

Jägarens–samlarens immunsystem möter fattigdom och överflöd

Sammanfattat

- Immunsystemet balanserar ständigt mellan å ena sidan att utlösa skyddande immunsvaret mot smittämnen och tumörer, å andra sidan immunologisk tolerans mot ofarliga strukturer.
- Immunsystemet drivs och kontrolleras av ett stort antal signaler, cytokiner, som i infektionsförsvaret orsakar inflammation och vävnadsskada.
- Fattigdomens patologi, karakteriserad av frekventa infektioner och undernäring, kan förvärras av att cytokiner ökar leptin som minskar aptiten och därmed ökar undernäringen.
- Cytokiner, hormoner och neurotransmittorer visar ofta ett nära samspel.
- IL-1, IL-2, IL-6 och TNF, bl a bildade i hypotalamus, stimulerar i ett komplext samspel HPA-axeln, påverkar näringsintag via leptinstimulering och insulinproduktion/insulinresistens.
- Kan fetal-perinatal undernäring och frekventa infektioner påverka den tidiga programmeringen av immunsystem och energireglering?

Människans immunsystem har utvecklats under några årmiljoner hos hominider och människor som levde ett avsevärt annorlunda liv, vad det gällde både infektionsförekomst och nutrition, än vad vi gör idag. Kan det vara så att detta immunsystem, trots sina många skyddande funktioner, inte fungerar riktigt optimalt i dagens samhälle där en stor del av världens befolkning lever i fattigdom och en annan stor del i överflöd?

Om immunsystemet

Det ursprungliga stimulus som framför allt fått immunsystemet att utveck-

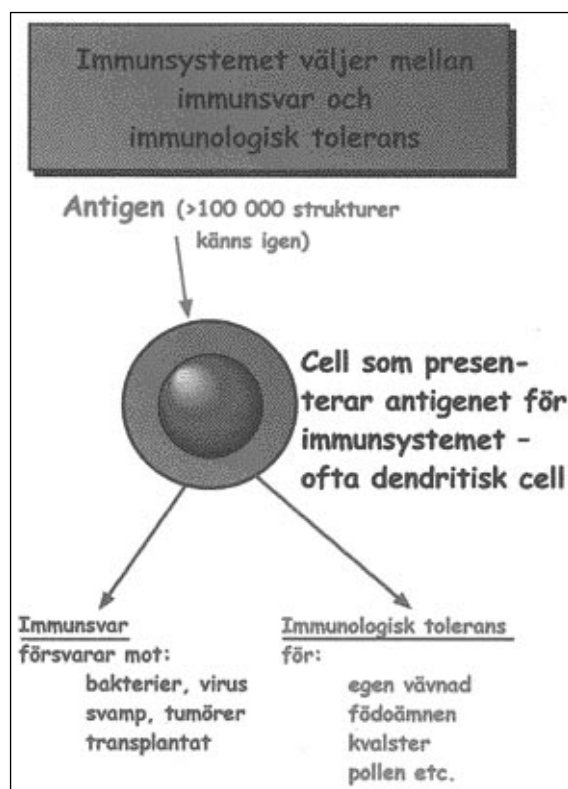
Författare

LARS Å HANSON
professor, överläkare

LEONID PADYUKOV
med dr, fil dr, gästforskare; båda avdelningen för klinisk immunologi

BIRGITTA STRANDVIK
professor, överläkare, avdelningen för pediatrik

LARS WRAMNER
med dr, specialistläkare, transplantationsenheten, avdelningen för kirurgi; samtliga Göteborgs Universitet.



Figur 1. Antigen tas upp av en antigenpresenterande cell, oftast en dendritisk cell. Antigenet bryts ner och presenteras för immunsystemets lymfocyter. Den dendritiska cellen kommer med hjälp av de lokala signalerna, cytokinerna, att avgöra om de lymfocyter som känner igen delar av det nedbrutna antigenet skall få utveckla ett immunsvaret eller immunologisk tolerans.

las har säkerligen varit behovet av skydd mot patogena mikroorganismer. Immunsystemets uppgift, att selektivt reagera mot potentiellt farliga mikroorganismer, men inte mot egen vävnad eller födoämnen, ställer stora krav på fininställda mekanismer som kan avgöra när en försvarsreaktion behövs.

Immunsystemets T- och B-lymfocyter har specifika receptorer som känner igen 100 000-tals olika strukturer – antigener. När ett antigen presenterats för immunsystemet måste detta avgöra om ett skyddande immunsvaret skall få starta, eller om immunologisk tolerans skall bli resultatet (Figur 1). I det senare fallet kommer inget eller ett nedreglerat svar att följa, som inte orsakar några biologiskt mätbara effekter (exempelvis små mängder födoämnesantikroppar som är vanliga, men som inte orsakar några besvär). Denna styrning och fininställda balans är bland an-

nat resultatet av ett 100-tal cytokiner, som sköter kommunikationen mellan de deltagande cellerna. Dessa är exempelvis lymfocyter, dendritiska celler (de viktiga antigenpresenterande cellerna), monocyter/makrofager, neutrofiler, eosinofiler, basofiler, NK-celler (naturliga mördarceller), keratinocyter, epitelceller och endotelceller (som bland annat också kan vara antigenpresenterande) [1]. Ett 40-tal av dessa cytokiner är kemokiner med speciell förmåga att föra in inflammatoriskt aktiva celler.

Denna komplexitet beror dels på kravet att åstadkomma reaktioner som kan känna igen och stoppa många olika sorters patogener och sannolikt maligna celler, dels på att denna reaktivitet i egen vävnad är inflammatorisk och vävnadsskadande och rent av kan döda i extremfall. Kontrollfunktionerna är därför många och långt mer sammanvävda än vi ännu kan överblicka.

Immunsystemets inflammatoriska mekanismer får inte släppas lösa mot egna normala vävnader, mot födoämnen, mot tämligen oskyldiga inhaleda ämnen som pollen och kvalster, eller mot de egna tarmbakterierna som är vitala för vår hälsa. Immunsystemets aktiva svar i form av immunologisk tolerans förhindrar immunologiska sjukdomar, som autoimmunitet och allergier, och spelar sannolikt en roll vid inflammatoriska tarmsjukdomar.

Vissa individer är högproducenter av TNF

Komplexiteten i immunsystemet är alltså avsevärd och långt förbi vad vi tidigare känt till. Det förekommer bland annat regelmässigt en polymorfism hos de gener som ansvarar för produktionen av cytokiner. Detta innebär att man i populationen kan finna individer som är högproducenter av det inflammationsskapande cytokinet TNF (tumor necrosis factor) som vi vet ingår i patogenesen för många sjukdomar. Dess kliniska betydelse stöds av de goda kliniska resultaten av att blockera TNF vid Crohns sjukdom och reumatoid artrit [2]. Det finns även resultat som talar för ökad risk för avstötning av såväl njur- som hjärttransplantat hos recipienter med allelen för hög TNF-produktion [3, 4].

Vad gäller det för antigenpresentation och för cellförmedlad immunitet immunosuppressiva cytokinet IL-10 är resultaten motsägelsefulla. Hjärttransplanterade patienter med allelen för hög produktion av IL-10 tycks ha en minskad risk för avstötning, medan njurtransplanterade patienter med hög produktion av IL-10 tycks ha en ökad risk för avstötning. Denna skillnad kan bland annat bero på olikheter i immunosuppressiv behandling och matchning för HLA-antigener mellan hjärt- och

njurtransplanterade i dessa två studier. Behandlingen av njurtransplanterade patienter i den aktuella studien skiljer sig från den i Sverige gängse behandlingen, varför liknande studier i Sverige kanske kan klarlägga betydelsen av IL-10-genpolymorfismen. Sådana resultat talar för att vi kommer att nå en ökad förståelse för individuella variationer i kliniska förlopp av inflammatoriska tillstånd som allergier, autoimmuna sjukdomar, transplantatavstötning och infektionsförsvaret i vävnader. Det är uppenbart att inte bara exponering för antigen, utan i hög grad den genetiska regleringen av cytokinsvaren bestämmer nivån på den immunologiska svarsreaktionen. Graden av inflammation, tolerans eller immunologisk sjukdom är i grunden beroende av kombinationen av alleler för vissa cytokiner och cytokinreceptorer. Tidiga resultat talar för att en genpolymorfism för CD14-molekylen, receptorn för bakteriella lipopolysackarider på inflammatoriska celler som monocyter-makrofager, skulle kunna ha betydelse för risken att utveckla IgE-antikroppsförmedlade allergiska sjukdomar [5].

Intim sammankoppling med neuroendokrina systemet

Immunsystemets breda förmåga till reaktion via noggrant inställda och balanserade signaler kanske förklarar att immunsystemet används i organismen långt utanför den uppgift vi vanligen tänker på, infektionsförsvaret. Immunsystemet är bland annat mycket intimt sammankopplat med det neuroendokrina systemet. Många cytokiner kommunicerar med centrala nervsystemet som har receptorer för bland annat IL-1 α och β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, M-CSF (monocyte-colony stimulating factor), GM-CSF (granulocyte-monocyte-colony stimulating factor), och TGF- β (transforming growth factor- β) [6]. Några cytokiner tycks kunna bildas i hypotalamus. Passage via blod-hjärnbarriären förekommer troligen, men är inte klarlagd. Celler i immunsystemet kan bilda de flesta peptidhormoner och neurotransmittorer [7]. Hormoner som prolaktin, leptin, α -melanocyststimulerande hormon och melatonin styr olika funktioner i immunsvaret och är i sin tur påverkade av flera cytokiner [8-11].

Immunsystemet har därtill rätt överraskande visat sig ha en viktig roll vid styrningen av graviditeten, från det befruktade äggets implantation i decida till trofoblasternas utväxt, placentas produktion av hormoner och induktionen av prostaglandinsyntes som resulterar i förlösning [12].

Vidare visar sig immunsystemet vara inblandat i mekanismer av avgö-

rande betydelse för nutritionen. Detta återkommer vi till nedan.

Fattigdomens patologi och immunsystemet

Jordens befolkning har just passerat sex miljarder. Cirka 1,2 miljarder lever i extrem fattigdom, och deras antal förväntas öka med ytterligare en miljard inom några decennier. Med denna fattigdom följer en typisk patologi dominerad av frekventa infektioner och undernäring. Av barn som dör före fem års ålder återfinns cirka 98 procent i fattiga länder [13]. Närmare 12 miljoner barn dör årligen, framför allt i infektioner som diarréer, andningsvägsinfektioner, mässling och malaria. För drygt 50 procent bidrar undernäring till dödsfallen. Hälften av Sydasiens barn och vart tredje av Afrikas är undernärda, och på flera håll förvärras detta tillstånd [14].

Även om goda insatser görs av bland annat WHO och UNICEF [14] så är de alldeles otillräckliga. Att utrota fattigdomen och därmed förebygga denna patologi vore helt genomförbart. De summor som behövs utgör bara en liten del av vad den industrialiserade världen använder årligen för glass, vin, vapen etc.

Men var kommer immunsystemet in i detta? Undernäringen, särskilt i form av även måttlig brist på vitamin A (> 100 miljoner barn) och zink, skadar immunsystemet, medan först uttalad kalori-proteinundernäring hämmar immunsvaret [15].

Vi har nyligen sett uttalade skillnader mellan etniska grupper i alleluppsättningen i kappagenerna för antikroppar mot den viktiga patogenen *Haemophilus influenzae* typ b [16]. Vi vet ännu inte om även sådana skillnader skulle kunna förklara sämre immunsvaret och sämre skydd i vissa grupper [17].

Under den långa tid som hominider och människor levde som samlare och jägare uppträdde de sannolikt i små grupper – jordens befolkning var ännu 8000 f Kr endast cirka fyra miljoner. Risken för smittspridning var förmodligen begränsad och kosten var mycket annorlunda [18], bland annat med ett fettintag kanske så lågt som tre procent [19] och med brist på mat periodvis. Leptinets förmåga att reglera aptit och energiomsättning [20] kan ha varit funktionell i denna situation.

Men idag, med sex miljarder människor på jorden och med 96–98 procent av de nyfödda i de fattigaste länderna, är upprepade infektioner mycket vanliga på grund av trångboddhet, brist på rent vatten, latriner och utbildning. De flesta av dessa barn är även undernärda.

Vid i stort sett varje infektion ökar bland annat de inflammationsinducerande och symtomgivande cytokinerna

IL-1 och TNF. Dessa cytokiner ökar leptinnivåerna, vilket anses vara en väsentlig orsak till aptitförlusten i samband med infektioner även om också andra faktorer bidrar [20-22]. Därtill ökar leptinet metabolismen och kroppstemperaturen, och minskar alltså födointaget och därmed kroppsvikten och fetthalten [23]. När barnet behöver all tillgänglig energi för att bekämpa infektionerna minskas dess möjligheter att göra det. Den energi som går åt i infektionsförsvaret minskar barnets tillväxt. U-landsbarnens ofta dåliga utgångsläge följs av en undermålig tillväxt med kortvuxenhet som resultat [14]. Detta spåds sannolikt på av leptinets negativa roll. Undernärings stress leder även till stimulering av den hypotalamiska-, hypofysära-, adrenokortikala-(HPA)-axeln och ökar kortisolnivån.

Å andra sidan ingår leptin strukturellt i cytokinfamiljen och fungerar som ett cytokin. Enligt färskt resultat från djurförsök stimulerar leptin T-lymfocyter av typ 1 (T_H1), de som står för cellförmedlad immunitet mot intracellulära parasiter [24]. Detta skulle kanske kunna stödja det infekterade och undernärda barnets infektionsförsvaret. Enligt andra tidigare djurförsök ses dock framför allt defekten i cellförmedlad immunitet i samband med zinkbrist [25]. Nyligen har man observerat att zinkbrist ökar leptinnivåerna [9]. Samtidigt som leptin stimulerar T_H1 -celler, hämmar det T_H2 -celler. Det är därmed möjligt att antikroppssvar hämmas. Samtidigt kan leptin hämma TNF-inducerad dödlighet i försöksdjur och kan kanske balansera en del av de många skadliga effekterna av TNF [21].

Bilden av leptinets roll är ännu ofullständig, men kvar står att för det undernärda och ofta infekterade barnet i ett fattigt land har leptinet en komplicerad dubbelroll som troligen inte är helt av godo.

En brittisk forskargrupp i Gambia fann nyligen att dödligheten relaterade till födelsesäsong. Jämfört med barn födda under skördesäsongen så dog barnen födda under den regniga delen av året, med brist på föda och många infektioner, cirka tio gånger så ofta före 40 års ålder, mest i infektioner [26]. Orsakerna till denna drastiska skillnad är ännu oklar, men man kan diskutera eventuella negativa effekter på den tidiga programmeringen av immunsystemet, där bland annat leptin skulle kunna spela en viktig roll genom sina effekter på flera cellslag och organsystem [20, 22].

Överflödssjukdomar och immunsystemet

Fetma och dess följsjukdomar hypertoni, typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdomar har nått pandemiska proportioner [27]. Även i fattiga länder ser

man drastiskt ökande problem med dessa sjukdomar. De uppträder särskilt i urbana populationer, och man diskuterar förekomsten av en »thrifty phenotype» [28] baserat på teorin om störd programmering i fetalt och neonatalt liv [29]. Tidig brist på näringsämnen skulle bädda för sjukdomar senare i livet. För att anpassa sig till brist på föda blir dessa individer mer effektiva i att lagra energi. Därmed blir de även mer benägna för fetma.

Studier av de bakomliggande mekanismerna vid fetma jämte följsjukdomar har visat på den centrala roll HPA-axeln spelar [30]. Med denna mekanism kan individen på ett effektivt sätt klara akut stress genom att kortikotropinfrisättande hormon (CRH) inducerar ACTH, vilket resulterar i frisättandet av kortisol. Upprepad och/eller icke hanterbar stress kan medföra att HPA-axeln inte klarar av att normalisera nivån av kortisol. Detta kan bland annat resultera i hypertoni, fetma och så småningom insulinresistens.

Återigen, var kommer immunsystemet in i detta? Flera cytokiner har djupgående effekter på bland annat leptin och HPA-axeln. Sambanden är ännu inte klarlagda och uppenbart komplexa, men följande information finns.

IL-1, som kan bildas i hypotalamus, påverkar HPA-axeln och ökar leptinnivån [20]. IL-1 tycks behövas för leptinets signalsystem och reglerar därtill insulinproduktion [31]. Vidare fungerar det som en tillväxtfaktor för hjärnan [32].

IL-2, som också bildas i hypotalamus, stimulerar HPA-axeln, dels via CRH, dels via ACTH. IL-2 inducerar ACTH ännu effektivare än CRH [7].

IL-6, även bildat i hypotalamus, stimulerar likaså HPA-axeln [8]. IL-6 har påtagliga effekter på nutritionen genom att stimulera fettceller att ta upp glykos. Det stimulerar oxideringen av glykos och fettsyror, och frisätter glukagon, kortisol och insulin. IL-6 ökar värmeproduktion och mättnadskänsla via flera centrala mekanismer som prostaglandinsyntes och stimulering av CRH och HPA-axeln [33].

TNF ökar leptinnivån och stimulerar HPA-axeln. TNF kan, liksom IL-6, bildas i fettceller. Överproduktion av TNF, som anses föreligga vid obesitas, orsakar insulinresistens [33].

Leptin, som framför allt bildas av fettceller, påverkar neuropeptid Y som har effekt på såväl tyreotropin, CRH och hypotalamus-hypofys-tyreoidea-axeln som HPA-axeln. Nedreglering av neuropeptid Y via leptin resulterar i nedsatt aptit, ökad sympatikustonus och energianvändning, liksom ändring i den perifera metabola miljön [20]. Lågt leptin förefaller följas av lågt IL-10, som är ett viktigt immunsuppressivt och anti-inflammatoriskt cytokin [34].

Denna information visar på en till synes central roll för en rad ofta inflamma-

tionsinducerande cytokiner som bland annat bildas vid de flesta infektioner, som IL-1, IL-6 och TNF. Individer med den allel för TNF som leder till hög produktion kan förväntas att därigenom även få högre leptinnivåer [35]. Samtidigt reglerar glukokortikosteroider ner såväl cytokiner som leptin [22, 36]. Detta är sannolikt en viktig kontrollfunktion.

Leptinets roll är särskilt intressant tidigt i livet eftersom det bildas i avsevärd mängd i placenta och därmed ökar leptinnivåerna både hos fostret, den nyfödda och den gravida kvinnan. Samtidigt relaterar leptinet till kroppsvikt och fetthalt, liksom hos vuxna. Leptinet skulle kunna ha en central roll för fostrets och den nyföddes utveckling. Leptin tycks kunna reglera tillväxt, stimulera hematopoes och lymfopoes samt inhibera insulinsekretion och reducera insulintranskription. Den nyfödde nås även av leptin via bröstmjölken [20, 36].

Nyligen har vi i en råttmodell kunnat visa att restriktioner i intaget av vissa essentiella fettsyror i moderdjurets kost kan användas för att reglera leptinnivåerna hos avkomman [opubl data]. Vi har vidare preliminära resultat som antyder att en isokalorisk kost med kvalitativt olika fettintag även ger immunologiska effekter hos det unga djuret [opubl data].

Med hänsyn till att fettprofilen i kosten drastiskt förändrats i västvärlden under de senaste decennierna kan det inte uteslutas att tidig påverkan på leptin och immunologisk reaktivitet kan ha betydelse för den dramatiska ökningen av allergier och diabetes som vi nu ser. Det förefaller alltså sannolikt att tidiga störningar i näringsintaget kan ge påtagliga långtidseffekter. Detta och möjligen också frekventa infektioner skulle kunna påverka utvecklingen och kanske styra den tidiga programmeringen av barnet så att bland annat dess immunsystem och HPA-axel kan orsaka problem, eventuellt sjukdom, senare i livet. Men det är också möjligt att vi med mera kunskaper kan lära oss att styra denna programmering rätt.

Studierna i Gambia kan komma att ge oss avgörande information om denna problematik. Kanske kan de visa hur tidiga infektioner och/eller felnäring kan orsaka ett dåligt fungerande immunsystem med en drastiskt ökad dödlighet, framför allt i infektioner senare i livet.

Referenser

4. Sankaran D, Asderakis A, Ashraf S, Roberts ISD, Short CD, Dyer PA. Cytokine gene polymorphisms predict acute graft rejection following renal transplantation. *Kidney Int* 1999; 56: 281-8.
6. Fabry Z, Raine CS, Hart MN. Nervous

- tissue as an immune compartment: the dialect of the immune response in the CNS. *Immunol Today* 1994; 15: 218-24.
7. Blalock JE. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 1994; 15: 504-11.
 10. Barjavel MJ, Mamdouh Z, Raghbate N, Bakouche O. Differential expression of the melatonin receptor in human monocytes. *J Immunol* 1998; 160: 1191-7.
 12. Hanson LÅ. The mother-offspring dyad and the immune system. *Acta Paediatr. Under publ.*
 14. UNICEF. In: *The State of the World's Children 1998*. Oxford and New York: Oxford-University Press, 1998.
 15. Hanson LÅ, Robertson AK, Bjersing J, Heriás MV. Undernutrition, immunodeficiency, and mucosal infections. In: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME. *Mucosal Immunology*. San Diego: Academic Press, 1999: 949-61.
 18. Simopoulos AP. Genetic variation and nutrition. *Nutr Rev* 1999; 57: 10-9.
 20. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-80.
 21. Takahashi N, Waelput W, Guisez Y. Leptin is an endogenous protective protein against the toxicity exerted by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1999; 189: 207-12.
 23. Coleman RA, Herrmann TS. Nutrition regulation of leptin in humans. *Diabetologia* 1999; 42: 639-46.
 24. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.
 26. Moore SE, Cole TJ, Poskitt EM, Sonko BJ, Whitehead RF, McGregor IA et al. Season of birth predicts mortality in rural Gambia. *Nature* 1997; 388: 434.
 28. Moore SE. Nutrition, immunity and the fetal and infant origins of disease hypothesis in developing countries. *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 241-7.
 30. Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Neuroendokrina störningar ger stressrelaterad sjukdom. *Läkartidningen* 1999; 96: 893-6.
 31. Corbett JA, Sweetland MA, Wang JL, Lancaster JR, McDaniel ML. Nitric oxide mediates cytokine-induced inhibition of insulin secretion by human islets of Langerhans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1731-5.
 32. Guilian D, Young DG, Woodward J, Brown DC, Lachman LB. Interleukin 1 is an astroglial growth factor in the developing brain. *J Neurosci* 1998; 8: 709-14.
 34. Faggioni R, Fantuzzi G, Gabay C, Moser A, Dinarello CA, Feingold KR et al. Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality. *Am J Physiol* 1999; 276: R136-42.
 35. Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, Casamitjana R, Fernandez-Castaner M, Vendrell J. The TNF- α gene NcoI polymorphism influences the relationship among insulin resistance, per cent body fat and increased serum leptin levels. *Diabetes* 1997; 46: 1468-72.
 36. Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD, Drevon CA. Leptin levels in pregnant women and newborn infants: gender differences and reduction during the neonatal period. *Pediatrics* 1998; 101: E12.

En fullständig referenslista kan erhållas från Lars Å Hanson, Avdelningen för klinisk immunologi, Göteborgs universitet, Guldhedsgatan 10, 413 46 Göteborg.

Summary

The immune system of the hunter-gatherer meets poverty and excess

Lars Å Hanson, Leonid Padyukov, Birgitta Strandvik, Lars Wranner

Läkartidningen 2000; 97: 1823-6.

The immune system is closely integrated with the neuroendocrine system, and infection-induced increases in cytokines such as IL-1, IL-6 and TNF have numerous effects on the central nervous system. These include stimulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, as well as of leptin production. The increase in leptin causes loss of appetite, which may be deleterious for children who are living under conditions of poverty, have frequent infections and are often already undernourished. These cytokines may also be involved in problems of obesity, since they activate the HPA-axis and since TNF is produced by fat cells and can cause insulin resistance. The immune system originally developed for hunter-gatherers may not be well adapted to the pathology of poverty or that of excess.

Correspondence: Lars Å Hanson, Dept of Clinical Immunology, Guldhedsgatan 10, Göteborgs universitet, SE-413 46 Göteborg, Sweden.

E-mail: lars.a.hanson@immuno.gu.se

Finns på nätet



Sök i arkivet

När du skall logga in dig i arkivet får du frågor om användarnamn och lösenord. Ditt namn/name alternativt användar-ID är ditt efternamn (om du är prenumerant) eller det namn som står som prenumerant på *Läkartidningen*, dvs första raden i adressen på *Läkartidningens* baksida. Det kan till exempel vara Vårdcentralen Hunnebostrand, Apoteket Älgen eller Hudkliniken. Då utgör dessa namn användar-ID.

Lösenordet/password är sex-siffrigt och finns även det på adressetiketten. Ibland följs de sex första siffrorna av S90. Glöm det! Det är en beteckning som har betydelse enbart för tryckeriets distribution.

Kommer du ändå inte in på arkivet kan det bero på problem för din browser att läsa å, ä och ö. Ersätt med a och o; t ex Vardcentralen.

Artiklar finns i digital form från och med 1996.

Fullständig referenslista till artiklar i papperstidningen finns på sajten. På nättidningens sida Denna vecka – www.lakartidningen.se/html/denna_vecka.htm – ligger länk till Fullständiga referenslistor. Dessa listor kommer också, med 3 veckors fördröjning, att finnas på arkivet, klickbara från respektive artikel.

Innehållet via e-post

Information om innehållet i veckans nummer av *Läkartidningen* kan du beställa på nätet. Varje onsdag sänder vi dig ett e-postmeddelande med klickbar länk till veckans innehåll. Anmäl ditt intresse på www.lakartidningen.se/LT/default.htm

Nytt och kort

Notiser – ibland med klickbara länkar till artiklar, myndigheter, organisationer, m m. Länk finns på vår hemsida www.lakartidningen.se *Marita Önneby*

PS. Jag tar tacksamt emot era notisförslag!
marita.onneby@lakartidningen.se
Tel 08-790 34 98