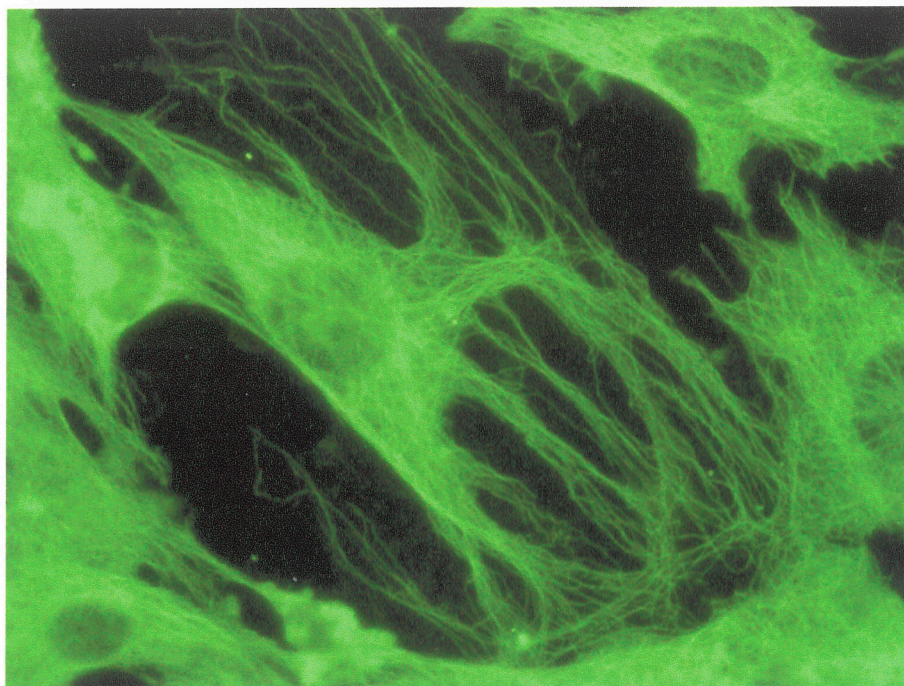


M. Risling, A. Sondén, M. Sköld, T. Landegren, J. Persson, E. Malm,
I.-L. Larsson, M. Angeria, T. Kjellström

Användning av cellkulturer inom traumaforskning



TOTALFÖRSVARETS FORSKNING SINSTITUT

NBC-skydd
901 82 Umeå

FOI-R--1084--SE

Januari 2004

ISSN 1650-1942

Användarrapport

M. Risling, A. Sondén, M. Sköld, T. Landegren, J. Persson, E. Malm,
I.-L. Larsson, M. Angeria, T. Kjellström

Användning av cellkulturer inom traumaforskning

Utgivare Totalförsvarets Forskningsinstitut - FOI NBC-skydd 901 82 Umeå	Rapportnummer, ISRN FOI-R--1084--SE	Klassificering Användarrapport
	Forskningsområde 8. Människan i totalförsvaret	
	Månad, år Januari 2004	Projektnummer E4412
	Verksamhetsgren 5. Uppdragsfinansierad verksamhet	
	Delområde 82 Vapentraumatologi	
Författare/redaktör M. Risling I.-L. Larsson A. Sondén M. Angeria M. Sköld T. Kjellström T. Landegren J. Persson E. Malm	Projektledare M. Risling	
	Godkänd av	
	Uppdragsgivare/kundbeteckning Försvarsmakten	
	Tekniskt och/eller vetenskapligt ansvarig M. Risling	
Rapportens titel Användning av cellkulturer inom traumaforskning		
Sammanfattning (högst 200 ord) Cellkulturer utgör idag ett väl etablerat arbetsredskap inom biomedicinsk forskning. Mekanismer av central betydelse för cellers utveckling och död har kunnat klarläggas genom studier av cellkulturer. Antalet djurförsök har kunnat begränsas påtagligt genom att läkemedel och andra kemiska substanser testas i cellkulturer. I denna rapport beskriver vi hur cellkulturer har börjat användas inom försvarsmedicinsk forskning. Vår slutsats är att de kan utgöra ett viktigt hjälpmedel för att undersöka verkan av nya stridsmedel med delvis okända verkningsmekanismer, t ex high power microwaves (HPM). Dessutom kan cellkulturer ge grundläggande och viktig information om läkningsförlopp hos skadade celler och ge goda möjligheter att undersöka om och hur olika läkemedel påverkar reaktionen efter inträffad skada.		
Nyckelord Cellkultur, trauma, stötvåg, HPM, blodkärl		
Övriga bibliografiska uppgifter	Språk Svenska	
ISSN 1650-1942	Antal sidor: 16s.	
Distribution enligt missiv	Pris: Enligt prislista	

Issuing organization FOI – Swedish Defence Research Agency NBC Defence SE-901 82 Umeå	Report number, ISRN FOI-R--1084--SE	Report type User report
	Programme Areas 8. Human Systems	
	Month year January 2004	Project no. E4412
	General Research Areas 5. Commissioned Research	
	Subcategories 82 Experimental Traumatology	
Author/s (editor/s) M. Risling A. Sondén M. Sköld T. Landegren J. Persson E. Malm	Project manager M. Risling	
	Approved by	
	Sponsoring agency The Swedish Armed Forces	
	Scientifically and technically responsible M. Risling	
Report title (In translation) Cell cultures in trauma research		
Abstract (not more than 200 words) Cell cultures can be used to elucidate biological mechanisms and for drug testing. By the use of cell cultures it has been possible to reduce the number of animals used for medical experiments. In the current report the introduction of cell cultures in trauma military medically oriented research is described. These experiments include in vitro experiments with generation of pressure waves and high power microwaves (HPM). It is concluded that cell cultures are useful for this type of research. HPM was shown to induce rapid effects on the tubulin protein in the cytoskeleton. A laser beam was used to emit a small fragment of copper which impacted the cell culture dish and generated a pressure wave. This model (flyer-plate) was used for studies on cytoprotection and regrowth after pressure wave injury. It is concluded that the flyer-plate model generates an injury that can be reproduced and therefore is suitable for studies on treatment after traumatic injury.		
Keywords Cell culture, trauma, blastwave, HPM, blood vessel		
Further bibliographic information	Language Swedish	
ISSN 1650-1942	Pages 16 p.	
	Price acc. to pricelist	

Användning av cellkulturer inom traumaforskning

Innehåll

Inledning	5
Flyer-plate tekniken	5
Kärlendotel studier	7
Läkning hos känselnervceller	8
Toxicitetsstudie	10
HPM studie	12
Slutsatser och rekommendationer	14
Rapporterat från projektet	16

Användning av cellkulturer inom traumaforskning

Sammanfattning av arbetet inom projektet

vapeneffekter på cellnivå (E4412) under åren 2001-2003

M. Risling, A. Sondén, M. Sköld, T. Landegren, J. Persson, E. Malm,
I-L. Larsson, M. Angeria och T. Kjellström

INLEDNING

Cellkulturer utgör idag ett väl etablerat arbetsredskap inom biomedicinsk forskning. Mekanismer av central betydelse för cellers utveckling och död har kunnat klarläggas genom studier av cellkulturer. Antalet djurförsök har kunnat begränsas påtagligt genom att läkemedel och andra kemiska substanser testas i cellkulturer.

I denna rapport beskriver vi hur cellkulturer har börjat användas inom försvarsmedicinsk forskning. Vår slutsats är att de kan utgöra ett viktigt hjälpmedel för att undersöka verkan av nya stridsmedel med delvis okända verkningsmekanismer, t ex high power microwaves (HPM). Dessutom kan cellkulturer ge grundläggande och viktig information om läkningsförlopp hos skadade celler och ge goda möjligheter att undersöka om och hur olika läkemedel påverkar reaktionen efter inträffad skada.

En försöksmodell för undersökning av tryckvågors effekt i cellkulturer

Med bistånd från avdelningen för Vapen och Skydd vid FOI utvecklades den så kallade flyer-plate tekniken. Den bygger på en teknik som tidigare använts för att på ett kontrollerat sätt detonera explosivämnen. I vårt fall utnyttjas en Nd-YAG laser vars stråle riktas mot en kiselplatta täckt med ett 7µm tunt kopparlager. Laserstrålen accelererar en kopparflisa (flyer-plate) från kiselplattan, som när den träffar en cellodlingsbrunn placerad ovan kiselplattan, genererar en stötvåg. Genom att justera vätskenivån i cellodlingsbrunnarna går det att dosera förekomsten av kavitation i vätskan.

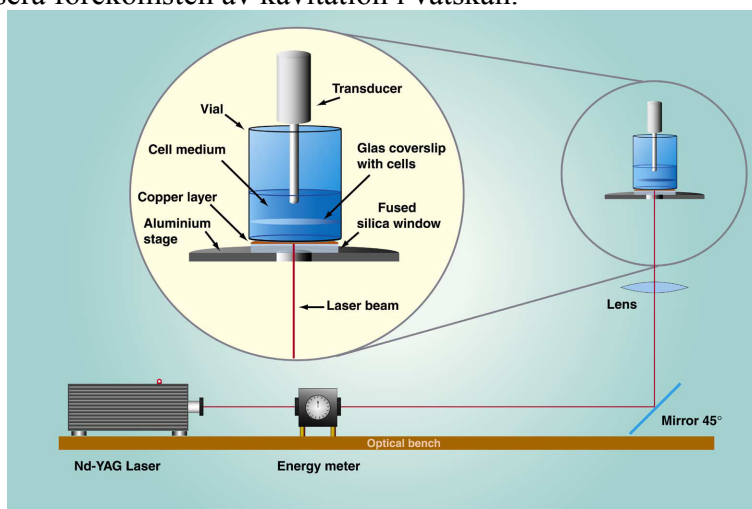


Fig 1. Schematisk teckning som illustrerar principen för flyer-plate tekniken. Observera hur den reflekterade strålen når kiselplattan underifrån (teckningen har framställts vid avdelningen för vapen och skydd).

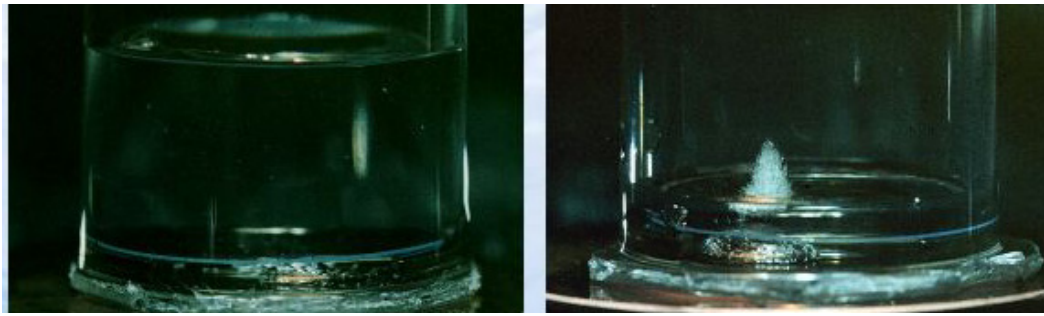


Fig 2. Lägre vätskenivå leder till en ökning av kavitationen.

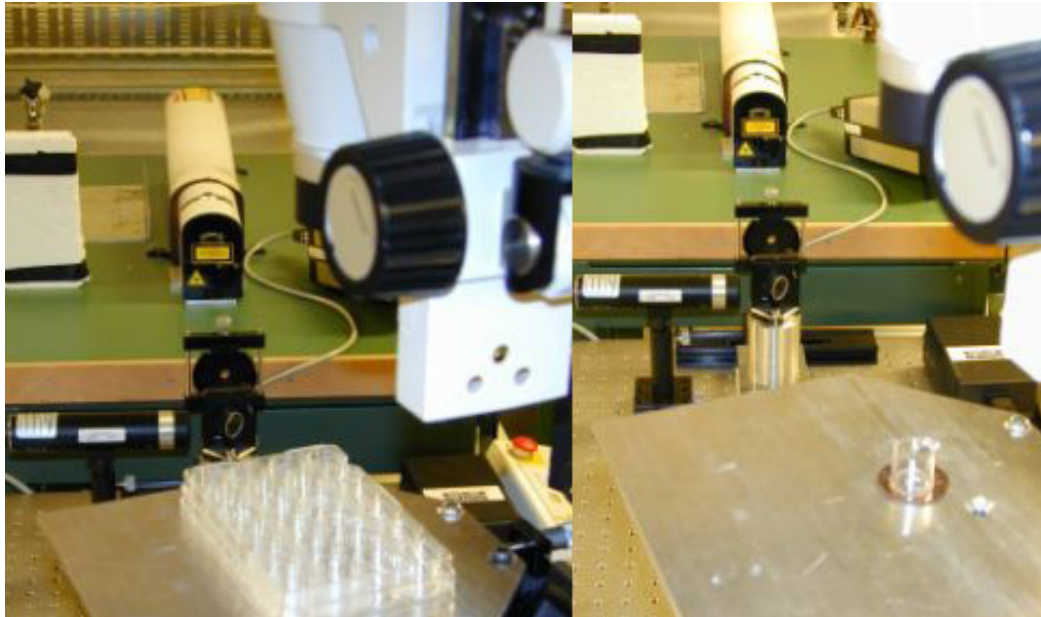


Fig 3. Fotografierna ovan illustrerar placeringen av cellovlingsbrunnar i flyerplate utrustningen.

På insidan av blodkärlen finns kärlendotel. För att utvärdera effekten av de stötvågor som bildas med flyer-plate tekniken användes kärlendotel celler (HUVEC) från vener i navelsträngar från människa. Dessa endotelceller bildar i kultur en sammanhängande matta. Efter exponering för stötvåg och kavitation bildas omedelbart en skada på cellmattan. Centralt uppstår ett hål där alla celler är döda eller saknas. I periferin finns en ringformad zon med skadade celler blandade med döda celler. Storleken på både den centrala svårare skadan och randzonen med skadade överlevande celler visade sig vara mycket reproducerbar och därför lämplig som experimentmodell. Randzonen är till exempel lämplig för studier av vilka substanser som kan påverka överlevnad av celler.

Studier av cellkulturer som exponerats för flyer plate inducerad stötvågsskada.

Tekniken har utnyttjats för att undersöka förändringar i endotelceller (HUVEC). Förekomsten av celldöd och membranskador undersöktes. Eventuella skador på cellskelett undersöktes med antikroppsteknik. Förändringar i adhesionsmolekyler av betydelse för inflammatoriska reaktioner studerades. Dessa studier ingick i Anders Sondéns doktorsavhandling 2002 och har i detalj rapporterats till kund (Sondén 2002), varför resultaten endast kortfattat kommer att beskrivas nedan.

Under 2003 har flyer-plate tekniken använts för att skapa reproducerbara skador hos nervceller med avsikt att utveckla en procedur för att undersöka läkningsförlopp efter stötvågsskada. Resultat från dessa undersökningar presenterades vid det internationella Soc. Neuroscience mötet i New Orleans i november 2003.

Kärlendotel studier

I kulturer av isotopmärkta HUVEC celler som exponerats för Flyer-plate undersöktes frisättning av den radioaktiva isotopen krom-51. Dessutom användes upptag av färgämnet trypanblått som ett mått på cellmembran skada. Exponering för Flyer-plate skedde i vissa fall i närvaro av superoxid-dismutas och katalas (scavengers, dvs framkallar nedbrytning av fria syreradikaler). Skadan utlöste en celldöd som gick att mäta genom frisättning av krom-51. Omfattningen av denna celldöd påverkades inte av närvaron scavengers av fria syreradikaler. Celler i randzonen runt skadan tog upp trypanblått vilket visar att många celler i randzonen hade membranskador. Med hjälp av antikroppsteknik studerades hur fria radikaler påverkar cellskelett proteinerna vimentin och tubulin. Dessa försök utfördes genom att HUVEC celler exponerades för syreradikalen väteperoxid. Resultaten visade att båda proteintyperna bryts ned i närvaro av väteperoxid, men att denna effekt var övergående. Nedbrytningen av tubulin och vimentin uteblev vid samtidig behandling med katalas (scavenger). En normal struktur kunde åter observeras ca en timme efter exponering. En motsvarande nedbrytning av tubulin och vimentin kunde ses efter Flyer-plate exponering. Vidare kunde stressfibrer av aktin observeras. Dessa cellskelettförändringar i endotel är förenliga med ökad kärlpermeabilitet (genomsläpplighet t ex för vita blodkroppar). I kärlendotel har adhesionsmolekyler stor betydelse för hur vita blodkroppar kan passera ut ur blodbanan och invadera omgivande vävnad. Detta är en viktig komponent i det inflammatoriska svaret efter en skada. I de celler som exponerades för Flyer-plate förekom en ökning av flera adhesions-molekyler (P-selektin, E-selektin och ICAM-1).

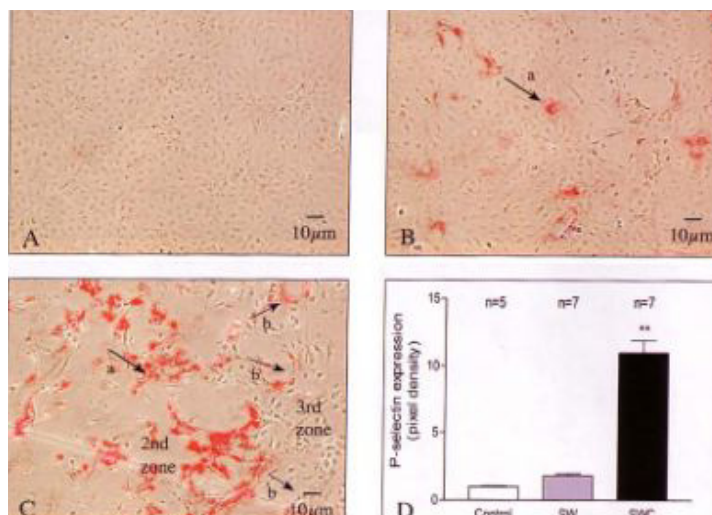


Fig. 4. Den rödbruna färgen i cellerna på bilderna ovan visar att mängden adhesionsmolekyler har ökat i de endotelceller som utsatts för Flyer-plate.

Slutsatser

HUVEC cellerna är lämpliga för studier av skademekanismer efter stötvågsskada i cellkulturer. I kultur bildar de tunna lager som är lätta att bedöma i mikroskop. Det är en stor fördel att de är av humant ursprung, dvs kommer från människa. Resultaten har betydelse för förståelsen av hur en stötvågsskada kan leda till inflammation. Inflammationen är en naturlig del av skadereaktionen, men kan leda till att skadan förvärras.

Läkningsförlopp hos känselnervceller efter Flyer-plate skada.

I denna studie exponerades kulturer av känselnervceller som utvunnits ur bakrotsganglier (DRG) från råttfoster. Dessa celler bildar långa utskott. Ett fungerande cellskelett är en nödvändighet för att cellerna skall kunna bilda dessa långa utskott som motsvarar nervtrådar. Efter Flyer-plate exponering bildas samma typer av skadezoner i dessa kulturer som hos HUVEC cellerna. Vid kanten mellan randzonen och den cellfria zonen påbörjas efter skadan en nybildning av nervcellsutskott. Dessa gick att följa i mikroskop och läkningsförloppet kunde därmed följas dag för dag.

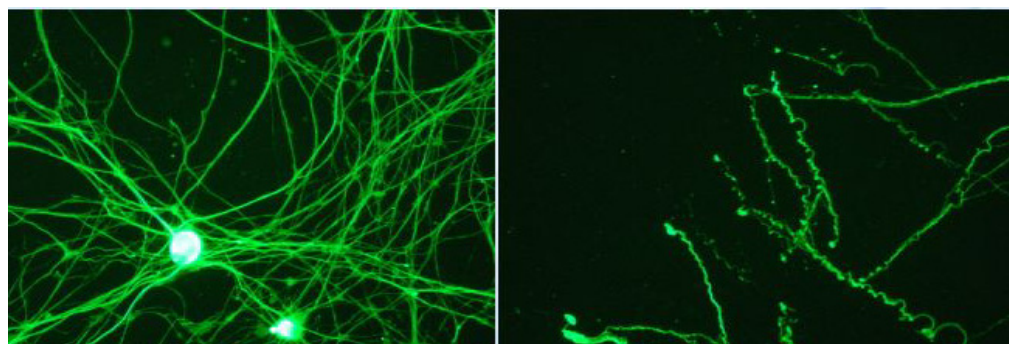


Fig 5. Den vänstra bilden visar hur DRG känselnervcellerna bildar långa utskott medan den högra bilden visar hur det efter Flyer-plate exponering bildas en skarp kant vid den cellfria zonen. Växten från denna kant följs sedan i mikroskopet.

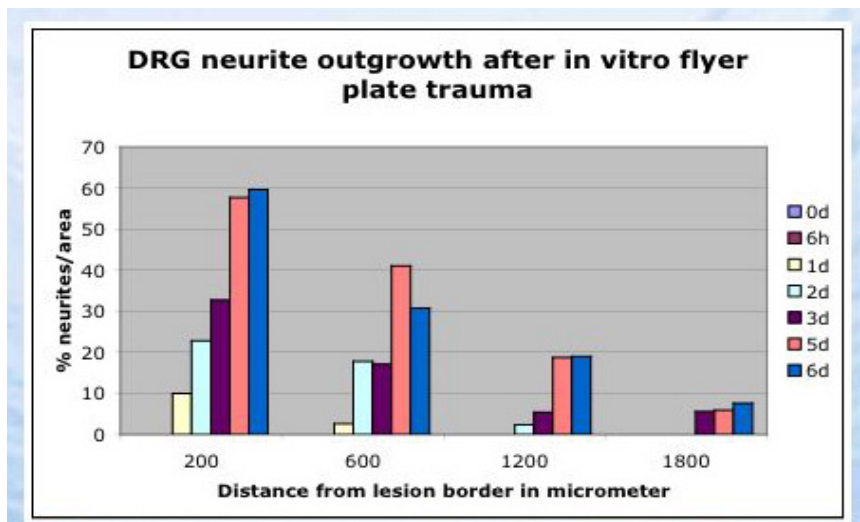


Fig 6. Ett diagram som illustrerar hur tillväxten av nervcellsutskott kan mätas från dag till dag.

Slutsatser från denna studie

Flyer-plate ger liknande skada hos celler av ett helt annat ursprung än HUVEC, nämligen känselnervceller. Flyer-plate försök skapar goda möjligheter att undersöka hur läkning sker i cellkulturer. Eftersom skadan är synnerligen reproducerbar kan effekter av läkemedelsbehandling studeras och mätas. Detta kan leda till en begränsning av antalet djurförsök som krävs för att klarlägga om en substans är lämplig för att förbättra läkningen efter en skada.

Litteratur

- Kjellström B T, Roman N, Svensson B, Suneson A. Pressure Wave and Cavitation Effects on Cultured Vascular Endothelial Cells (EC) Stockholm, FOA 1996, (FOA-B--96-00165-5.4--SE)
- Kjellström B. Thomas. Cellbiologiska aspekter på stötvågor. Stockholm, FOA 1998 (Rapporten hämtad ur Dokumentation av Dagmarseminarium, "om funktionshindrade vuxna")
- Kjellström Thomas B. Kroppens känsliga gränssnitt. En kraftig stötvåg får cellens egen byggnadsställning att rasa. Cellerna på blodkärlens insida kan visa vägen till bättre skydd för soldater.(FOA-tidningen 1998:4:35-37)
- Sköld M, Plantman S, Frödin M, Cullheim S, Risling M, Sondén A. Shock wave effects on dorsal root ganglion neuron cultures - description of a novel in vitro neurotrauma model. New Orleans, Nov. 8-12, 2003 (FOI-S--1179--SE) (Society for neuroscience, no. 955.7)
- Sondén, A. Shock wave effects on the vascular endothelium, Karolinska institutet, Akademisk avhandling, 2002
- Svensson B, Roman N, Kjellström B T, Suneson A. The Flyer Plate Model for Studying Biological Pressure Wave Interactions (FOA-B--96-00166-5.4--SE) (International Journal of Microcirculation. 15.3.95. p.148)

Användning av tumörceller för att undersöka om vissa kemikalier är skadliga

Tumörceller delar sig snabbare än andra celler. Denna förökning av cellerna är en känslig process och kan förhindras med cellgifter eller kemikalier av annan art. Från vissa tumörer har man utvunnit så kallade cellinjer som kan hållas vid liv under lång tid i laboriemiljö. Cellerna kan frysas in och tinas upp för senare bruk. Samma cellinjer kan användas i olika studier och vid olika laboratorier. Detta innebär att jämförelser är möjliga. En vanlig celltyp för detta ändamål är så kallade neuroblastomceller från en tumör i nervsystemet. En sådan linje av mänskligt ursprung har börjat användas vid vårt laboratorium. I en första studie som presenterades vid den medicinska riksstämman 2003 undersökte vi om olika typer av lim som används för att reparera vävnadsskador har toxiska (skadliga) egenskaper.

I denna studie odlades neuroblastomcellerna ut till konfluens, vilket innebär att de bildar ett sammanhängande lager. Centralt i brunnarna placerades en liten mängd av de vävnadslim som skulle undersökas. I studien jämfördes ett lim som marknadsförs som vävnadslim för reparation av skador på både hud och inre organ (Butyl-cyanoacrylat) med ett annat (Etyl-cyanoacrylat), som nyligen rapporterats kunna användas för att reparera nervskador.



Fig 6. De jämförda limtyperna (SuperGlue=etyl-cyanoacrylat och Histoacryl=butyl-cyanoacrylat)

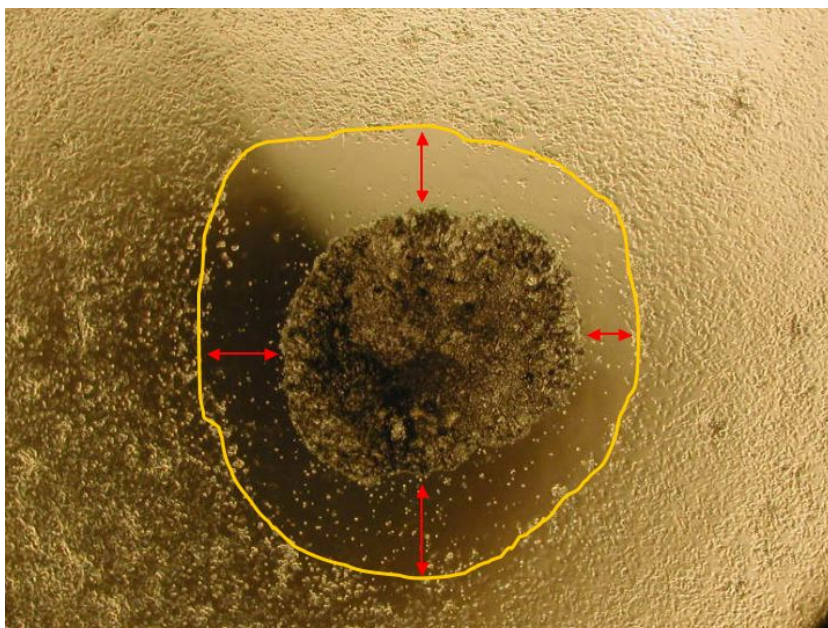


Fig. 7, Hämningszonen och hur den kunde mätas.

Efter applikation av lim bildades en hämningszon i cellodlingsbrunnen. Denna påminner om de zoner som uppkommer i bakteriekulturer när man vill undersöka effekt av antibiotika. Hämningszonens storlek mättes med jämna mellanrum. Det kunde visas att hämningszonen minskade med tiden och att det inte förelåg någon säker skillnad mellan de undersökta limtyperna.



Fig. 8 Fyra veckor efter applicering av lim kvarstod ingen nämnvärd hämning.

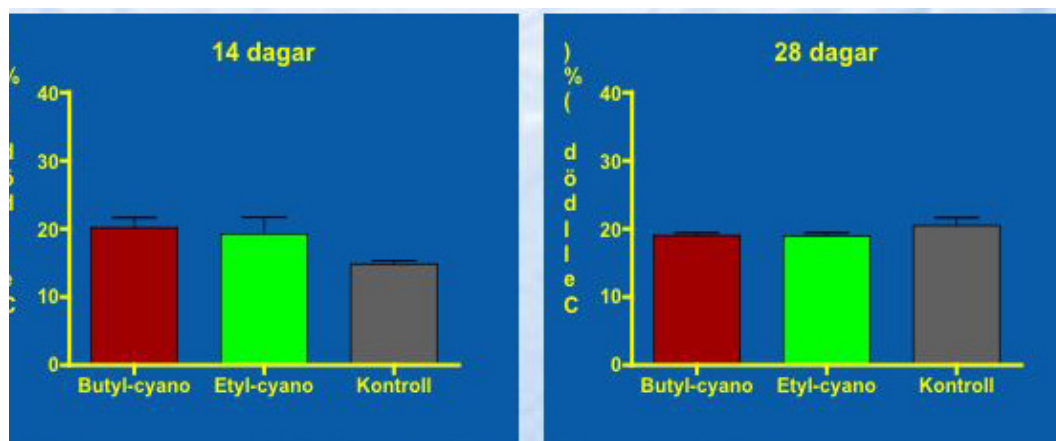


Fig. 9. Omfattningen av celldöd var jämförbar hos de båda limtyperna.

Slutsatser

Denna typ av tumörceller kan användas för överlevnadsstudier och test av olika läkemedel eller hjälpmedel efter trauma. Detta kan medge begränsning av antalet djurförsök i dessa typer av traumaprojekt samt ge ökat snabbhet i analysarbetet.

Litteraturreferens

Walum, E., M. Risling, S. Lake, E. Ahlbom, K. Vikman and C. Arlinde. 1997. Expression of the FP receptor in neuronal cells and the role of prostaglandin $F_{2\alpha}$ as a neuroprotective agent. in *Animal Alternatives, Welfare and Ethics*. L.F.M. van Zutphen and M.Balls (eds.) Elsevier, Amsterdam, *Developments in Animal and Veterinary Sciences* **27**:651-658

Undersökningar av eventuella biologiska effekter av high power microwaves (HPM)

HPM är ett exempel på ett modernt stridsmedel med okänd effekt på människan. På samma sätt som för nyutvecklade läkemedel torde HPM därför utgöra en lämplig kandidat för utvärdering med moderna cellodlingstekniker. I våra försök har vi använt en källa där effekten har kunnat varieras och en fältstyrka på mellan 1 och 22 kV/m har kunna uppnås vid målet. Källan hade en frekvens på 1.6 GHz och genererade pulser på 0.55 μ sekunder med en pulsfrekvens på 300 pulser per sekund. Vi exponerade HUVEC och neuroblastom cellkulturer för enstaka pulser eller pulståg i upp till 5 minuter (dvs. upp till 90000 pulser). P.g.a. pulsernas korta varaktighet förväntas ingen uppvärmningseffekt. Cellerna omhändertogs för analys vid olika tidpunkter (upp till 24 timmar) efter exponeringen. Kontrollceller placerades i exponeringskammaren under motsvarande tid, men utan att något fält genererades.

I HUVEC celler som exponerats för HPM kunde redan vid en fältstyrka på 1kV/m förändringar i cellskelettet observeras. Medan strukturen hos vimentin protein föreföll helt opåverkad så kunde tecken på fragmentering av tubulin iakttas. Nedanstående bilder visar utseendet hos både kontrollceller och exponerade celler vid immunohistokemisk undersökning, där proteiner kan färgas in med specifika antikroppar.

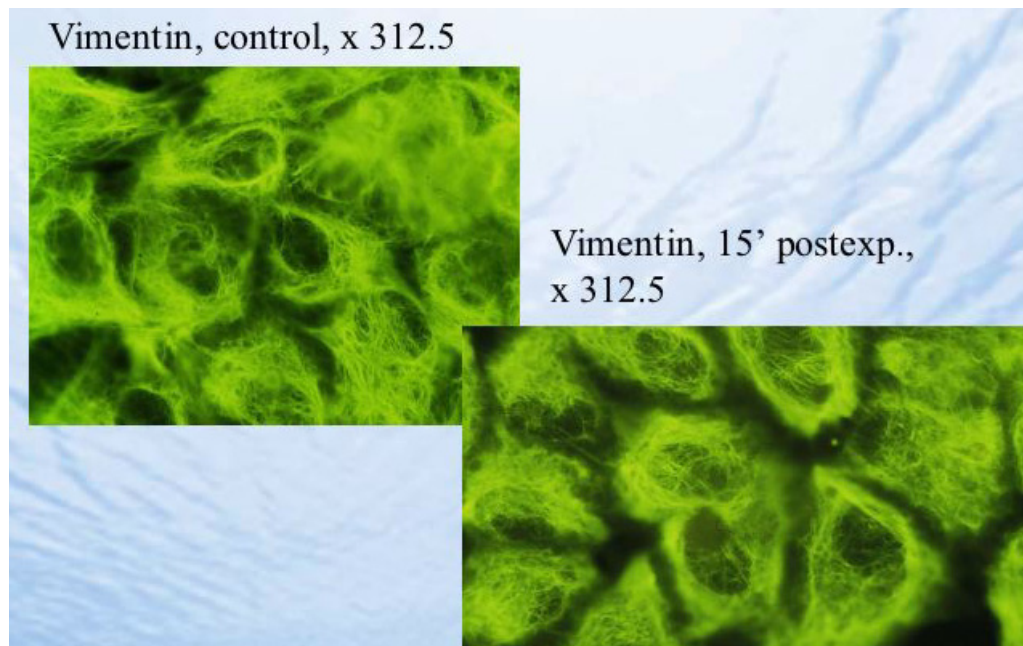


Fig 10. En opåverkad struktur på cellskelett-proteinet vimentin efter HPM exponering. Observera den trådiga filamentstrukturen hos det normala cellskelettet.

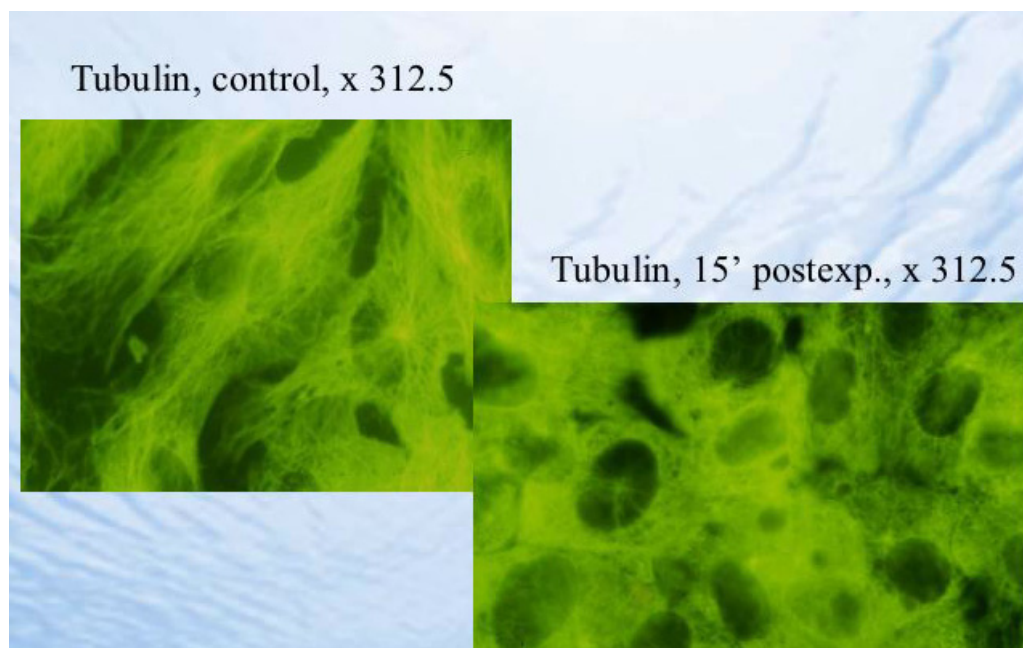


Fig 11. Tecken på fragmentering av tubulinfilament i HUVEC celler efter HPM exponering. Ett tecken på selektiv påverkan på cellskelettet.

De exponerade cellerna analyserades även biokemiskt med immunoblot (western blot). Denna undersökning bekräftade att mängden detekterbart tubulin-protein minskade kort tid efter exponeringen.



Fig 12. Banden i bilden ovan visar hur tubulinproteinet har minskat i prover från exponerade celler (till höger i bilden).

Motsvarande observationer kunde göras även i neuroblastomceller. Detta innebär att förändringarna inte är isolerade till en celltyp, utan kan utgöra ett mer generellt reaktionssätt.

Preliminära resultat tyder på förändringar även i mängden av andra proteiner. Mängden av en tillväxtfaktor för kärlendotel (vascular endothelial growth factor = VEGF) förefaller att öka efter HPM exponering. Både denna ökning och minskningen av tubulin tyder på att en effekt av HPM skulle kunna vara att blodkärls genomsläpplighet ökar.

HUVEC endotelceller är relativt omogna celler. Vi har nyligen lyckats preparera fram mikrokärl från råttjärna. Dessa kan placeras i odlingsmedium och exempelvis exponeras för mikrovågor eller Flyer-plate. Dessa mikrokärl innehåller mogna differentierade kärlceller av den typ som har en fungerande blod-hjärn barriär (Blood-Brain Barrier=BBB). Det har rapporterats att mikrovågor från mobiltelefonsystem skulle kunna påverka funktionen i BBB och att denna effekt skulle kunna skada hjärnan. Det är därför av intresse att undersöka om HPM skulle kunna påverka dessa mikrokärl.

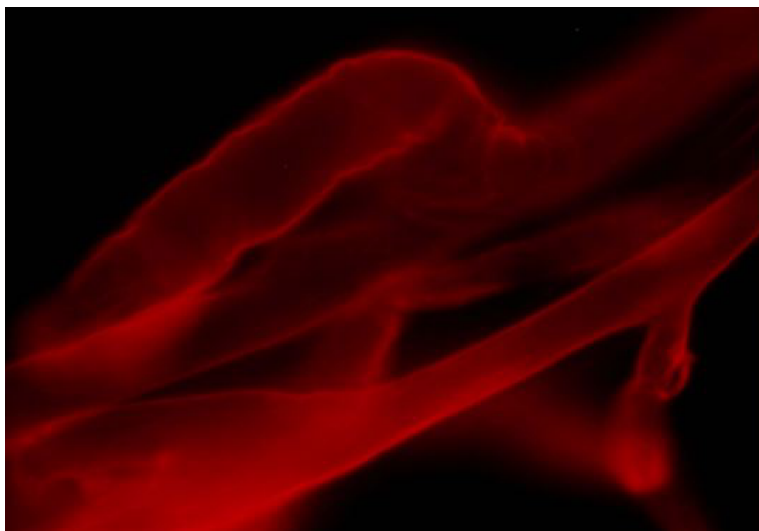


Fig 13. Mikrokärl från råttjärna. Dessa kärl kan hållas vid liv i odlingssskålar och exponeras för bland annat HPM. Så kallade basalmembran runt mikrokärl har på denna bild färgats med en antikropp mot laminin protein. Detta visar att kärlen är intakta strängar med sina omgivande stödjemembraner. Dessa membraner har stor betydelse för att kärlen även i kultur skall ha BBB egenskaper.

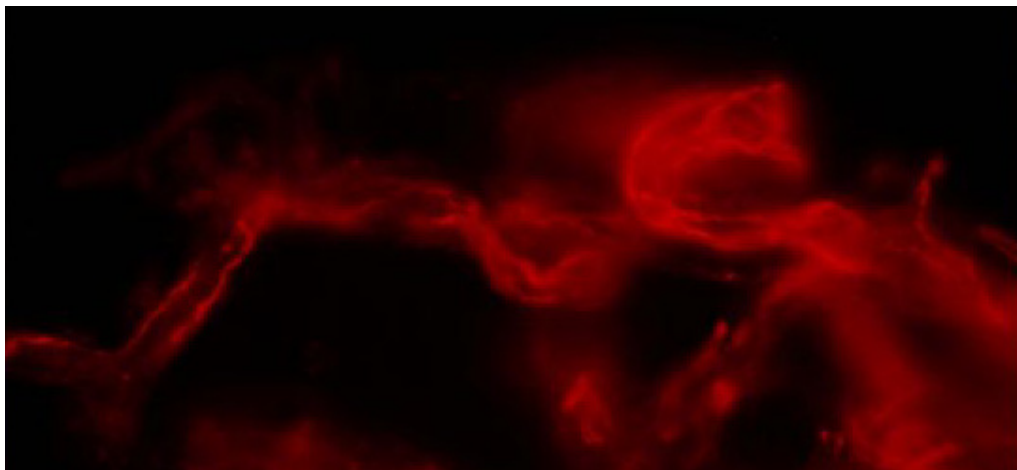


Fig 14. Mikrokärnen på denna bild har färgats med antikroppar mot ett protein som finns i utrymmen mellan endotelcellerna. Denna färgning visar att de för BBB viktiga kontaktproteinerna finns även hos kärn i kultur.

Slutsatser och rekommendationer

Sammantagna visar dessa studier att experiment med cellkulturer utgör ett viktigt komplement till djurförsök inom traumatologisk forskning. Detta kan medge en avsevärd begränsning av antalet djurförsök, vilket är en mycket önskvärd utveckling. Arbete med cellkulturer kan innebära stora tidsvinster och på ett effektivt sätt ge svar på frågor om ämnens skadlighet, samt göra det lättare att hitta tröskeleffekter för olika typer av påverkan. Cellkulturer har även den fördelen att det är möjligt att undersöka en celltyp i taget, vilket inte är möjligt vid experiment med hela djur.

Vi föreslår att cellkulturer används till att fastställa tröskeleffekter för HPM verkan på celler. Det förefaller angeläget att föra dessa experiment med mikrovågor vidare och undersöka effekter av radio- och radarvågor, samt på sikt även de millimetervågor som inom några år förmodligen kommer att införas som icke-letalt (icke dödligt) anti-personellt vapen. Cellkulturer skulle också kunna vara användbara för att undersöka om infraljud har biologiska skadliga effekter.

Det är också angeläget att ytterligare bredda analysarsenalen och inkludera tekniker för breda analyser av förändringar i arvsmassan, gene-arrays. Konfokal lasermikroskopi skulle kunna vara ett effektivt hjälpmedel för mer djuplodande undersökningar av förändringar i cellskelett och kontaktytor mellan celler. Det vore också önskvärt att införa metodik för studier av jonflöden över membraner. Med dylika tekniker skulle det vara möjligt att snabbare erhålla svar på frågor från Försvarmakten kring risker med olika nya stridsmedelsmedel.

Litteratur

Bjarnholt Gert, Bolander Göran, Bäckström Mats, Ericson Bengt, Jonsson Staffan, Kariis Hans, Kjellström Thomas, Risling Mårten, Sjökvist Lars, Steinvall Ove, Svensson Sören, Waldenvik Mattias. Elektromagnetiska vapen och skydd., Moberg Henri Wiss Åke (red.) (FOI orienterar om, 2001:nr 1)

Risling M, Sondén A, Malm E, Kjellström B T, Meier M, Bursell J, Persson J, Larsson I-L, Suneson A, Malmgren L. Further observations on biological effects of nonthermalizing, high power microwave (HPM) pulses. Ettlingen, Germany, May 13-14, 2003,. (FOI-S--1181--SE) (2nd European symposium on non-lethal weapons)

Rapporterat från projektet 2001-2003

Bjarnholt Gert, Bolander Göran, Bäckström Mats, Ericson Bengt, Jonsson Staffan, Kariis Hans, Kjellström Thomas, Risling Mårten, Sjökvist Lars, Steinvall Ove, Svensson Sören, Waldenvik Mattias. Elektromagnetiska vapen och skydd., Moberg Henri Wiss Åke (red.) (FOI orienterar om, 2001:nr 1)

Kjellström B T, Malmgren L, Malm E. HPM exposure induces depolymerization of the cytoskeleton protein tubulin in cultured human endothelial cells. Oberjettenberg, Feb. 19-21, 2001 (FOI-S--0341--SE) (European working group on nonlethal weapons (EWG-NLW))

Kjellström BT, Malmgren L, Sondén A. Effekter av high power microwaves (HPM) på cellnivå – preliminär rapport. (FOI-R-0174-SE).

Landegren T, Persson J, Risling M, Sondén A. Cyanoakrylatlim: Neurotoxiskt eller ej? Stockholm, Nov 27, 2003 Stockholm,. (FOI-S--1177--SE) (Medicinska riksstämman, 2003, p. 178)

Risling M, Sondén A, Malm E, Kjellström B T, Meier M, Bursell J, Persson J, Larsson I-L, Suneson A, Malmgren L. Further observations on biological effects of nonthermalizing, high power microwave (HPM) pulses. Ettlingen, Germany, May 13-14, 2003 (FOI-S--1181--SE) (2nd European symposium on non-lethal weapons)

Sköld M, Plantman S, Frödin M, Cullheim S, Risling M, Sondén. A. Shock wave effects on dorsal root ganglion neuron cultures - description of a novel in vitro neurotrauma model. New Orleans, Nov. 8-12, 2003 Stockholm, (FOI-S--1179--SE) (Society for neuroscience, no. 955.7)

Sondén A, Palmblad J, Kjellström BT. Shock wave exposure induces p- and e-selectin expression on the vascular endothelium. J Vasc Res. 39:184-185, 2002.

Sondén A, Svensson B, Roman N, Brismar B, Palmblad J, Kjellström B T. Mechanisms of shock wave induced endothelial injury. (FOI-S--0771--SE) (Lasers in surgery and medicine, vol. 31, 2002, p. 233-241)

Sondén, A. Shock wave effects on the vascular endothelium, Karolinska institutet, Akademisk avhandling, 2002