Marklund, Torbjörn Ramqvist, and Eva Munck-Wikland. Presence of human Papilloma Viruses and P16 expression in hypopharyngeal. Submitted *Head&Neck* Juni 2012



Bell's palsy- study design, prognosis and quality-of-life

Background: Bell's palsy is acute peripheral facial nerve dysfunction with unknown etiology. The disease can cause disfigurement of the face, impair the ability to eat, drink and speak, and seriously affect the patient's quality of life. There have not been any tests or clinical signs that can predict the outcome of Bell's palsy. Studies also show several methodological differences and interpretation of results is difficult. Validated instruments measuring quality of life aspects in these patients in Swedish have not been available.

Aims: To examine the effect of different analysis methods on a Bell's palsy study, to find prognostic clinical signs for non-recovery in Bell's palsy using the Sunnybrook facial grading scale, and to translate and validate the Facial Disability Index (FDI) and Facial Clinimetric Evaluation (FaCE) scale questionnaires in Swedish.

Data: Data were extracted from a prospective, controlled multicenter study including 829 patients with Bell's palsy. Patients were randomized to treatment with prednisolone and/or valacyclovir or placebo. 93 patients with peripheral facial palsy had their facial function assessed with House-Brackmann and Sunnybrook scales and answered FDI and FaCE-scale questionnaires twice with a 2-week interval.

Results: The choice of statistical method and definition of complete recovery substantially influence the rate of recovery. Early deterioration in Sunnybrook scores between baseline and first follow-up at days 11-17 is found to be a negative prognostic factor for complete recovery at 12 months. Early prednisolone treatment reduces this deterioration and improves outcome. Sunnybrook grading at 1 month can accurately predict non-recovery at 12 months in Bell's palsy. A prediction model and a simple-to-use risk curve for identifying patients at risk for sequelae based on the Sunnybrook score at 1 month are presented. The Swedish versions of the FDI and FaCE-scale show high reliability and validity.

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Marsk E, Hammarstedt L, Berg T, Engström M, Jonson L, Hultcrantz M. Early deterioration in Bell's palsy: prognosis and effect of prednisolone. *Otol Neurotol*. 2010 Dec;31:1503-7
2. Marsk E, Bylund, Jonsson L, Hammarstedt L, Engström M, Hadziosmanovic N, Berg T, Hultcrantz M. Prediction of nonrecovery in Bell's palsy using Sunnybrook grading. *Laryngoscope*. 2012 Apr;122:901-6



Eva Munck-Wikland
Adj professor, ÖL
Tel. 0730-379684
leva.munck-afrosenschold-wikland@karolinska.se

Tumörer inom huvudhalsområdet

Gruppen studerar prediktiva och prognostiska faktorer vid huvudhalscancer där HPV har visat sig vara en mycket viktig markör. Både Mirceas och Cecilias projekt är vidareutveckling av HPV forskningen. Dessutom studerar vi metastaser av såväl tonsillcancer som okända primärer för att se hur ofta HPV detekteras i dessa, om det kan ha diagnostiskt värde och hjälpa vid val av terapi samt prognostisk betydelse.

Åsa studerar vilken roll det medfödda immunförsvaret har vid utveckling och prognos av huvudhalscancer. Daniel studerar om osteoradionekros efter strålbehandling av huvudhalscancer kan predikteras.

Lina studerar mantelcellslymfom, prediktiva markörer, mikromiljöns betydelse för sjukdomsutveckling och terapitargets.

Malin studerar effekten av injektionsbehandling med OK 432 vid halscystor och ranula.

Handledare följande doktorander:

Malin Wendt	Huvudhandledare
Daniel Danielsson	Huvudhandledare
Åsa Kågedal	Bihandledare
Lina Nygren	Bihandledare
Mircea Romanitan	Bihandledare
Cecilia Nordfors	Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Attner P, Du J, Näsman A, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer*. 2010 Jun 15;126(12):2879-84.
2. Munck-Wikland E, Attner P, Näsman A, Hammarstedt L, Ramqvist T, Dalianis T. "Epidemisk" ökning av tonsill- och tungbascancer. *Läkartidningen*. 2010 Jun 30-Jul 20;107(26-28):1702-4.
3. Attner P, Du J, Näsman A, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus and survival in patients with base of tongue cancer. *Int J Cancer*. 128(12):2892-2897, 2011.
4. Hammarstedt L, Lu Y, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E, Ye W. Differential survival trends for patients with tonsillar, base of tongue and oral tongue cancer in Sweden. *Oral Oncol* 47(7):636-641, 2011.
5. Ryott M, Marklund L, Wangsa D, Elmberger G, Munck-Wikland E. Cyclooxygenase-2 expression in oral tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 40(5):385-389, 2011.
6. Attner P, Näsman A, Du J, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, Munck-Wikland E, Dalianis T, Marklund L. Survival in patients with human papillomavirus positive tonsillar cancer in relation to treatment. *Int J Cancer* 131: 1124-30, 2012.
7. Wangsa D, Ryott M, Elmberger G, Schäffer A, Auer G, Åvall-Lundqvist E, Munck-Wikland E, Ried T, Heselmeyer-Haddad K. Multiple FISH markers in oral tongue squamous cell carcinoma (submitted).
8. Ryott M, Marklund L, Hammarstedt L, Lundberg B, Munck-Wikland E. Selective neck dissection versus observation as management of the neck in T1N0 oral tongue squamous cell carcinoma. Submitted.
9. Johansson A-C, Ansell A, Jerhammar F, Bradic M, Grenman R, Munck-Wikland E, Östman A, Roberg K. Cancer-associated fibroblasts induce matrix metalloproteinase-mediated cetuximab resistance in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Mol Cancer Res* 10(9):1158-68, 2012.

10. Näsman A, Romanitan M, Nordfors C, Grün N, Johansson H, Hammarstedt L, Marklund L, Munck-Wikland E, Dalianis T, Ramqvist T. Tumor infiltrating CD8+ and Foxp3+ lymphocytes correlate to clinical outcome and human papillomavirus (HPV) status in tonsillar cancer. *PLoS One* 2012;7(6):e38711. Epub 2012 Jun12.
11. Marklund L, Näsman A, Ramqvist T, Dalianis T, Munck-Wikland E, Hammarstedt L. Prevalence of human papillomavirus and survival in oropharyngeal cancer other than tonsil or base of tongue cancer. *Accepted Cancer Medicine* 120323.
12. Näsman A, Andersson E, Nordfors C, Grün N, Johansson H, Munck-Wikland E, Massucci G, Dalianis T, Ramqvist T. MHC class I expression in HPVpositive and negative tonsillar squamous cell carcinoma in correlation to clinical outcome. *Int J Cancer* 132(1): 72-81, 2013. (Epub ahead of print)
13. Romanitan M, Näsman A, Munck-Wikland E, Dalianis T, Ramqvist T. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and phosphorylated EGFR in relation to human papilloma virus (HPV) status and clinical outcome in tonsillar squamous cell carcinoma. *Accepted Head and Neck*.



Riitta Möller
Överläkare
Tel. 073-3261296
riitta.moller@ki.se

Vetenskapligt examensarbete på läkarprogrammet; prospektiv långtidsuppföljning av resultat och studenternas inställning till forskning

Ett av målen för läkarutbildningen är att få studenter/blivande läkare att förstå betydelsen av självstyrt livslångt lärande med intresse för professionell utveckling under hela yrkesverksamma liv (Smith et al. 2001). Trots att medicinsk utbildning utgår ifrån medicinskt vetenskap möter studenterna själva ofta vetenskapen bara indirekt (Parks et al. 2001; Rosenblatt et al. 2006): core curriculum innehåller ämnen och begrepp som har blivit allmänt accepterade och som förberetts och genomarbetats av lärarna. Trots detta har universiteten som mål att även de som inte kommer att ägna sin tid till forskning skall förstå forskningsprocessen och förstå hur man tolkar forskningsresultat (Pruskil et al. 2009), med andra ord skall studenter lära sig ett vetenskapligt förhållningssätt, kritiskt tänkande och kritisk granskning av vetenskapliga resultat. Detta projekt är en prospektiv långtidsuppföljning som syftar till att undersöka hur läkarprogrammets examensarbete kan underlätta studenternas självstyrda lärande, kritiskt tänkande och kritisk granskning av befintlig vetenskaplig litteratur. I projektet ingår flera delstudier där man bl a genom enkäter och intervjuer utvärderar studenternas

- 1) lärande under kursen;
- 2) handledarens och lärandemiljöns betydelse; och i
- 3) resultat i form av vetenskapliga presentationer och artiklar.

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Andersson O, Ryden A, Ruth M Ylitalo Möller R, Finizia C. Development and validation of a laryngopharyngeal reflux questionnaire, PRSQ. Scand J Gastroenterol 2010; 45:147-59.
2. Andersson O, Ryden A, Ruth M Ylitalo Möller R, Finizia C. Validation of the Swedish translation of LPR-HRQL. Med Sci Monit 2010;16:480-7.
3. Möller R. RefluxinOtolaryngology. In: Johnston N, Toohill R, Eds. Effects, Diagnosis and Management of Extra-esophageal Reflux. Nova Science Publishers, Inc. 2010.
4. Möller R, Shoshan M, Ponzer S. EXAMENSARBETE PÅ LÄKARUTBILDNINGEN. Handledaren har en central roll för studentens framgång. Läkartidningen 2012 (submitted).
5. Möller R, Shoshan M, Bolander-laksov K. Medical students' expectations and learning experiences; first findings from a long-term study on a degree project course. Högre Utbildning 2012 (submitted).



OSAS hos barn och vuxna, fokus på kirurgisk behandling

Min avhandling 2008 berörde obstruktivt sömnapné syndrom (OSAS) hos vuxna med fokus på viktreduktion som behandling samt prevalensen av samtida drogmissbruk (alkohol och sömntabletter).

Mitt fortsatta forskningsengagemang ligger nu i följande huvudpunkter:

1. RCT ATT/ATE på barn-OSAS:
Inklusionsfas.
Barn 2-6 år som har OSAS och skall operera halsmandlarna och adenoid; spelar det någon roll vilken operationsmetod som används? Vi randomiserar barnen till antingen adeno-tonsillotomi (=partiell tonsillektomi) eller till adeno-tonsillektomi (=fullständig tonsillektomi). Vår första utfallsparameter är apné-hypopné-index (AHI) som mäts med polysomnografi, dessutom utvärderas livskvalitetsenkäter, smärta, komplikationer, inflammation etc.
2. RCT UPPP/Expektans på vuxen-OSAS:
Manuskript-, uppföljnings- och analys fas.
Vuxna OSAS patienter, oftast obehandlade då de inte accepterar behandling med CPAP eller anti-apné-tandskena, som skall UPPP-opereras (svalgplastik inkluderande tonsillektomi) följs avseende AHI, dagsömighet, livskvalitet, blodprover, etc.
3. Diagnostik av OSAS med polygrafi och polysomnografi:
Manuskript fas.
Trötta snarkandes patienter som har en normal hem-polygrafi undersökes med en fullständig polysomnografi och skillnaderna i OSAS-grad utvärderas. Med polysomnografi fångar vi de patienter som ofta kallas Upper Airway Resistance Syndrom (UARS) patienter.
4. Interventionsstudie av behandlingseffekten av anti-apné-tandskena för UARS: Analysfas.
5. Behandling med Rapid Maxillary Expansion för barn-OSAS:
Upstartningsfas!?
Önskar påbörja ett projekt med specialisttandläkarna för att behandla OSAS barn med samtida bettfelställning, med en tandregleringsmetod där maxillan (=överkäken) vidgas. Som påföljd av denna vidgning ses en förbättrad näsandning och också en förbättrad OSAS-grad i internationella studier, men metoden används inte i Sverige ännu på denna indikation.

Handledare följande doktorander:

Anna Borgström Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. P Nerfeldt, BY Nilsson, L Mayor, J Uddén, D Friberg. A two-year weight reduction program in obese sleep apnoea patients. JCSM 2010; 6: 479-86
2. N. Browaldh, D. Friberg, E. Svanborg, P. Nerfeldt. 15-year efficacy of uvulopalatopharyngoplasty based on objective and subjective data Acta Otolaryngol 2011; 131: 1303–1310
3. N Browaldh, P Nerfeldt, M Lysdahl, J Bring, D Friberg . SKUP3 a randomised controlled trial; polysomnographic results after uvulopalatopharyngoplasty in obstructive sleep apnoea patients Submitted
4. Nerfeldt P, Aoki F, Friberg D. Polygraphy vs. Polysomnography: Missing OSAS Diagnosis in Symptomatic Snorers – A Wake-Up Call for Clinicians. Submitted



Petri Olivius
Docent
Tel. 070-6023345
olivius@me.com

Human neural stem cells for degenerated spiral ganglion neurons replacement

Hearing can be restored by electrical stimulation of the auditory system at a level of the auditory nerve (cochlear implants, CIs). Unlike hearing aids, which make sounds louder by amplification, CIs functionally replace the damaged parts of the inner ear (cochlea), providing sound signals to the brain by stimulating the auditory nerve fiber endings electrically directly. This is done via an electrode carrier inserted surgically into the inner ear and a wireless transmission system to an externally worn sound processing unit. CIs exist since 1978 and have been constantly optimized, but still, preservation of residual hearing with implantation of a CI can be compromised due to insufficient number or poor condition of spiral ganglion neurons (SGNs) forming the auditory nerve.

A number of approaches have been employed to preserve the SGNs from further deterioration so that the CI would function properly, including compensation by cellular replacement using suitable donor stem (SC) and precursor cells (PC). SC and PC therapy holds the potential as a source for the post-injury functional enhancement of degenerated auditory neurons in sensorineural hearing loss. Uncovering mechanisms which support their survival, induce differentiation into neural lineage, guide migration heading for the establishment of proper neural network connections is a vital step towards therapy implementation.

Both in vitro and in vivo approaches are combined to obtain information about donor cells developmental potential in the presence of environmental cues characteristic for auditory brainstem region in vitro and in vivo. The auditory brainstem region contains the cochlear nuclei (CN), the first relay station in the auditory system that receives input from the auditory nerve. Models focusing on degraded SGN replacement attempt to recapitulate in implanted SC and PC temporal and spatial cues related to SGN development by exposure to intrinsic and extrinsic factors, pertaining to the auditory nerve milieu. Survival, functional differentiation with synaptic formation of SC-derived neurons with auditory neurons in the CN will comprise successful integration of implanted cells into the host tissue. Manipulation of factors essential for survival and axonal outgrowth of implanted tissues can be performed using both in vitro and in vivo systems.

As an in vitro screening platform for donor cells rat auditory explant culture system containing the CN and a part of an auditory nerve can be used. Donor cells of human origin, e.g. human neural precursor cells, are important candidates since these are likely to be required in a future clinical setting. Other cell candidates like cells derived from neural crest, dorsal root ganglion, statoacoustic ganglion, spiral ganglion are also tested. Controlled microenvironment of the organotypic auditory brainstem in vitro culture system offers great advantages in cell screening and chemical/physical factors enhancing their performance. Findings obtained as a result in vitro screening will contribute to future in vivo studies, using deafened rats, which will eventually contribute to therapeutic strategies for inner ear diseases.

Handledare följande doktorander:

Andreas Kaiser Huvudhandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Herlenius E, Thonabulsombat C, Forsberg D, Jäderstad J, Jäderstad LM, Björk L, Olivius P. Curr Protoc Stem Cell Biol. 2012 Nov;Chapter 2:Unit2D.13. doi:
2. Palmgren B, Jiao Y, Novozhilova E, Stupp SI, Olivius P. Survival, migration and differentiation of mouse tau-GFP embryonic stem cells transplanted into the rat auditory nerve. Exp Neurol. 2012 Jun;235(2):599-609. Epub 2012 Apr 1.
3. Palmgren B, Jin Z, Jiao Y, Kostyszyn B, Olivius P. Horseradish peroxidase dye tracing and embryonic statoacoustic ganglion cell transplantation in the rat auditory nerve trunk. Brain Res. 2011 Mar 4;1377:41-9. Epub 2011 Jan 6.
4. Jiao Y, Novozhilova E, Karlén A, Muhr J, Olivius P. Olfactory ensheathing cells promote neurite outgrowth from co-cultured brain stem slice. Exp Neurol. 2011 May;229(1):65-71. Epub 2010 Oct 23.
5. Palmgren B, Jin Z, Ma H, Jiao Y, Olivius P. beta-Bungarotoxin application to the round window: an in vivo deafferentation model of the inner ear. Hear Res. 2010 Jun 14;265(1-2):70-6. Epub 2010 Feb 23.

Petter Olsson
PhD, specialistläkare
Tel. 0708-582 122
petter.olsson@ki.se



Register-based epidemiologic studies of patients with chronic rhinosinusitis treated with endoscopic surgery in Sweden.

BAKGRUND

Kronisk rinosinuit är ett betydande hälsoproblem, vilket resulterar i en stor ekonomisk börda för samhället och en betydande förlust av livskvalitet för patienten. Det råder enighet bland experter på detta område att det finns ett behov av stora kohort-studier som syftar till att identifiera riskfaktorer och miljö modifierare och som tillåter studier av CRS naturförlöpp. Alla tidigare epidemiologiska data baseras på intervjuundersökningar eller frågeformulär, och en registerbaserad landsomfattande studie behandlar CRS har inte genomförts tidigare

FRÅGOR

Följande frågor kommer att behandlas:

- 1) Fördelningen av ålder, kön och socioekonomisk status hos patienter med CRS som behandlats med kirurgi?
- 2) En studie av medicinsk behandling, risken för återfall och komplikationer hos patienter med CRS efter operation.
- 3) En studie av det eventuella sambandet mellan risken för att utveckla CRS som kräver kirurgi och graden av exponering för luft-föroreningar.
- 4) Komorbiditet hos patienter med CRS som behandlats med kirurgi.

METODER

Från Patientregistret vid Socialstyrelsen, kommer vi att kunna extrahera en kohort av ca 80% av alla patienter (fall) i Sverige som var föremål för endoskopisk sinuskirurgi från 1997 till 2011. Antalet fall kommer att uppgå till cirka 11 000. Som referens-kohort kommer vi att titta på de patienter som genomgick nässeptumkirurgi under samma period. Matchade för ålder och kön kommer vi också extrahera en bakgrundspopulation/kohort från SCB. Kopplingar kommer att göras mellan dessa kohorter och bl a följande register: folk-och bostadsräkningen, läkemedlesregistret, register över trafikolyckor och dödsorsaksregistret

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Svensson J, Lundberg J, Olsson P, Stjärne P, Tennvall GR. Cost-effectiveness of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Prim Care Respir J*. 2012 Sep 21.
2. Stjärne P, Odebäck P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Prim Care Respir J*. 2012 Feb 20.
3. Ehnhage A, Olsson P, Kölbeck KG, Skedinger M, Stjärne P for the NAF2S2 Study Group. One Year after Endoscopic Sinus Surgery in Polyposis: Asthma, Olfaction, and Quality-of-Life Outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Jan 27.
4. Nordin S, Hedén Blomqvist E, Olsson P, Stjärne P, Ehnhage A; for the NAF2S2 Study Group. Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngologica*, 2011 P826-832, Volume 131 Issue 8
5. Olsson P, Ehnhage A, Nordin S, Stjärne P; NAF2S2 Study Group. Quality of life is improved by endoscopic surgery and fluticasone in nasal polyposis with asthma. *Rhinology*, 2010 P325-30, Volume 48 Issue 3
6. Olsson P, Stjärne P. Endoscopic sinus surgery improves olfaction in nasal polyposis, a multi-center study. *Rhinology*. 2010 P150-5, Volume 48 Issue 2



Björn Palmgren
Specialist läkare Ph.D.
Tel. 08-51775048
bjorn.palmgen@karolinska.se

Värdet av genetisk instabilitet och TGF-alfa analys som prediktiva markörer för strålningskänslighet vid T3 larynxcancer.

Traditionellt har T1 och T4 larynxcancer behandlats med kirurgi och/eller radioterapi medan T2 och T3 primärt behandlats med radioterapi och endast salvage laryngektomi vid residual/recidiv av tumören.

Överlevnaden för T3 larynxcancer har både i Sverige och internationellt varit sämre än för T4 troligtvis pga av att T4 cancer behandlas med primär laryngektomi och postoperativ strålning samt att recidiv/residual cancer hos strålade T3 tumörer kan vara svåra att diagnostisera.

I detta projekt vill vi identifiera prediktiva markörer för strålningskänslighet hos T3 larynxcancer. Utifrån givna resultat kan vi förhoppningsvis optimera behandlingen för dessa patienter. I en tidigare pilotstudie på 21 patienter med T3 larynxcancer har vi observerat en signifikant högre genetisk instabilitet hos patienter med residual/recidiverande cancer jämfört med patienter som bedömts som "complete respons". Vi vill nu utveckla dessa fynd i en mer omfattande studie där fler markörer observeras och fler patienter inkluderas. I ett konsekutivt material mellan 1990 och 2007 identifieras alla T3 larynxcancerpatienter behandlade på Karolinska Universitetssjukhuset. Formalinfixerade, parafinbäddade biopsier tagna innan behandling analyseras med bl. a. kvantitativ DNA cytometri och immunohistkemisk färgning för Transforming Growth Factor. Resultaten viktas sedan mot journalstudier där vi värderat utfall av radioterapi/kirurgi av samma patientgrupp.

Möjligen blir detta en multicenterstudie med samarbete mellan Karolinska Universitetssjukhuset, Helsingfors Universitetssjukhus samt Linköpings lasarett. Studien kommer då även inkludera patienter med T2 larynxcancer.

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Palmgren B. Regeneration of the auditory nerve - a cell transplantation study
2. 15 dec 2012, Avhandling.
3. Palmgren B, Jin Z, Ma H, Jiao Y, Olivius P. Beta-Bungarotoxin application to the round window: An in vivo deafferentation model of the inner ear. *Hear Res.* 2010 Febr 23
4. Palmgren B, Jin Z, Jiao Y, Kostyszyn B, Olivius P. Horseradish peroxidase dye tracing and embryonic statoacoustic ganglion cell transplantation in the rat auditory nerve trunk. *Brain Res.* 2011 Mar 4;1377:41-9. Epub 2011 Jan 6
5. Palmgren B*, Jiao Y*, Novozhilova E, Stupp S, Olivius P. Survival, migration and differentiation of mouse tau-GFP embryonic stem cells transplanted into the rat auditory nerve. *Experimental Neurology* 235 (2012) 599–609

Michael Ryott
Avd läk, Med Dr
Tel. 08-517 76061
michael.ryott@karolinska.se



Prospektiv kontrollerad randomiserad klinisk studie i handläggningen av orbitabottenfrakturer

Orbitafrakturer är vanliga i samband med olika typer av trauma. Det föreligger idag inga tydliga indikationer huruvida man ska operera eller expektera och bedömningen beror oftast på kirurgens egna preferenser. Detta har visats i vårt första arbete, Still no reliable consensus in management of blow-out fracture. Injury, 2012.

Orbitafrakturer kan ge funktionella såväl som kosmetiska sequele beroende på ovanstående beslut. Projektet syftar till att utreda när det lämpar sig att operera orbitafrakturer och när man kan expektera. För den enskilda patienten kommer det innebära att hon/han får en vård som är kvalitetssäkrad och som bygger på EBM.

Handledare följande doktorander:

Babak Alinasab Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Alinasab B, Ryott M, Stjärne P. Still no reliable consensus in management of blow-out fracture. Injury. 2012 Nov 7. pii: S0020-1383(12)00416-0. doi: 10.1016/j.injury.2012.09.009.
2. Ryott M, Marklund L, Wangsa D, Elmberger G, Munck-Wikland E. Cyclooxygenase-2 expression in oral tongue squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2011 May;40(5):385-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.00992.x.



Rusana Simonoska
Specialist läkare Ph.D.
Tel. 08-517 76020
rusana.simonoska@karolinska.se

Könshormoner & Hörsel. ÖNH-cancer

1) Könshormoner & hörsel

Både män och kvinnor lider av åldersrelaterad hörselnedsättning, men hos män är denna mer uttalad och startar tidigare. Studier har visat könsskillnader vid hjärnstamsaudiometri (ABR), där kvinnor har kortare latenser än män. Efter menopaus blir dessa skillnader allt mindre till nackdel för kvinnorna. Kvinnor med Turner syndrom (45,X), där frånvaro/låg halt av östrogen är kardinalsymtomet, har tidig åldersrelaterad hörselnedsättning och längre ABR-latenser i de centrala nervbanorna.

Östrogenets inverkan i olika vävnader har varit omdebatterad, men på senare år har dess positiva effekter övervägt, så även i örat, där både ERa och ERb finns. Negativa effekter har tillskrivits det andra kvinnliga könshormonet, progesteron. Det finns även studier där behandling med testosteron i vissa doser visat sig ge bättre hörsel. Det finns två progesteronreceptorer (PR-A och PR-B), samt en androgen receptor (AR).

Pågående studier som del av mina två doktoranders avhandlingsprojekt:

- Kartläggning av PR- & AR receptorer i innerörat hos råttor, gris och människa.
- Longitudinell prospektiv studie av hörseln hos kvinnor med bröstcancer som behandlas med antiöstrogen.
- Uppföljning av hörselutvecklingen hos kvinnor med Turner syndrom som fått östrogen substitution under uppväxten.
- Effekten av östrogen substitution på hörseln hos Turnermöss.
- Studier på ERb-knock-out möss och förekomsten/avsaknaden av Megalin (ligand för östrogen i innerörat) och korrelation till hörseln.

2) ÖNH-cancer

Pågående:

- Risken för regional metastas hos patienter (n=162) med gingivalcancer i förhållande till tumörstorlek, lokalisering(överkäke/underkäke), T-klass och histopatologi.
- Retrospektiv studie där det studeras förekomst av cystisk metastas i patientmaterial från 2003-2011 opererade för lateral halscysta på Karolinska.

Planerade:

- Prospektiv studie: Är HPV en användbar markör för att skilja cystisk metastas från lateral halscysta?

Handledare följande doktorander:

Johan Svedbrant	Huvudhandledare
Åsa Bonnard	Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Simonoska R, Stenberg A.E, Duan M, Yakimchuk K, Fridberger A, Sahlin L, J-Å Gustafsson, Hultcrantz M. Inner ear pathology and loss of hearing in estrogen receptor beta deficient mice. Journal of Endocrinology, 2009, 201:397
2. Simonoska R, Stenberg A.E, Masironi B, Sahlin L, Hultcrantz M. Estrogen receptors in the inner ear during different stages of pregnancy and development in the rat. Acta Otolaryngol. 2009 Feb. 13: 1-7.
3. Hultcrantz M, Simonoska R, Stenberg A.E. Estrogen and hearing: a summary of recent investigations. Acta Otolaryngol. 2006 Jan;126(1):10-4
4. Stenberg A.E, Simonoska R, Stygar D, Sahlin L, Hultcrantz M. (2003) Effect of estrogen and antiestrogens on the estrogen receptor content in the inner ear of ovariectomized rats. Hearing Research 182: 19-23.
5. Simonoska R, Stenberg A.E, Gustafsson J-Å, Hultcrantz M. Östrogen och hörsel. Svensk ÖNH-tidskrift 2., 2004, 4-7.
6. Isaksson B, Rippe C, Simonoska R, Holm J-E, Segesvärd R, Larsson J, Erlandsson-Albertsson C, Permert J. (2001) Obstructive jaundice results in increased liver expression of uncoupling protein 2 and intact skeletal muscle glucose metabolism in rat. Pancreatology 1: 129-199

Pär Stjärne
Professor, överläkare
Tel. 070- 725 0749
par.stjarne@karolinska.se



- 1. Inflammation i de övre luftvägarna; mekanistisk kartläggning samt värdering av medicinsk och kirurgisk intervention**
- 2. Zygomaticus- och orbitabotten-frakturer; diagnostik och utvärdering av behandling**
- 3. Studier av rinologiska tumörer och hypofysadenom**

Inflammation i de övre luftvägarna; mekanistisk kartläggning samt värdering av medicinsk och kirurgisk intervention
Projektet innehåller två delar:

- Studier av graviditetsnästäppans mekanismer och dess effekt på den gravida kvinnans livskvalitet och dels som en del av Bamseprojektet studerar den
- Den allergiska rinitens epidemiologi studeras i en födelsekohort (Bamse). I det senare projektet har vi också möjligheter att studera i vilken utsträckning en förstörad adenoid påverkar sensibilisering och vidare kopplingen mellan allergisk rinit och rinosinuit. Den övergripande målsättningen är att förstå grundläggande mekanismer och men också såväl i ett kort som ett längre perspektiv förbättra behandlingen av dessa patientgrupper.

Zygomaticus- och orbitabotten-frakturer; diagnostik och utvärdering av behandling

Projektet innehåller såväl retrospektiva som prospektiva randomiserade studier och syftar till att förbättra handläggningen av patienter med ansiktsfrakturer.

Frågeställningarna som vi vill lyfta fram:

- I vilken utsträckning påverkar den förändrade orbitavolymen vid orbitabottenfrakturer patientens symtom samt vilka andra indikatorer som har betydelse
- Vilken betydelse har fixation av ansiktsfrakturer i förhållande till adekvat reposition

Studier av rinologiska tumörer och hypofysadenom

Vi har skapat ett tvärvetenskapligt nätverk som har som målsättning att studera rinologiska tumörer och hypofysadenom. I nätverket, som omfattar de flesta led från "bench to bedside", finns alla förutsättningar att få kraftfulla synergieffekter när det gäller såväl basal kunskap om tumörernas patofysiologi och epidemiologi som implementering av nya upptäckter inom området i kliniska studier.

Handledare följande doktorander:

Ann Abrahamsson	Huvudhandledare
Alexandra Elliot	Huvudhandledare
Babak Alinasab	Huvudhandledare
Ola Bengtsson	Huvudhandledare
Magnus Starkhammar	Bihandledare
Marit Westman	Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Svensson J, Lundberg J, Olsson P, Stjärne P, Tennvall GR. Cost-effectiveness of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Prim Care Respir J*. 2012 Sep 21.
2. Stjärne P, Odebäck P, Stållberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Prim Care Respir J*. 2012 Feb 20.
3. Westman M, Stjärne P, Asaranoj A, Kull I, van Hage M, Wickman M, Toskala E. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;129(2):403-8.
4. Ehnhage A, Olsson P, Kölbeck KG, Skedinger M, Stjärne P; for the NAFS Study Group. One Year after Endoscopic Sinus Surgery in Polyposis: Asthma, Olfaction, and Quality-of-Life Outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Jan 27.
5. Nordin S, Blomqvist EH, Olsson P, Stjärne P, Ehnhage A; NAF2S2 Study Group. Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol*. 2011 Aug;131(8):826-32.
6. Olsson P, Ehnhage A, Nordin S, Stjärne P; NAF2S2 Study Group. Quality of life is improved by endoscopic surgery and fluticasone in nasal polyposis with asthma. *Rhinology*. 2010 Sep;48(3):325-30.
7. Ehnhage A, Kolbeck KG, Juto JE, Dahlen B, Stjärne P. Evaluation of nasal mucosal swelling and microcirculation throughout nasal and bronchial provocation tests with lysine-aspirin in asthmatics with nasal polyposis. *Rhinology*. 2010 Jun;48(2):216-23.
8. Olsson P, Stjärne P. Endoscopic Sinus Surgery improves olfaction in nasal polyposis, a multi-center study. *Rhinology*. 2010 Jun 1;48(2):150-155.

Bo Tideholm
Verksamhetschef
Tel. 85719
bo.tideholm@karolinska.se



Binaural hörsel med cochleaimplantat

Långtidsmätning av mellanöretryck

Kan döva erhålla fördelar från tidsskillnader mellan öronen med två cochleaimplantat? Vilka stimuleringsstrategier är i så fall lämpligast? De döva barn med cochleaimplantat som kliniken har uppföljning är ungefär 60 stycken per årskull.

Barnet (förskola/lågstadie) kommer att få genomföra en mätning av förmågan att diskriminera mellan olika tidsskillnader mellan öronen. Testerna kommer huvudsakligen att vara av typen psykoakustiska, dvs barnet får lyssna på ljud och sedan ge en respons. En komplettering med elektrofysiologisk mätning kommer att göras. Denna mätning innebär att elektroder fästs på huden i pannan och under örat för registrering av aktivitet i hjärnstam eller cortex. Barnet tittar samtidigt på en film. Data som samlas in är barnets förmåga att detektera tidsskillnader, dvs hur liten tidsskillnad som barnet kan detektera.

Handledare följande doktorander:

Martin Eklöf	Bihandledare
Marianne Brattmo	Bihandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Brattmo M, Tideholm B, Carlborg B. Inadequate opening capacity of the eustachian tube in Meniere's disease. Acta Otolaryngol. 2012 Mar;132(3):255-60. Epub 2011 Dec 27.



Inger Uhlén
Överläkare, Med dr
Tel. 073 966 1649
inger.uhlen@karolinska.se

Neurofysiologiska förutsättningar för hörande, kognitiva förmågor oh läsutveckling hos hörselskadade och döva barn med hörapparat och cochleaimplantat.

Projektet fokuserar på utveckling av centrala auditiva processer via mätning av hjärnreaktionspotentialer hos hörselskadade barn med hörapparat och/eller CI för att sättas i relation till utfall av fonologiska intervention, kognitiv utveckling och utveckling av läsförmåga. Projektet genomförs inom ramen för ett mer omfattande forskningsprojekt om hörselskadade barn med hörapparat och/eller CI, vilket finansieras av Forskningsrådet för arbetsliv och socialvetenskap (FAS).

Registrering av hjärnreaktionspotentialer (ERP) erbjuder unika möjligheter till att studera de komplexa neurala processer på såväl de lägre sensoriskt betingade nivåer som de högre kognitiva nivåerna i det centrala nervsystemet som ligger till grund för vår tal- och språkförmåga och som vidare har stor betydelse för läs- och skrivförmåga. Tekniken har fördelen av att vara icke-invasiv, ofarlig och den medför heller inga obehag. Få studier har studerat relationen mellan hjärnreaktionspotentialer och kognitiv förmåga hos hörselskadade barn med hörapparat eller barn med CI.

I en första fas har data samlats in från målgrupperna samt normalhörande kontroller. Barnen har genomgått ERP och ett språkligt/kognitivt beteendetest före och efter ett datorbaserat fonologiskt träningsprogram. Resultaten finns delvis publicerade och i manus. Projektet omfattar en longitudinell uppföljning av barnens utveckling samt långtidseffekten av träning. Nästa testomgång planeras till våren 2013.

Handledare följande doktorander:

Elisabet Engström Huvudhandledare

Publikationer 2010, 2011, 2012

1. Nakeva von Mentzer, C., Lyxell, B. Sahlén, B. Wass, M., Lindgren, M. Ors, M., Kallioinen, P., Engström, E. & Uhlén, I. (2012). Computer-assisted training of phoneme-grapheme correspondence for children with hearing impairment : Effects on phonological processing skills (under review). Journal of Communication disorders

Projektsammanfattning, doktorander

Doktorand	Antagen
Abrahamsson, Ann	2012-01-01 66.
Alinsab, Babak	2009-11-09 67.
Anmyr, Lena	2006-02-12 68.
Arebro, Julia	2012-03-19 69.
Asp, Filip	2009-05-25 70.
Bonnard, Åsa	2010-10-14 71.
Borgström, Anna	2011-12-23 72.
Browaldh, Nanna	2008-05-06 73.
Danielsson, Daniel	2008-10-08 74.
Elliot, Alexandra	2011-03-17 75.
Enerdal, Jakob	1996-11-08 76.
Engström, Elisabet	2007-02-12 77.
Fridman Bengtsson Ola	2011-12-22 78.
Hellberg, Victoria	2009-10-16 79.
Honeth, Louise	2009-06-18 80.
Hylander, Terese	2008-10-20 81.
Jangard, Mattias	2010-03-25 (reg. K7)..... 82.
Kaiser, Andreas	2008-10-30 83.
Karltorp, Eva	2006-12-18 84.
Kågedal, Åsa	2011-01-18 85.
Malmström, Emma	2012-05-24 86.
Nilsson, Daniel	2009-11-09 87.
Rydberg Millrud, Camilla	2007-12-14 88.
Smeds, Henrik	2008-05-06 89.
Starkhammar, Magnus	2008-02-12 90.
Strömberg, Anna-Karin	2010-03-05 91.
Svedbrant, Johan	2011-02-14 92.
Tengroth, Lotta	2011-04-26 93.
Tomanovic, Tatjana	2005-12-05 94.
Waldenström, Henrik	2012-09-10 95.
Wendt, Malin	2010-03-11 96.
Westman, Marit	2009-12-15 97.
Xu, Yuan	2009-07-01 98.



Ann Abrahamsson

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

ann.abrahamsson@karolinska.se

Pär Stjärne

Lars Olaf Cardell, Karin Toll

2012-01-01

2015

Local inflammatory parameters in women with Pregnancy Rhinitis

Graviditetsnästäppa är ett vanligt tillstånd hos gravida kvinnor som orsakar var fjärde gravid kvinna (ca 20%) problem någon gång under graviditeten. För många kvinnor är besvären av mindre grad men en del kvinnor orsakas ett stort lidande vilket ofta leder till missbruk av nässpray och bakteriella övre luftvägsinfektioner. Nästäppan kan leda till sömnbesvär och ge muntorrhet och orsaka trötthet. Orsaken är inte känd men tidigare studier talar för att ökningen av östrogen under graviditeten spelar en roll för sjukdomsutvecklingen.

Många tror att täppan beror på ökade hormon nivåer. För att närmare ta reda på om detta stämmer eller om det är inflammation vill vi ta px på nässlemhinnan och titta på inflammatoriska markörer och beta-östrogen receptorns uttryck.

Vi vill i den här studien undersöka graden av inflammation i den gravida kvinnans näsa och övre luftvägar samt om det leder till ökad trötthet. Ett sätt att mäta graden av inflammation är att mäta utsöndringen av cytokiner (inflammatoriska signalsubstanser) i slemhinnan genom sköljning med koksaltlösning.

Många gravida upplever också att luktsinnet förändras under graviditeten en del till det bättre och en del till det sämre. Det vill vi också undersöka och sätta i relation till nästäppa.

Nästäppa och ökad vikt ökar förekomsten av snarkningar med andningsuppehåll. Många gravida har båda dessa tillstånd. Det är inte gjord någon ordentlig sömnundersökning med polysomnografi på gravida kvinnor vilket vi också vill göra



Babak Alinasab
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

babak.alinasab@karolinska.se
Pär Stjärne
Michael Ryott
2009-11-09

Zygomaticomaxillary complex & orbital floor fractures - aspects of diagnostic methods, treatment & sequelae

Zygomaticomaxillära och isolerade orbitabottenfrakturer är två vanligaste frakturtyperna som involverar orbita. Vi ämnar studera dessa 2 frakturtyperna närmare i detta projekt.

Skador kring orbita orsakade av Zygomaticomaxillära och isolerade orbitabottenfrakturer kan resultera i anseelig ansiktsdeformitet och påverka både synen och känslan i ansiktet. Tidig bedömning och beslut om rätt behandling är därför väsentlig. I annat fall finns det risk för framtida uttalade sequelae. Idag anses 1.5ml herniering av orbita innehåll vara indikation för operation. Evidensen för det är dock lågt och det bygger inte på randomiserade kontrollerade studier. Åtgärds rekommendationer för zygomaticomaxillär fraktur är väldigt varierade i litteraturen. En fraktur kan behandlas med mindre invasiv sluten reponering, eller en omfattande öppen reponering och fixering med plattor och skruvar. Samtidigt uttrycks det stor oro för lavin artad ökning av frakturer som är otillräckligt reponerade och fixerade. Detta sker trots obegränsad tillgång till sofistikerade instrument.

Detta projekt innehåller såväl retrospektiva som prospektiva randomiserade studier och syftar till att förbättra handläggningen av patienter med ansiktsfrakturer.

Hypotes: Vi tror att förändringar i beniga orbitavolymen har litet eller ingen effekt på utvecklingen av enoftalmus hos patienter med isolerade orbitabottenfraktur.

Vi tror också att det är graden av reponeringen och inte fixeringen av frakturen som korrelerar till de sena symtomen hos patienter med zygomaticomaxillär fraktur.

Projektets syfte

- Vi vill studera vikten av den förändrade beniga orbitavolymen vid orbitabottenfrakturer på patientens symtom samt vilka andra indikatorer som har betydelse.
- Vi vill också studera betydelsen av fixation av ansiktsfrakturer i förhållande till adekvat reposition.

Publikationer / manus

1. Alinasab B, Beckman MO, Pansell T, Abdi S, Westermarck A, Stjärne P. Relative Difference in Orbital Volume as an Indication for Surgical Reconstruction in Isolated Orbital Floor Fractures. Craniomaxillo-facial Trauma & Reconstruction. Accepted February 2011.
2. Pansell T, Alinasab B, Stjärne P, Beckman MO, Westermarck A, Abdi S. Eye strain - a common finding in patients with non-surgically treated blow out fractures. Submitted Dec 2010
3. Alinasab B, Stjärne P, The Differences in Management of Isolated Orbital Floor Fractures. Manus



Lena Anmyr

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

lena.anmyr@karolinska.se

Mariann Olsson

Kjerstin Larsson, Anders Freijd

2006-02-13

2011-09-08

2014

Livssituation för barn och ungdomar efter cochleaimplantation

Bakgrund

Ca 300 svenska barn föds varje år med hörselnedsättning, varav ca 50 har en grav hörselnedsättning. I dag behandlas de flesta av dessa barn med cochleaimplantat (CI). Från tidigare studier (60-80-talet) beskrivs hörselskadade barns svårigheter med självkänsla och anpassningsförmåga liksom de påfrestningar som funktionshindret medför för familjen. För den aktuella studien av barnens livssituation används såväl salutogena som systemteoretiska och utvecklingspsykologiska perspektiv.

Huvudsyftet för detta avhandlingsprojekt är ökad kunskap om livssituationen och dess villkor för barn och ungdomar efter operation med CI. De specifika syftena för varje delarbete presenteras nedan:

- I. Syftet var att få kunskap om hur barn med CI uppfattar vardagslivet i jämförelse med barn med HA.
- II. Syftet var att få kunskap om hur barn med CI upplever sin psykiska hälsa jämfört med hur deras föräldrar och lärare uppfattar den utifrån barnens emotionella, beteende och sociala kompetens.
- III. Syftet är utökad kunskap om barnens personliga och sociala resurser och deras delaktighet i samhället.
- IV. Syftet är fördjupad förståelse för vad som främjar respektive hindrar användningen av CI – ur ett föräldraperspektiv

Delstudie ett (I-III) är en tvärsnittsstudie med kvantitativ design. Urval: Barn i åldrarna 6, 9, 12 och 15 år med CI eller HA och dess föräldrar samt lärare. Studien utfördes under 2006/2007

Delstudie två (IV) är en kvalitativ intervjustudie. Urval: Föräldrar till barn med CI. 10 föräldrapar valdes slumpmässigt från vardera två undergrupper (de som har barn som är heltidsanvändare respektive de som har barn som inte använder sitt CI). Studien utfördes 2006

Publikationer / manus

1. Anmyr L, Olsson M, Larsson K, Freijd A. Children with hearing impairment – living with cochlear implants or hearing aids. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 75 (2011) 844-849.
2. Anmyr L, Larsson K, Olsson M, Freijd A. Strengths and difficulties in children with cochlear implants – Comparing self-reports with reports from parents and teachers. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 76 (2012) (8): 1107-12



Julia Arebro
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

julia.arebro@karolinska.se
Lars Olaf Cardell
Susanna Kumlien Georén
2012-03-19

Innate immunity receptors and the role of local infections in development of chronic rhinosinusitis with polyps

Background

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a disease defined as chronic inflammation of the nose and paranasal sinuses. It has a considerable impact on morbidity.

During the last decade the opinion has shifted from considering CRS to have an underlying infectious basis to view it as a primarily disorder of persistent inflammation. Lately the discovery of pattern-recognition receptors (PRR) as part of the innate immune system has opened new possibilities for exploration of the underlying mechanisms.

Patients with CRS with polyps can often be successfully treated with steroids. However, the clinical impression is that the therapeutic effect gradually weakens over time leaving a minor patient group insensitive to local steroid treatment. There may be several mechanisms accounting for the resistance to the anti-inflammatory effects of glucocorticoids, including changes in the receptor expression.

Aim

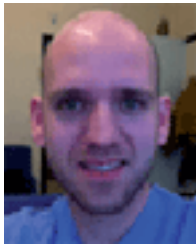
The over-all aim is to chart the potential role for infectious inflammation in relation to innate immunity as a part of the pathogenesis of NP.

Material and Method

A large number of studies have analysed polyp tissue from patients with NP. In this project we will focus on changes in the adjacent "healthy" nasal mucosa. The idea is to understand how a local infection, through interaction with various innate immunity receptors could affect the onset and growth of polyps. Nasal polyps, nasal mucosal biopsy specimens, lavage fluid and blood will be obtained from patients undergoing surgery and from healthy subjects. They will be characterized using flow cytometry, immunohistochemistry, PCR and ELISA based techniques. Procedures for analysing cellular proliferation and migration will also be used and epithelial cells will be isolated and cultured in vitro. Special attention will be given to the role of glucocorticoid receptors and the development of steroid resistance.

Importance

We aim to discover new information that can contribute to new treatment strategies.



Filip Asp

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

filip.asp@karolinska.se

Erik Berninger

Stefan Stenfelt, Jan-Erik Juto

2009-07-01

2012-05-15

2014

Bilaterala cochleaimplantat på barn - Kliniska och experimentella studier

Ett cochleaimplantat (CI) återställer delvis hörseln hos döva barn genom elektrisk stimulering av hörselnerven. Behandlingen med CI är framgångsrik, men den binaurala hörseln (hörsel med två öron) återställs inte. Allt fler barn får CI på båda öronen, baserat på antagandet att bilaterala CI ger bättre hörsel än unilateralt CI. Syftet med projektet är att kvantifiera effekter av bilaterala CI på barn, att studera betydelsen av ålder vid första och andra implantation, och att utveckla nya objektiva mätmetoder för binauralt hörande.

Vi har funnit att barn som får två CI utvecklar sin riktningshörsel över tid och att den viktigaste förklarande faktorn för riktningshörseln är erfarenheten med bilaterala CI. Tidig bilateral implantation ger ett snabbare utvecklingsförlopp. Vi har också funnit att bilaterala CI ger en fördel jämfört med ett CI avseende riktningshörsel och taluppfattning i brus, och att denna fördel är konstant över tid. Fördelen är större för barn som får bilaterala CI före 4 års ålder.

Vi utvecklar nu objektiva och precisa metoder för att studera riktningshörsel och binaural hörsel och bebisar.

Publikationer / manus

1. Asp F., Eskilsson G. & Berninger E. 2011. Horizontal Sound Localization in Children With Bilateral Cochlear Implants: Effects of Auditory Experience and Age at Implantation, *Otol Neurotol*, 32: 558-564.
2. Asp F, Mäki-Torkko E, Karltorp E, Harder H, Hergils L, Eskilsson G, Stenfelt S. 2012. Bilateral versus Unilateral Cochlear Implants in Children: Speech Recognition, Sound Localization and Parental Reports, *International Journal of Audiology*, 51(11): 817-32
3. Asp F, Mäki-Torkko E, Karltorp E, Harder H, Hergils L, Eskilsson G, Stenfelt S. 2012. The bilateral benefit for spatial hearing in bilaterally implanted children is established at 3 yrs of bilateral cochlear implant experience, In preparation



Åsa Bonnard

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

asa.bonnard@karolinska.se

Malou Hultcrantz

Rusana Simonoska, Christina Hederstierna

2010-10-14

2012-04-12

Hösten 2014

Östrogen och progesterons påverkan på hörseln

Bakgrund: Kvinnor hör bättre än män i samma ålder vilket inte helt kan förklaras av skillnader i bullerexponering (Jönsson et al, 1998). Skillnaden minskar vid klimakteriet då kvinnornas hörselförsämring accelererar (Hederstierna et al., 2010). Studier på postmenopausala kvinnor med substitution av östrogen, antyder att dessa har bättre hörsel, vilket kan tyda på att östrogen har en hörselskyddande effekt (Hederstierna et al, 2007). Kvinnor som får progesterontillägg till östrogenbehandlingen får inte samma positiva effekt på hörseln (Guimaraes 2006).

Vid Turners syndrom (förlust av en X-kromosom, 45X) där låg östrogenhalt i kroppen hör till bilden, noteras presbycusis redan vid 35 års ålder och i de centrala hörselbanorna ses kortare latenser vid hjärnstamsaudiometri (Hederstierna et al, 2009).

Östrogenet verkar via 2 receptorer, östrogen receptor alfa och beta (ER- α och ER- β) (Weihua et al., 2003) som finns i innerörat hos mus, råttor och människa. De hittas på platsen där transformationen av hörselimpulserna sker, bl. a ganglion spirale & Cortiska organet (Stenberg et al, 2003). ER- α och β ses även i innerörat hos en Turnermus, som har nedsatt hörsel, vilket visar att det ej är förlust av receptorer som förorsakar den nedsatta hörseln (Hultcrantz et al, 2000).

Projekt: I mitt doktorandprojekt ingår fyra studier med följande frågor:

1. Påverkas hörseln hos Turnermöss av östrogensubstitution?
2. Hur påverkas hörseln hos Turnerkvinnor som fått östrogensubstitution?
3. Finns det progesteronreceptorer i innerörat hos möss?
4. Hur påverkas hörseln vid antiöstrogenbehandling av tidigare hörselfriska kvinnor med östrogenreceptorpositiv bröstcancer?

Våra försök på möss visar ingen effekt på hörseln av östrogensubstitution vilket speglar resultaten hos unga östrogensubstituerade Turnerkvinnor. Vi har även tittat på förekomst av progesteronreceptorer vilka inte kan återfinnas i innerörat hos råttor, grisar eller människor.

Publikationer / manus

1. Bonnard Å, Sahlin L, Hultcrantz M, Simonoska R. No direct effect of Progesterone in the inner ear - another possible pathway? Manus 2012



Anna Borgström
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

anna.borgstrom@karolinska.se
Daniell Friberg
Pia Nerfeldt, Göran Elinder
2011-12-12
2016

Obstruktiv sömnapné hos barn; utvärdering av frågeformulär samt RCT av kirurgisk behandling

Obstruktiv sömnapné (OSA) har en prevalens på 1-4% hos barn, med högst incidens vid 2-5 års ålder. Orsaken är i de flesta fall olika grad av tonsill- och adenoidhypertrofi.

Obehandlat kan OSA leda till allvarliga komplikationer som påverkan på tillväxt, neurokognitiv påverkan samt påverkan på cirkulationen, med högt blodtryck och i avancerade fall cor pulmonale och hjärtsvikt som följd. Golden standard för att diagnosticera OSA hos barn är polysomnografi (PSG). De flesta barn som får diagnosen OSA har dock inte genomgått PSG då denna metod inte finns tillgänglig överallt samt är resurskrävande och kostsam. Diagnostiken baseras i nuläget oftast på klinisk undersökning, anamnes och frågeformulär. Det frågeformulär som använts mest i Sverige är OSA-18. Detta formulär är inte fullt utvärderat gentemot objektiva data från PSG. I detta doktorandprojekts första del jämförs OSA-18 hos 240 barn med objektiva data från polysomnografi.

Behandlingen av pediatrik OSA har traditionellt varit kirurgisk med adenotonsillektomi (ATE). De senaste åren har adenotonsillotomi (ATT) blivit allt vanligare. Studier har visat att ATT har något lägre komplikationsfrekvens (avseende blödning, postop smärta) än ATE. Dock saknas data som jämför de båda metoderna avseende dess effekt att bota OSA. Randomiserade kontrollerade studier på området har efterlysts. Huvuddelen av detta doktorandprojekt syftar till att jämföra ATT vs ATE vad gäller effekten att bota OSA på kortare och längre sikt. 70 barn i åldern 2-6 år med tonsillhypertrofi och PSG-verifierad OSAS randomiseras till antingen ATE eller ATT och genomgår PSG på nytt efter ett år. Huvudsakligen utvärderas PSG-parametrar men de båda grupperna jämförs även avseende postop smärta, blödning, blodtryck samt besvarar föräldrarna två olika enkäter före och ett år efter operationen.

Publikationer / manus

1. Borgström A, Nerfeldt P, Friberg D. Questionnaire OSA-18 has Poor Validity Compared to Polysomnography in Children with Obstructive Sleep Apnea (manuscript 2012).



Nanna Browaldh

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

nanna.browaldh@karolinska.se

Danielle Friberg

Agneta Markström

2008-05-06

2011-04-13

2013

Obstruktivt sömnapné syndrom; utvärdering av övre luftvägskirurgi, interventionsstudier samt RCT

OSAS är svårbehandlat och cirka hälften av patienterna tolererar eller svarar inte på behandling med CPAP eller antiapnéskena. 2007 kom en SBU rapport om obstruktivt sömnapné syndrom (OSAS). ÖNH-läkare som behandlar patienter med OSAS har protesterat mot den del av SBU rapporten som berör kirurgi, då den nedvärderades kraftigt. Detta ledde till att uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) som behandlingsmetod mot OSAS knappast har erbjudits till svenska patienter de senaste åren. Författarna till rapporten samt Cochrane efterlyser randomiserade kontrollerade studier av kirurgi jämfört med exspektans.

Sleep Karolinska UPPP (SKUP3) startade 2007 och är en RCT med två armar, där patienterna randomiserats till antingen UPPP direkt eller exspektans i sex månader och därefter UPPP. Under "run-in-perioden" har alla patienter fått göra en första polysomnografi på vårt sömnlab med mätning av EEG, EOG, och EMG parallellt med andning. I samband med detta har patienterna utfört ett vigilanstest, svarat på enkäter och lämnat blodprov. Därefter har patienten inkluderats i studien, stratifierats i fyra olika grupper utifrån Friedmans stadium och BMI. En statistikfirma har utfört poweranalys, randomiseringskuvert samt resultatanalyser. PSG-tolkningen har varit blindad för tolkaren. Operation med konservativ teknik. Alla opererade har genomgått säkerhetsprogram. Uppföljning 6 månader efter UPPP alternativt expektans görs med fullständig polysomnografi, blodprover och enkäter i båda grupperna, samt även en tvåårsuppföljning på alla patienter. Vi studerar hur UPPP påverkar andningsparametrar och sömnkvalitet, dagsömnighet och reaktionsförmåga med vigilanstest, samt livskvalitet och metabola parametrar.

Vi har även utfört en 15-årsuppföljning av UPPP.

Vid mycket svåra fall av OSAS kan man behandla med tracheostomi. Genom samarbete med Nationellt Respirationscentrum har vi gjort en retrospektiv studie på hur patienten tolererat och svarat på behandling med kanyl.

Publikationer / manus

1. Browaldh N, Markström A, Friberg D. Elective tracheostomy is an alternative treatment in patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome and CPAP failure. *Acta Oto-Laryngologica*, 2009; 129: 1121-1126.
2. Browaldh N, Friberg D, Svanborg D, Nerfeldt P. 15-year efficacy of uvulopalatopharyngoplasty based on objective and subjective data. *Acta Oto-Laryngologica*, 2011; 131: 1303-1310
3. SKUP3 a randomised controlled trial; polysomnographic results after uvulopalatopharyngoplasty in obstructive sleep apnoea patients. Submitted.



Daniel Danielsson
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

daniel.danielsson@karolinska.se
Eva Munck-Wikland
Siamak Haghdooost
2008-10-08

Kan individuell strålkänslighet predikteras från stressrespons i en enskild vävnadskomponent? Studier rörande sena bieffekter av strålbehandling och deras relation till stressmarkörer

Maligna tumörer i huvud-halsregionen behandlas bl.a. med strålbehandling. Denna syftar till att slå ut så många tumörceller som möjligt. Strålbehandlingen slår även ut celler som bygger upp blodkärl. Detta leder i det strålade området till sämre blodförsörjning i benvävnaden, en ökad lokal bindvävsinväxt och slutligen att nekrotiskt ben stöts bort, oftast i kombination med icke läkande sår i den lokala slemhinnan.

Tillståndet benämns osteoradionekros, ORN.

ORN är en sen och svår negativ bi-effekt av strålbehandling.

Tillståndet kan vara mycket smärtsamt, ger dålig andedräkt, nedsatt förmåga till födointag och ofta nedsatt känsel i området. ORN är inte reversibelt och leder inte sällan till patologiska frakturer som kräver kirurgisk behandling där man ofta tvingas avlägsna omfattande delar av käkbenet. Om patientens allmäntillstånd medger kan man rekonstruera det skadade området, men det kräver oftast revaskulariserade vävnadslam-båer, vilket är synnerligen resurskrävande processer, både för patient och vårdapparat.

Effekten av strålbehandlingen är dosberoende men stora individuella skillnader finns i vem som drabbas. I den vetenskapliga litteraturen rapporteras att mellan 2-22% av alla patienter som strålas för huvud-halscancer drabbas av ORN.

Vårt projekt syftar till att via blodprov identifiera biologiska markörer som predikterar individuell strålkänslighet för att på sikt möjliggöra individuell dosanpassning vid strålning för att minimera risken för ORN och andra negativa bi-effekter.



Alexandra Elliot
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

alexandra.elliott@karolinska.se
Pär Stjärne
Linda Marklund, Lalle Hammarstedt
2011-03-17
2016

Inverterat papillom; incidens, etiologi och prognos.

Inverterat papillom är en benign tumör som utgår ifrån sinonasala mukosan. Till skillnad från inflammatoriska polyper är den en äkta neoplasi och den skall alltid registreras i cancerregistret. Inverterat papillom har en incidens på ca 1/100000/personår enligt de fåtal epidemiologiska studier som är genomförda. Etiologin är okänd men man har diskuterat allergi, kronisk sinuit, luftburna föroreningar och virala infektioner. HPV har diskuterats flitigt pga dess tendens att producera papillom och premaligna och maligna tumörer anogenitalt och pga att HPV visats vara involverad i utvecklingen av tonsillcancer. De relativt få studier som är gjorda på inverterat papillom har dock inte givit någon entydig bild.

Inverterat papillom har en varierande recidivfrekvens i olika material och denna beror till stor del på den kirurgiska radikaliteten. Tumören har en malignifieringspotential och skivepitelcancer har funnits syn- eller metakront hos i snitt 10 % av fallen. Tidigare studier har pekat på att malignifieringen skulle vara relaterad till HPV-förekomst. Det har även diskuterats om recidiveringsbenägenhet är associerad med HPV.

Med hjälp av cancerregistret är det vår avsikt att kartlägga incidens, prevalens och incidensförändringar över tid på populationsnivå. Vidare kommer journalstudier att genomföras i första hand på de patienter i Stockholm som identifieras via cancerregistret. Vi kommer även att göra en virologisk screening av det PAD material som finns tillgängligt. Vi vill studera vissa tumörmarkörer - Ki-67, DNA-aneuploidi mfl.

Detta för att få svar på följande frågeställningar:

1. Hur stor är incidensen av inverterat papillom samt metakron eller synkron malignifiering i Sverige? Hur har den förändrats över tiden?
2. Vilken är virusförekomsten i såväl benigna som maligna lesioner?
3. Hur är recidivbenägenhet korrelerad till grad av dysplasi och virusförekomst?
4. Finns det något samband mellan recidiv-ochmalignifieringsbenägenhet och proliferationsaktivitet?



Jakob Enerdal
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

jakob.enerdal@karolinska.se
Pär Stjärne
Lars Olaf Cardell
1996-11-08

Patofysiologi och behandling av Rhinitis Medicamentosa

Överanvändning av avsvällande nässprayer orsakar kronisk nästäppa - Rhinitis Medicamentosa (RM). RM induceras sannolikt av sprayen själv. De bakomliggande mekanismerna till detta är inte klarlagda, men ett flertal hypoteser är stipulerade. En dosresponsstudie på friska är gjord men inte på patienter, vilket kan innebära att dagens OTC-beredningar i praktiken kan innebära överdosering. Patienter med som överanvänder näsdroppar verkar mer påverkade av nästäppa och frågan är om det finns en bakomliggande personlighet som predisponerar för den låga toleranströskeln.

Publikationer / manus

1. Enerdal J, Edman G, Stjärne P. Rhinitis Medicamentosa - Personality profile and symptomatology of nasal decongestant abstinence. Rhinology, submitted.



Elisabet Engström
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

elisabet.engstrom@karolinska.se
Inger Uhlén
Anders Freijd, Magnus Lindberg
2007-02-12
Prel. våren 2015

Neurofysiologiska förutsättningar för hörande, kognitiva förmågor och läsutveckling hos hörselskadade och döva barn med hörapparat och cochleaimplantat

Syftet med projektet är att undersöka neurofysiologiska förutsättningar till hörande samt utveckling av kognitiva förmågor och läsfärdighet hos hörselskadade och döva barn med hörapparat eller cochleaimplantat, eftersom man funnit att dessa barn presterar avsevärt sämre än hörande barn i skolan, trots likvärdiga begåvningsmässiga förutsättningar för lärande. Cirka 10 000 döva och hörselskadade barn och ungdomar får idag stöd av hörselvården runt om i landet. Inom projektet kommer att studeras hur ett internetbaserat fonologiskt träningsprogram påverkar utvecklingen. Barnen är fem till sju år gamla och designen är longitudinell.

Registrering av olika hjärnreaktionspotentialer (ERP) gör att man följa hur den neurala aktiviteten i anslutning till att den akustiska informationen från en ton eller ett ord fortleds via hörselbanorna genom hjärnstammen upp till det primära hörselområdet i hjärnbarken, där den akustiska informationen kan detekteras på ett medvetet plan. Betydelsen av den akustiska informationen kan dock inte tolkas förrän informationen nått sekundära hörsel- och språkliga associationsområden i hjärnan. Tidiga komponenter (P1-N1) utgör ett mått på hörselsystemets förmåga att detektera ljud och påverkas främst av stimulus fysikaliska egenskaper, medan senare komponenter (P300 och N400) avspeglar en mer komplex bearbetning av ljud som engagerar sekundära och associativa hörselcentra. MMN (mismatch negativity) visar förmågan att uppfatta små ljudkontraster som är viktiga för att förstå tal, men betraktas som en förmedveten process som inte kräver aktiv lyssning.

ERP-tekniken är icke-invasiv och ofarlig. Träningsprogrammet förväntas ha en positiv effekt på barnens hörselförmåga och språkutveckling.

Publikationer / manus

1. Nakeva von Mentzer, C., Lyxell, B. Sahlén, B. Wass, M., Lindgren, M. Ors, M., Kallioinen, P., Engström, E. & Uhlén, I. (2012). Computer-assisted training of phoneme-grapheme correspondence for children with hearing impairment : Effects on phonological processing skills (under review). Journal of Communication disorders



Ola Fridman Bengtsson

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

ola.fridman-bengtsson@karolinska.se

Pär Stjärne

Jerker Stigare, Anna-Lena Hulting, Charlotte Höybe

2011-12-22

2015

Pituitary tumors; clinical aspects of treatment and expression of galanin and PRR receptors.

Bakgrund

Hypofysadenom klassificeras i två huvudgrupper: hormonproducerande tumörer och icke hormonproducerande tumörer, s.k. kliniskt inaktiva hypofysadenom. Behandlingen kan vara såväl farmakologisk, kirurgisk som konventionell eller stereotaktisk strålning, beroende på adenomets karaktär och progress.

Projektets syfte

Detta projekt avser att utvärdera flera aspekter kring adenom i hypofysen, initialt med tyngdpunkt på utvärderingen av resultat från hypofyskirurgisk verksamhet vid Karolinska och sedermera en cellbiologisk del.

Studier och delprojekt

1. Journaler från Karolinska, kommer att gås igenom, omfattande ca 700 patienter och fokus kommer att ligga på "surgical success" och postoperativa biverkningar utifrån olika aspekter.
2. a) För ca två år sedan, genomfördes vid Karolinska Universitetssjukhuset ett försök med dosreduktion av postoperativ kortisolsubstitution, och effekterna av denna, kommer att analyseras i en delstudie.
b) Vi vill också via blodprovsanalyser skapa oss en bättre bild av kortisolnivåerna i blodet i samband med kirurgi på hypofysen. Detta kommer att jämföras med kortisolnivåer hos patienter som genomgår annan kirurgi i huvud-halsregionen med likartad operationstid.
3. Hormonet Galanin, förekommer rikligt i hypothalamus- och hypofysvävnad. En pilotstudie, har identifierat tre galaninreceptorer och visat tidiga recidiv och snabb tillväxt av residualtumörer postoperativt endast när det gällt tumörer med receptorn Gal-R3. Denna kunde inte återfinnas i frisk hypofysvävnad. Vi kommer att mäta nivåer av Gal-receptorer i de hypofystumörer som opereras vid Karolinska. En jämförelse med frisk hypofysvävnad kommer att göras. Unikt är att etiskt tillstånd finns för insamlande av frisk hypofysvävnad från patienter aktuella för organdonation.
4. Pattern Recognition Receptors, PRR, de speciella receptorer i immunförsvaret som känner igen evolutionärt bevarade molekyllära mönster hos patogener, kommer analyseras likt Galaninreceptorerna ovan.



Victoria Hellberg
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

victoria.hellberg@karolinska.se
Göran Laurell
Hans Ehrsson, Caroline Gahm
2006-10-16
2009-06-11
2013

Ototoxicity of cisplatin – pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects

Cancerpatienter som behandlas med cytostatikapreparatet cisplatin kan få en irreversibel sensorineural hörselnedsättning. Trots extensiv forskning har man inte kunnat förhindra cisplatins negativa ototoxiska effekt. Det är fortfarande okänt hur cisplatin transporteras till innerörat. I mitt avhandlingsarbete har jag fokuserat på cisplatins farmakokinetik i innerörats vätska (perilymfa), studerat en potentiell transportmekanism för cisplatin till innerörat och hur cisplatin utövar sin celldödande effekt på innerörats cellförband. Resultaten från min grundforskning kan förhoppningsvis i framtiden leda till att barn och vuxna som behandlas med cisplatin inte får någon hörselnedsättning. Cancerpatienter som behandlas med cytostatikapreparatet cisplatin kan få en irreversibel sensorineural hörselnedsättning. Trots extensiv forskning har man inte kunnat förhindra cisplatins negativa ototoxiska effekt. Det är fortfarande okänt hur cisplatin transporteras till innerörat. I mitt avhandlingsarbete har jag fokuserat på cisplatins farmakokinetik i innerörats vätska (perilymfa), studerat en potentiell transportmekanism för cisplatin till innerörat och hur cisplatin utövar sin celldödande effekt på innerörats cellförband. Resultaten från min grundforskning kan förhoppningsvis i framtiden leda till att barn och vuxna som behandlas med cisplatin inte får någon hörselnedsättning. I det första arbetet har jag visat att höga nivåer av cisplatin kan analyseras i cochleans perilymfa efter intravenös administrering av cisplatin. Dessa nivåer har jag jämfört med oxaliplatin som liksom cisplatin är ett platina-cytostatika men saknar ototoxisk biverkan. Knappt mätbara nivåer av högdos oxaliplatin kunde analyseras i cochleans perilymfa och detta förklarar dess avsaknad av ototoxicitet. Jag har med immunohistokemi lokaliserat enzymet thioredoxinreduktas i cochleans cellförband.

I arbete 2 har aktiviteten av enzymet thioredoxinreduktas analyserats i cochlean hos obehandlade djur och jämförts med djur som fått behandling med cisplatin. Vi kunde inte finna någon effekt av cisplatin på thioredoxinreduktas i innerörat. I cellkultur fann vi att cisplatin och oxaliplatin har likartad toxisk effekt på yttre hårceller.

I arbete 3 har jag studerat cisplatins farmakokinetik i perilymfan och resultaten från denna studie kan vara en del i en förklaring varför hårceller i cochleans bas i första hand drabbas av cisplatinskada. Initialt ser man en hög koncentration av cisplatin i basen av cochlean jämfört med apex och cisplatin har en långsammare elimination från perilympfa jämfört med från blodet.

I arbete 4 har jag med immunohistokemi identifierat en organisk katjontransportör; OCT2 i marsvins cochlea. Kompletterande immunohistokemi pågår på human cochlea i samarbete med professor Helge Rask-Andersen, Uppsala. In vivo har jag använt mig av en potentiell blockare till OCT2 (phenformin) men denna gav inget skydd av cisplatin-utlöst ototoxicitet eller nefrotoxicitet.

Publikationer / manus

1. Hellberg V, Wallin I, Eriksson S, Hernlund E, Jerremalm E, Berndtsson M, Eksborg S, Arnér E.S. J., Shoshan M, Ehrsson H, Laurell G. Cisplatin and Oxaliplatin Toxicity: Importance of Cochlear Kinetics as a Determinant for Ototoxicity. J Natl Cancer Instl 2009
2. Dammeyer P, Hellberg V, Wallin I, Laurell G, Shoshan M, Ehrsson H, Arnér E.S.J., Kirkegaard M. Both cisplatin and oxaliplatin are toxic to cochlear outer hair cells and target thioredoxin reductase in organ of Corti cultures. Submitted European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck
3. Hellberg V, Wallin I, Ehrsson H, Laurell G. Cochlear pharmacokinetics of cisplatin - an in vivo study in the guinea pig. Manus
4. Hellberg V, Gahm C, Ehrsson H, Laurell G. Transport mechanism for cisplatin to the cochlea - an in vivo and in vitro study in the guinea pig. Manus



Louise Honeth
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

louise.honeth@karolinska.se
Olof Nyrén
Dan Bagger-Sjöbäck, Ulf Rosenhall
2009-06-18
2012-12-12
2014

Hörsel hos svenska jägare

Frågeställning: Kan en hörselmätning göras med hjälp av en dator och internet? Hur hör svenska jägare och hur skyddar de sin hörsel? Vilken betydelse har vapenkalibern för hörseln? Påverkar hypertoni, kardiovaskulära sjukdomar och snus användningen hörselsårbarheten vid skyttebuller? Projektet avser att utveckla ett internet-baserat screening hörseltest, ett undersökningspaket med enkät och hörseltest på nätet och att genom detta undersöka hörseln hos svenska jägare och riskfaktorer för hörselnedsättning hos denna speciella grupp.

Material och metodik: Vi har öppnat en internetportal, <http://jagarhorsel.ki.se>, med ett undersökningspaket i form av en internet-baserad enkät som innehåller över 160 frågor om eventuellt riskbeteende, typ av vapen och ammunition, skytteanamnes, tidigare/ nuvarande sjukdomar, ev läkemedelsanvändning, hereditet för hörselnedsättning, rök och snusvanor, tidigare exposition av buller, nuvarande upplevd hörsel och ev tinnitus mm. Enkäten följs av två internet-baserade screening hörselundersökningar utförd i hemmet. Det ena testet, tal-i-brus-test, mäter "social hörsel", det andra hörseltestet, är utvecklat och validerat inom ramen för projektet och är utformat som ett kliniskt tonaudiogram.

Egna resultat: Ett pilottest av internetportalen, med 560 jägare som gett upphov till en publicerad artikel. Piloten visar att metoden är målorienterad. En reliabilitets- och valideringsstudie av det egenutvecklade hörseltestet har genomförts och gett upphov till ytterligare en publicerad artikel. Under våren 2012 inleddes huvudstudien med mejlinvitationer till 21 000 jägare, varav ca drygt 6000 har öppnat sina mejl. Datainsamling pågår fortfarande och hittills har vi ca 1025 svarade.

Publikationer / manus

1. Bexelius C, Honeth L, Ekman A, et al. Evaluation of an internet-based hearing test--comparison with established methods for detection of hearing loss. J Med Internet Res. 2008;10(4):e32.
2. Honeth L, Bexelius C, Eriksson M, et al. An internet-based hearing test for simple audiometry in non-clinical settings: preliminary validation and proof of principle. Otol Neurotol. Jul 2010;31(5):708-714.



Terese Hylander
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

terese.hylander@ki.se
Lars Olaf Cardell
Rolf Uddman. Anne Månsson
2008-10-20
2010-05-25
Våren 2013

Nya poteintiella targets för behandling av luftvägsinflammation

Allergi och annan överkänslighet i luftvägarna är vanligt förekommande och dessa sjukdomar förmedlas främst av det adaptiva immunförsvaret, men även av olika komponenter av det inata försvaret. Det är känt att virala och bakteriella infektioner kan ge upphov till sjukdomsexacerbationer men hur detta sker är inte fullständigt kartlagt. En möjlig förklaring skulle kunna vara en aktivering av det inata immunförsvarets så kallade patogen-igenkännande receptorer (pattern-recognition receptors; PRRs). Vi vet idag relativt mycket om de Toll-lik receptorer (TLRs), däremot är kunskapen om de nyligen upptäckta NOD-lik och RIG-lik receptorer (NLRs, RLRs) ännu begränsad. Mycket talar dock för en länk mellan dessa receptorer och immunologiska sjukdomar som allergi och astma. Då antalet allergiska patienter som söker till våra mottagningar ständigt ökar, finns det idag ett stort behov att finna nya mer tids- och kostnadseffektiva behandlingsmetoder. Ett sådant alternativ skulle kunna vara intralymfatisk allergivaccination som har visats vara ett effektivt sätt att inducera immunologisk tolerans med betydligt färre injektioner och lägre antigendoser.

Doktorandprojektet består av två delvis integrerade delar, den första fokuseras kring NLRs och RLRs roll vid luftvägsinflammation och den andra syftar till att utvärdera kliniska och cellulära effekter av intralymfatisk allergen-specifik immunitterapi som en ny behandlingsstrategi för allergisk rinit. Delprojekt 1 har resulterat i 4 publikationer som visar uttryck och funktionella aktivitet av NLRs och RLRs i humana eosinofiler, B-celler, T-celler och vävnader i den övre luftvägen. För närvarande pågår omfattande utvärdering av kliniska och immunologiska effekter av intralymfatisk allergen-specifik immunitterapi och då preliminära data är mycket lovande hoppas vi inom en snar framtid kunna ta denna behandlingsstrategi i kliniskt bruk.

Publikationer / manus

1. Petterson T*, Jendholm J, Månsson A, Bjartell A, Riesbeck K, Cardell LO. Effects of NOD-like receptors in human B lymphocytes and crosstalk between NOD1/NOD2 and Toll-like receptors. *J Leukoc Biol.* 2011 Feb;89(2):177-87. Epub 2010 Sep 15.
2. Petterson T*, Månsson A, Riesbeck K, Cardell LO. Nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptors and retinoic acid inducible gene-like receptors in human tonsillar T lymphocytes. *Immunology.* 2011 May;133(1):84-93. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03414.x. Epub 2011 Feb 22.
3. Kvarnhammar AM, Petterson T*, Cardell LO. NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in human eosinophils: activation by NOD1 and NOD2 agonists. *Immunology.* 2011 Nov;134(3):314-25. doi: 10.1111/j.1365-67.2011.03492.x.
4. Bogefors J, Kvarnhammar AM, Latif L, Petterson T*, Uddman R, Cardell LO. Retinoic acid-inducible gene 1-like receptors in the upper respiratory tract. *Am J Rhinol Allergy.* 2011 Nov-Dec;25(6):e262-7.
5. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immun.* 2012, in press.
6. Hylander T, Petersson-Westin U, Eriksson M, Cardell LO Cellular effects of intralymphatic allergen-specific immunotherapy. (in preparation)

*2012 change of family name from Petterson to Hylander



Mattias Jangard
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

mattias.jangard@karolinska.se
Johan Hansson
Boel Ragnarsson-Olding
2010-03-15
2014

Malignant melanoma of the nasal and paranasal sinuses

Målsättning

Kartläggning av patienter med malignt melanom i näsa och bihålor i Sverige. Har incidensen ökat/minskat och har överlevnaden förändrats med mer avancerad behandling? Vilka bakomliggande biologiska mekanismer finns till malignt melanom i slemhinnor? Kan man individanpassa behandlingen med avseende på biologiska karakteristika och därmed förbättra prognosen?

Bakgrund

Maligna näs- bihålemelanom har en dålig prognos med 5-årsöverlevnad omkring 20 %. Denna tumör är ovanlig och i Sverige registreras ca 12-15 nya fall per år. På grund av detta finns en begränsad kunskap inom området. I vårt material har vi inkluderat 186 patienter vilket är det största internationella materialet inom detta område hittills. Detta kommer att ge större kunskap om uppkomst, tumörbiologi, prognostiska faktorer och behandlingsstrategier.

Preliminära resultat alternativt förarbeten

Patienter med malignt melanom i näsa och bihålor har identifierats med hjälp av cancerregistret och journaler har samlats in. Histopatologiska preparat med avseende på olika tumörbiologi har eftergranskats. Vi har bland annat funnit att slemhinne melanom har ökat över åren vilket ingen annan tidigare studie visat. Det finns nya möjliga behandlingsmetoder av mutationer som är överrepresenterade i andra slemhinne melanom, men ännu inte undersökta på näs- bihålemelanom. Detta är något vi planerar analysera.

Design och metoder

Insamlade tumörpreparat analyseras för genmutationer genom DNA-analys med polymerase chain reaktion (PCR). Tumörpreparaten kommer också att analyseras för virus.

Patientnytta

För närvarande finns inget enhetligt behandlingsprogram för patienter med malignt melanom i näsa och bihålor och dessutom har man mycket liten generell kunskap om dessa tumörer i näsa och bihålor, varför denna studie är angelägen.

Publikationer / manus

1. Jangard M, Ragnarsson-Olding B, Hansson J. Primary sinonasal malignant melanoma: a nationwide study of the Swedish population, 1960–2000 , Accepted for publication 20121001, Rhinology



Andreas Kaiser
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

andreas.kaiser@karolinska.se
Petri Olivius
Charoensri Theonabulsomat
2008-10-30
2014

Skapandet av neuronala kontakter mellan ett värddjurs hörselnervsystem och implanterade progenitorceller eller stamceller i organspecifik cellodling.

Cochleaimplantat (CI) har möjliggjort hörselrehabiliteringen av patienter som tidigare var hänvisade till ett liv utan fungerande hörsel. Det finns dock fortfarande patienter som helt enkelt har för svåra skador för att kunna ta del av CI. Projektet syfte är att optimera betingelserna så att fler patienter kan få ta del av denna teknik.

En förutsättning för att CI ska fungera är att det finns ett eget intakt hörselsystem att koppla till. Fungerande spiralganglieceller i stort antal är här viktigt. Dessa cellers välmående och förhoppningen att kunna ersätta förlorade celler är temat i vår grups arbete.

Vi har tidigare visat att transplanterade celler överlever och växer in på önskad plats. Det saknas dock kunskap om hur man får dessa celler att skapa funktionella kontakter med centrala nervsystemet. Att positivt påverka bildandet av dessa kontakter är den specifika utmaningen i mitt projekt.

Projektet är utformat att studera hörselnervsystem som återskapats i cellodlingsmodell. Jag arbetar med etablerad djurmodell in vitro.

Djuren vi använder kommer i huvudsak från egna stammar med grönfluorescerande och rödfluorescerande genetiskt modifierade möss, men även råttor används.

Cellerna som används är bland annat hjärnstam, Cortiska organet och spiralganglieceller. Jag använder både embryonala och unga vuxna celler för transplantation. Cellerna odlas i tillväxtmedier under olika betingelser med avsikt att söka nya framgångsfaktorer för tillväxt och utväxt av neuron. Efter två veckors odling i inkubator analyseras odlingarna i mikroskop med immunofluorescens teknik. Vi studerar även uttrycket av faktorer i olika medier med ELISA-teknik och bedömer funktionaliteten av neuron med patch clamp.

Nya delprojekt vi påbörjat handlar om utveckling av tillförselmetoder för tillväxtfaktorer. Bland annat använder vi olika former av bioaktiva geler just nu, med nya data att analysera.

Publikationer / manus

1. Kaiser A, Thonabulsombat C, Olivius P. Survival, Migration and Integration of Mouse Spiral Ganglion Neurons in co-culture with Auditory Brain Stem Slices. Manuscript.
2. Kaiser A, Siratirakun P, Novozhilova E, Ernfors P, Olivius P. Neural Crest Boundary Cap cells Survive and Differentiate Into Neurons after Coculture with Rat Auditory Brain Stem slice. Manuscript.



Eva Karltorp

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

eva.karltorp@karolinska.se

Sten Hellström

Ilona Lewensohn-Fuchs, Ulf Rosenhall

2006-12-18

2012-06-11

December 2013

Projektet handlar dels om varför barn föds döva och dels vid vilken ålder det är optimalt att utföra cochleaimplantatoperation.

En av de vanligaste förekommande orsakerna till medfödd dövhet är kongenital cytomegalovirus (cCMV)-infektion. 2 manus om detta; Manus 1: Ett material bestående av 90 barn med olika grader av hörselnedsättning orsakat av cCMV infection har samlats in. Publicerat 2012. Manus 2: Beskrivning av tilläggshandikapp hos 25 barn med grav hörselnedsättning p g a cCMV infektion som har fått cochleaimplantat (CI). Manuskrivning pågår.

Alla barn som får cochleaimplantat genomgår uppföljning kontinuerligt. Man kan jämföra barn som opereras tidigt med barn som opereras senare under barnaåren. Preliminärt visar resultaten från uppföljningarna att barn som opereras tidigt får bättre talspråks- och hörselutveckling, än barn som opereras senare. Manuskrivning pågår.

Dessutom en studie om hur vanligt det är med genetiska mutationer (Connexin 26) som orsak till hörselnedsättning. Manus publicerat 2012.

Publikationer / Manus

1. Karltorp E, Hellström S, Lewensohn-Fuchs I, Carlsson-Hansén E, Carlsson P-I, Engman M-L. Congenital cytomegalovirus infection - a common cause of hearing loss of unknown aetiology. Publ 2012
2. Carlsson PI, Karltorp E, Carlsson-Hansén E, Ahlman H, Möller C, Vondöbeln U. GJB2 (Connexin26) gene mutations among hearing impaired persons in the most northern parts of Europe. A Swedish cohort. Publ 2012
3. Karltorp E, Löfkvist U, Lewensohn-Fuchs I, Lindström K, Eriksson M, Teär-Fahnehjelm K, Engman M-L. Neurodevelopmental disabilities in children with cytomegalovirus related hearing loss. Ej publ
4. Karltorp E, Eklöf M, Östlund E, Freijd A, Löfkvist U. Early cochlear implant operation - does it make a difference? Ej publ



Åsa Kågedal
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

asa.kagedal@karolinska.se
Lars Olaf Cardell
Eva Munck-Wikland, Mats Lidegran
2011-01-18

Det inata immunförsvarets roll vid huvud-halscancer

Viken roll spelar det medfödda immunförsvaret vid utveckling av huvud-halscancer?

Kronisk inflammation, orsakad av tobaksrök och mikrober, tros ha ett samband med olika typer av skivepitelcancer. I dessa fall karakteriseras det inflammatoriska svaret en ökad bildning av fria radikaler och en ökad frisättning av inflammatoriska mediatorer. Den instabilitet som då drabbar epitelcellerna tros medverka till tumöruppkomst. Igenkänning av dessa mikrober är till stor del medierad via s.k. patogen-igenkännande receptorer (PRRs). Bland dessa inata immunreceptorer är hittills Toll-likareceptorerna (TLRs) de mest utforskade. Dessa receptorer aktiveras och initierar ett immunförsvar. Så, trots att TLRs har en skyddande roll mot infektioner har det visat sig att dessa receptorer kan medverka till uppkomst och utveckling av ett flertal inflammationsrelaterade sjukdomstillstånd samt troligen även cancer.

Vårt långsiktiga mål är att ta fram resultat som kan förbättra prognosen för huvud-halscancer genom att studera det medfödda så kallade inata immunsystemets roll vid cancerinflammation.

Mer specifikt vill vi:

- Undersöka neutrofil/lymfocyt ratiot skulle kunna fungera som en prognostisk och/eller diagnostisk markör
- Karakterisera det medfödda immunförsvaret i lymfkörtlarna hos våra cancerpatienter
- Studera betydelsen av PRRs vid cancerinflammation
- Studera neutrofilers roll vid cancerinflammation



Emma Malmström

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

emma.malmstrom@karolinska.se

Stellan Hertegård

Katarina LeBlanc

2012-05-24

Behandling av ärrskador på stämband med mesenkymal stamcellstransplantation. Effekter och mekanismer.

Bakgrund

Ärrskador på stämbanden är en vanlig orsak till svår och kronisk röststörning. Vid kirurgisk behandling av larynxtumörer eller efter strålbehandling kan ärrbildning med eller utan vävnadsdefekter uppstå. Ärrbildning kan även uppstå efter svåra inflammatoriska tillstånd i struphuvudet. I vissa fall kan ärrbildning med eller utan vävnadsdefekter vara medfödda eller tidigt utvecklade, t ex stämbandsfåra (sulcus). Vid stämbandsinsufficiens sluter stämbanden inte, som normalt, tätt vid röstbildning, och vid tillstånd med ökad styvhet i vävnaden (minskad viskoelasticitet) svänger stämbanden sämre. Såväl stämbandsinsufficiens som minskad viskoelasticitet i stämbandsslemhinnan förekommer t ex vid ärrdefekter eller vid substansförlust i stämbanden. Resultatet av dessa tillstånd är ansträngande röstbildning eller totalt röstbortfall. Många orsaker till röststörningar kan framgångsrikt behandlas med röstterapi hos logoped och/eller med fonokirurgiska ingrepp. Ifråga om ärrbildning i stämband har det bland annat gjorts försök att fylla ut ärran med autologt fett eller hyaluronsyra. Ett annat alternativ är att göra en ny operation och dissekera slemhinnan för att avlägsna ärrvävnaden. Dessa behandlingar ger dock ofta blygsam förbättring av rösten och i nuläget finns ingen tillfredställande behandling för ärrbildning i stämband.

I studier av Svensson et al har mänskliga mesenkymala och embryonala stamceller injicerats i iatrogen skadade kaninstämband. Resultaten visade att stamcellerna har potential till specifik regional differentiering, d.v.s. de omvandlas till brosk, slemhinna eller muskelvävnad där sådan vävnad behövs. Halten kollagen och graden av fibros, minskade i vävnaden. Studierna visade även förbättrad viskoelasticitet i stämbanden vilket ger förbättrad vibrationsförmåga av stämbandets slemhinna. Det finns dock ingen säker förklaring till mekanismerna bakom detta, även om annan forskning talar för att mesenkymala stamceller kan förbättra sår läkning via parakrina effekter.

Resultaten av studierna av Svensson et al har lett till en klinisk pilotstudie där 8 patienter med ärrskadade stämband kommer att behandlas med operation och injektion av autologa mesenkymala stamceller.

Syfte

Det övergripande syftet med det aktuella forskningsprojektet är att fortsätta att utveckla metoden att använda autologa mesenkymala stamceller som prevention för ärrbildning i stämband hos människa. Forskningsprojektet syftar även till att undersöka de bakomliggande mekanismerna för stamcellernas effekt vid läkning av ärrskador, det bästa bärmedlet (scaffold) för stamceller i stämband samt bakomliggande faktorer för personer som har utvecklat ärrskador. Det övergripande målet med projektet är att försöka ge personer med ärr på stämbanden möjligheten att få en förbättrad och mer funktionsduglig röst.



Daniel Nilsson
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

daniel.nilsson.2@ki.se
Lars Olaf Cardell
Christer Halldén
2009-11-09

Identification of risk factors in allergic rhinitis using association studies

Målet med projektet är att identifiera, validera och karakterisera genetiska riskfaktorer för allergisk rinit (AR). I projektet analyseras ett flertal material: ett material insamlat i Malmö bestående av 360 AR fall och 720 kontroller, ett kinesiskt material från Singapore med 1000 AR fall och 600 kontroller och material från BAMSE studien med ca. 2200 individer. Både "single nucleotide polymorphisms" (SNPs) och kopieantalsvariation (CNVs) analyseras med en kandidatgen-strategi.

Eftersom AR och astma har många likheter, har gener med kända riskfaktorer för astma också undersökts för association med AR. Trots att endast ett fåtal potentiella associationer observerades indikerar studien att sannolikheten att hitta associerade gener ökar genom att undersöka astma-associerade gener i AR, men antalet är begränsat och svårigheterna med att hitta associationer består till stor del.

Tidigare AR-associerade riskfaktorer beskrivna i litteraturen har också undersökts i dessa material. Studien summerar alla tidigare AR-associationer och betonar svårigheterna i att replikera associationer och behovet av stora och väl karakteriserad fall/kontroll material för att lyckas identifiera och replikera kandidatgener och SNPs i AR.

I en tredje studie har genetisk variation i samtliga TLR-gener har undersökts för association med AR där TLR7-TLR8 regionen visade sig vara associerad med sjukdom i både Malmö materialet och det Kinesiska materialet. En uppföljningsstudie av TLR-generna är planerad och insamling av data är påbörjad. I studien har fokus lagts vid replikation i BAMSE materialet av tidigare associationer och detektion och analys av rara varianter i form av SNPs och CNVs.

Publikationer / manus

1. Nilsson D, Andiappan AK, Hallden C, Yun WD, Sall T, Tim CF, Cardell LO, Toll-like receptor gene polymorphisms are associated with allergic rhinitis: a case control study. BMC Med Genet;13: 66.
2. Nilsson D, Andiappan AK, Halldén C, Tim CF, Säll T, Cardell LO, De Yun W. Assessing the reproducibility of allergic rhinitis candidate associations (submitted to PlosOne)
3. Andiappan AK, Nilsson D, Halldén C, De Yun W, Säll T, Tim CF, Cardell LO. Investigating highly replicated asthma genes as candidate genes for allergic rhinitis rhinitis (submitted to BMC Med Genet).



Camilla Rydberg Millrud

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

camilla.rydberg.millrud@ki.se

Lars Olaf Cardell

Rolf Uddman, Anne Månsson

2007-12-14

2010-01-18

HT 2013

Betydelsen av patogen-igenkännings receptorer och det medfödda immunförsvaret i skivepitelcancer i huvud- och halsregionen

Skivepitelcancer i huvud- och halsregionen är en vanlig cancerform och patienterna drabbas hårt såväl funktionellt som estetiskt. Standardbehandling (strålning och/eller kirurgi) har endast marginellt förbättrat överlevnaden för dessa patienter under de senaste årtiondena. Det finns därför ett stort behov av att utveckla nya metoder för diagnostisering och behandling.

Vi studerar betydelsen av det medfödda immunförsvaret och s.k. patogen-igenkännande receptorer (PRRs) i skivepitelcarcinom i huvud-halsområdet. Denna grupp av receptorer består i sin tur av tre familjer: de Toll-, Nod- och Rig-likareceptorer (TLR, NLR och RLR) som känner igen olika mikrobiella strukturer och initierar ett immunsvär. Trots deras skyddande roll mot infektioner har det visat sig att de är involverade i patogenesen av ett flertal inflammatoriska sjukdomar så som bl.a. kronisk inflammation och även cancer.

Detta doktorandprojekt belyser PRR-systemet som ett nytt terapeutiskt mål i behandlingen av skivepitelcancer i huvud- och halsområdet. Genom receptoraktivering har vi funnit skillnader i känslighet mellan friska och maligna epitelceller. Dessutom infekterar vi våra epitelceller med luftvägspatogener och undersöka hur detta påverkar cancercellerna. Vi syftar även till att identifiera nya cellulära markörer med en möjlig association med uppkomsten och/eller utvecklingen av carcinom. För detta ändamål undersöker vi leukocytfenotypen hos patienter med skivepitelcancer.

Publikationer / manus

1. Rydberg C, Månsson Kvarnhammar A, Uddman R, Björnsson S, Riesbeck K, Cardell LO. The activation pattern of blood leukocytes in head and neck squamous cell carcinoma is correlated to survival. Cond. Accepted
2. Rydberg Millrud C, Månsson Kvarnhammar A, Tajti J, Munck Wikland E, Uddman R, Cardell LO. Nod1 receptors favor tumor growth in head and neck squamous cell carcinoma. Inskickad.
3. Kvarnhammar AM, Rydberg C, Järnkrantz M, Eriksson M, Uddman R, Benson M, Cardell LO. Diminished levels of nasal S100A7 (psoriasin) in seasonal allergic rhinitis: an effect mediated by Th2 cytokines. Respir Res. 2012 Jan 9;13:2.
4. Bogefors J, Rydberg C, Uddman R, Fransson M, Månsson A, Benson M, Adner M, Cardell LO. Nod1, Nod2 and Nalp3 receptors, new potential targets in treatment of allergic rhinitis? Allergy. 2010 Oct;65(10):1222-6. Epub 2010 Apr 7.



Henrik Smeds
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

henrik.smeds@karolinska.se
Anders Fridberger
Mats Ulfendahl, Anders Freij
2008-05-06
2013

Hörselbevarande innerörekirurgi

Tekniken med cochleaimplantat (CI) hjälper idag många patienter med uttalad hörselnedsättning eller dövhet. Alla gravt hörselskadade patienter har dock inte en helt utslagen innerörefunktion utan har hörselrester i basen vilket ger bilden av ett brant sluttande audiogram. Om bashörseln kan sparas i samband med en cochleaimplantation ges möjligheten till en kombinerad elektrisk och akustisk stimulering av hörselnerven. Mitt forskningsprojekt syftar till att öka förståelsen kring vilka mekanismer som bidrar till skador på innerörat i samband med kirurgiskt trauma och vilka terapeutiska metoder som kan begränsa dessa. Vi har utvecklat en djurmodell för kirurgiskt trauma med cochleaimplantation på marsvin i syfte att undersöka det kirurgiska traumats bakomliggande mekanismer och slutresultat. De frågor vi ställer oss är;

- 1) Hur kan man bäst minska det intracochleära inflammatoriska svaret? Olika substanser med antiinflammatorisk eller antioxidativ effekt verkar ha möjlighet att påverka postoperativt men det är oklart hur dessa bäst bör ges (lokalt/systemiskt), i vilka doser och under vilken tid.
- 2) Vilken roll spelar den implanterade elektroden avseende den cochleära mikromekaniken?
- 3) Vilken roll spelar graden av postoperativ intracochleär fibros?

Publikationer / manus

1. Smeds H, Fransson A, Ulfendahl M, Fridberger A. Residual hearing and morphology after cochlear implantation in a guinea pig model- in article



Magnus Starkhammar

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

magnus.starkhammar@karolinska.se

Lars Olaf Cardell

Sven-Erik Dahlén, Pär Stjärne, Michael Adner

2008-02-18

The direct influence of Toll-like receptors during airway infections

Enligt den s.k. hygienhypotesen spelar infektioner en viktig roll i utmognaden av vårt immunsystem. Vår moderna livsstil med mindre exponering för infektioner kan ev. förklara en ökad incidens av astma/rinit. En förskjutning från skyddande Th1 mot en Th2-medierad immunitet är en förklaringsmodell. Samtidigt är bilden komplex där samtidigt vissa infektioner i barndom, som t.ex. parainfluenza och RS-virus, utgör en ökad risk att senare utveckla astma. Det ospecifika immun-försvaret med Toll-liknande receptorer (TLR) spelar en avgörande roll i människans igenkänning av och försvar mot främmande mikroorganismer. TLRs vilka finns uttryckta på en mångfald av immunceller aktiveras genom att känna igen molekylära mönster på mikrober, s.k. PAMPs (pathogen associated molecular patterns). TLR-siganlering initierar inflammation med bl.a. transkription av cytokiner.

I mitt doktorandprojekt har undersökt vi TLR-mekanismer vid luftvägs- infektioner. TLR-agonister ges för att efterlikna infektion och studierna är hittills genomförda i en musmodell med vilken vi bl.a. kan efterlikna astma. Infektionsutlöst exacerbation av astma/rinit är ett stort kliniskt problem och i vår modell har vi kunnat visa att TLR-agonister (TLR3, 4) kan initiera en luftvägs- inflammation och orsaka en ökad luftvägs-reaktivitet. Samtidigt uppvisar våra försök med TLR-agonisterna 7 och 8 ett motsatt resultat med minskad inflammation samt minskad luftvägsresistans. Resultaten öppnar för möjligheten att en infektionsliknade stimulering av immunsystemet (i vårt projekt via TLR7,8) kan utgöra en behandlingsväg vid astma/rinit. Vi och andra forskargrupper testar nu denna hypotes i humanstudier.

Publikationer / manus

1. Intranasal Administration of poly(I:C) and LPS in BALB/c Mice Induces Airway Hyperresponsiveness and Inflammation via Different Pathways. PLoS ONE 2012.



Anna-Karin Strömberg

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

anna-karin.stromberg@lio.se

Maoli Duan

Stefan Stenfeldt, Sten Hellström, Georgios Papatziamos

2010-03-05

Buller och vibrationsnivåer vid borrning i temporalbenet samt förekomst av hörselnedsättning vid borrning i temporalbenet efter VEMP-test

Background:

The incidence of permanent sensorineural hearing after COM surgery has been reported to be 1-11 %. Elevated thresholds can be related to vibrations from drilling in the temporal bone and/or toxic effects from infectious debris released during surgery. Variation in incidence can be related to biasing effects of masking errors and a preoperative Carharts notch. It is not known if perioperative removal of parts of the temporal-bone affects measurements of postoperative bone conduction.

Studyplan:

In the first paper we evaluated the usefulness of a microphone probe coupled to a silicone tube in monitoring noise levels and spectra related electrical drills used in middle ear surgery.

In the second paper Laser Doppler Vibrometry is used to measure vibrations related to electrical drills used in middle ear surgery. Vibration levels from systematic measurements at standardised locations in isolated human temporal bones and whole cadavers will be translated into equivalent sound pressure levels.

In the third paper we conduct verifying Laser Doppler Vibrometry measurements in vivo during middle ear surgery following the paradigm from our second paper in 5-6 selected patients.

The fourth paper is a clinical prospective study of bone conducted hearing thresholds after COM surgery. Approximately 50 consecutive patients will be evaluated before and after surgery. By excluding patients with bilateral conductive hearing loss and by analysing data from patient with suspected carharts notches carefully we aim to minimise potential biasing effects of falsely elevated bone conducted thresholds and masking errors.



Johan Svedbrant
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

johan.svedbrant@karolinska.se
Rusana Simonoska
Malou Hultcrantz
2011-02-14

Estrogen substitution & hearing in humans and estrogen receptor knock-out mice

Både män och kvinnor lider av åldersrelaterad hörselnedsättning, men hos män är denna mer uttalad och startar tidigare. Äldre män (70-75åå) hör sämre än kvinnor i samma ålder och de skillnader man ser kan inte enbart förklaras av bullerexponering (Jönsson et al 1998). Skillnaden minskar dock vid klimakteriet då kvinnornas hörselförsämring just under denna period accelereras (Hederstierna et al., 2010). Studier på postmenopausala kvinnor med "hormone replacement therapy" (HRT) antyder att dessa har bättre hörsel än övriga vilket skulle kunna tyda på att östrogen har en hörselskyddande effekt (Hedensteirna et al., 2007, Kilicdag et al., 2004).

Östrogenet verkar via 2 receptorer, östrogen receptor alfa (ER- α) och östrogen receptor beta (ER- β) (Wei-hua et al., 2003, Rissman et al., 2002). Båda finns i innerörat hos mus, råtta och människa, och de hittas på platsen där transformationen av hörselimpulserna sker, bl. a ganglion spirale & Cortiska organet (Stenberg et al., 1999, Stenberg et al, 2001). Båda östrogenreceptorer verkar vara aktiva i hörselprocessen (Coleman et al., 1994; Meltser et al., 2008).

Projektet kommer bestå av fyra delprojekt. Att kartlägga hörselutvecklingen och morfologin hos möss med avsaknad av östrogenreceptor alfa (ER α -knock out möss). Att studera hörselpåverkan hos äldre män med avancerad prostatacancer då de erhåller högdos östrogenterapi.

Att kartlägga förekomst av transportproteinet megalin och dess lokalisation hos möss med avsaknad av ER- β (BERKO).

Samt att kartlägga och studera hörseln hos kvinnor som genomgått menopaus för tio år sedan och se hur östrogensubstitution respektive avsaknad av denna påverkat hörseln.

Publikationer / manus

1. Svedbrant J, Collins A, Hultcrantz M, Simonovska R, Hederstierna C. Hearing in menopausal women - A ten year follow-up. (manus)



Lotta Tengroth

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

lotta.tengroth@ki.se

Lars Olaf Cardell

Susanne Kumlien Georén

2011-04-26

2014-06-01

Pathogen-recognition receptors (PRRs) in the human upper airways.

Projektets mål är att öka förståelsen för det medfödda immunförsvaret och hur det påverkar inflammation i de övre luftvägarna, med främsta fokus på receptorer kallade Pattern-recognition receptors (PRR) s. De mest välbeskrivna PRRs som känner igen bakterier och virus kallas Toll like-receptorer (TLRs). Dessa känner igen allt okänt som infekterar kroppen och de finns bland annat i nässlemhinnan. När TLRs startar kroppens försvar mot bakterier och virus i näsan kan även andra mekanismer påverkas som kan leda till olika sjukdomsförlopp, en av dessa är kronisk rinosinuit.

Kronisk rinosinuit med näspolyper är inflammation i slemhinnan i näsan och bihålorna där utväxter av näspolyper påverkar möjligheten att andas, förändrar luktsinnet och påverkar nedre luftvägar hos exempelvis astmatiker. Det inflammatoriska mönstret är viktigt i utvecklingen av polyper men man vet ej på vilket sätt. Det är även okänt varför slemhinnans immunförsvaret i polyp patienter är ineffektivt i att eliminera mikroorganismer. Vi studerar betydelsen av TLR9 på epitelceller i polyp patienter och även hur det inflammatoriska svaret påverkar tillväxten av polypen efter nasal administration av CpG (TLR9 agonist).

Aktivering av PRRs har också varit inblandad i patobiologi av astma. Virus och bakterie- infektioner i luftvägarna kan verka via dessa receptorer för att antingen förhindra eller förvärra sjukdomen. Humana glattmuskelceller i luftvägarna (HASMCs) är viktiga effektorceller vid astma genom att påverka luftvägsreaktiviteten, remoduleringen och inflammationen. De uttrycker TLRs, vilket tyder på att de kan ha en roll i att förmedla mikrob-inducerade sjukdom exacerbationer. Vi har visat mekanismerna hos TLRs, NLRs och RLRs i HASMC och att manipulation av PRR-systemet kan vara av terapeutisk användning vid behandling av astma.



Tatjana Tomanovic

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

tatjana.tomanovic@karolinska.se

Johan Bergenius

Sten Hellström

2005-12-05

2011-10-06

Våren 2013

Persisterande positionell nystagmus hos patienter med perifer yrsel sjukdomar. Kliniska symptom och patofysiologi

Otokonier som lossnat från makula utikuli och som blivit antingen fritt rörliga eller fastsittande på cupula är en accepterad orsak till benign paroxysmal positionell vertigo (BPPV) i den laterala båggången. Canalolithiasis (fritt rörliga) består av en övergående yrsel och horisontell nystagmus (geotrop nystagmus). Cupulolithiasis kännetecknas (fastsittande på cupula) av en kontinuerlig nystagmus med motsatt riktning (apogeotrop nystagmus) jämfört med den föregående. Otokonier som har fastnat på cupulan medför att cupulan p.g.a. sin ökade specifika vikt påverkas av tyngdkraften. Ett tillstånd med en kontinuerlig riktningssväxlande nystagmus av geotrop karaktär har dokumenteras bland patienterna med perifer yrsel (Bergenius and Tomanovic, 2006) och kallas för "lätt" cupula.

Det finns ingen skillnad i nystagmus intensiteten vid tung och "lätt" cupula och fastställandet av den drabbade sidan är svårt. Vid bedömningen av drabbade sida är de kunskaper om vinkeln mellan cupula och båggångens plan är avgörande samt nystagmus riktning i det sagittala planet.

Lägesbetingad nystagmus finns även beskrivet hos personer som konsumerat alkohol s.k. positionell alkohalnystagmus(PAN). Det tycks att alkohol påverkad person med en fungerande innerörat skulle bli modell för det nya tillståndet som kan kallas "lätt" och "tung" cupula. På det sättet kan på experimentell väg studeras nystagmus i olika huvudpositioner och fynden jämföras med de som uppträder hos kliniska patienter.

I en aktuell uppföljningsstudie analyserar vi olika kliniska parametrar hos en utökad grupp av patienter med lätt respektive tung cupula. Målet med studien är att lokalisera den vestibulära störningen och utvärdera betydelse av kliniska fynd i relation med vestibulära tester

Publikationer / manus

1. Bergenius J, Tomanovic T. Persistent geotropic nystagmus--a different kind of cupular pathology and its localizing signs. Acta Otolaryngol. 2006. Jul;126(7):698-704.
2. Tomanovic T, Bergenius J. Different types of dizziness in patients with peripheral vestibular diseases--their prevalence and relation to migraine. Acta Otolaryngol. 2010 Sep;130(9):1024-30.
3. Tomanovic, T. and J. Bergenius. Can the nystagmus pattern in patients with a 'light cupula' be reproduced in hemi-labyrinthectomized subjects during positional alcohol nystagmus 1? Acta Otolaryngol, 2011. 131(9): p. 929-36.
4. Tomanovic, T. and J. Bergenius. Is the nystagmus pattern in hemi-labyrinthectomized subjects during positional alcohol nystagmus 2 similar to that found in patients with cupulolithiasis in the lateral semi-circular canal? Submitted.
5. Tomanovic,T. and J.Bergenius. Vestibular findings in patients with persistent direction changing positional nystagmus of apogeotropic and geotropic type. Manus.



Henrik Waldenström

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

henrik.waldenstrom@karolinska.se

Lars Olaf Cardell

Petter Olsson, Pernilla Wiebert

2012-09-10

2018

Registerbaserad epidemiologisk studie av patienter med kronisk bihåleinflammation behandlade med endoskopisk kirurgi i Sverige.

Det råder konsensus bland experter internationellt att det föreligger ett behov av stora kohortstudier för att ge en bättre bild av riskfaktorer, sjukdomsutvecklingen och den faktiska behandlingen av patienter med kronisk bihålesjukdom.

Vi avser att med flera registerstudier karaktärisera gruppen av patienter som opererats för kronisk bihåleinflammation med och utan polyper i Sverige mellan 1997 och 2011. Vi önskar undersöka hur de behandlas efter kirurgi och få en bild av mängden allvarliga komplikationer. Vidare avser vi undersöka om exponering för luftföroreningar kan vara en riskfaktor för att utveckla kronisk bihåleinflammation. Det finns stöd för att dessa patienter mer än andra lider av obstruktivt sömnapné syndrom samt att de har en påtagligt försämrad livskvalitet. Det kan tänkas att detta ökar risken för sjukdomar som hjärtinfarkt och stroke och att det ger en dagrötthet med påföljande ökad risk för trafikolyckor, varför vi önskar belysa även dessa variabler.

All information kommer att inhämtas från register vid Socialstyrelsen, SCB, Transportstyrelsen och Institutionen för miljömedicin, KI. De undersökningsvariabler vi är intresserade av är: operation av kronisk bihålesjukdom, receptförskrivning av preparat som används för behandling av kronisk bihålesjukdom, astma, kroniskt obstruktiv lungsjukdom samt gastroesofagal reflux, vårdtillfällen för komplikation till kirurgi, hjärtinfarkt eller stroke, ålder, kön, socioekonomisk status, församling man bor i, lokala halter av luftföroreningar, trafikolyckor.



Malin Wendt

Huvudhandledare:

Bihandledare:

Registreringsdatum

Halvtidskontroll

Planerad disputation

malin.a.wendt@karolinska.se

Eva Munck Wikland

Linda Marklind, Lalle Hammarstedt, Sophia Brismar

2010-03-11

2015

Predictive and prognostic markers in hypopharyngeal cancer

Syfte: Att studera epidemiologin vid hypofarynxcancer, samt förekomst, prediktivt och prognostiskt värde av humant papillomvirus (HPV) och andra tumörmarkörer.

Bakgrund: Skivepitelcancer inom huvud-halsområdet är en mycket heterogen tumörgrupp med stora skillnader i överlevnad och respons på onkologisk behandling mellan närliggande tumörlokalisationer. Behandlingen av huvud-halstumörer är idag mycket standardiserad trots att tumörernas biologiska aggressivitet och behandlingsrespons varierar kraftigt. Att finna markörer för tumörernas aggressivitet samt känslighet för olika typer av onkologisk behandling skulle innebära möjlighet att välja rätt behandling, förbättra överlevnad och undvika överbehandling och därmed onödiga sequelen.

En rad molekyllära markörer har utvärderats avseende prognostiskt värde vid HNSCC, bla p 53 (tumörsuppressorprotein), EGFR (epidermal growth factor), HPV-förekomst och uttryck av p16 (tumörsuppressorprotein).

Patienter med hypofarynxcancer är den undergrupp av patienter med skivepitelcancer i huvud- halsområdet som har sämst prognos, sannolikt pga sen upptäckt och snabb metastasering pga det rikliga lymfavflödet. Det är därför önskvärt att undersöka denna patientgrupp för sig avseende incidensutveckling, överlevnad samt prediktiva och prognostiska markörer såsom HPV-förekomst, uttryck av p 16, p53 och EGFR.

Material och metoder: Samtliga patienter som diagnosticerats med skivepitelcancer i hypofarynx i Stockholm-Gotlandregionen 1998-2008 identifieras genom Öron- Näs- och Halskliniken, Karolinska Universitetssjukhusets interna tumörregister. Vid diagnostillfället har biopsier tagits från tumörerna, detta material finns arkiverat och kommer att analyseras avseende molekyllär profil enligt nedan. Tumörlokalisering, histopatologisk diagnos, tumörstadium (enligt UICC:s TNM-klassifikation), behandling, behandlingsresultat, eventuella recidiv samt överlevnad dokumenteras utifrån patientjournalerna. HPV förekomst analyseras med PCR, både gene



Marit Westman
Huvudhandledare:
Bihandledare:
Registreringsdatum
Halvtidskontroll
Planerad disputation

marit.westman@karolinska.se
Magnus Wickman
Elina Toskala, Pär Stjärne
2009-12-15
2012-02-03
2014

Rhinitis and rhinosinusitis in the BAMSE birth cohort, followed up to 16 years of age

Det övergripande målet med mitt doktorandprojekt är att studera naturalförlopp och riskfaktorer för rinit och rinosinuit hos barn och ungdomar samt att öka förståelsen för associationen mellan sjuklighet i övre och nedre luftvägar.

I mina studier använder jag mig av BAMSE-kohorten som är en populationsbaserad födelsekohort bestående av 4089 barn födda mellan 1994 och 1996. Barnen har följts upp vid 1, 2, 4, 8 och 12 års ålder med enkäter. Kliniska uppföljningar har gjorts vid 4 och 8 års ålder med bland annat blodprov för IgE-antikroppar mot luftburna allergen och lungfunktionstester. Just nu pågår en 16-årsuppföljning med både enkät och klinisk undersökning. På vissa barn görs nässköljning i syfte att analysera inflammatoriska markörer.

Den första artikeln, "Natural Course and Comorbidities of Allergic and Nonallergic rhinitis in children" är publicerad i the Journal of Allergy and Clinical Immunology och beskriver naturalförloppet av allergisk och icke allergisk rinit från 4 till 8 års ålder samt association till andra allergiska sjukdomar.

En andra artikel belyser olika aspekter av hereditet för allergisk sjukdom och risken för att utveckla allergisk- respektive icke allergisk rinit vid 8 års ålder. Manus är på gång att skickas till tidskrift.

Den tredje studien är under planering och tänkt att bygga vidare på resultat från den första studien. Vi vill testa om nivåer, mönster och komponenter av specifika IgE-antikroppar vid 8 års ålder kan fungera som prediktorer för svår allergisk rinit vid 12 respektive 16 års ålder.

Den fjärde studien är en subgruppsstudie av de ungdomar som enligt enkäten vid 16 års ålder uppfyller kriterierna för kronisk rinosinuit enligt European Position Paper on Rhinosinusitis (EPOS). Syftet är framför allt verifiering av diagnosen och prevalens

Publikationer / manus

1. Westman M, Stjärne P, Asaranoj A, Kull I, van Hage M, Wickman M, Toskala E. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. JACI 2012; 129:403-08
2. Westman M, Kull I, Lind T, Stjärne P, Toskala E, Wickman M, Bergström A. The link between parental allergy and allergic and non-allergic rhinitis in the offspring. Manus



Yuan Xu

yuan.xu@ki.se

Huvudhandledare:

Lars Olaf Cardell

Bihandledare:

Lars Edvinsson

Registreringsdatum

2009-07-01

Halvtidskontroll

2012-09-18

Planerad disputation

2014

Nikotin och endotoxin i astmapatogenes, med fokus på luftvägshyperreaktivitet och G-protein kopplade receptorer

Tobaksrök är välkänt för att orsaka och förvärra luftvägshyperreaktivitet (AHR) och inflammation, men mekanismerna bakom detta är oklara. Nikotin och endotoxin (LPS) är två av de viktigaste komponenter i tobaksrök. Nikotin tillskrivs både pro-och anti-inflammatoriska effekter och LPS är känd för att aktivera det medfödda immunförsvaret genom Toll-like receptor 4.

Det övergripande syftet med detta projekt är att öka förståelsen för mekanismerna involverade i tobaksrök-inducerad AHR genom att dissekera nikotin och LPS signalvägar och deras interaktioner med varandra. Olika modeller system används för att uppnå detta mål, som sträcker sig från in vitro organkultur till in vivo djurstudier med subkutan nikotin pump och intranasal LPS, samt nasala biopsier av rökare och allergiska patienter. Lokalt G-protein kopplade receptor (GPCR)-medierad glatt muskulatur sammandragningar/relaxationer utvärderas med myograf och hellungsmekanik mäts med FlexiVent. Vävnadens inflammatoriska svaret quantifieras med Realtids-kvantitativ PCR, immunhistologi och ELISA. Specifika farmakologiska hämmare används för att dissekera inblandade signalvägar.

Vid slutförandet av projektet hoppas vi kunna ha hittat de viktigaste signalmolekyler involverade i tobaksrök-associerad utveckling AHR. Vi förutser att specifika hämmare mot dessa viktiga signalmolekyler kommer att fungera som effektiva farmakologiska mål i behandling av inte bara astma men också KOL och rinit.

Publikationer / manus

1. Xu Y, Zhang Y, Cardell LO. Nicotine enhances murine airway contractile responses to kinin receptor agonists via activation of JNK- and PDE4-related intracellular pathways. *Respir Res.* 2010 Jan 29;11:13.
2. Xu Y, Cardell LO. Dexamethasone and nicotine both impair COX-2-dependent, kinin-receptor mediated, airway relaxation. (inskickat)
3. Xu Y, Zhang Y, Cardell LO. Nicotine in combination with LPS causes murine airway hyperreactivity via nicotine induced, JNK-mediated up-regulation of Toll-like receptor 4 and 6. (manuskript)