

# Tobaksberoende är starkt ... och svårt att bryta

Nikotinreceptorer, personlighet, miljö m m – flera samverkande faktorer kan förklara varför det är så svårt att fimpa eller slänga prillan för gott. Dessutom är tobaksprodukter designade för bästa möjliga upptag och för att skapa beroende.

HANS GILLJAM, leg läkare, professor, institutionen för folkhälsovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm  
hans.gilljam@ki.se

Det är numera övertygande bevisat att nikotin är den substans i tobaken som huvudsakligen, men inte uteslutande, ansvarar för utvecklingen och intensiteten av beroendet hos den enskilde rökaren/snusaren och för att vidmakthålla bruket av tobak i befolkningen.

## Nikotin – snabbt eller långsamt upptag kan styras

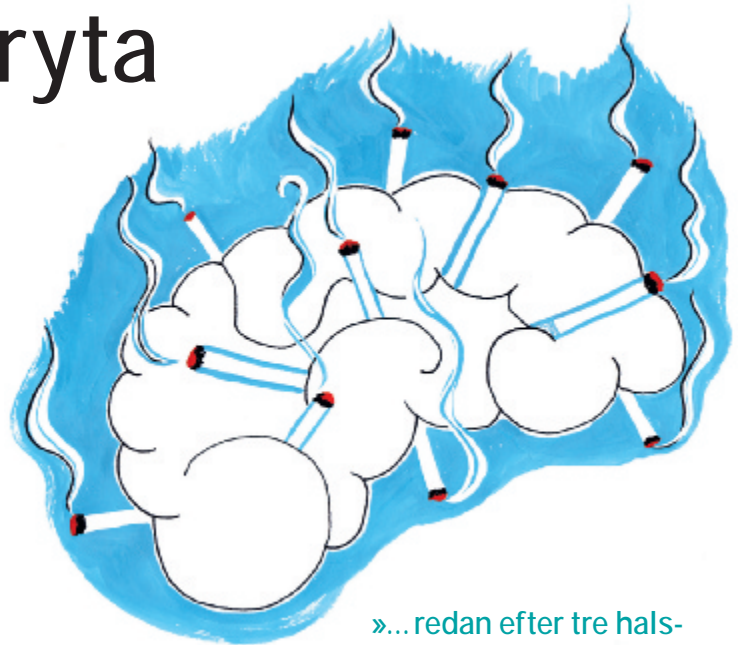
Nikotin tillhör den stora familjen alkaloider, substanser som är vanliga i växtriket. Nikotin är särskilt rikligt förekommande i tobaksplantan men finns även i små, betydelselösa mängder i potatis och tomater. Nikotin anses fungera som insekticid hos växter. I ren form är nikotin en blekt gul, oljig vätska. Kemiskt sett är rent nikotin basiskt och benämns i anglosaxisk litteratur »nicotine free-base«. Det binder till syror och blir då ett stabilt, pulverlikt salt, som är lösligt i vatten. Rent nikotin är så toxiskt att all användning är förbjuden i lag.

Nikotin kan absorberas långsamt eller snabbt beroende på form och administrationssätt. Snabbast sker upptaget via cigarettök då arteriell maxkoncentration ses 20 sekunder efter ett halsbloss. Vid inhalation når nikotin hjärnan 10 sekunder snabbare än efter intravenös injektion, och hos vanerökaren förblir nivån förvånansvärt stabil under den vakna delen av dygnet [1].

I kroppsvätskor är ca 70 procent av nikotinet positivt laddat och passerar inte cellmembran. Det beror på att nikotin är en svag bas med ett pH kring 8,0. Resterande 30 procent av nikotinet i cirkulationen är oladdat och fördelar sig fritt i vävnaden, passerar blod-hjärnbarriären och når lätt hjärnan [2]. Hjärnan tar effektivt upp nikotin från cirkulationen och återlämnar det efter ett antal minuter [3, 4].

Efter intag hos tobaksfria rökare/snusare sjunker nikotinnivåerna med en halveringstid på 2 timmar. Efter ytterligare ett par timmars tobaksfrihet sjunker nikotinnivåerna långsammare, eftersom deponerat nikotin återförs till cirkulationen. Till vardags är nivåerna hos rökare och snusare typiskt låga på morgonen, ca en tredjedel av kvällsnivån, stiger till tidig eftermiddag för att sedan ligga tämligen stabilt fram till läggdags [5].

Nikotin metaboliseras i levern, och sex olika metaboliter är kända. Huvudmetaboliten kotinin har lång halveringstid (16–



»... redan efter tre halsbloss är 70 procent av  $\alpha 4\beta 2$ -nikotinreceptorerna i hjärnan mättade ...«

20 timmar) och används för att styrka nikotinfrihet i kliniska studier. Metaboliterna kotinin och nornikotin när nivåer som hypotetiskt skulle kunna bidra till beroendutvecklingen, men det är ännu oklart vilken roll de spelar.

**Via nikotinreceptorer kan nikotin utöva farmakologisk effekt**  
Nikotin utövar sin farmakologiska effekt genom att binda till proteiner, vilkas normala roll är att verka som receptorer för acetylkolin (ACh). Receptorerna kallas kolinerga nikotinreceptorer (nicotinic cholinergic receptors, nAChR). Både acetylkolin och nikotin aktiverar nikotinreceptorerna och kallas därför nikotinagonister. Acetylkolin, men inte nikotin, verkar även på de sk muskarinreceptorerna. Acetylkolin har en mångfald funktioner i centrala och perifera nervsystemet, somliga medierade via nikotinreceptorer och andra via muskarinreceptorer.

Nikotinreceptorerna möjliggör snabb signalering mellan nervceller. När receptorn aktiveras av acetylkolin eller nikotin leds en impuls till cellens insida inom någon millisekund.

## ■ sammanfattat

**Tobak är starkt** beroendeskapande. Cigaretter och snus är optimerade för upptag och beroendeskapande.

**Sannolikheten** att en första kontakt ska leda till långvarigt beroende som är svårt att bryta är större för tobak än för många illegala droger. **Nikotin spelar** en central roll för tobaksberoendet genom att binda till receptorer i det

mesolimbiska belöningssystemet, som frisätter dopamin.

**Lika viktig** är nikotinet förmåga att förstärka sensoriska och sociala stimuli, som är starkt förknippade med tex rökpausen.

**För många** är beroendet så starkt att man inte kan sluta ens om det gäller liv eller död.

Snabb impulstrafik är t ex nödvändig mellan nerv och muskel, och därför förvånar det inte att kolinerga nikotinreceptorer svarar för den uppgiften. Om däremot acetylkolin aktiverar muskarinreceptorn, reagerar cellen först inom sekunder eller minuter.

Nikotinreceptorer är centrala också i det autonoma nervsystemet och modulerar så skilda processer som matsmältning, hormonsekretion, blodtrycks kontroll och pupillkonstriktion.

I hjärnan och ryggmärgen använder bara några få procent av alla nervceller acetylkolin som neurotransmittor, men de finns å andra sidan överallt och anses spela en stor och viktig roll som systemövervakare [6]. Nikotinreceptorerna sitter på nervcellens utsida och hjälper till att reglera cellens elektriska aktivitet genom att styra inflödet av elektriskt laddade joner, särskilt natrium- och kalciumjoner. Varje nikotinreceptor är cylindrisk till formen och har en central kanal genom vilken jonerna kan tillåtas passera in i cellen.

I frånvaro av en agonist intar kolinerga nikotinreceptorer ett viloläge, vilket betyder att kanalen är stängd. När nikotinagonister binder till kolinerga nikotinreceptorer förändras deras form och kanalen öppnas.

Inflödet av joner medför att flera saker kan ske. För det första kan nervcellen bli mer elektriskt aktiv och leda impulser snabbare. Det kan i sin tur leda till neurotransmittorfrisättning, t ex av dopamin, och impulsöverföring till en annan nervcell [7]. För det andra är somliga kolinerga nikotinreceptorer specialiserade på att släppa in kalciumjoner i cellen. Det kan påverka en rad funktioner, bl a genuttryck.

Nikotinreceptorerna består av fem delar, kodade av varsin gen. Alla delar av kolinerga nikotinreceptorer i hjärnan är antingen  $\alpha$  eller  $\beta$ . Olika 5-kombinationer av  $\alpha$  och  $\beta$  ger en rik mångfald, och ett 60-tal olika undertyper av receptorn lär vara beskrivna. Allra vanligast är  $\alpha 4\beta 2$  och  $\alpha 7$ , och det är dessa båda receptortyper som är mest intressanta i diskussioner om tobaksberoende. Rapporten om att t ex  $\alpha 4$ -receptorn kan uppträda i olika skepnader, sk isoformer, med radikalt olika egenskaper ökar dock komplexiteten ytterligare [8].

### Cerebrala nikotinreceptorer påverkar belöningssystemet

Nikotin anses spela en huvudroll i tobaksberoendet, vilket stöds av att kolinerga nikotinreceptorer är målstrukturen för nikotin [9]. Forskningen på rökare är långt mer omfattande än hos snusare, men man kan på goda grunder anta att skillnaderna är små.

De för beroendutvecklingen relevanta typerna eller subtyperna är rimligen de som är lokaliserade till hjärnans belöningssystem. Hit räknas ventrala tegmentum (VTA) med nervbanor till nucleus accumbens och frontala kortex. För att tillmätas någon betydelse måste de relevanta subtyperna av kolinerga nikotinreceptorer kunna reagera på koncentrationer av nikotin, som är förenliga med ordinär rökning och snusning.

Det är i sammanhanget viktigt att nämna att nikotin och andra agonister inte bara kan aktivera receptorn utan också stänga av – desensitisera – receptorfunktionen. I desensitiserat tillstånd är receptorn tillfälligt inaktiv, och jonkanalen stängd. Man trodde länge att det tillståndet bara var ett svar på riktigt höga, nästan letala doser av nikotin. Det har senare visat sig kunna ske vid helt normal exponering hos rökare.

Det antas att rökare/snusare söker stimulering av kolinerga nikotinreceptorer snarare än desensitisering, eller möjligen en kombination av båda. Om stimulering är viktig för rökaren, måste i konsekvensens namn tillståndet av desensitisering vara ganska kortlivat. Nikotinkoncentrationen i plasma hos

»Snabbast sker upptaget via cigarettrök då arteriell maxkoncentration ses 20 sekunder efter ett halsbloss.«

vanerökare tenderar att ligga kring 30 ng/ml motsvarande 0,2  $\mu$ mol, och från djurstudier hämtas att hjärnan håller 2–5 gånger högre koncentration [10]. Det antas att rökarens hjärnkoncentration pendlar mellan 0,2 och 1,0  $\mu$ mol.

### Tobaksberoendet är starkt

Ledande medicinska auktoriteter, t ex Surgeon General [11] och Food and Drug Administration i USA, Royal College of Physicians i Storbritannien [7] och Världshälsoorganisationen, har slagit fast att tobaksprodukter är kraftigt beroendeskapande. Man konstaterar också att tobaksprodukter är medvetet optimerade avseende upptag och beroendeskapande via sin utformning och innehåll.

Jämfört med andra beroendeframkallande substanser (inklusive kokain och heroin) är sannolikheten att första kontakten med nikotin ska leda till ett beroende större. Likaså hävdas att andelen beroende bland tobaksbrukarna är högre än för andra beroendeskapande droger.

Å andra sidan är det fysiologiska beroendet, förgiftningsrisken och abstinensbesvären mindre uttalade för nikotin än för opiater och sedativa. Till skillnad från ett sedativum som alkohol är intoxikation en sällsynthet vid kroniskt nikotinbruk [7, 11].

Liksom själva spruthanteringens spelar stor roll i beroendet av illegala droger är själva hanteringen av tobaksprodukterna, särskilt cigaretten, av stor betydelse för att förstärka och vidmakthålla beroendet. Det spekuleras att även dessa delar av upplevelsen har neurogen representation i nucleus accumbens [12], närmare bestämt i skalet, medan nikotin tycks verka i kärnan. Här kan man anta att förklaringen finns till att nikotinläkemedel aldrig ger primärberoende.

Tobak innehåller hundratals substanser och tobaksrök mer än 8000 olika förbränningsprodukter, varav flera är potentiellt beteendemodifierande. Nikotin är den gemensamma ingrediensen för all tobak – rökt såväl som oral eller nasal. Den beroendeskapande potentialen förstärks medvetet av tillverkarna av alla tobaksprodukter och har nått sin kulmen med cigaretten.

Detta faktum har länge varit känt av tillverkarna och kan illustreras av ett cyniskt uttalande av William L Dunn, en ledande forskare hos Philip Morris: »The cigarette should be conceived not as a product but as a package. The product is nicotine ... Think of the cigarette pack as a storage container for a day's supply of nicotine ... Think of the cigarette as a dispenser of a dose unit of nicotine ... Think of a puff of smoke as the vehicle of nicotine ... Smoke is beyond question the most optimized vehicle of nicotine and the cigarette the most optimized dispenser of smoke.«

I djurförsök lever nikotin ensamt upp till alla de uppställda kraven på en beroendeskapande drog med beroende och abstinens. Alla tobaksprodukter är konstruerade så att nikotin snabbt kan frisättas, absorberas och spridas till CNS. Nikotin

»Nikotin anses spela en huvudroll i tobaksberoendet, vilket stöds av att kolinerga nikotinreceptorer är målstrukturen för nikotin ...«

är 5–10 gånger mer potent än kokain eller morfin i att skapa beteendeförändring och psykiska effekter hos människa, vilket kan avläsas i termer av välbehag och njutning.

Nikotintillförsel modulerar nivåer av dopamin och andra neurotransmittorer som förmedlar beroendeskapande drogers effekter. Djurmodeller visar att nikotinprodukter förstärker effekter som kan bli varaktiga, t ex uppreglering av receptorer (se nedan) och hög risk för återfall efter längre tids avhållsamhet. Viktiga effekter av nikotin beskrevs redan för mer än hundra år sedan av dåtida hjärnforskande pionjärer. Det har också varit känt i århundraden, men först med Surgeon General-rapporten 1988 bevisat, att nikotin kan modulera stämningssläge, kognition, uppmärksamhet, kroppsvikt och andra funktioner, vilket kan göra det svårt att avstå från tobak [11].

### **Tobak och nikotin ändrar hjärnans struktur och funktion**

En viktig upptäckt sprungen ur modern avbildningsteknik är de strukturella förändringar i hjärnan som blir följden av tobaksexponering, och här tycks nikotin spela störst roll. Ett viktigt fynd är den ökade anhopningen av nikotinreceptorer.

Post mortem ses en uppreglering av antalet receptorer i hippocampus och talamus proportionell mot historisk konsumtion [13]. Förutom de strukturella förändringarna finner man också funktionella, som tycks mediera förstärkande och kognitiva effekter av nikotin. Man har också upptäckt att röksug (craving) fysiologiskt motsvaras av förändringar i regionalt blodflöde.

Ytterligare upptäckter är att vänta, och särskilt frågan om reversibilitet är central, eftersom den kan förväntas ha betydelse för behandling av tobaksberoende. Akuta funktionella förändringar, t ex röksug utlöst av stimuli i miljön och den ökning av blodflöde som setts i delar av hjärnan, är reversibla, medan t ex uppregleringen av receptorer kanske är mer varaktig.

Många menar att det mesta av det ovan nämnda är reversibelt. För individer som använt tobak dagligen från unga år, i den neuroplastiska uppväxtperioden, kan det ställa sig annorlunda. Då kan man anta att det handlar om ett kroniskt beroendetillstånd som kan kräva råd och stöd samt läkemedelsbehandling utöver standardregimernas 2–3 månader.

### **Beroende – redan passiv rökning kan vara en risk**

Beroende och abstinens är karakteristiska för tobaksberoendet och kan diagnostiseras med hjälp av kriterier som ställts upp av Världshälsoorganisationen (den internationella sjukdomsklassifikationen ICD-10) och American Psychiatric Association (den amerikanska psykiatriklassifikationen DSM-IV) [14, 15].

Enkelt uttryckt handlar det om att beroende är ett tillstånd karakteriserat av återkommande och tvingande bruk av en drog, medan abstinens är ett syndrom med tecken och symptom som utlöses då regelbundet bruk plötsligt upphör. De båda kriterierna liknar varandra beträffande beskrivningarna av toleransutveckling, abstinensbesvär, dosökning och tvångsmässigt bruk trots kännedom om riskerna. Somliga klarar av att röka eller snusa då och då utan att utveckla beroende, medan en mycket låg dos för andra kan innebära risk. Redan miljötabaksrök (passiv rökning) innebär en risk.

För droger i allmänhet gäller att de flesta som provar undgår att bli beroende. Bland alla som provar kokain utvecklar 5 å 6 procent ett drogberoende inom 2 år. För cigarettens gäller att 30–50 procent blir rökare inom 2 till 3 år [7]. Så grundläggs ett tidigt beroende, som ofta leder till flera misslyckade försök att sluta och tyvärr till kronisk rökning och åtföljande risker.

»För att maximera beroendutvecklingen men undvika toxiska symtom som illamående har producenterna skapat 'nybörjarprodukter' ...«

Upptrappningen från att pröva till beroende varierar stort mellan individer. Man räknar med 2–3 års utveckling för en tonåring att bli dagligrökare, men det förekommer också att ett beroendesyndrom kan etableras inom veckor och utan att personen röker ens dagligen [16].

Upptrappningen till dagligt bruk varierar och moduleras av en rad faktorer, t ex hur ofta tillfälle ges, kostnad, uppfattning om risk, sociala faktorer och om det finns rökare i närmiljön.

Attraktiviteten hos ett cigarettmärke spelar stor roll i ungdomen. Även om tillverkaren kan manipulera cigarettens eller snuspåsen så att en större eller mindre dos nikotin kan göras biotillgänglig (»free-based« form), kan vilken produkt som helst rökas eller snusas för ändamålet [17]. Den oprotunerade fraktionen nikotin (free-base) kan på oklart sätt ökas genom att ammoniak tillsätts röktocken. Möjligheterna att manipulera innehållet är ändlösa, och mer än 1 000 olika tillsatser är kända; kryddor, tillsatser som ändrar rökens utseende och andra som ökar förbränningshastighet och filterventilation hör hit. Sockerarter är en annan vanlig tillsats för att öka attraktiviteten.

Exakt styrning av oprotunerat nikotin är ännu viktigare för en oral produkt som snus, eftersom det betyder allra mest för upptaget via munslemhinnan och för vidare transport genom kapillärbädden där [18]. För att maximera beroendutvecklingen men undvika toxiska symtom som illamående har producenterna skapat »nybörjarprodukter«, som jämnar vägen för starkare sorter då tolerans utvecklats. Smak- och lukttillsatser är samtidigt viktiga för att förbättra smak och attraktivitet. Svenska studier visar att »snuskarriären« är snarlik »cigarettkarriären«, men ännu så länge hårt könsstyrd [19].

Nikotinläkemedel är avsedda för korttidsbruk och inte särskilt attraktiva, och primär tillvänjning har inte rapporterats. Däremot kan rökare som slutat med preparatens hjälp ibland använda produkterna längre än avsett. Det är ett mindre och åtgärdbart problem. Man kan också stöta på extremfall som säger sig inte kunna leva utan nikotin. Man kan då tvingas konstatera faktum men bör absolut styra över den drabbade till nikotinläkemedel.

### **Abstinensbesvär kan kvarstå i årtal**

Abstinens är oftast kopplat till beroende och ju kraftigare beroende, desto mer abstinensbesvär [7, 11]. Till kriterierna för nikotinabstinens räknas dysfori, nedstämdhet, irritabilitet, ilska, koncentrationsstörning, ångslan och rastlöshet. En rad kroppsliga, men oftast kortvariga symtom kan också uppträda [14, 15]. Starkt och återkommande röksug (eller snussug) är vanligt, kan kvarstå i årtal och utgör risk för återfall.

Abstinensbesvär underhåller tobaksberoendet. PET-studier visar att redan efter tre halsbloss är 70 procent av  $\alpha\beta 2$ -nikotinreceptorerna i hjärnan mättade och abstinensbesvären som bortblåsta [20]. Så snabba effekter kan inte nås med nikotinläkemedel. De som röker mindre än 5 cigaretter/dygn och då och då-rökare kan visa tecken på beroende utan abstinensbesvär. Liknande beroendemönster har rapporterats hos snusare.

### **Miljön spelar stor roll**

Den höga beroenderisken med cigarettökning och snusning

är inte bara en fråga om hur själva produkterna är skapta. Marknadsföring, design, social omgivning och mediala förebilder spelar stor roll i de åldrar då beroendet grundläggs. Miljöfaktorer spelar också roll då individer slutar röka eller snusa, liksom för byte av produkter. Rökfria miljöer är numera mer regel än undantag, och motståndet mot införandet har varit svagt och kortlivat.

I 1960-talets Storbritannien observerades att av unga personer som hade rökt endast 4 cigaretter fortsatte 94 procent sedan att röka i 30–40 år [21]. Dagens svenska förhållanden skiljer sig från den bilden.

Upp till 70 procent av alla unga testar att röka eller snusa, men mindre än hälften går vidare, och många slutar mer eller mindre spontant att både röka och snusa. Det är också vanligt att sluta då man väntar barn, eftersom man vill vara en förebild.

### Osäkra fynd om genetiska samband

Tvillingstudier har visat att det precis som för alkohol kan finnas en medfödd ökad tendens att utveckla tobaksberoende

liksom för ökade svårigheter att sluta med tobak. Försök med genetiskt förändrade möss pekar på att andra receptortyper än de ovan nämnda kan vara inblandade [22]. DNA-analyser från rökslutarstudier visar emellertid väldigt svaga samband mellan gener och behandlingsresultat [23].

Sammantaget är fynden många men mycket svaga och motstridiga, och det är osäkert om de någonsin kommer att få praktisk nytta.

### Ofullständiga kunskaper

Våra kunskaper om tobaksberoendet är ännu ofullständiga. Samspelet mellan nervsystem, miljö och personlighet är så varierat att full förståelse och kontroll förefaller vara en utopi.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Hans Gilljam har tidigare deltagit i kliniska prövningar samt arvoderats för föreläsningar och rådgivning om informationsmaterial för GlaxoSmith-Kline och Pfizer.*

#### REFERENSER

- Rose JE, Mukhin AG, Lokitz SJ, et al. Kinetics of brain nicotine accumulation in dependent and nondependent smokers assessed with PET and cigarettes containing 11C-nicotine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(11):5190-5.
- Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*. 2005;57:79-115.
- Bradbury MW, Patlak CS, Oldendorf WH. Analysis of brain uptake and loss or radiotracers after intracarotid injection. *Am J Physiol*. 1975;229:1110-5.
- Nybäck H, Halldin C, Ahlin A, et al. PET studies of the uptake of (S)- and (R)- [11C]nicotine in the human brain: difficulties in visualizing specific receptor binding in vivo. *Psychopharmacology*. 1994; 115:31-6.
- Benowitz NL, Kuyt F, Jacob P. Circadian blood nicotine concentrations during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1982;32:758-64.
- Wada E, Wada K, Boulter J, et al. Distribution of alpha 2, alpha 3, alpha 4, and beta 2 neuronal nicotinic receptor subunit mRNAs in the central nervous system: a hybridization histochemical study in the rat. *J Comp Neurol*. 1989;284: 314-35.
- Royal College of Physicians. Nicotine addiction in Britain. Report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. London: RCP; 2000.
- Wu J, Lukas RJ. Naturally-expressed nicotinic acetylcholine receptor subtypes [review]. *Biochem Pharmacol*. 2011;82(8): 800-7.
- Rowell PP, Li M. Dose-response relationship for nicotine-induced up-regulation of rat brain nicotinic receptors. *J Neurochem*. 1997;68:1982-9.
- Surgeon General (US Department of Health and Human Services). The health consequences of smoking: nicotine addiction. Report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health; 1988.
- Lecca D, Cacciapaglia F, Valentini V, et al. Preferential increase of extracellular dopamine in the rat nucleus accumbens shell as compared to that in the core during acquisition and maintenance of intravenous nicotine self-administration. *Psychopharmacology*. 2006;184:435-46.
- Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME, et al. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry*. 2004;55:77-84.
- DiFranza JR, Savageau JA, Rigotti NA, et al. Development of symptoms of tobacco dependence in youths: 30 month follow up data from the DANDY study. *Tob Control*. 2002;11:228-35.
- Food and Drug Administration. Regulations restricting the sale and distribution of cigarettes and smokeless tobacco products to protect children and adolescents; proposed rule analysis regarding FDA's jurisdiction over nicotine-containing cigarettes and smokeless tobacco products; notice. *Federal Register*. 1995;60:41314-792.
- Hatsukami DK, Severson HH. Oral spit tobacco: addiction, prevention and treatment. *Nicotine Tob Res*. 1999;1:21-44.
- Galanti MR, Rosendahl I, Post A, Gilljam H. Early gender differences in adolescent tobacco use – the experience of a Swedish cohort. *Scand J Public Health*. 2001;29(4): 314-7.
- Brody AL, Mandelkern MA, London ED. Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:907-14.
- McNeill AD. The development of dependence on smoking in children. *Br J Addiction*. 1991;86:589-92.
- Tuesta LM, Fowler CD, Kenny PJ. Recent advances in understanding nicotinic receptor signaling mechanisms that regulate drug self-administration behavior. *Biochem Pharmacol*. 2011;82(8):984-95.
- Munafò MR, Johnstone EC, Walter D, et al. CHRNA3 rs1051730 genotype and short-term smoking cessation. *Nicotine Tob Res*. 2011;13(10):982-8.

## Sök i arkivet!

Läkartidningens elektroniska artikelarkiv:  
<http://Itarkiv.lakartidningen.se/>

Artiklar i fulltext från och med 1996

Utmanande saklig

**Läkartidningen**