
En botanisk anestesi

MEDISINSK HISTORIE

HENRIK ANDREAS TORP

henrik.andreas.torp@ous-hf.no

Seksjon for klinisk farmakologi

Avdeling for farmakologi

Oslo universitetssykehus, Ullevål

Henrik Andreas Torp (f. 1983) er lege i spesialisering i anesthesiologi og klinisk farmakologi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGEBJØRG GUSTAVSEN

Seksjon for klinisk farmakologi

Avdeling for farmakologi

Oslo universitetssykehus, Ullevål

Ingebjørg Gustavsén (f. 1972) er dr.philos., spesialist i klinisk farmakologi og overlege/seksjonsleder.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LUIS ROMUNDSTAD

Avdeling for anesthesiologi

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Luis Romundstad (f. 1961) er dr.med., spesialist i anesthesiologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Historisk har planteriket vært den viktigste kilden til legemidler. Forløperne til mange av midlene som benyttes i moderne anestesi har sitt opphav i legeplanter brukt i tradisjonell medisin.

De medisinske papyrusene fra oldtidens Egypt er blant de eldste skriftlige kilder i medisins historie. *Papyrus Ebers*, som er datert til år 1500 f.Kr., er den lengste av dem. I den beskrives blant annet en rekke legeplanter og bruken av dem (1). Drøyt 3 500 år senere er enkelte av disse vekstene stadig i bruk, i den forstand at de bioaktive substansene fra dem nå er renfremstilt og kjemisk modifisert.

Mange av de legemidlene som brukes i dag, har sin opprinnelse i plantedroger, og ofte har de vært benyttet i tradisjonell medisin i lang tid før leger, farmasøyer og kjemikere stiftet bekjentskap med dem. Parallelt med fremveksten av organisk kjemi som vitenskap på 1800-tallet ble flere og flere plantestoffer isolert og deres farmakologiske egenskaper kartlagt. Nye substanser ble syntetisert med plantestoffene som utgangspunkt.

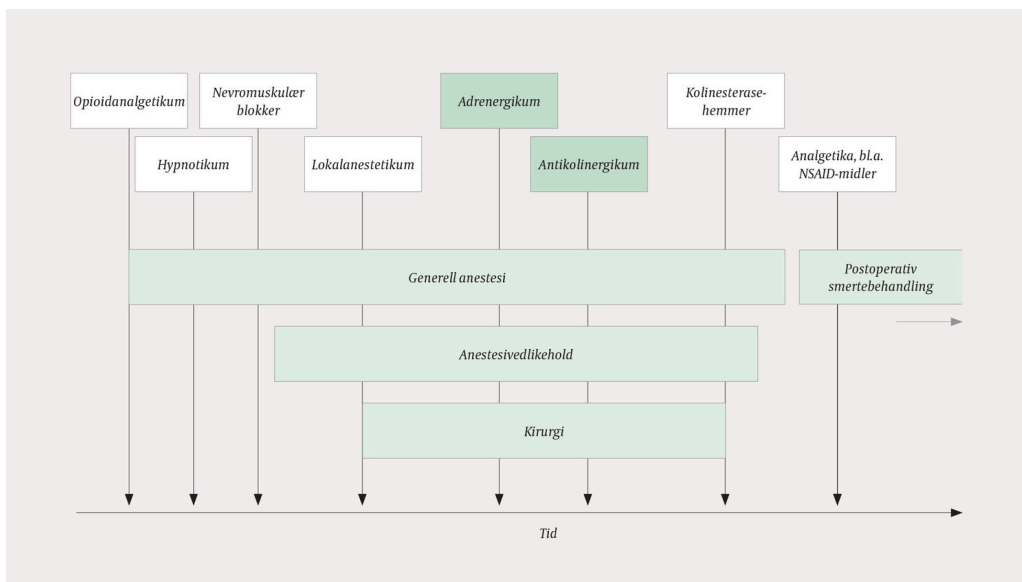
Anestesiologien er et eksempel på en medisinsk spesialitet der flere av legemidlene som benyttes i dag kan spores tilbake til stoffer utvunnet fra planter (tab 1). Med utgangspunkt i et utvalg av legemidler som benyttes i løpet av en generell anestesi vil vi i denne artikkelen kort gjøre rede for virkestoffenes historie og farmakologi. Vi vil også illustrere hvordan milepæler i anestesiologiens historie er tett knyttet til oppdagelser av disse stoffenes virkninger på organismen.

Tabell 1

Oversikt over historisk viktige bioaktive substanser, deres tilhørighet i legemiddelgrupper og eksempler på forekomst i planter

Bioaktiv substans	Legemiddelgruppe	Plantart	Plantedel som inneholder substansen
Morfin	Opioidanalgetika	Opiumsvalmue, <i>Papaver somniferum</i>	Melkesaft fra frøkapsel
D-tubokurarin	Nevromuskulære blokkere	<i>Chondrodendron tomentosum</i>	Bark
Kokain	Lokalanestetika	Kokabusk, <i>Erythroxylum coca</i>	Blader
Efedrin	Adrenergika	<i>Ephedra sinica</i>	Stengel
Atropin	Antikolinergika	Belladonnaurt, <i>Atropa belladonna</i>	Bær
Fysostigmin	Kolinesterasehemmere	Kalabarbønne, <i>Physostigma venenosum</i>	Frø
Salicin	Ikke-steroide antiinflammatoriske midler	Hvitpil, <i>Salix alba</i>	Bark

Anestesimidler gis gjerne i en bestemt rekkefølge, for eksempel som vist i figur 1. Stoffene som omtales i artikkelen, presenteres i en slik rekkefølge og gir dermed den «botaniske anestesen».



Figur 1 Eksempel på tidsforløp ved en generell anestesi og rekkefølgen av legemiddelgruppene som gis underveis. De mørkegrønne boksene med tilhørende piler illustrerer at hendelser, henholdsvis blodtrykkfall og bradykardi, motiverer bruken av respektive legemiddelgruppe. Anestesivedlikehold kan gjennomføres med for eksempel inhalasjonsanestetika eller propofol. Premedikasjon er utelatt i figuren

Kunnskapsgrunnet for artikkelen er fremskaffet gjennom søk i databaser som PubMed, Web of Science og Oria samt gjennom studier av relevant medisin- og farmasihistorisk litteratur.

Fra naturlig til syntetisk

Generell anestesi innledes som oftest ved at man gir pasienten et smertestillende legemiddel i form av et opioid. Navnet henspiller på denne stoffgruppens relasjon til opium, melkesaften som utvinnes fra frøkapselen hos opiumsvalmue, *Papaver somniferum*.

Det hersker usikkerhet om hvor lenge opium har eksistert i menneskelig kultur, både som rusmiddel og som legemiddel. Tidligere tolkninger av *Papyrus Ebers* og enda eldre sumeriske leirtavler fra Mesopotamia fra ca. 1700 f.Kr. har vært trukket i tvil, og det råder uenighet om hvorvidt opium er nevnt i disse kildene (2). Homer nevnte dyrking av opium i *Iliaden* og *Odysseen* fra det 8. århundre f.Kr., så det er ikke urimelig å anta at det har en minst 3 000 år gammel historie.

Hovedbestanddelen i opium er morfin. Stoffet ble isolert i 1804 og var da historiens første alkaloid isolert fra en plante (3). Mannen bak oppdagelsen var apotekeren Friedrich Sertürner (1783–1841), som i 1817 ga stoffet navnet morfin etter den greske søvnguden Morfevs. Kort tid etter startet markedsføringen av morfin som smertestillende legemiddel. Morfin er fortsatt i utstrakt bruk, men semisyntetiske og syntetiske stoffer med virkning på samme reseptorer – opioidreseptorene – dominerer nå i moderne anestesi. Man har hittil ikke funnet en kostnadseffektiv syntesemetode for morfin, og opium fra opiumsvalmuer er derfor fremdeles det viktigste råstoffet i fremstillingen av morfin på verdensbasis (4).

Ikke alle bidrag fra planteriket til det anesthesiologiske legemiddelarsenalet skriver seg fra folkemedisinen. Opprinnelsen til tiopental kan illustrere dette. I første halvdel av 1800-tallet gikk man innen organisk kjemi fra å *isolere* stoffer fra planter og andre organismer til å *syntetisere* nye stoffer fra naturlig forekommende substrater. Et produkt av denne utviklingen var barbituratene, som historisk sett har vært sentrale i behandlingen av blant annet angst og søvnløshet. Tiopental er et barbiturat som fortsatt er hyppig brukt til å indusere bevisstløshet ved generell anestesi, selv om det i dag er vanligere å bruke propofol til dette formålet.

Barbituratene er en gruppe stoffer som alle er avledet fra barbitursyre (5). Den tyske kjemikeren Adolf von Baeyer (1835–1917) fremstilte barbitursyre første gang i 1863 ved å la urinsyre fra human urin reagere med malonsyre (eller eplesyre), som kan utvinnes fra saften fra eple, *Malus x domestica*.

Det eksisterer mange teorier om opphavet til navnet barbitursyre (6). En av de mer vidløftige går ut på at von Baeyer skal ha oppkalt stoffet etter en servitrise ved navn Barbara som arbeidet ved et vertshus i München og som var regelmessig leverandør av urin til von Baeyers laboratorieforsøk.

Nyttige vekster fra Den nye verden

I kjølvannet av europeernes erobringer i Sør-Amerika på 1500-tallet ble en mengde nyttevekster brakt derfra til Europa gjennom de påfølgende århundrene. Særlig to planteprodukter skulle vise seg å få stor betydning innen anesthesiologien: Pilgiften curare og nytelsesmidlet kokablader. Begge inneholder stoffer som på hver sin måte hindrer overføring av nerveimpulser.

Nevromuskulær blokkade ble første gang introdusert i anesthesiologisk praksis i 1942 (7). Et standardisert ekstrakt som inneholdt D-tubokurarin fra den tropiske planten *Chondrodendron tomentosum* ble benyttet. Curare er en samlebetegnelse for D-tubokurarin og andre alkaloider med lignende virkning som er blitt benyttet av urfolk i Sør-Amerika som pilgifter for å paralysere byttet under jakt (8).

Mekanismen er blokkade av nikotinerge acetylkolinreseptorer på muskelcellene. Signaloverføring fra motoriske nerveceller blir dermed hindret. 1800-tallets fysiologer studerte virkningene av curare grundig, men på begynnelsen av 1900-tallet ble den fortsatt ansett som en skummel og djevelsk gift. Vendepunktet kom etter at D-tubokurarin ble isolert i 1935 og stoffet fikk en sentral plass i utviklingen av moderne anestesi (9). Gjennom muskelrelaksasjon kunne man nå optimalisere forholdene både ved trakeal intubasjon og ved selve kirurgien. «Curarisere» som synonym for «gi nevromuskulær blokkade» er fortsatt en del av dagligtalen på en anesthesiavdeling, selv om legemidlene som benyttes i dag kjemisk sett er svært ulike D-tubokurarin, men har lignende virkningsmekanismer.

Enten de benyttes til lokal infiltrasjon i operasjonsområdet eller til sentral eller perifer nerveblokkade, spiller lokalanestetika en viktig rolle i per- og postoperativ smertelindring. Lidokain, bupivakain og ropivakain er eksempler

på velkjente legemidler med lokalanestetisk virkning. De hindrer impulsiveoverføring i smertefibre ved å blokkere nevronenes natriumkanaler. Endelsen -kain indikerer et slektskap mellom de ulike stoffene. Det felles opphavet er alkaloidet kokain, som finnes i bladene fra kokabusken, *Erythroxylum coca*, og nærstående arter. De spanske conquistadorene oppdaget at urbefolkningen i Andesfjellene tygget disse bladene for å oppnå en stimulerende effekt.

Etter at stoffet for første gang ble isolert fra kokablader i 1860, ble man raskt oppmerksom på de lokalbedøvende egenskapene, men den kliniske bruken av kokain som lokalanestetikum ble ikke innført før i 1880-årene (10). Da historiens første operasjon i spinalanestesi skulle utføres i 1898, var det kokain som ble injisert spinalt. Ankelkirurgien forløp uten at pasienten opplevde smerte, og suksessen var et faktum (11).

Kokainets sentralstimulerende og rusgivende effekter medførte imidlertid at det tidlig oppsto et behov for å utvikle stoffer som ikke hadde samme toksisitet og potensial for misbruk og avhengighet. Disse ble forløperne til dagens lokalanestetika (12). Takket være de karkontraherende egenskapene har kokain allikevel fortsatt et bruksområde som lokalanestetikum ved nese- og bihulekirurgi.

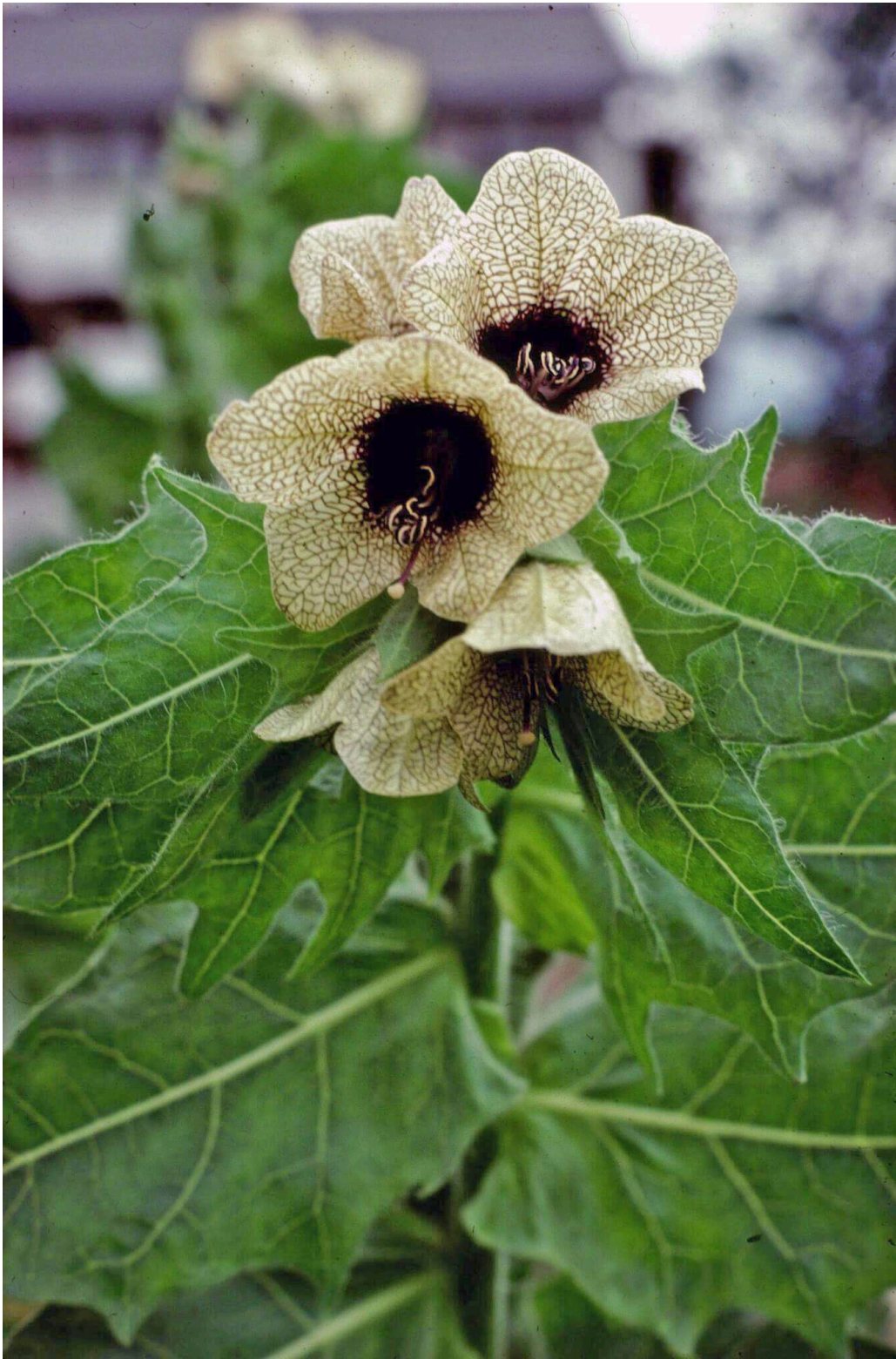
Hostesaft og forfengeligheit

Stoffer med virkning på det autonome nervesystemet er viktige under enhver anestesi. De fleste anestesimidler gir blodtrykksfall på grunn av vasodilaterende og kardiodepressive effekter. Man blir derfor ofte nødt til å gripe til legemidler som kan motvirke dette. To av de mest brukte til dette formålet stammer fra planter: efedrin og atropin.

Efedrin har adrenerge effekter og virker stimulerende på det sympatiske nervesystemet. Planter som tilhører slekten *Ephedra* inneholder større eller mindre mengder efedrin. Enkelte arter hjemmehørende i Øst-Asia går under navnet «ma huang» og har vært i bruk i tradisjonell kinesisk medisin i tusener av år, blant annet som middel mot hoste (13). På grunn av sine bronkodilaterende egenskaper var efedrin tidligere et foretrukket peroralt middel mot astma, særlig hos barn. Mangel på dokumentert effekt og risiko for alvorlige bivirkninger gjør at bruk av efedrin på denne indikasjonen nå frarådes (14). For å motvirke hypotensjon under generell anestesi eller etter sentral nerveblokkade er efedrin imidlertid stadig i bruk.

Mange av plantene i søtvierfamilien, Solanaceae, inneholder stoffer med antikolinerg virkning. Det mest velkjente eksemplet er atropin, som i likhet med andre antikolinerge stoffer er antagonist til muskarinerge acetylkolinreseptorer. I anestesilogi er atropin og beslektede legemidler nyttige først og fremst til å forebygge og behandle bradykardi under anestesi, men også til å dempe sekresjon i luftveiene.

Atropin har fått sitt navn fra planten *Atropa belladonna*, som på norsk kalles belladonnaurt. Selve plantenavnet forteller om et historisk bruksområde: Under renessansen dryppet venetianske kvinner øynene med ekstrakt fra planten for å oppnå pupilldilatasjon og slik fremstå som vakrere (15). Atropos, en av de tre skjebnegudinnene i gresk mytologi, har for øvrig gitt navn til slekten *Atropa*. I enda eldre tider og frem til vår tid har antikolinerge stoffer også vært utnyttet som bedøvelsesmidler på grunn av de sederende egenskapene. Bruken av planter som alrune (*Mandragora officinarium*), piggeple (*Datura stramonium*) og vår hjemlige bulmeurt (*Hyoscyamus niger*) er beskrevet i kilder fra helt tilbake til Romerriket (16). Ofte kombinert med alkohol og opium gjorde disse plantene det mulig å utføre kirurgiske inngrep i en primitiv form for anestesi takket være innholdet av antikolinerge stoffer som atropin, skopolamin og hyoscyamin. Inntil for noen år siden var skopolamin hyppig brukt som premedikasjon før anestesi, gjerne i kombinasjon med morfin (17).



Bulmeurt, *Hyoscyamus niger*, fotografert ved Tomb i Råde. Planten inneholder de antikolinerge stoffene hyoscyamin og skopolamin. Foto: Klaus Høiland

BOLMÖRT, *HYOSCYAMUS NIGER* L.

Gen. Stab. Lit. Anst.

Bulmeurt, *Hyoscyamus niger*. Kromolitografi fra professor Carl Lindmans «Bilder ur Nordens Flora» fra 1905, hentet fra Johan Wilhelm Palmstruchs «Svensk botanik» (1802–43). Foto: akg-images/NTB scanpix

Bønner og bark

Før pasienten vekkes fra generell anestesi etter kirurgiens slutt er det iblant nødvendig å reversere en eventuell gjenværende nevromuskulær blokkade. En kolinesterasehemmer hemmer nedbrytningen av acetylkolin, og den økende

acetylkolinkonsentrasjonen i synapsene fører til at den nevromuskulære blokaden utkonkurreres.

Fysostigmin er en kolinesterasehemmer som stammer fra kalabarbønne, *Physostigma venenosum*, en plante som har sin opprinnelse i Vest-Afrika (18). Etter at planten ble brakt til Europa og fysostigmin ble isolert i 1864, ble stoffet forsøkt brukt mot en rekke tilstander. Det viste seg blant annet å være effektivt mot glaukom.

Under et forsøk i 1900 ga den østerrikske legen Jakob Pál (1863–1936) stoffet til en curarisert hund for å studere virkningen på mage-tarm-kanalen. Han oppdaget at hunden begynte å spontanventilere etter at fysostigminet ble injisert, og dermed hadde han reversert en nevromuskulær blokada for første gang i historien (19).

I plantens hjemtrakter ved Calabar-kysten i det nåværende Nigeria ble bønnene benyttet som rettsmiddel. Den som ble funnet skyldig i en forbrytelse, måtte svelge opptil 30 bønner. Frifunnet og renvasket ble den som raskt ble kvalm og kastet opp, men som oftest fikk den tiltalte toksiske virkninger som førte til bevissthetstap, kramper og død. Dette ble tolket som et bevis for at den tiltalte virkelig var skyldig (20).

For å unngå de sentralnervøse bivirkningene av fysostigmin har man utviklet kolinesterasehemmere som ikke krysser blod-hjerne-barrieren. Et eksempel er neostigmin, som nå brukes rutinemessig ved reversering av nevromuskulær blokada.

Etter operasjonens og anestesiens slutt settes søkelyset på postoperativ overvåkning og smertelindring. Gruppen av legemidler som etter hvert kom til å kalles ikke-steroidale antiinflammatoriske midler (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) er sentrale i denne behandlingen. Virkningsmekanismen er hemming av prostaglandinsyntesen gjennom hemming av syklooksigenase (COX).

Acetylsalisylsyre er det klassiske midlet i denne gruppen. Det er avledet fra stoffet salicin, som finnes naturlig i barken til piletrær (slekten *Salix*). Pileblader er omtalt som middel mot smerte og inflammasjon i de nærmere 4 000 år gamle sumeriske kileskrifttavlene, og Hippokrates (460–377 f.Kr.) anbefalte pilebark mot fødselssmerter (21).

Salicin ble isolert fra hvitpil, *Salix alba*, i 1828, men fikk liten anvendelse som legemiddel. Salisylsyre, et derivat av salicin, ble derimot en suksess som smertestillende og febernedsettende middel, men slimhinneirriterende egenskaper førte til behov for et medikament som var mer egnet til peroralt inntak. Kjemikere ved legemiddelfirmaet Bayer tok fatt på denne oppgaven og syntetiserte acetylsalisylsyre i 1897. De ga det nye stoffet navnet aspirin – «a-» for acetyl og «-spirin» for *Spiraea ulmaria*, det tidligere latinske navnet på mjødukt (nå *Filipendula ulmaria*), som også inneholder salisylater (22).



Mjødurt, *Filipendula ulmaria*, fotografert ved Kolsås i Bærum. Det tidligere latinske navnet *Spiraea ulmaria* ga inspirasjon til navnet aspirin. Mjødurt inneholder salisylater. Foto: Klaus Høiland



Mjødurt, *Filipendula ulmaria*, fransk «engdronning». Håndkolorert gravering av Pierre Bulliard fra «Flora Parisiensis», 1776. Foto: akg-images/NTB scanpix

Acetylsalisylsyre ble et av historiens mest fremgangsrike legemidler og er fortsatt en hjørnestein i antitrombotisk behandling. Som smertestillende medikament har det imidlertid mistet sin betydning og er blitt erstattet av nyere NSAID-midler. I moderne postoperativ smertebehandling brukes gjerne COX-2-selektive hemmere, som kan betraktes som den yngste arvtageren til pilebarken (23).

Biomangfoldsperspektivet

Naturen fortsetter å forsyne oss med legemidler. En gjennomgang av alle nye legemidler godkjent av Federal Drug Administration i USA i perioden 1981–2014 viste at 26 % av dem var hentet direkte fra naturen eller var derivater av naturlige stoffer. 21 % var syntetisk fremstilte legemidler med naturlig forekommende molekyler som forbilde [\(24\)](#). Svært mange av disse stoffene stammer fra mikroorganismer som bakterier og sopp, men plantene spiller fortsatt en viktig rolle. Til tross for at plantenes biokjemiske kompleksitet byr på analytiske utfordringer, er det mye som tyder på økende vitenskapelig interesse for å finne nye legemiddelkandidater i planter [\(25\)](#).

Det er anslått at 70–80 % av verdens befolkning benytter seg av planter og plantestoffer til behandling av sykdom [\(26\)](#). I denne artikkelen er det flere eksempler på at tradisjonell medisinsk bruk av planter har satt forskere på sporet av stoffer som senere har dannet grunnlag for medisinske revolusjoner. Denne strategien benyttes også i dag.

Imidlertid utryddes arter i et akselererende tempo på grunn av klimaendringer og naturinngrep – og potensielle legemiddelkandidater går tapt. Mange ser derfor på bevaring av biologisk mangfold som en forutsetning for videreføring av lokal, tradisjonell kunnskap om legeplanter og fremgangsrik legemiddelutvikling i fremtiden [\(27\)](#).

Vi takker professor Klaus Høiland, Institutt for biovitenskap ved Universitetet i Oslo, som velvillig har stilt sine fotografier til disposisjon.

LITTERATUR

1. Nunn JF. Ancient Egyptian medicine. London: British Museum Press, 1996.
2. Sneader W. Drug discovery. A history. Chichester: Wiley, 2005.
3. Schmitz R. Friedrich Wilhelm Sertürner and the discovery of morphine. Pharm Hist 1985; 27: 61 - 74. [PubMed]
4. Blakemore PR, White JD. Morphine, the Proteus of organic molecules. Chem Commun (Camb) 2002; 11 1159 - 68. [PubMed][CrossRef]
5. Norn S, Permin H, Kruse E et al. Pionerer bag barbituraterne. I: Sonne O, Almind G, Bonderup G et al, red. Dansk Medicinhistorisk Årbog 2015. Århus: Dansk Medicin-historisk Selskab, 2015: 133-51.
6. Kauffman GB. Adolf von Baeyer and the naming of barbituric acid. J Chem Educ 1980; 57: 222 - 3. [CrossRef]
7. Griffith H, Johnson E. The use of curare in general anesthesia. Anesthesiology 1942; 3: 418 - 20. [CrossRef]

8. Brown TCK. From arrow poison to neuromuscular blockers. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 865 - 7. [PubMed][CrossRef]
9. Lee MR. Curare: the South American arrow poison. *J R Coll Physicians Edinb* 2005; 35: 83 - 92. [PubMed]
10. Calatayud J, González A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology* 2003; 98: 1503 - 8. [PubMed][CrossRef]
11. Wulf HFW. The centennial of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 500 - 6. [PubMed][CrossRef]
12. Ruetsch YA, Böni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem* 2001; 1: 175 - 82. [PubMed][CrossRef]
13. Lee MR. The history of Ephedra (ma-huang). *J R Coll Physicians Edinb* 2011; 41: 78 - 84. [PubMed][CrossRef]
14. Berg A, Furu K, Einen M et al. Bør barn behandles med efedrin mikstur? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2010; 130: 2474 - 5. [PubMed][CrossRef]
15. Lee MR. Solanaceae IV: Atropa belladonna, deadly nightshade. *J R Coll Physicians Edinb* 2007; 37: 77 - 84. [PubMed]
16. Carter AJ. Narcosis and nightshade. *BMJ* 1996; 313: 1630 - 2. [PubMed][CrossRef]
17. Raeder JC. Premedikasjon. Medikamentell forberedelse til regional eller generell anestesi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 2863 - 6. [PubMed]
18. Rygnestad T. Fysostigminets utvikling fra gift til motgift. Et av de mest betydningsfulle stoffer i utviklingen av moderne medisin? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112: 1300 - 3. [PubMed]
19. Nickalls RWD, Nickalls EA. The first reversal of curare. A translation of Pal's original paper, 'Physostigmine, an antidote to curare', 1900. *Anaesthesia* 1985; 40: 572 - 5. [PubMed][CrossRef]
20. Proudfoot A. The early toxicology of physostigmine: a tale of beans, great men and egos. *Toxicol Rev* 2006; 25: 99 - 138. [PubMed][CrossRef]
21. Norn S, Permin H, Kruse PR et al. Fra pilebark til acetylsalicylsyre. I: Rosdahl N, Bonderup G, Fenger C et al., red. *Dansk Medicinhistorisk Årbog* 2009. Lyngby: Dansk Medicin-historisk Selskab, 2009: 79-98.
22. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story - from willow to wonder drug. *Br J Haematol* 2017; 177: 674 - 83. [PubMed][CrossRef]
23. Brune K, Niederweis U. Von der Weidenrinde zu den Coxiben. Entwicklung der antiphlogistischen Analgetika. *Schmerz* 2007; 21: 318 - 30, 320 - 8, 330. [PubMed][CrossRef]

24. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod* 2016; 79: 629 - 61. [PubMed][CrossRef]
 25. Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnol Adv* 2015; 33: 1582 - 614. [PubMed][CrossRef]
 26. Hamilton AC. Medicinal plants, conservation and livelihoods. *Biodivers Conserv* 2004; 13: 1477 - 517. [CrossRef]
 27. Kingston DGI. Modern natural products drug discovery and its relevance to biodiversity conservation. *J Nat Prod* 2011; 74: 496 - 511. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 12. desember 2017. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0659

Mottatt 3.8.2017, første revisjon innsendt 3.10.2017, godkjent 10.10.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 2. juli 2026.