
Diettbehandling av epilepsi

KLINISK OVERSIKT

MAGNHILD KVERNELAND

magkve@ous-hf.no

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE)

Nevroklinikken

Oslo universitetssykehus

Magnhild Kverneland (f. 1964) er klinisk ernæringsfysiolog og stipendiat. Hun arbeider for tiden med en randomisert studie om diettbehandling av voksne pasienter med farmakoresistent fokal epilepsi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra Nutricia som produserer medisinske ernæringsprodukter for ketogen diett.

ELLEN MOLTEBERG

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE)

Nevroklinikken

Oslo universitetssykehus

Ellen Molteberg (f. 1967) er overlege og spesialist i nevrologi. Hun er leder for vokssenseksjonen.

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

KATHRINE C. HAAVARDSHOLM

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE)

Nevroklinikken

Oslo universitetssykehus

og

Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirelaterte diagnoser

Oslo universitetssykehus

Kathrine C. Haavardsholm (f. 1976) er klinisk ernæringsfysiolog.

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

SIGRID PEDERSEN

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE)

Nevroklinikken

Oslo universitetssykehus

og

Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirelaterte diagnoser

Oslo universitetssykehus

Sigrud Pedersen (f. 1986) er klinisk ernæringsfysiolog.

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

ANETTE RAMM-PETTERSEN

Barneavdeling for nevrofag

Barneklubnikken

Oslo universitetssykehus

Anette Ramm-Pettersen (f. 1967) er overlege, ph.d. og spesialist i pediatri. Hun er leder.

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

KARL O. NAKKEN

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE)

Nevroklinikken

Oslo universitetssykehus

Karl O. Nakken (f. 1945) er overlege, dr. med. og spesialist i nevrologi.

Han har spesialkompetanse på epilepsisykdommer.

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

Barn med farmakoresistent epilepsi bør få tilbud om behandling med ketogen diett. Dietten, som er fettrik og karbohydratfattig, har en god anfallsreduserende effekt i denne pasientgruppen. Den kan også ha god effekt hos voksne, men her er dokumentasjonen mer sparsom. Diettbehandling av epilepsi er en spesialisert medisinsk behandling, og for å gjennomføre dietten er det nødvendig med sterk motivasjon fra pasient og pårørende og tett oppfølging fra spesialisthelsetjenesten.

Prevalensen av aktiv epilepsi er omkring 0,7 %, noe som tilsvarer 37 000 mennesker i Norge (1). Av disse oppnår to tredeler god anfallskontroll med epilepsimedisiner (2). Av de rundt 12 000 personene med farmakoresistent

epilepsi, dvs. de som til tross for å ha forsøkt to av de mest relevante antiepileptiske legemidlene i adekvate doser over tilstrekkelig lang tid, fortsatt har tilbakevendende anfall, vil noen hjelpes med epilepsikirurgi eller vagusnervestimulator, og noen kan ha god nytte av diettbehandling.

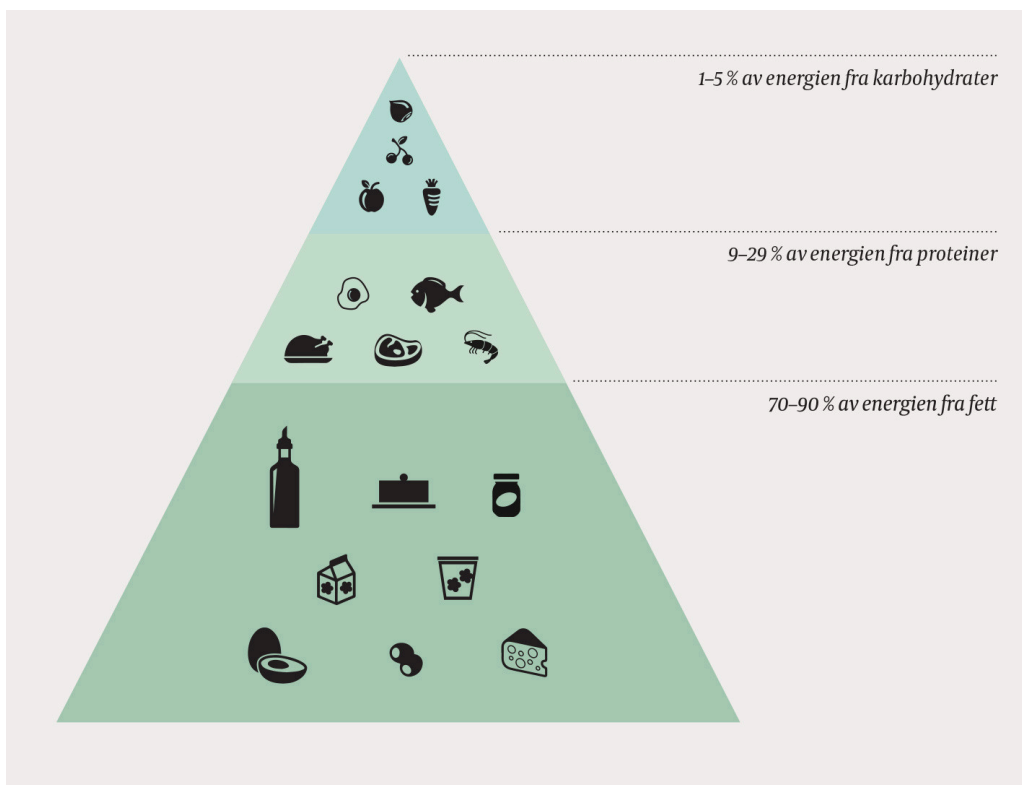
Helt fra Hippokrates' tid har det vært kjent at faste kan være gunstig ved epilepsi. Forsøk med faste tidlig på 1900-tallet bekreftet dette. I 1921 foreslo Wilder ved Mayo-klinikken i USA at den anfallsdempende effekten av faste var forårsaket av ketose. Han utarbeidet en ketogen diett som etterlignet kroppens metabolisme ved faste (3). Selv om man over de neste 20 årene fikk solid dokumentasjon på diettens anfallsreducerende effekt (4), avtok interessen for slik behandling etter at fenytoin ble lansert i 1938.

De siste 20 årene har dietten fått en renessanse og brukes nå over hele verden, hovedsakelig til barn (4). Ved Spesialsykehuset for epilepsi har ketogen diett vært et tilbud til barn fra 1990-årene. Fra 2010 er behandlingen blitt tilbudt også voksne pasienter.

I denne artikkelen gir vi en kort oversikt over hva vi i dag vet om diettbehandling ved epilepsi ut fra søk i PubMed og egne kliniske erfaringer. Vi gir også råd om hvilke pasienter som egner seg best for denne behandlingen.

Hva er ketogen diett?

Ketogen diett er en samlebetegnelse på flere dietter som inneholder mye fett, adekvate mengder proteiner og svært lite karbohydrater (4) (fig 1). Kroppens metabolisme endres fra glykolyse til betaoksidasjon. Man benytter begrepet ketogen ratio, dvs. forholdet mellom gram fett og gram protein pluss gram karbohydrat.



Figur 1 Den ketogene kostpyramiden viser hovedgruppene av matvarer som brukes ved ketogen diett slik dietten praktiseres ved Spesialsykehuset for epilepsi. Fettrike matvarer utgjør hoveddelen av energien. Det er moderat med proteinholdige matvarer, og karbohydrater utgjør en svært beskjeden andel av energiinntaket. Det finnes ulike typer ketogene dietter, og mengden av de ulike matvaregruppene varierer mellom diettene

Den klassiske ketogene dietten er streng og kan være vanskelig å følge. I 1971 kom MCT (medium chain triglycerides)-dietten, en modifikasjon av ketogen diett med fettsyrer med mellomlang kjedelengde. MCT-fett gir høyere ketose enn langkjededede fettsyrer, men kan medføre gastrointestinale plager. MCT-fett kan også benyttes som et tilskudd til andre diettvarianter (4).

De senere årene er det introdusert mindre rigide diettvarianter som modifisert ketogen diett (modifisert Atkins' diett) og lavglykemisk indeks diett (4, 5) (ramme 1).

Ramme 1 Kort oversikt over varianter av ketogen diett og bruken av disse ved farmakoresistent epilepsi (4)

Klassisk ketogen diett

Ketogen ratio 2:1 – 4:1, adekvat mengde proteiner. Opptil 90 % av energien er fra fett. Måltidene er nøye beregnet og sammensatt for å gi den samme mengden energi, fett, proteiner og karbohydrater i hvert måltid. Ingrediensene veies til 0,1 grams nøyaktighet. Det inntas like mange måltider hver dag, til samme tid. Brukes ved farmakoresistent epilepsi hos barn og pasienter med gastrostomi.

MCT-diett

Som klassisk ketogen diett, men 30 – 60 % av fettet byttes ut med MCT-fett. Det inkluderes mer karbohydrater enn ved klassisk ketogen diett, og kosten kan være mer variert. MCT-fettet kan gi gastrointestinale plager.

Modifisert ketogen (Atkins') diett

Mengden karbohydrater begrenses til 10 – 30 gram per dag. Ut over dette kan pasienten selv bestemme måltidsfrekvens og mengde, og dette kan variere fra dag til dag. Det oppmuntres til høyt fettinntak. Brukes til større barn, ungdommer og voksne.

Lavglykemisk indeksdiett

Karbohydratinntaket begrenses til 40 – 60 gram per dag, inkludert fiber, og karbohydratene skal ha glykemisk indeks < 50 (5). Det er lite dokumentasjon om effekten av denne dietten ved farmakoresistent epilepsi, og den er lite brukt i Norge.

Hva spiser man?

Fettrike matvarer som planteoljer, margarin, majones, avokado, nøtter, frø, oliven og helfete meieriprodukter utgjør en betydelig andel av kosten (4).

Diettene inneholder moderate mengder proteinrike matvarer, som rent kjøtt og

fisk, egg og ost, jf. figur 1. Karbohydratkilder er grønnsaker, frukt, bær, meieriprodukter og nøtter. Karbohydratrike basismatvarer som brød, potet, ris og pasta passer ikke i en ketogen diett, men det finnes gode oppskrifter på ketogene varianter av knekkebrød, pasta, vafler, kaker og desserter.

Virkningsmekanismer

Under behandlingen endres kroppens energiomsetning. Blodsukkeret synker, og kroppen går over til å forbrenne fett som hovedenergikilde. Ved nedbrytning av fett dannes ketoner (acetat, acetoacetat og betahydroksybutyrat) som hjernen benytter som energikilde i stedet for glukose.

Årsaken til diettens anfallsdempende effekt er ikke forstått, men det er fremsatt mange hypoteser, blant annet økt mitokondriell biosyntese, redusert glykolyse, økt GABAerg inhibisjon, reduksjon av oksidativt stress, anfallshemmende effekt av ketonlegemer, økte leptinkonsentrasjoner og påvirkning av natrium-, kalium- og kalsiumkanaler av flerumettede fettsyrer (6). Sannsynligvis er det multiple og synergistiske mekanismer som gir effekt.

Praktisk gjennomføring

Ved Spesialsykehuset for epilepsi begynner vi med klassisk ketogen diett hos barn under innleggelse, mens modifisert ketogen diett vanligvis startes hjemme. Opplæring i måltidsoppskrifter og beregning av matens sammensetning gis av klinisk ernæringsfysiolog. Ved sondeernæring benyttes medisinske ernæringsprodukter eller moset mat (4).

Vi har erfart at enkelte opplever ubehag på grunn av hypoglykemi og forbigående høy ketose de første par ukene på diett. Man kan risikere metabolsk acidose. Vi ser vanligvis at blodsukkeret og HbA1c-verdien stabiliserer seg i nedre del av normalområdet. Ketoner kan måles etter få dager i blod og urin – «pasienten er i ketose». De første ukene justeres kalorier eller fett- og karbohydratinntak for optimal effekt. Dette er alltid et tema ved senere oppfølging, poliklinisk eller ved innleggelse.

Det er internasjonal konsensus om at behandlingen hos barn bør forsøkes i tre måneder før effekten evalueres (7). Ved god effekt kan man fortsette i flere år. Ved Spesialsykehuset for epilepsi kontrollerer vi barn hver 3.–6. måned. Voksne kontrolleres årlig.

De aller fleste pasientene fortsetter med epilepsimedisiner etter diettstart, men vi erfarer at noen kan redusere antall medisiner eller dose. Vi har observert klinisk relevante fall i serumkonsentrasjonen av antiepileptika etter oppstart av dietten (8). Årsaken til dette er ukjent.

Hvilke pasienter bør få tilbudet?

Ketogen diett er en behandlingsmulighet for pasienter i alle aldre med farmakoresistent epilepsi [\(7, 9, 10\)](#). Selv om dokumentasjonen av effekten foreløpig er langt sterkere for barn enn for voksne, taler vår og andres erfaring for at diettbehandling bør overveies også hos terapiresistente voksne pasienter.

Mange anså lenge dietten som "en siste utvei", men i en internasjonal konsensusgruppe mente 81 % at dietten burde forsøkes hos barn der to medikamenter var blitt forsøkt uten tilfredsstillende effekt, og der epilepsikirurgi ikke var aktuelt [\(7\)](#). Etter vårt skjønn bør diettbehandling vurderes hos både barn og voksne som ikke har oppnådd anfallskontroll etter forsøk med to relevante antiepileptika og som ikke ønsker eller er kandidat for epilepsikirurgi.

Dietten kan ha effekt både ved fokale og generaliserte epilepsiformer [\(7, 9, 11\)](#). Den kan ha anfallsreducerende effekt ved en del epilepsisyndromer i barneårene, slike som West syndrom, Dravets syndrom, Rett syndrom, Lennox-Gastaut syndrom, tuberøs sklerose og syndromer knyttet til defekter i respirasjonsskjeden [\(7\)](#).

Ketogen diett er førstevalget ved enkelte sjeldne metabolske encefalopatier som glukosetransportprotein type 1-mangel og pyruvat dehydrogenasemangel, hovedsakelig som metabolsk behandling av grunnlidelsen [\(7\)](#). Dietten har vært forsøkt hos voksne og barn ved superrefraktær status epilepticus, men resultatene er usikre [\(9, 12\)](#).

Hos barn under to år var man lenge forsiktig med å benytte slik diett på grunn av risikoen for feilernæring. Forutsatt tett oppfølging av et tverrfaglig team mener vi at det er forsvarlig å forsøke diettbehandling også hos denne gruppen – fordi barna ofte har god effekt [\(13\)](#).

Enkelte sjeldne tilstander er *ikke* forenlig med diettbehandling. Eksempler er defekter i fettsyreoksidasjonen, primær karnitinmangel, organisk acidemi og pyruvat karboksylasemangel. Ketogen diett frarådes også ved familiære hyperlipidemier, uavklart hypoglykemi, alvorlig gastroøsofagal refluks, alvorlig leversykdom og sykdommer som krever høyt inntak av karbohydrater, som porfyri [\(7\)](#). Hos pasienter med insulinkrevende diabetes, visse mitokondrielle sykdommer og ved bruk av steroider er også dietten mindre egnet.

Anfallsreducerende effekt

De fleste kliniske studier av ketogen diett er utført på barn med farmakoresistent epilepsi. Oppsummerte data fra ikke-kontrollerte studier viser at 33 – 56 % av barna oppnår > 50 % anfallsreduksjon og at 16 % blir anfallsfrie [\(4\)](#).

I en nylig publisert Cochrane-oversikt konkluderte man med at minst 38 % av barna oppnådde > 50 % anfallsreduksjon (14). Det er gjennomført tre randomiserte kontrollerte studier hos barn med farmakoresistent epilepsi, der man har sammenlignet diettbehandling med legemidler. Effekten ble evaluert etter tre eller fire måneder. Neal og medarbeidere randomiserte 73 barn til ketogen diett og 72 barn til fortsatt legemiddelbehandling, og de fant at 38 % av barna på diett hadde > 50 % anfallsreduksjon, mot 6 % i kontrollgruppen ($p < 0,0001$). I alt 7 % av diettbarna oppnådde > 90 % anfallsreduksjon mot ingen i kontrollgruppen (15). Den engelske gruppen sammenlignet også klassisk ketogen diett med MCT-diett og fant samme effekt av de to diettvariantene (16).

En indisk forskningsgruppe randomiserte 50 barn til modifisert Atkins' diett og 52 barn til fortsatt legemiddelbehandling. Hele 30 % på diett oppnådde > 90 % anfallsreduksjon, mot 7,7 % i kontrollgruppen ($p = 0,005$). 52 % av barna i diettgruppen fikk > 50 % anfallsreduksjon, mot 11,5 % i kontrollgruppen ($p < 0,001$) (17).

I en nederlandsk studie oppnådde 50 % (13 av 26) av deltagerne i diettgruppen mer enn 50 % anfallsreduksjon, mot 18,2 % i kontrollgruppen (18).

En skandinavisk oppsummering av 290 barn som startet med ketogen diett i 1999 – 2009, viste at 50 % av barna oppnådde minst 50 % anfallsreduksjon etter seks måneder, og 16 % var blitt anfallsfrie (19).

Prospektive, små studier av diettbehandling hos voksne med farmakoresistent epilepsi har vist svakere effekt enn hos barn. I en oversiktsartikkel fra 2014 angir man at ca. 30 % fikk > 50 % anfallsreduksjon, og at 9 % av disse oppnådde > 90 % reduksjon (9).

Hos barn som fortsetter diettbehandlingen over flere år, ser det ut til at den anfallsreducerende effekten opprettholdes så lenge behandlingen pågår (20), og for dem som har oppnådd anfallsfrihet på dietten i to år, kan mange gradvis gå over til normal kost uten tilbakefall av anfall (21). Vi kjenner ikke til at det er publisert langtidsresultater for voksne.

Andre gunstige effekter

I tillegg til færre anfall har Hallböök og medarbeidere rapportert om kortere og svakere anfall, bedret søvnkvalitet, oppmerksomhet og livskvalitet blant barn på ketogen diett (22). Ijff og medarbeidere fant at dietten har positive effekter på kognitive funksjoner hos barn og unge (23). Dette samsvarer med våre egne erfaringer både hos barn og voksne.

Uønskede effekter

Obstipasjon, oppkast, diaré, vektreduksjon, redusert energi og sult er de vanligste bivirkningene rapportert hos barn i løpet av de første tre månedene på klassisk og modifisert ketogen diett (14, 15). Med tett oppfølging og

diettjustering fjernes eller reduseres disse bivirkningene i løpet av kort tid.

Vår erfaring er at de fleste voksne tåler modifisert ketogen (Atkins') diett godt, men at vekttap, obstipasjon og lett kolesteroløkning er nokså vanlig. Dette støttes i litteraturen [\(9\)](#).

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av pneumoni, sepsis, akutt pankreatitt, gallestein, nyrestein, status epilepticus, acidose, fettlever, dehydrering, magesmerter, takykardi og hyperammonemisk encefalopati [\(14\)](#).

Det er lite kunnskap om uønskede langtids effekter både hos barn og voksne. Økt forekomst av nyrestein kan delvis forklares ved at man tidligere praktiserte væskerestriksjon som en del av behandlingen [\(7\)](#). Forebyggende behandling med kaliumsitrat gis ved behov [\(7, 15, 19\)](#). Hos barn kan ketogen diett hemme veksten [\(20\)](#), og redusert benmineralisering er rapportert [\(4\)](#). Noen av våre pasienter rapporterer om flere blåmerker. Menstruasjonsforstyrrelser forekommer også [\(24\)](#).

En studie av pseudomarkører for vaskulær sykdom hos barn (kolesterolnivå, carotis intima-media-tykkelse og -elastisitet) viste en forverring av slike markører, men funnene er motstridende [\(25, 26\)](#). Fordi noen får økning i kolesterolnivået, anbefaler vi å redusere mettet fett til fordel for en- og flerumettet fett. Vi kjenner ikke til at det er rapportert om kardio- eller cerebrovaskulære hendelser knyttet til aterosklerose som følge av langtidsbehandling med ketogen diett.

Stor frafallsprosent

Dietten kan være krevende. Blant barn på klassisk ketogen diett erfarer vi svært lav frafallsprosent, men i litteraturen er det rapportert om frafall på 4,2 – 20,8 %, og på modifisert ketogen (Atkins') diett er frafallet 8 – 50 % [\(14\)](#). Mange voksne pasienter avstår fra å forsøke eller avslutter tidlig [\(9\)](#). Vi erfarer at suksess- og retensjonsraten avhenger av at pasient og pårørende er godt informert og motivert – og at de får tett oppfølging av et høykompetent team i spesialisthelsetjenesten.

Henvisningsrutiner

I Norge har Spesialsykehuset for epilepsi landsfunksjon for behandling med ketogen diett hos pasienter med farmakoresistent epilepsi. Her finnes det et dietteam bestående av barnenevrolog/nevrolog, klinisk ernæringsfysiolog og sykepleiere. Pasienter med farmakoresistent epilepsi som har vært utredet i spesialisthelsetjenesten, kan henvises til Spesialsykehuset for epilepsi for vurdering av diettbehandling.

LITTERATUR

1. Svendsen T, Lossius M, Nakken KO. Age-specific prevalence of epilepsy in Oppland County, Norway. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 307 - 11. [PubMed][CrossRef]
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314 - 9. [PubMed][CrossRef]
3. Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1921; 2: 307 - 8.
4. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol* 2009; 24: 979 - 88. [PubMed][CrossRef]
5. Kolset SO. Glykemisk indeks. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 3218 - 21. [PubMed]
6. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett* 2017; 637: 4 - 10. [PubMed][CrossRef]
7. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009; 50: 304 - 17. [PubMed][CrossRef]
8. Kverneland M, Taubøll E, Selmer KK et al. Modified Atkins diet may reduce serum concentrations of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2015; 131: 187 - 90. [PubMed][CrossRef]
9. Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: a review. *Neurology* 2014; 83: 1978 - 85. [PubMed][CrossRef]
10. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR et al. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 2008; 49: 316 - 9. [PubMed][CrossRef]
11. Kverneland M, Selmer KK, Nakken KO et al. A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 53: 197 - 201. [PubMed][CrossRef]
12. Kossoff EH, Nabbout R. Use of dietary therapy for status epilepticus. *J Child Neurol* 2013; 28: 1049 - 51. [PubMed][CrossRef]
13. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20: 798 - 809. [PubMed][CrossRef]
14. Martin K, Jackson CF, Levy RG et al. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD001903. [PubMed]

15. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 500 - 6. [PubMed][CrossRef]
16. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1109 - 17. [PubMed][CrossRef]
17. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S et al. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2013; 54: 481 - 6. [PubMed][CrossRef]
18. Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS et al. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 231 - 9. [PubMed][CrossRef]
19. Hallböök T, Sjölander A, Åmark P et al. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19: 29 - 36. [PubMed][CrossRef]
20. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 978 - 81. [PubMed][CrossRef]
21. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 2007; 48: 187 - 90. [PubMed][CrossRef]
22. Hallböök T, Lundgren J, Rosén I. Ketogenic diet improves sleep quality in children with therapy-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 59 - 65. [PubMed][CrossRef]
23. IJff DM, Postulart D, Lambrechts DA et al. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Behav* 2016; 60: 153 - 7. [PubMed][CrossRef]
24. Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL et al. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia* 2003; 44: 847 - 51. [PubMed][CrossRef]
25. Özdemir R, Güzel O, Küçük M et al. The effect of the ketogenic diet on the vascular structure and functions in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 2016; 56: 30 - 4. [PubMed][CrossRef]
26. Kapetanakis M, Liuba P, Odermarsky M et al. Effects of ketogenic diet on vascular function. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18: 489 - 94. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 4. september 2017. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.16.0486

Mottatt 26.5.2016, første revisjon innsendt 6.2.2017, godkjent 12.6.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 3. juli 2026.