

Lungforskningen i Göteborg

– en resa från sanatorievård till högteknologisk translationell forskning

Färdvägen

Lungforskningen i Göteborg har gamla anor med rötter inom sanatorievården på Renströmska sjukhuset. Under en intensiv period av 40 år bedrevs där "spetsverksamhet" vid framför allt tuberkulossjukdom med forskare som Jörgen Lehmann, forskaren bakom PAS. Under 50- och 60-talen omvandlades sjukhuset från sanatorium till en lungklinik av modernt snitt. Nya, idag ofta självklara, tekniker tillkom som t.ex. flexibel bronkoskopi och blodgasmätning. Senare tillkom även möjlighet till mätning av transkutana partialtryck och syrgasmättnad, förbättrade spirometriska tekniker, olika diagnostiska provokationstest och en explosiv utveckling av bildteknik. Nya behandlingsmöjligheter tillkom successivt med nya antibiotika, inhalationsläkemedel, antiinflammatoriska läkemedel, medel mot avstötning och medicintekniska lösningar inom non-invasiv ventilation för att bara nämna några. Legendariska forskare och kliniker som Erik Berglund, Nils Svedmyr, Sverre Sörensen och Claes-Göran Löfdahl befolkade sjukhuset. Minst ett 20-tal doktorander och åtskilliga kliniker utbildades på Renströmska för att senare befolka lungkliniker runt om i landet. Under mitten av 80-talet startades också pionjärverksamhet inom nattlig underventilering och sömnapné på ett litet laboratorium placerat i en av sjukhusets flyglar. Mitt i denna explosiva utveckling fanns det utrymme för kontemplation och livskvalitetshöjande verksamheter i sjukhusmiljön. Ofta erbjöds efter lunch en stunds vila och samkväm under trivsamma former. Åtskilliga vikarierande underläkare kan vittna om den exotiska känslan av att varje dag med tjänligt väder under sommarhalvåret samlas kring Bocciakloten på Renströmskaparkens välklippta gräsmatta.



Renströmska Sjukhuset – en gång centrum för lungmedicinen i Göteborg.

Renströmska sjukhuset hann fira 80-årsjubileum innan det var dags för flytt till det Sahlgrenska storsjukhuset 1994. Där etablerades under ledning av Bengt-Eric Skoogh en ny lungklinik med förbättrade möjligheter att knyta an till övriga verksamheter inom vården. Samtidigt reducerades vårdtider och antalet sjukhussängar successivt raskt. På så sätt har vi nått den moderna klinik som omfattar allergologisk och lungonkologisk verksamhet och samarbetsytor mot specialiserad KOL-sjukvård, sömnmedicin, transplantationsmedicin, teambildningar inom cystisk fibros och infektionsmedicin. Vi kan idag ståta med en rad nya projekt, forskningssamarbeten och nystartade verksamheter där vi utvecklar den lungmedicinska specialiteten samtidigt som vi fostrar samarbeten med olika forskargrupper såväl inom som utom medicininstitutionen. Vi har en kontinuerlig nyrekrytering av doktorander och kan redovisa åtskilliga disputerade forskare under de senaste åren. Flera olika samarbetsprojekt med läkemedelsindustrin har etablerats och forskare inom lungmedicin

har tagit plats inom stora epidemiologiska studier som SCAPIS och WSAS (West Swedish Asthma Study). Flera forskare aktiva inom lungmedicinsk forskning är aktiva och drivande inom olika kvalitetsregister inklusive luftvägsregistret, sömnapnéregistret SESAR, oxygen- och ventilatorregistret SWEDEVOX och Lungcancerregistret.

På kommande sidor följer några korta utvalda beskrivningar av forskningsaktiviteter som gemensamt kan sägas utgöra stommen i den lungmedicinska forskningen i Göteborg.



Jan Hedner
Professor/överläkare, docent
Göteborgs Universitet samt SU Sahlgrenska

KOL-centrum: Unik kohortuppbyggnad inom akademien

I april 2016 startades en unik verksamhet vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset – ett KOL-centrum. Det övergripande arbetet hade då pågått under cirka ett halvt år med att skapa ett centrum för förbättrat omhändertagande av patienter med svår KOL sjukdom, en som vi uppfattar det eftersatt grupp. Personalbemanningen vid KOL-centrum omfattar idag två överläkare, tre specialistsjuksköterskor, en fysioterapeut, en dietist, en arbetsterapeut, en kurator och en biomedicinsk analytiker som bemannar andningslaboratoriet. Den strukturerade verksamheten vid KOL-centrum skall också säkerställa momentum och kvalitet i forskningen kring KOL. Rollen för KOL-centrum är därför att fokusera på ett bättre omhändertagande vilket innebär korrekt diagnos, fenotypning och behandling av patienter med svår KOL och risk för svåra akuta exacerbationer.

Mellan åren 2006-2012 registrerades 45 000 patienter med KOL-diagnos i VG-regionen. Justerat för medicinska och demografiska faktorer som mortalitet och avflyttning innebär detta drygt 36 000 patienter med KOL-diagnos. Vi kan handlägga en bråkdel av dessa patienter och fokuserar vår interprofessionella öppenvårdsmottagning på patienter med svår KOL. Hälften av nybesöken på KOL-centrum kommer för uppföljning efter sjukhusvårdade exacerbationer. Den andra hälften kommer på remiss från primärvården

I linje med svenska och internationella riktlinjer utför vi en definierad, strukturerad, personcentrerad och interprofessionell behandlingsplanering. Varje enskild patient sätter upp sina behandlingsmål med vårt stöd. Vi anser att det är viktigt att bygga den interprofessionella processen runt patienten ("one-stop shopping"). Detta ger patienten en individualiserad behandlingsplan som baseras på teamets samlade bedömning. När patienten är karakteriserad och behandlingsplanen har implementerats strävar vi efter att återföra patienten för fortsatt uppföljning i primärvården.

Forskningen skall utgöra en viktig komponent vid KOL-centrum. Vi har som ett viktigt akademiskt tillskott rekryterat Leo Fabbri som gästprofessor på halvtid med målet att ytterligare lyfta vår kliniska forskning. Fabbri är en förgrundsgestalt i europeisk och internationell lung- och KOL-forskning. Det pågår också en aktiv rekrytering till en kombinerad överläkar/universitetslektortjänst som vi hoppas kunna besätta under våren 2018.

KOL-centrum skall också delta i multicentriska kliniska läkemedelsprövningar och driver mer experimentella studier tillsammans med forskande företag. Vi deltar också i den svenska Bronscapiscapstudien som omfattar bronkoskopi hos patienter med KOL men utan rökanamnes. I andra pågående experimentella studier som bedrivs tillsammans med lungmedicin undersöks effekten av långtidsbehandling med NIV i hemmet hos patienter med respiratorisk insufficiens och kvarstående hyperkapni efter sjukhusvårdad KOL-exacerbation. I ytterligare ett samarbete mellan KOL-centrum och sömnenheten på

KOL – Hur kan vi jobba smartare?

- Hemsjukvård, primärvård och specialistvård i samspel
 - *Strukturerad interprofessionell behandlingsplanering*
- Bygg processen runt patienten (Inte patienten runt i processen)
 - *Interprofessionella och interdisciplinära vårdprocesser*
- Behandlingsplaner – som följer med patienten:
 - *Läkemedel, Levnadsvanor, Hjälpmedel & Support, "What if?"*
- Vårdprocesser som stöds av digital lösningar
 - *Bärbar teknologi, kommunikation och dokumentation inom teamet och med patienten*
- Telemonitorering och/eller "video-vård"
 - *Stor potential, men formerna behöver definieras*

Figur 2. Viktiga processer och strategier för förbättrad KOL-vård.

lungmedicin introducerar vi inom ramen för klinisk karaktärisering ett nattligt screeningmoment som omfattar kontinuerliga nattliga andnings- och cirkulationsregistreringar. Vi vill i detta pilotprojekt bland annat undersöka om nattlig hypoxi modifierar KOL och progress av sjukdomen genom karakterisering av en rad biomarkörer aktuella i hypoxisammanhang eller som övervägts som fysiologiska markörer (kärllonus och variabilitet i autonom funktion) vid hjärt-kärlsjukdom. I detta projekt, som skall ingå i ett avhandlingsarbete, ingår på sikt också interventionsstudier riktade mot nattlig underventilering. I ett annat mera renodlat industrisamarbete arbetar vi med att utveckla och anpassa en smartphone/tablet-baserad teknik för hemmonitorering av symtom. Vid den utvärdering som genomförts av pilotskala har vi haft en positiv återkoppling från såväl patienter som personal och vi planerar en kontrollerad studie omfattande 75 patienter.

Kohorten vid KOL-centrum kommer inledningsvis att omfatta patienter med förhållandevis svår KOL. Vi planerar därför att i en prospektiv kohortstudie att fokusera specifikt på samsjuklighet vid KOL. Detta arbete sker inom ramen för ett samarbete med forskargruppen kring professor Wouters i Maastricht.

Aktiviteterna vid KOL-centrum skall bedrivas i nära samarbete med primärvården. I VGR har detta lett till ett regionalt pilotprojekt inom ramen för det regionala arbetet för kvalitetsdriven verksamhetsutveckling, baserat på det nationella programmet för kunskapsstyrd och jämlik vård. Vi ser detta som en stor möjlighet till att skapa gemensamma system, processer och standarder för KOL-vården i hela Västra Götaland.

ANDERS ULLMAN
med dr, läkare

ANDERS ANDERSSON
med dr, läkare

KRISTINA ANDELID
med dr, läkare.

Krefting-Research Centre: Astma och allergi från epidemiologi till lab

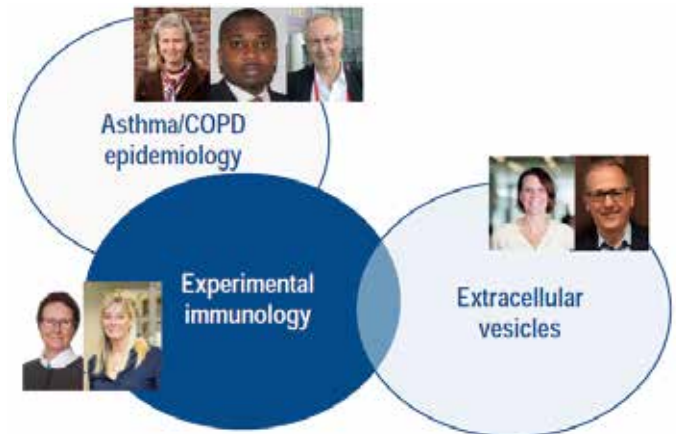
Denna artikel presenterar i korthet Krefting Research Centre, KRC, vid Institutionen för Medicin vid Göteborgs universitet. Centrals fullständiga namn är *VBG-GROUP Centre for Asthma and Allergy Research*. Herman Krefting kom under andra världskriget till Vänersborg där han startade en verkstad med tillverkning av kopplingsstycken mellan lastbilar och släpvagnar. Herman led dessvärre av svår astma, och hans läkare under decennier var dåvarande chefen och överläkaren vid allergologen Nalle Lindholm. Verkstaden blev mycket framgångsrik och ägarna skapade en stiftelse med uppgiften att stödja astma och allergiforskning.

Efter millennieskiftet genomförde stiftelsens styrelse en strategisk varaktig satsning syftande till att förstärka forskningen om astma och allergi vid Göteborgs universitet. *Krefting Research Centre, KRC*, kom att bildas 2008 under ledning av professorerna Jan Lötvald, Göran Wennergren och Bo Lundbäck.

KRC utgör ett utmärkt exempel dels på hur klinisk verksamhet kan kombineras med avancerad medicinsk forskning och dels på samverkan mellan sjukvården och akademien. Förutom de som har sin huvudsakliga arbetsplats vid KRC bedriver flera läkare och forskare sin forskning vid KRC, t.ex. doktorander som arbetar på allergologen eller lungmedicin vid Sahlgrenska. Bland andra verksamhetsområden med vilka fortlöpande eller återkommande samarbete märks särskilt pediatriken och yrkes- och miljömedicin, men också forskare från regioner utanför Västra Götaland, t.ex. Halland, som forskar vid KRC.

Trots att centret ännu inte har 10 år på nacken har redan 10 doktorsavhandlingar presenterats varav hälften inom klinisk epidemiologi. Några hundratal vetenskapliga artiklar har kommit till vid KRC eller från författare anknutna till KRC. Ett flertal forskare som verkar eller verkat vid KRC har också haft eller har uppdrag i ledande positioner inom särskilt ERS, EAACI och ISEV, som står för Internationell Society for Extracellular Vesicles. Vid centret är alltsedan starten i genomsnitt 25-30 personer verksamma, de flesta unga forskare som kommer från Japan, Kina, Sydkorea och Vietnam i öster till USA, Mexiko och Brasilien i väster, och cirka hälften är från Sverige. Många finansieras genom stipendier och motsvarande från sina hemländer eller via stipendier från EAACI, ERS och andra forskningsfinansiärer. Viktiga finansiärer, förutom Krefting-stiftelsen som genom åren bidragit med drygt en tredjedel av budgeten, är Vetenskapsrådet, Västra Götalandsregionen genom ALF-medel och Hjärt-lungfonden och Vårdalstiftelsen. Flera industrisamarbeten löper för närvarande med bland annat AstraZeneca fr.a. om mekanismer vid astma, med ThermoFisher om klinisk epidemiologi vid allergi och med Boston-baserade Codiak om extracellulära vesiklars funktioner.

Forskningen sker i tre forskningslinjer; epidemiologi vid astma och allergi, inflammation vid astma och allergi samt forskning om extracellulära vesiklars, exosomers, funktioner.



KRCs tre forskningslinjer. Epidemiologi vid astma/KOL och allergi; överst från vänster, Linda Ekerljung, med dr., Bright Nwaru, docent, bitr lektor, Bo Lundbäck, senior professor, inflammation vid astma och allergi, nederst från vänster; Carina Malmhäll, förste forskningsingenjör, Madeleine Rådinger, docent samt forskning om extracellulära vesiklars, mitten från vänster Cecilia Lässer med dr., Jan Lötvald, professor.

West Sweden Asthma Study, WSAS

Det kliniskt-epidemiologiska forskningsprogrammet, som leds av Bo Lundbäck och Linda Ekerljung, är uppbyggt kring West Sweden Asthma Study (WSAS) som omfattar både longitudinella och tvärsnittsstudier kring astma, rinit och KOL med frågeställningar om prevalens, förändring i incidens, incidens, riskfaktorer och identifiering av kliniskt relevanta huvudfenotyper av särskilt astma och med fokus på svår astma. De kliniska undersökningarna är omfattande och tar 3-4 timmar per person. WSAS har hittills renderat i cirka 100-talet original- och review-artiklar, varav flera ingått i sampublicationer inom ramen för den svenska respektive internationella delen av GA²LEN samt även svenska OLIN-studierna och 10 doktorsavhandlingar. Flera forskare och doktorander är verksamma, och utöver Göteborg och Västra Götalandsregionen medverkar i WSAS forskare från Umeå, KI, Malmö och Region Halland. I Göteborg medverkar forskare och/eller doktorander från allergologen och lungmedicin, barn- och ungdomsmedicin, yrkes- och miljömedicin, reumatologen och numera också primärvården. WSAS stora databas används också som jämförelse- och kontrollmaterial i andra studier, t.ex. vid uppföljning av opererade för esofagusatresi och av skolios och WSAS-data har använts för spirometri-normalvärden. Den stora immigrantpopulationen i Västra Götaland studeras genom en särskild studie.

WSAS initiala del genomfördes 2008 och bestod av en postal enkät till 30 000 personer i Västra Götaland i åldrarna 16-75 år inviterades, 18 087 personer besvarade enkäten och en bortfallsstudie visade att resultaten var valida för befolkningen (1,2). Studiens enkät baserades på två välkända enkäter, dels enkäten från OLIN-studien, som används i bland annat FinES-studierna,

"Ytterligare ett forskningsfokus är att förstå de mekanismer som driver eosinofilers utveckling i benmärgen, en cell som spelar en stor roll i både allergisk och icke-allergisk astma."

samt den europeiska GA2LEN-studien för att möjliggöra valida jämförelser med andras resultat. WSAS andra fas var kliniska studier. Till de kliniska studierna inviterades ett slumpurval om 2000 personer och därutöver alla övriga som i enkätstudien identifierades som astmatiker, ytterligare 1500 personer.

Under våren 2016 genomfördes en ny enkätstudie till dels de drygt 18 000 som besvarade enkäten 2008, och dessutom till ytterligare 50 000 boende i Västra Götaland i åldrarna 16-75 år, och en ny bortfallsstudie genomfördes för att kontrollera om bias har påverkat utfallet. Kliniska undersökningar pågår nu i randomiserade och stratifierade urval, bl. a. studeras incident astma.

Bland resultaten om allergi och astma noteras att den skyddande effekten av att växa upp på lantgård, som tidigare visats i studier på barn, kvarstår under hela livet för allergisk rinit (3). Skyddande effekt mot astma kunde påvisas bland ungdomar (4). När det gäller allergisk sensibilisering har särskilt pollen-sensibilisering ökat liksom multisensibilisering, där den senare samvarierar starkt med astma (5). Yrkesexponering för gas, damm och rök verkar fungera som adjuvant som understödjer sensibilisering mot kvalster och att kvalstersensibiliserade individer kan vara särskilt känsliga för sådan yrkesexponering (6). Trots att ICS-användningen har ökat från 1,5 % till 7,7 % under en 20-årsperiod från tidigt 1990-tal (7) så har följsamheten till astmamedicinering visats vara låg. Närmare 60 % av astmatikerna som deltog i de kliniska studierna hade inte en tillräckligt kontrollerad astma, med ihållande symptom trots relativt hög astmamedicinering (8). Eftersom fullständig konsensus inte rått om definition av svår astma har olika tekniker om svårighet tillämpats som "multi-symtomasastma" samt kombinationer av olika indikatorer av svårighetsgrad som dag- och nattsymtomfrekvens, medicinering, akutbesök, oral steroidanvändning och lungfunktion. Resultaten gav vid handen att 1-2 % av befolkningen eller 12-24 % av astmatikerna hade en svår och oftast icke kontrollerad astma (8,9). Ökad prioritet kommer att ges fortsättningsvis vid KRC till studierna om svår astma.

Inflammationsforskning vid astma och allergi

KRC:s mekanistiska forskning om astma och allergi, som fr.a. är fokuserad på inflammation, ledes sedan 2016 av docent Madeleine Rådinger. Forskningens fokus under de senare åren har framför allt handlat om mikroRNA, som påvisats vara mycket viktiga regulatorer i immunsystemet. Nyligen var forskargruppen först i världen med att identifiera ett mikroRNA som reglerar proinflammatoriska funktioner hos ILC2-celler, en nyligen identifierad grupp immunceller som fått stor uppmärksamhet inom astma- och allergiforskningen de senaste åren (10). Gruppen har analyserat prover från WSAS avseende förekomst av vissa mikroRNA och fann att ett specifikt mikroRNA som kan

ha betydelse vid immunsystemets reglering vid allergisk astma (11). Tidigare resultat vid inflammationsforskningen vid KRC visar att så kallade T-hjälparceller, en celltyp som är viktig för allergisk inflammation, uppvisar flexibilitet och plasticitet som kan påverkas av behandling, allergen exponering samt av mikroRNA uttryck (12,13).

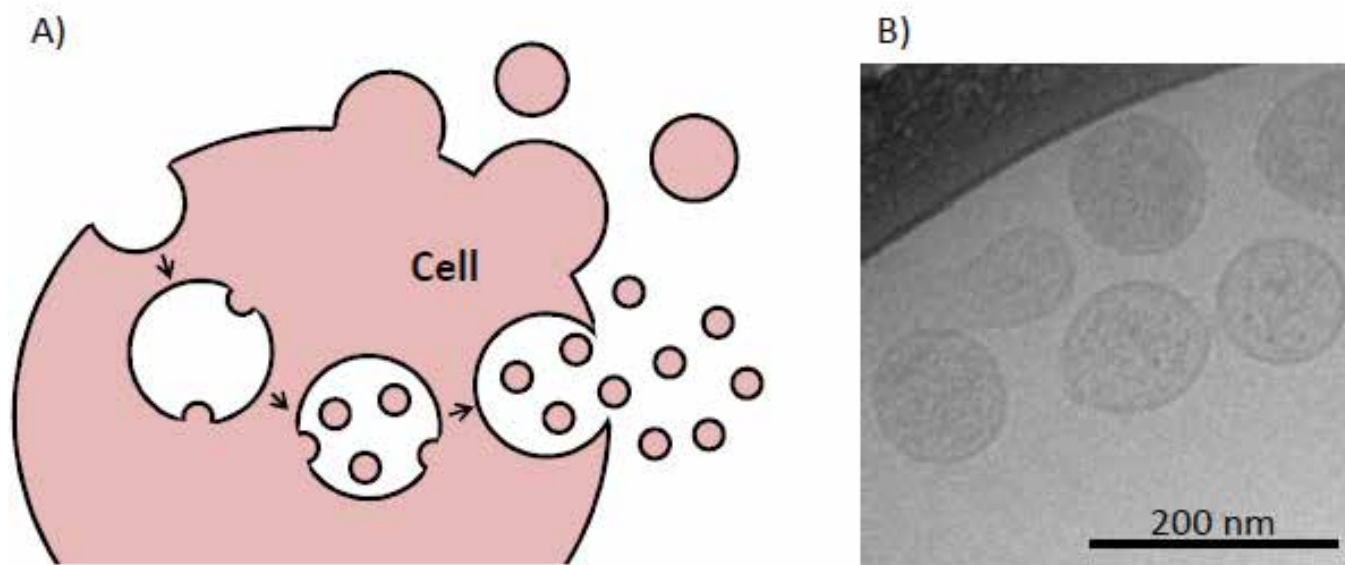
Ytterligare ett forskningsfokus är att förstå de mekanismer som driver eosinofilers utveckling i benmärgen, en cell som spelar en stor roll i både allergisk och icke-allergisk astma. Gruppen har också samarbete med AstraZeneca i Mölndal. I en studie undersöks mekanismer i luftvägarna som driver astmaförsämring vid förkylningsastma. I ett annat samarbete studeras gensignaturer från luftvägsepitel som är behandlade med olika stimulerande ämnen som misstänks orsaka astma eller KOL. Framförallt kommer komponenter som kan utgöra viktiga biomarkörer att identifieras i detta projekt. Målet är att öka förståelsen för immunologiska processer i såväl benmärgen och luftvägar, samt att förstå T-hjälparceller och ILCs betydelse i olika astmafenotyper. Förhoppningen är att detta kan leda till mer specifika terapier framöver.

Forskningslinjen om exosomer

Forskningen koordineras av Cecilia Lässer och leds av Jan Lötvall. Längre antogs exosomer, eller extracellulära vesiklar utgöra avfallsprodukter från cellers metabolism. Det blev därför ett forskningsgenombrott när man i en Nature-publikation kunde visa att exosomer förmedlar information mellan organsystem med hjälp både mRNA och mikroRNA (13). Inte minst inom cancerforskningen kan exosomer vara betydelsefulla i metastaseringsssammanhang.

Exosomforskningen vid KRC kan delas in i tre grupper; 1) att förstå exosomers biologiska roll och kommunikation i luftvägarna vid inflammation (innefattar både cellkulturer av humana lungepitelceller, musstudier och prover från WSAS), 2) att analysera RNA, protein och DNA innehållet i exosomer frisläppta av tumörer för att förstå exosomers roll vid tumörbildning och metastasering samt för att kunna använda exosomer som biomarkörer (i samarbete med ett kirurgteam på Sahlgrenska, som möjliggörger oss tillgång till blod och tumörprover), 3) att använda exosomer för att leverera RNA eller andra terapeutiska molekyler som behandling vid cancer och använda exosomer från stamceller vid behandling av allergeninducerad inflammation i lungan.

Exosomforskningen vid KRC är till stor del också fokuserad på astma- och allergiforskning (14) och nyligen publicerades en detaljerad jämförelse av exosomer som isolerats från näs-sköljvätska från personer med luftvägssjukdomar såsom astma och kronisk rinosinuit jämfört med exosomer från friska (15).



Extracellulära vesiklar A) Extracellulära vesiklar så som exosomer och mikrovesiklar frisätts från celler till sin omgivning och kan därmed delta vid cellsignaler och aktivering/inhibering av andra celler. Extracellulära vesiklar är mellan 50-800 nm stora. Bilden är modifierad från Lässer C, Expert Opinion on Biological Therapy 2015. B) Kryoelektronmikroskopi av extracellulära vesiklar frisatta från en mast cellinje (HMC-1).

Sammanfattningsvis utgör KRC ett bra exempel på hur epidemiologisk, klinisk och experimentell forskning framgångsrikt kombinerats i en forskningsmiljö som kopplar samman sjukvården med universitetets forskningspotential.

JAN LÖTVALL
professor, överläkare

BO LUNDBÄCK
seniorprofessor

GÖRAN WENNERGREN
seniorprofessor, överläkare

MADELEINE RÅDINGER
docent

BRIGHT NWARU
docent, bitr lektor

LINDA EKERLJUNG
med dr, forskare

CECILIA LÄSSER
läkarstuderande,
med dr, forskare

Referenser

Referenser Krefting Research Center

- Lötvall J, Ekerljung L, Rönmark EP, Wennergren G, Lindén A, Rönmark E, Torén K, Lundbäck B. Asthma in West Sweden Study: Prevalence trends over the last 18 years argue no recent increase in asthma. *Respir Research* 2009; 10 (1): e94.
- Rönmark EP, Ekerljung L, Lötvall J, Torén K, Rönmark E, Lundbäck B. Large scale questionnaire survey on respiratory health in Sweden: Effects of late- and non-response. *Respir Med* 2009; 103(12): 1807-15.
- Eriksson J, Ekerljung L, Lötvall J, Pullerits T, Wennergren G, Rönmark E, Torén K, Lundbäck B. Growing up on a farm leads to lifelong protection against allergic rhinitis. *Allergy* 2010; 65: 1397-1403.
- Wennergren G, Ekerljung L, Alm B, Eriksson J, Lötvall J, Lundbäck B. Asthma in late adolescence – farm childhood is protective and the prevalence increase has levelled off. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(5): 806-13.
- Bjerg A, Ekerljung L, Eriksson J, Näslund J, Sjölander S, Rönmark E, Dahl Å, Holmberg K, Wennergren G, Torén K, Borres M, Lötvall J, Lundbäck B. Increase in pollen sensitization in Swedish adults and protective effect of keeping animals in childhood. *Clin Exp Allergy* 2016; 46(10): 13328-1336.
- Bjerg A, Rönmark EP, Hagstad S, Eriksson J, Andersson M, Wennergren G, Torén K, Ekerljung L. Gas, dust and fume exposure is associated with mite sensitisation and with asthma in mite-sensitised adults. *Allergy* 2015; 70(5): 604-607.
- Ekerljung L, Bjerg A, Bossios A, Axelsson M, Torén K, Wennergren G, Lötvall J, Lundbäck B. Five-fold increase in use of inhaled corticosteroids over 18 years in the general adult population in West Sweden. *Respir Med* 2014; 108(5):685-693.
- Ekerljung L, Bossios A, Lötvall J, Olin AC, Rönmark E, Wennergren G, Torén K, Lundbäck B. Multi-symptom asthma as an indication of disease severity in epidemiology. *Eur Respir J* 2011; 38: 825-832
- Mincheva R, Ekerljung L, Bossios A, Lundbäck B, Lötvall J. High prevalence of severe asthma in a large random population study. *J Allergy Clin Immunol* 2017, Epub ahead of print Sept 20.
- Johansson K, Malmhäll C, Ramos-Ramirez P, Rådinger M. MicroRNA-155 is a critical regulator of type 2 innate lymphoid cells and IL-33 signaling in experimental models of allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(3): 1007-1013.
- Malmhäll C, Johansson K, Winkler C, Alawieh S, Ekerljung L, Rådinger M. Altered miR-155 Expression in Allergic Asthmatic Airways. *Scand J Immunol* 2017; 85(4): 300-307.
- Malmhäll C, Bossios A, Rådinger M, Sjöstrand M, Lu Y, Lundbäck B, Lötvall J. Immunophenotyping of circulating T helper cells argues for multiple functions and plasticity of T cells in vivo in humans--possible role in asthma. *PLoS One* 2012; 7(6):e40012.
- Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall J. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9(6): 654-659.
- Lässer C, Thery C, Buzas EI, Mathivanan S, Zhao W, Gho YS, Lötvall J. The International Society for Extracellular Vesicles launches the first massive open online course on extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2016; 5:34299.
- Lässer C, O'Neil SE, Shelke GV, Sihlbom C, Hansson SF, Gho YS, Lundbäck B, Lötvall J. Exosomes in the nose induce immune cell trafficking and harbour an altered protein cargo in chronic airway inflammation. *J Transl Med* 2016; 14(1):181

Partiklar i utandningsluft – ny löftesrik diagnosmetod

Vår vision: Identifiera biomarkörer i utandningsluft som möjliggör prevention och förbättrad behandling av luftvägssjukdomar.

Detta projekt omfattar en nyutvecklad icke-invasiv metod för att samla utandade partiklar, PExA (Particles in Exhaled Air). Materialet som analyseras kan betraktas som ett "nano-prov" från det vätskeskikt som bekläder de små, mest perifera luftvägarna. Genom analys av dessa utandade partiklar, som framför allt utgörs av surfaktant, hoppas vi kunna bidra till förbättrad tidig detektion och karakterisering av inflammation i de små luftvägarna. Våra pågående studier syftar till att identifiera skillnader i protein- och lipidsammansättning i PExA mellan friska och luftvägssjuka personer och personer som exponeras för skadliga ämnen i yrkes- och omgivningsmiljö.

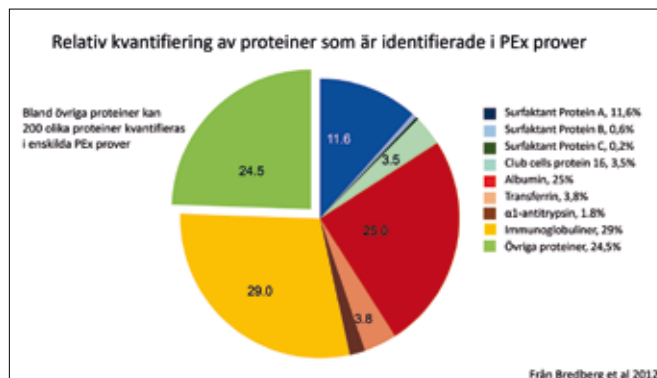


Forskargruppen som arbetar med denna metod har ett brett internationellt samarbete med lungforskare i Leicester, UK och Hannover, Tyskland. Inom ett nationellt samarbete ingår gruppen också i ChAMP nätverket som leds av Professor Sven-Erik Dahlén på Karolinska Institutet.

Aktuella projekt inom partikelforskningen

- ExPEX-kohorten (Exposure and Particles in Exhaled air). Denna kohort omfattar 800 personer exponerade för damm eller irriteranter i sitt arbete, samt rökare och friska kontrollpersoner. Målsättningen är att identifiera biomarkörer i PExA prover som predicerar en accelererad lungfunksionsförlust.
- Studier av proteinförändringar i de små luftvägarna vid tidig KOL-sjukdom. I detta projekt, som ingår i ett samarbete med AstraZeneca, har vi hos 100 personer med tidig KOL-sjukdom (GOLD I) och kontrollpersoner applicerat PExA metoden. Samtidigt har ett omfattande batteri av markörer riktats mot att påvisa strukturella förändringar i de små luftvägarna. AstraZeneca har tillgång till en metod som kan identifiera 100-tals olika proteiner i ett enskilt PExA prov. Proteinanalyserna pågår.

- Effekter av rökning. Vi har undersökt 400 rökare, ex-rökare och icke-rökare med PExA metoden i en befintlig kohort. Preliminära resultat tyder på att rökare har en uttalad ökning av den vanligaste fosfolipiden, DPPC. Personer med KOL hade däremot signifikant sänkning av samma fosfolipid.



- Yrkesmässig exponering Vi har undersökt en stor grupp personer exponerade för skärvätskor som används vid metallbearbetning. Resultaten tyder på att personer som exponeras för viss typ av skärvätska får en förändrad lipidsammansättning i PExA.

Projektet har resulterat i fyra avhandlingar;

Almstrand AC. Analysis of Endogenous Particles in exhaled air. (2011), Holmgren H. On the Formation and Physical Behaviour of Exhaled Particles. (2011), Bredberg A. Chemical analysis of lipids proteins and metals in exhaled particles. (2014), Larsson P. Exhaled particles for monitoring of airway inflammation. (2016).

ANNA-CARIN OLIN

professor, adjungerad

ANNE-CHARLOTTE ALMSTRAND

GÖRAN LJUNGKVIST

PER LARSSON

kemister

BJÖRN BAKE

docent, överläkare, lungfysiologi

EVERT LJUNGSTRÖM

kemist och partikelexpert

MONA LÄRSTAD

yrkesmedicinare

GUNILLA RUNSTRÖM

yrkeshygieniker.

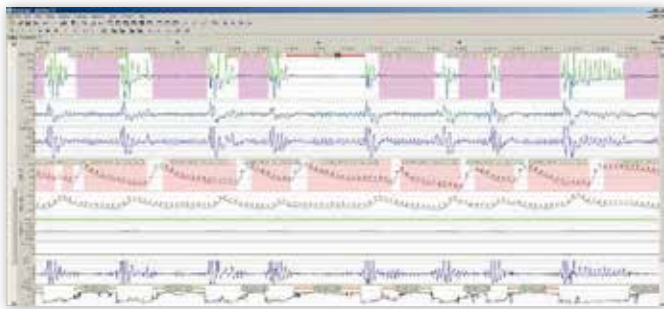
Referenser

1. Almstrand AC, Bake B, Ljungström E, Larsson P, Bredberg A, Mirgorodskaya E, Olin AC. Effect of Airway Opening on Production of Exhaled Particles. *J Appl Physiol* 2010;108:584-8
2. Lärstad M, Almstrand A-C, et al. Surfactant protein A in exhaled endogenous particles is decreased in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: a pilot study. *PLoS One* 2015; 10(12):e0144463
3. Ericson P, Mirgorodskaya E, Hammar O, Viklund E, Almstrand A-C, Larsson P, Riise G, Olin A-C. Low levels of exhaled surfactant protein A associated with BOS after lung transplantation. *Transpl. Direct* 2016; 2(9):e103.
4. Horváth I, Barnes PJ, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J.* 2017; 26;49(4).

Respiratorisk sömnmedicin

– pionjärverksamhet med internationell bredd

Forskningen kring sömnrelaterade andningsstörningar startade runt 1985 under en tid när det fanns färre än 25 CPAP-apparater i landet. Efter hand etablerades en sömnmedicinsk klinik som kom att hantera en snabb tillströmning av remisser för utredning. Utredningsmetoder omfattade polygrafer, polysomnografier, detaljerade kärlfunktionsstudier och nya förfinade mekaniska behandlingsmetoder. Vi räknar idag med att vi undersökt mer än 30 000 patienter sedan 1985 och vi behandlar idag ett spektrum av sömnrelaterade sjukdomar som spänner från behandling av non-invasiv nattlig underventilering via sömnapné och CPAP till mera renodlade sömnmedicinska frågeställningar som insomni, parasomni och circadiana rytmstörningar. Detta innebär en stor bredd inom sömnmedicin. Det finns också en lång tradition av internationella forskarutbyten bland annat med Sydney, Baltimore, Paris, Palermo, Berlin, Hamburg och Karlsruhe.



Respiratoriska och hemodynamiska förändringar vid obstruktiv sömnapné. Bilden visar en 11 min registrering av (uppifrån och ned); luftflöde (tryckkanal), andningsrörelse (torax), andningsrörelse (buk), syremättnad, hjärtfrekvens och kroppsposition. Längst ned två summationssignaler.

Redan tidigt fokuserades forskningen kring kardiovaskulär och metabol samsjuklighet samt behandlingsformer vid sömnapné. Göteborgsgruppen var först i världen med att knyta sympatoadrenerg nervaktivitet och endotelial vaskulär dysfunktion till sömnapné. Dessa fynd har sedan spelat stor roll vid hypotesbildningen kring vaskulär sjukdom vid OSA. Senare uppmärksammade publikationer har berört forskning kring trafikmedicinska frågeställningar och vi har visat att OSA innebär en cirka 3-faldig riskökning för trafikolycka (händelser dokumenterade i polisens rikstäckande register). CPAP-behandling normaliserar risken. Gruppen har sedan designat och utvecklat tryckautomatiserade CPAP-system utifrån algoritmer baserade på andningssignalen som registreras i apparaten. Dessa kontrollsystem har integrerats i CPAP-system som används av 10-20 000 patienter runt om i världen. Ett annat projekt berör en vaskulär puls våg teknik som utnyttjar en digital puls våg för långtidskaraktärisering av autonom signaltrafik och vaskulär funktion under sömn. Med denna teknik avser vi att skapa ett portabelt instrument som utnyttjar en enskild non-invasiv mätteknik för att identifiera risk för kardiovaskulära komplikationer.

Andra pågående projekt omfattar prospektiva analyser av stora populationsstudier, bland annat inom ramen för den välkända SCAPIS-kohorten. Vi registerhåller också det Svenska Sömnapnéregistret (SESAR) som för närvarande innehåller data från cirka 10 000 individer. Ytterligare en större registerstudie, den så kallade ESADA (European Sleep Apnea DATABASE) studien, startades 2007. I denna studie samlas en mängd information kring samsjuklighet, läkemedel, mätdata, klinisk bild och sömnutredning från patienter remitterade till cirka 30 olika Europeiska sömncenter. ESADA-databasen registrerar även uppföljningsdata och idag har cirka 23 000 patienter inkluderats i studien som koordineras av Göteborgsgruppen. Ett 15-tal publikationer har under de senaste få åren kommit ur ESADA-samarbetet som också attraherat åtskilliga gästforskare till Göteborg.



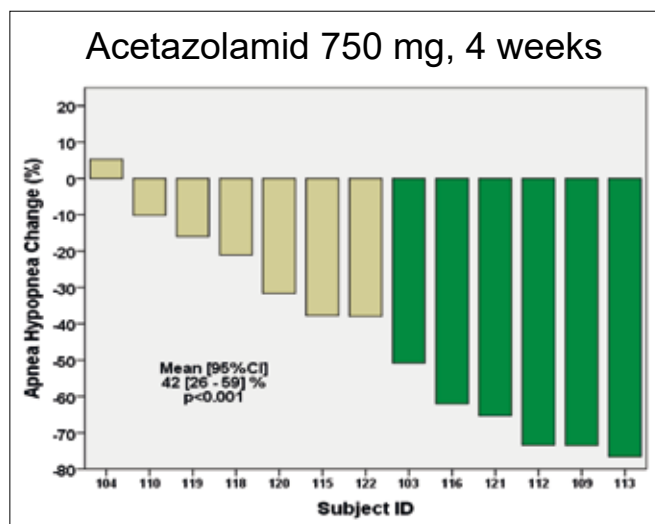
Inloggningssida för den Europeiska databasen för sömnapné som omfattar drygt 30 laboratorier i Europa som registrerat 35 000 besök. Rapportering sker i detta web-baserade format med avidentifierade patientdata. Omfattande kliniska data, funktionsdata och information kring symptom, blodtryck (24h), spirometri (i förekommande fall) samt trafik- och körkortsinformation samlas. Databasen har initierats och koordinerats från Göteborg och stöds nu av såväl European Respiratory Society (ERS) som European Sleep Research Society (ESRS). Publikationstakten av information från denna databas är hög.

Ett annat fokusområde omfattar gränssnittet mellan periodisk nattlig underventilering vid samtidig KOL-sjukdom. Inom ett samarbete med KOL-centrum på SU/S (se nedan) genomförs rutinmässiga nattmätningar av tidigare sjukhusvårdade patienter som genomgår systematisk fenotypisering av KOL-sjukdom. Ett speciellt intresse är relaterad till betydelsen av nattliga andningsstörningar för systemisk inflammation samt kardiovaskulär funktion och risk. Nya diagnostiska och terapeutiska metoder skall appliceras på gruppen KOL-patienter inom ramen av ett pågående doktorandprojekt.

Eftersom följsamheten vid OSA-behandling med CPAP är låg (angivits till <50%) har en rad olika läkemedel genom åren kommit att prövats. Förutsättningarna att hitta ett nytt läkemedel har dock begränsats av faktorer som brist på djurmodeller och oklarhet kring vad som bör utgöra rimliga endpoints i studier. Under de senaste åren har dock läkemedelsforskningen fokuserat på fysiologiska reglersystem som bedömts styra förekomsten av andningsuppehåll under sömn. Detta innebär att framtidens läkemedelterapi vid OSA behöver individanpassas, och att specifika terapiformer med specifik effekt kan identifieras. Vi har fokuserat på läkemedel med karbanhydrashämmande (CA-hämmare) egenskaper vid OSA med hypotesen att CA-hämning modifierar elimineringen av koldioxid ur vävnad på ett sätt som leder till förändrad kemisk respirationsdrive. Denna effekt kan förväntas vara speciellt betydelsefull hos patienter kraftigt respirationsvar på CO₂ – något som ses hos mellan 30% och 50% av patienter med OSA. Med CA-hämmaren acetazolamid kunde vi inducera en genomsnittlig reduktion av apnéfrekvens med cirka 50% (i utvalda fall upp till 80%) i en grupp OSA-patienter. Likartade, fast något svagare effekter, kunde registreras i andra studier efter CA-hämmarna zonisamid och topiramate. Vi har sedan visat att CA-aktiviteten i helblod ökar takt med svårighetsgraden av OSA och att detta samband påverkas av såväl ålder som kön, BMI, syremättnad, diuretika och diastoliskt blodtryck. Vi har också visat att hög CA-aktivitet förefaller relatera till hypertoni-förekomst vid OSA och att förhöjda blodtryck effektivt (och kärlstyheten) kraftigt efter 3 veckors behandling med acetazolamid (750 mg). För närvarande pågår en större klinisk prövning av en CA-hämmare under 2018/19.

Referenser respiratorisk sömnmedicin

- Hedner J, Grote L, Bonsignore M, McNicholas W, Lavie P, Parati G, Sliwinski P, Barbé F, De Backer W, Escourrou P, Fietze I, Kvamme JA, Lombardi C, Marrone O, Masa JF, Montserrat JM, Penzel T, Pretl M, Riha R, Rodenstein D, Saaresranta T, Schulz R, Tkacova R, Varoneckas G, Vitols A, Vrints H, Zielinski J. The European Sleep Apnoea Database (ESADA): report from 22 European sleep laboratories. *Eur Respir J*. 2011 Sep;38(3):635-42.
- Grote L, Sommermeyer D, Ficker J, Randerath W, Penzel T, Fietze I, Sanner B, Hedner J, Schneider H. REM Sleep Imposes a Vascular Load in COPD Patients Independent of Sleep Apnea. *COPD*. 2017 Dec;14(6):565-572.
- Grote L, Sommermeyer D, Zou D, Eder DN, Hedner J. Oximeter-based autonomic state indicator algorithm for cardiovascular risk assessment. *Chest*. 2011 Feb;139(2):253-259.



Procentuell reduktion av apné-hypopnéindex (AHI) efter karbanhydras-hämning med acetazolamid (750 mg 1x1) hos patienter med obstruktiv sömnapné. Minst 50% reduktion av AHI (gröna staplar) observerades hos 6 av 13 behandlade patienter efter en behandlings-period av 4 veckor.

JAN HEDNER

professor, överläkare

LUDGER GROTE

adjungerad professor, överläkare,

DING ZOU

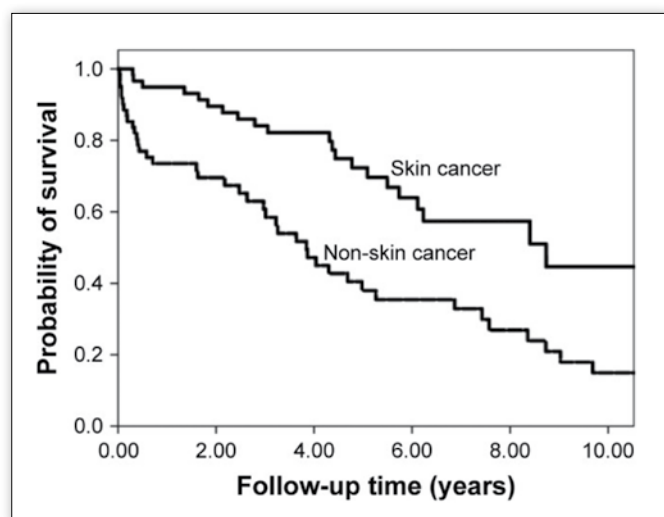
Med. Dr., forskare

- Karimi M, Hedner J, Häbel H, Nerman O, Grote L. Sleep apnea-related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish Traffic Accident Registry data. *Sleep*. 2015 Mar 1;38(3):341-9. doi: 10.5665/sleep.4486.
- Eskandari D, Zou D, Karimi M, Stenlöf K, Grote L, Hedner J. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2014; 44(1):140-9.
- Wang T, Eskandari D, Zou D, Grote L, Hedner J. Increased Carbonic Anhydrase Activity is Associated with Sleep Apnea Severity and related Hypoxemia. *Sleep*. 2015; 39: 1067-73.
- Eskandari D, Zou D, Karimi M, Stenlöf K, Grote L, Hedner J. Acetazolamide reduces blood pressure and sleep disordered breathing in hypertensive sleep apnea patients – a randomized controlled trial. *J. Clin Sleep Med*. 2017 in press..

Transplantationsforskning

Forskargruppen kring Lungtransplantation (LTx) fokuserar på fem separata projekt.

1. Detta projekt undersöker virusinfektioner som en möjlig bidragande faktor bakom kronisk rejektion efter LTx. Projektet drivs i samarbete med professor Johan Westin på Virologlab, SU/S Sahlgrenska och specialistläkare Jesper Magnusson disputerade inom projektet i januari 2018. En prospektiv studie (RESPIX) i projektet inkluderades under två år 96 patienter fram till 2012. Studien kunde verifiera tidigare retrospektiva resultat som talar för att tidiga virusinfektioner innebär en ökad risk för kronisk rejektion efter LTx. I projektet analyserades även Hepatit E som möjlig orsaksfaktor men förekomsten hos LTx patienter motsvarar den man finner i normalpopulationen och dessa patienter utgör därför inte någon riskgrupp. Ytterligare delanalyser av insamlat material inom denna studie pågår.



Figur 11. Patienter med virusinfektion första året efter lungtransplantation har signifikant ökad risk att utveckla kronisk rejektion (BOS).

2. Ett avhandlingsprojekt för specialistläkare Petrea Ericsson som omfattar neutrofil inflammation som mekanism för kronisk rejektion efter LTx färdigställdes i samarbete med professor Anders Lindén, Lungimmunologiskt lab., Karolinska Institutet 2016. Vi analyserade ett tidigare insamlat BAL-material från 2014 med FACS och cytokinstudier och kunde visa att IL-26 och MMP-9 i sköljvätska är möjliga tidiga biomarkörer för kronisk avstötning. Vi visade också att metoden att mäta partiklar i utandningsluft (PEX, se ovan) var enkel att utföra hos denna patientgrupp, och att låga nivåer partiklar kunde associeras med kronisk rejektion. Alla LTx patienter hade betydligt högre nivåer än friska. Ytterligare cytokinanalyser planeras på detta BAL-material i samarbete med professor Anders Lindén, Karolinska Institutet.

3. Specialistläkare Joanna Marciniak är forskarstuderande i projektet "Partiklar i utandningsluft vid akut och kronisk skada av lungallograftet" Forskningsarbetet baseras på våra tidigare fynd kring höga halter SP-A i PEX från transplanterade jämfört med friska kontroller. Halterna var däremot betydligt lägre hos patienter som sedan utvecklade kronisk rejektion. Dessa samband skall nu undersökas inom en prospektiv, konsekutiv insamling av partiklar i utandningsluft från LTx-patienter med start under hösten 2018. Biomarkörer identifierade med denna metod kan potentiellt bli kliniskt användbara verktyg i vården efter LTx. Studien bedrivs i samarbete med professor Anna-Carin Olin, Arbets- och Miljömedicin, SU/Sahlgrenska.

"Studien har redan resulterat i ett gemensamt protokoll för såväl immunosuppression som en regim för postoperativ profylax vid de nordiska LTx-centren."

4. Den så kallade ScanCLAD-studien startades i november 2016. Detta är en 2-årig nordisk prövarinitierad klinisk studie som jämför två olika regimer för immunosuppression efter LTx. Kronisk rejektion (CLAD) utgör en primär endpoint i studien. Till denna studie, som drivs av Gerdt Riise och Göran Dellgren, har kopplats flera substudier. Studien har redan resulterat i ett gemensamt protokoll för såväl immunosuppression som en regim för postoperativ profylax vid de nordiska LTx-centren. I studien, som pågår, har 80 patienter hittills enrollerades.

5. I ytterligare en klinisk behandlingsstudie utvärderas långtidsresultat efter EVLP-lungor för LTx. EVLP-lungor innefattar kortfattat ex-vivo reperfusion av annars inte användbara donatorlungor, men som efter rekonditionering utanför kroppen kan användas till transplantation i väl utvalda fall. I denna studie har hittills 29 patienter transplanterats. Inom detta projekt forskar specialistläkare Andreas Wallinder som disputerat i november 2014.

GERDT RIISE
docent, överläkare
JESPER MAGNUSSON
Med Dr, läkare
MARGARETA SMITH
med dr, läkare.

Referenser Transplantationsforskning

- Ericson PA, Mirgorodskaya E, Hammar OS, Viklund EA, Almstrand AR, Larsson PJ, Riise GC, Olin AC. Low Levels of Exhaled Surfactant Protein A Associated With BOS after Lung Transplantation. *Transplant Direct* 2016;2(9):e103.
- Wallinder A, Riise GC, Ricksten SE, Silverborn M, Dellgren G. Transplantation after ex vivo lung perfusion: A midterm follow-up. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Nov;35(11):1303-1310.
- Tanash HA, Riise GC, Ekström MP, Hansson L, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Ann Thorac Surg*. 2014 Dec;98(6):1930.
- Dellgren G, Riise GC, Swärd K, Gilljam M, Rexius H, Liden H, Silverborn M. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a long-term study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Jan;47(1):95-100.
- Holm AM, Riise GC, Brinch L, Bjørtuft O, Iversen M, Simonsen S, Fløisand Y. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: unresolved questions. *Transplantation*. 2013.
- Magnusson J, Westin J, Andersson LM, Brittain-Long R, Riise GC. The impact of viral respiratory tract infections on long-term morbidity and mortality following lung transplantation: a retrospective cohort study using a multiplex PCR panel. *Transplantation*. 2013.
- Tanash HA, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α -1-anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant*. 2011.
- Riise GC, Ericson P, Bozinovski S, Yoshihara S, Anderson GP, Lindén A. Increased net gelatinase but not serine protease activity in bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2010.
- Wagner CS, Riise GC, Bergström T, Kärre K, Carbone E, Berg L. Increased expression of leukocyte Ig-like receptor-1 and activating role of UL18 in the response to cytomegalovirus infection. *J Immunol*. 2007.
- Berg L, Riise GC, Cosman D, Bergström T, Olofsson S, Kärre K, Carbone E. LIR-1 expression on lymphocytes, and cytomegalovirus disease in lung-transplant recipients. *Lancet*. 2003 Mar.

Forskning inom cystisk fibros

Göteborg CF-center är sedan 2010 uppdelat i en vuxen och en barnmottagning för cystisk fibros men är fortfarande att betrakta som ett centrum med gemensamma forskningsprojekt och nära samarbete. Cystisk fibros är en ovanlig, ärftlig, allvarlig, progressiv sjukdom med symtom från flera organ. Vården är multidisciplinär och vi har nära samarbete med andra organspecialister och med diagnostiska discipliner.

Forskningen kan indelas i:

- Samarbetsprojekt med prekliniska institutioner och diagnostiska discipliner (avdelningen för medicinsk kemi och cellbiologi, thoraxradiologi, mikrobiologi, klinisk fysiologi).
- Uppföljning av vård (t.ex. resultat efter lungtransplantation)
- Registerstudier: Sedan många år tillbaka finns ett svenskt Kvalitetsregister för cystisk fibros och dr Lindblad på barnmottagningen är registerhållare.
- Vikten av god rörlighet i bröstkorget och bevarad hållning för bruk av lungolymer och smärtprofylax.
- Samarbetsprojekt med den Skandinaviska CF gruppen, Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium (SCFSC). Vi har t.ex. publicerat data för hur vanligt mykobakterier är hos patienter med CF i Skandinavien.
- Kliniska prövningar. Omfattande forskning för att utveckla nya läkemedel för CF pågår. Särskilt intensiv forskning kring nya skraddarsydda läkemedel riktade mot det basala felet vid CF, den defekta eller dåligt fungerande saltkanalen Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), varit. Göteborg CF center är med i det Europeiska samarbetet för kliniska prövningar, Clinical Trial Network (CTN) och har via CTN deltagit i flera kliniska prövningar under de senaste åren. Se Wainwright et.al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373:220-31. Taylor-Cousar et.al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846

- Psykisk hälsa: Screening för ångest och depression med hjälp av formulären GAD-7 och PHQ-9 rekommenderas årligen enligt internationell konsensus. Vi har infört screening och avser nu att utvärdera resultaten samt patienternas upplevelse av införd åtgärd.

MARITA GILLJAM Läkare, docent	PETREA ERICSON Läkare, PhD
STINA JÄRVHOLM Psykolog, PhD	LOUISE LANNEFORS Sjukgymnast, PhD

Referenser

- Jönsson B, Gilljam M, Lindblad A, Ridell M, Wold A, Welinder-Olsson C: Molecular epidemiology of Mycobacterium abscessus, with focus on cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1497-1504
- Gilljam M, Scherstén H, Silverborn M, Jönsson B, Ericsson Hollsing A: Lungtransplantation in patients with cystic fibrosis and mycobacterium abscessus infection. *J Cystic Fibrosis* 2010; 9:272-276.
- Kondori N, Lindblad A, Welinder-Olsson C, Wennerås C, Gilljam M: Development of IgG antibodies to Exophiala dermatitidis is associated with inflammatory responses in patients with cystic fibrosis patients. *J Cystic Fibrosis* 2014; 13:391-399.
- P. Gustafsson, P.D. Robinson, M. Gilljam, A. Lindblad, and B. Houttz: Slow and fast lung compartments in cystic fibrosis measured by nitrogen multiple-breath washout. *J Appl Physiol* Oct 1, 2014:720-729.
- Tavs Qvist, Marita Gilljam, Bodil Jönsson, David Taylor-Robinson, Søren Jensen-Fangel, Mikala Wang, Anita Svahn, Karsten Kötz, Lennart Hansson, Annika Hollsing, Christine R Hansen, Pål L Finstad, Tania Pressler, Niels Høiby, Terese L Katzenstein on behalf of the Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium (SCFSC). Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia. *J Cystic Fibrosis*; 2015;14:46-52.
- Ewa Johansson, Christina Welinder-Olsson, Marita Gilljam, Christine Pourcel, Anders Lindblad. Genotyping of Pseudomonas aeruginosa reveals high diversity, stability over time and good outcome of eradication. *J Cystic Fibrosis* 2015; 14:353-360.
- Carin Meltzer, Magnus Båth, Susanne Kheddache, Helga Asgeirsdottir, Marita Gilljam and Åse Allansdotter Johnsson. Visibility of structures of relevance for patients with cystic fibrosis in chest tomosynthesis: influence of anatomical location and observer experience. *Radiation Protection Dosimetry* 2016;169:177-87
- Gilljam M, Nyström U, Dellgren G, Skog I, Hansson L. Survival after lung transplantation for cystic fibrosis in Sweden. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017; 51:571-576.