

Originalartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V80103

Kan urtegin fremkalde alfer?

Kristian Dahl Friesgaard¹, Milos Fuglsang², Morten Lanng Aaboe³ & Martin Bøhme Rasmussen⁴

1) Bedøvelse, Operation og Intensiv, Regionshospitalet Horsens, 2) Øre-, Næse- og Halskirurgi, Aarhus Universitetshospital, 3) Operation og Intensiv, Regionshospitalet Randers, 4) Operation og Intensiv, Regionshospitalet Viborg

Ugeskr Læger 2022;184:V80103

Julen er over dig. Årets afslutning skubber til troen på, at noget bedre er på vej. Du står i Magasin du Nord og søger febrilsk efter den lille seddel med familiens gaveønsker. Desværre har vanddampe fra det glohede, infernalske rum bevæget sig ned i din lomme og opløst dosmeren i lommeuld og et smeltet marcipanbrød. En horde af jamrende pensionister skriger forståeligt efter fremdrift i køen, mens en rødklædt mand med gråt fuldskæg kæmper for at huske koden til sit dankort. Som palmin på en stegepande løber sveden glinsende af dit ansigt, så da barnet foran dig i køen spørger, om du græder, er du faktisk oprigtigt i tvivl. Monstrøse nisser har indtaget fire gyngeheste over disken i parfumeafdelingen, og som apokalyptiske ryttere sender de bebrejdende blikke mod dit manglende overblik i livet. Et defekt lysstofrør blinker epileptiformt i loftet, og du fantaserer om at lade det være påskuddet til et funktionelt krampeanfald, der effektivt men kortvarigt vil bringe dig ud af den håbløse situation. Du besinder dig og søger efter mere langsigtede løsninger på din evangeliske melankoli. Ledestjernen bliver et tilbud kaldt over højtalerne, og kort efter står du i vinhandlen og søger efter en julegin med helende urter. Først slår du påstanden hen som harmløst plattenslageri, men da du læser etikken, bliver du overvældet af en stærk tro på sammenhængen mellem alkoholisk indtag og regelret frelse:

»Thaddeus Florentinus (AD 1210-1295) var en italiensk læge og professor ved universitet i Bologna, som ud over at nære sig som underviser i medicin gav sine patienter håb og tro på, at helbredelse kunne opnås gennem indtagelse af eliksirer. Han var en af de første europæere til at beskrive de vandkølingsprocessorer, som er essentielle i destillationen af alkohol, og at hans kærlighed til alkohol har sat sine aftryk i lægegeringen, indrammes smukt i hans berømte citat: 'Brændevin er alle lægemidlers moder og dronning'. I tillæg beskrev han diverse urters gavnlige effekt på alskens symptomer, men hvorvidt hans kryddersnapses medicinske virkninger er efterprøvet i kontrollerede undersøgelser, vides ikke. Sikker er det, at indtag af denne eliksir vil bringe dig kortvarig velvære. Indtag indholdet med måde – ligesom alt andet her i livet – de gavnlige langsigtede effekter på krop og sjæl er ikke til at få øje på«.

Formålet med denne artikel var at efterprøve nogle af middelalderlægens påstande. Det ultimative håb var at kvantificere troen på nogle af julens mirakler samt give læseren midler til at dulme hyppige julesymptomer. Studiets primære tre hypoteser var, 1) at gin med skovmærke kan tiltrække alfer og gøre eksponerede personer i stand til at forudsige vejret, 2) at gin med perikon kan mildne melankoli og nervøsitet, samt 3) at gin med kvan kan mindske fordøjelsesvanskeligheder og størrelsen af hæmorider.

METODE

Et investigator-initieret randomiseret dobbeltblindet design blev anvendt.

Studiet blev overvåget af GDP (Good Drinking Practice)-enheden ved Aarhus Universitet, udført samt rapporteret

i overensstemmelse med alle gældende nationale og internationale regler. Det første protokoludkast blev afvist af den regionale Videnskabsetisk Komité som værende uansvarligt, idet et forsøg uden alkohol samt urter (placebo) var beskrevet. Ved ændring af dette ene forhold blev forsøgsprotokollen godkendt og studiet initieret (studie ID: 2020-000666-3010:GINr=kvaksalveri).

Studiedeltagerne var alle hoveduddannelseslæger i anæstesiologi på Aarhus Universitetshospital og deltog så vidt vides på frivillig basis. Ved tilmelding mistede den deltagende retten til betænkningstid, juridisk bisidder samt enhver form for diskretion. Forsøget blev udført den 17. januar 2020 på et lokalt gindestilleri i Aarhus. Foruden primær investigator (PI) bidrog destilleriets to stiftere, to kokke, en bartender og en tjener til en nær stringent overholdelse af protokollen hele aftenen igennem.

Studiedeltagerne blev tilfældigt allokert (ratio 1:1:1) til en af tre mulige grupper: 1) gin indeholdende perikon, 2) gin indeholdende kvan og 3) gin indeholdende skovmærke. Allokering foregik ved udtrækning af forseglede konvolutter indeholdende et unikt studie-id samt bordnummer. Randomiseringslisten blev hemmeligholdt af destilleriets ejere indtil færdiggørelse af alle statistiske analyser. De enkelte ekstrakter blev destilleret specifikt til forsøget og mærket med identiske, anonyme og blindede labels. Som aftenen skred frem, måtte PI sande, at det nærmest var umuligt at kontrollere graden af eksponering, ligesom det må stå hen i det uvisse, om krydseksponering/kontaminering fandt sted. Sikkert var det dog, at alle forsøgspersoner blev eksponeret for gin samt en udsøgt treretters menu udvalgt nøje til at akkompagnere drikkens særegne aromaer. Det er tænkeligt, at alle ovenstående forhold helt eller delvist har påvirket udfaldet af studiets resultater.

Det primære outcome var tiltrækning af alfer (ja/nej), mens sekundære outcomes inkluderede graden af melankoli og nervøsitet (visuel analog skala (VAS 0-100)), evnen til at forudsige vejret på en given fremtidig dag (ja/nej) samt graden af selverkendelse (VAS 0-100), potens (VAS 0-100) og fordøjelsesvanskeligheder udtrykt på en Bristol-skala [1]. Baseline data blev indhentet ved ankomst til destilleriet samt yderligere fire gange med en times interval. Målingerne blev foretaget som spørgeskemaer indsamlet via en netportal designet til formålet og direkte på den deltagende forsøgspersons mobiltelefon. Detaljer om spørgeskemaerne kan findes på <https://redcap.au.dk/surveys/> (kode: 38MEYMJFH).

Den initiale protokol foreskrev supplerende objektive undersøgelser, men idet beruselse er ligefrem proportional med missing data, blev de fleste forsøg på kvantificering ikke forsvarligt og omhyggeligt dokumenteret. For at korrigere for eventuel bias blev hver deltager forsynet med og instrueret i brugen af alkometer, og promille blev løbende registreret i de ovenfor anførte tidsintervaller. Det er tænkeligt, at fantasien kunne løbe af med én, hvis den enkelte deltager var tilpas stimuleret og i godt selskab, og at alfer upåagtet af urteeksponeringen kunne blive tiltrukket. For at tage højde for evt. vildfaren kreativ virksomhed fik alle deltagere derfor løbende målt cerebral vævsoxygenation med nær infrarød spektroskopi (NIRS) [2].

Deskriptiv statistik er primært blevet anvendt. Kontinuerte, normalfordelte data er beskrevet med 95% konfidens-intervaller (95% KI) og sammenlignet med variansanalyse (ANOVA), ikke-normalfordelte data er beskrevet med interkvartiler (IQR) og sammenlignet med Kruskal-Wallis-test, mens proportioner er sammenlignet med χ^2 test. Ved parvise sammenligninger er den specifikke statistik udspecificeret i teksten eller tabeller. For gentagne, kontinuerte målinger er en speciel variansanalyse (mixed model) anvendt. P-værdier $< 0,05$ blev betragtet som signifikante. Al statistik er udført i STATA, version 13.1 (StataCorp, TX, USA).

I mangel på eksisterende relevant faglitteratur blev udregning af sample size vanskeliggjort. I stedet blev erfaringer om alfetiltrækning høstet i en tidligere udgave af Danmarks Jurist- og Økonomforbunds ugemagasin Djøfbladet med undertitlen »Mere proces, mindre sundhed« [3]. Her kunne en unavngiven hospitalsleder på et dansk hospital berette om et uheld ved et kreativt udviklingsseminar: I forbindelse med formgivningen af effektivisering, her udtrykt som en to meter høj fritte i papmaché, var alfer set danse rundt om halvdelen af de

deltagende medarbejdere under samtidig inhalation af røgen fra en vildfaren limpistol (Figur 1). Af politisk korrekte årsager var alle indkøbte kreative materialer (lim inklusive) lavet på økologisk skovmærke. Heraf kan vi udlede, at mindst syv personer i hver gruppe skulle bruges for, at halvdelen af forsøgspersonerne eksponeret for skovmærkegin ville tiltrække alfer sammenlignet med ingen i de to andre grupper (power 80%, alpha 5%).

FIGUR 1 Accidentiel fremkaldelse af alfer og inhalation af lim.

Tegningen er lavet af en af medforfatterne.



RESULTATER

Basisinformation er angivet i Tabel 1 uden fund af større skævvridninger mellem de eksponerede grupper. Én fra hver gruppe droppede ud før tid uden angivelse af årsag, hvilket gav os (nær)komplette data på i alt 18 forsøgspersoner. 10 (48,6%) ud af 21 personer tiltrak på mindst et tidspunkt i løbet af aftenen alfer uden nogen signifikant forskel mellem de tre grupper (Tabel 2). Tiltrækning af alfer var associeret med mandligt køn ($p = 0,01$), lavere alder ($p = 0,03$) og stigning i cerebral vævsoxygenation ($p = 0,04$) men ikke promille ($p = 0,26$), tidligere alfetiltrækning ($p = 0,92$) eller erfaring med psykoaktive stoffer ($p = 0,36$), civilstatus ($p = 0,60$), børnestatus ($p = 0,23$) eller selvrapporteret IQ ($p = 0,12$). Tiltrækning af alfer var heller ikke associeret med selvrapporteret udvikling af melankoli ($p = 0,52$), nervøsitet ($p = 0,92$), selvtillid ($p = 0,26$), selverkendelse ($p = 0,74$), fordøjelsesvanskeligheder ($p = 0,76$) eller potens ($p = 0,91$). Gin med skovmærke gjorde heller ikke den eksponerede gruppe i stand til at forudsige vejret 1. maj 2020 ($p = 0,55$).

TABEL 1 Baseline data for studiedeltagere.

	Total (N = 21)	Gruppe 1: perikon	Gruppe 2: kvan	Gruppe 3: skovmærke	p-værdi
Alder (95% KI), år	36,5 (35,2-37,8)	37,0 (34,3-39,7)	36,9 (33,9-39,9)	35,6 (33,3-37,9)	0,61
Køn: M/K, n	7/14	1/6	2/5	4/3	0,22
BMI (95% KI), kg/m ²	23,5 (21,8-25,1)	20,6 (18,5-22,8)	26,1 (23,1-29,0)	24,1 (21,1-27,2)	0,01
<i>Alkoholforbrug (n)</i>					0,25
0-6 genstande/uge	13	3	5	5	
7-14	4	1	1	2	
15-21	3	2	0	0	
> 21	0	0	1	0	
Pakkeår (IQR)	14 (0-96)	83 (0-97)	3 (0-53)	24 (2-96)	
IQ anslået (IQR)	110 (100-135)	140 (100-180)	111 (100-115)	110 (101-130)	
<i>Tidligere erfaring med psykoaktive stoffer (fraset på jobbet)</i>					0,33
Ja	12	4	5	3	
Nej	8	3	1	4	
<i>Tidligere set alfer, n</i>					0,29
Ja	4	2	0		
Nej	17	5	7		
<i>Afføringskonsistens - Bristol-skala, n</i>					0,52
0 (hårde knolde)	0	0	0	0	
1	0	0	0	0	
2	2	1	0	1	
3	3	1	2	0	
4 (smidig og blød)	14	4	5	5	
5	1	0	0	1	
6	1	1	0	0	
7 (ræserrøv)	0	0	0	0	
<i>Hæmorider, n</i>					0,01
Ja	7	0	2	5	
Nej	14	7	5	2	
Diameter på største hæmoride (95% KI), cm	0,78 (0-0,71)	-	0,25 (0-0,69)	2,2 (0-5,65)	0,90
<i>Civilstand, n</i>					0,62
Gift	13	3	4	6	
Samlevende	5	2	2	1	
Single	2	1	1	0	
Fraskilt	1	1	0	0	
<i>Børn, n</i>					0,96
Ja	18	6	6	6	
Nej	3	1	1	1	

IQR = interquartile range; KI = konfidensinterval; M/K = mand/kvinde.

TABEL 2 Associationer mellem alferemkaldelse og studiedeltageres karakteristika.

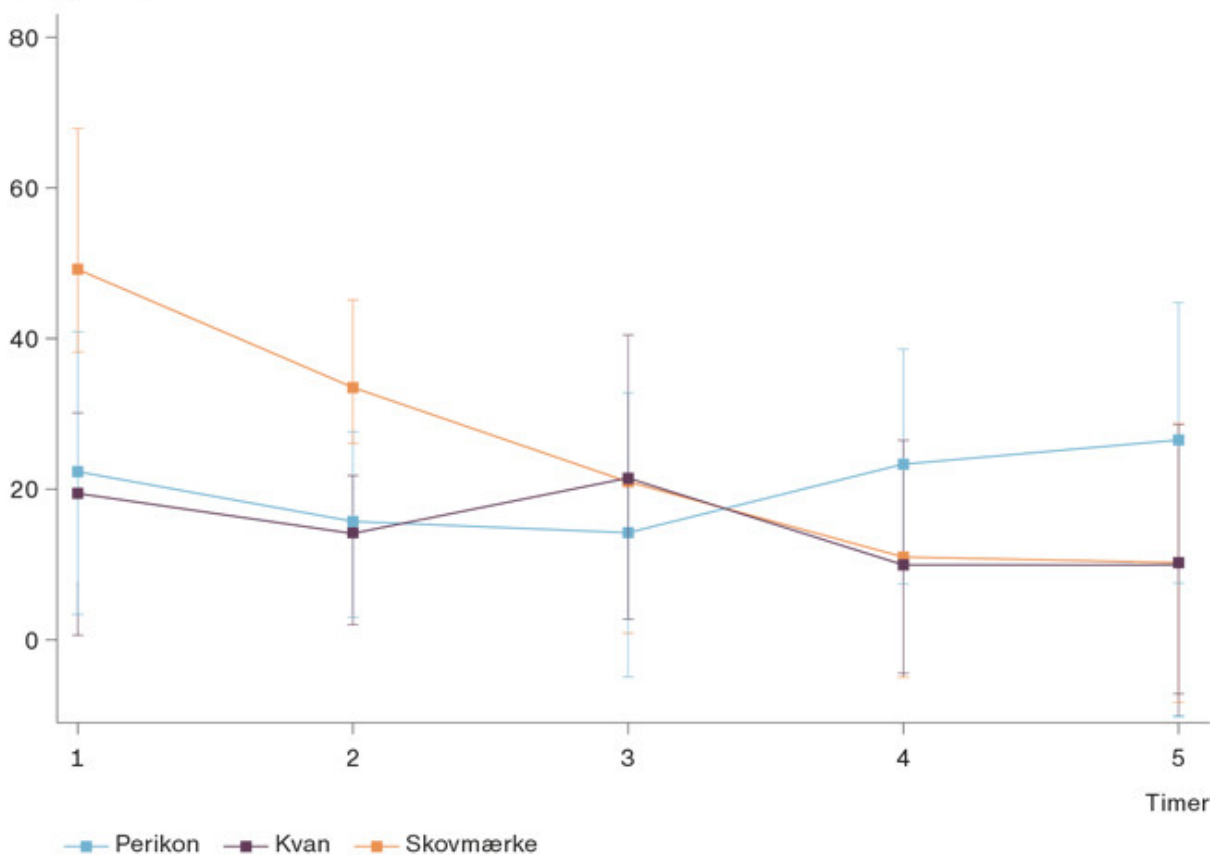
	Alfer tiltrukket?		p-værdi
	ja	nej	
<i>Gruppe, n (%)</i>			0,83
Perikon	3 (42,9)	4 (57,1)	
Kvan	3 (42,9)	4 (57,1)	
Skovmærke	4 (57,1)	3 (42,9)	
Alder, år (IQR)	35 (34-36)	37 (36-40)	0,03
<i>Køn, n (%)</i>			0,01
Kvinde	4 (28,6)	10 (71,4)	
Mand	6 (85,7)	1 (14,3)	
Promille (IQR)	1,7 (1,4-1,9)	1,5 (0,9-1,8)	0,26
NIRS-måling:			0,04
Lav	64 (60-74)	60 (56-69)	
Høj	88 (77-95)	73 (66-79)	
Δ (IQR), %	15 (12-29)	11 (7-13)	
IQ anslået (IQR)	118 (100-140)	108 (100-110)	0,12
<i>Tidligere erfaring med psykoaktive stoffer fraset på jobbet, n (%)</i>			0,36
Ja	7 (70,0)	5 (50,0)	
Nej	3 (30,0)	5 (50,0)	
<i>Tidligere set alfer, n (%)</i>			0,92
Ja		2 (18,2)	
Nej		9 (81,8)	

IQR = interquartile range; NIRS = nær infrarød spektroskopi, Δ = forskel mellem lav og høj værdi.

Faldet i nervøsitet (**Figur 2**) var signifikant for gruppen eksponeret for skovmærke ($p = 0,001$), og denne udvikling var signifikant forskellig fra de to andre grupper ($p = 0,02$). Desværre bekræfter dette ikke hypotesen om, at perikon reducerer nervøsitet, hvor en nonsignifikant udvikling fandt sted ($p = 0,62$). Der var ikke signifikant forskellig udvikling af deltagerens melankoli ($p = 0,66$) eller afføringskonsistens ($p = 0,24$) over tid.

FIGUR 2 Udvikling af nervøsitet målt på en visuel analog skala (VAS 0-100).

VAS (0-100)



DISKUSSION

I dette investigator-initierede randomiserede dobbeltblindede forsøg blev hyppige symptomer i julen forsøgt behandlet med en relevant eksponering. Alfe fremkaldelse var under eksponering for gin et hyppigt event, som var associeret med mandligt køn, lav alder og livlig fantasi, men dog ikke med indtag af skovmærke. Skovmærke gjorde ikke de eksponerede individer i stand til at forudsige vejret. Lidt uventet var reduktion i nervøsitet associeret med indtag af gin med skovmærke, hvilket hypotetisk skulle have forekommet i gruppen eksponeret for perikon. Perikon var heller ikke i stand til at mildne melankoli, mens kvan var ude af stand til at influere på deltagernes fordøjelse eller størrelsen af selvmålte hæmorider. Alle Thaddeus Florentinus' påstande kunne dermed effektivt afvises.

Efter søgning i relevante databaser kunne lignende studier om alfe fremkaldelse ikke genfindes. Defineres alfe fremkaldelse som et paranormalt fænomen i bredere forstand, er det tidligere bevist, at troen på det overnaturlige er stærkere blandt unge mænd [4]. I andre studier er der blandt begge køn fundet en association mellem paranormal tro og livlig seksuel fantasi og aktivitet [5], men da indeværende studie blot var designet til at måle cerebral oxygenisering som proxymarkør for livlig hjerneaktivitet i generel forstand, er det fortsat uvist, hvilke specifikke tanker som genereres under synet af alfer.

I en nylig metaanalyse af 27 studier på 3.808 patienter med mild til moderat depression fandt *Qin Xiang et al* en sammenlignelig korterevarende effekt (4-12 uger) af *Hypericum perforatum* (prikbladet perikon) og

konventionelle serotoningenoptagshæmmere [6]. Det er dog usikkert, om disse fund kan ekstrapoleres til vores setting, hvor indtaget af perikon var intenst, men kortvarigt og ukontrolleret. Samtidig er det uklart, om andre studier har brugt alkohol som dissolvent, hvorfor disse forhold må tages i betragtning, når studiets negative fund skal tolkes.

Kvan har i århundreder været brugt som helende medicin med påstået antiinflammatorisk og antioxidant virkning og heraf følgelig kardio- og neuroprotektiv effekt [7, 8]. Der er forfatterne bekendt ikke lavet studier, der undersøger effekt af kvan på fordøjelsesvanskeligheder, hvorfor spørgsmålet må besvares i fremtidige studier. Et godt udgangspunkt for en stærk undersøgelse er at finde en population af ædru patienter med obstipation og ikke, i som i vores tilfælde, en population af berusede anæstesiologer med lind afføring. Det vides fra observationelle studier, at disponerende faktorer til kronisk forstoppelse oftere forefindes hos medicinere, kirurger og andre arter med stillesiddende arbejde, immobilitet, mangel på regelmæssig motion, fortrængning af defækationstrang samt et overforbrug af laksans [9]. Et fremtidigt samarbejde med forfatterne af dette studie kan etableres ved forespørgsel.

Dette forsøg har trods et velgennemtænkt design udført til nær perfektion en del begrænsninger, som bør nævnes, inden dets resultater medfører ændringer af regionale kliniske guidelines.

For det første kan eksponering for alkohol i alle tre grupper have introduceret bias i estimaterne. Deltagerne kunne være eksponeret for urterne i en anden form – et ekstrakt eller en neutral pille uden smag – men dette ville medføre en betydeligt længere rekrutteringsperiode af forsøgspersonerne og dermed formentlig også en skrinlægning af projektet. Det er desuden svært ved at forestille sig data overført fra så sære mennesker til den virkelige verden, uden den eksterne validitet ville blive svært kompromitteret. Vi forsøgte i stedet at justere for alkoholpromille i den statistiske analyse, og som vores data viser, var der ikke forskel i opnået promille i de tre eksponerede grupper.

For det andet havde vi ikke en gruppe eksponeret for gin uden urter (placebo), selvom man kunne forestille sig, at gin i sig selv kunne influere outcomes. En urtefri gin blev dog afvist af den lokale Videnskabetisk Komité som værende mod julens krydrede kodeks.

For det tredje kan det ikke afvises, at krydseksponering har fundet sted, hvilket har ført til udifferentieret misklassifikation af estimaterne, det vil sige en udvanding af faktiske forskelle mellem grupperne [10].

Slutteligt kan forsøget kun belyse korttidseffekterne af urteeksponering. Der blev dagen efter forsøget indberettet flere potentielt alvorlige bivirkninger, som for nogen deltageres vedkommende varede 2-3 dage: hovedpine, svimmelhed, kvalme, synsforstyrrelser, træthed samt udtalt tørst. Flere studier må derfor afgøre, om selv kortvarigt indtag af urter medfører flere risici end fordele på kort og lang sigt. Måske er håbet om at se en alf så stort, at flere dages tømmermændslignende symptombillede vil accepteres.

KONKLUSION

I et nutidigt forskningsforsøg var alfefremkaldelse et hyppigt paranormalt fænomen under samtidigt indtag af urtegin, især blandt unge mænd med livlig fantasi. Desværre kunne de specifikke urter skovmærke, perikon og kvan ikke leve op til de i middelalderen påståede effekter på forestillingsevne, sindsstemning eller gastrointestinal formåen. Måske har urtegin flere langsigtede negative effekter på krop og sjæl, hvorfor nye studier er påkrævet, inden et regelmæssigt indtag vil anbefales. Befinder man sig pludseligt i et apokalyptisk julescenarie blandt handlende i Magasin du Nord, hvor selve meningen med livet synes at mangle, så kan synet af en alf dog virke tillokkende.

Korrespondance *Kristian Dahl Friesgaard*. E-mail: k.friesgaard@me.com

Antaget 9. november 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 12. december 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser Vi ønsker at takke følgende af hele julehjertet: de frivillige studiedeltagere, der lagde krop og ikke mindst sjæl til, ejerne af Njord Gin, der lagde lokaler til, overlæge *Thomas Birkelund* for lån af NIRS-apparat og mange, mange flere

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V80103

SUMMARY

Christmas article: Can gin with herbs induce the vision of Christmas elves?

INTRODUCTION. The Italian Medieval doctor Thaddeus Florentinus (AD 1210-1295) claimed that herbs could cure or relieve various symptoms such as obstipation, melancholia and nervousness. Additionally, certain herbs were proposed to be able to predict the weather and induce the vision of elves. Therefore, the aim of this study was to investigate whether herbs could have medical properties as claimed.

METHODS. A randomized controlled trial with three arms was conducted: 1) Gin with St. John's wort, 2) Gin with angelica and 3) Gin with sweet woodruff. Participants were 21 anesthesia registrars. The primary outcome was visual induction of elves (yes/no) whereas secondary outcomes included melancholia (VAS 0-100), nervousness (VAS 0-100), weather prediction capabilities (yes/no) obstipation (Bristol Stool Chart 1-7) and others. Baseline recordings were obtained and hourly registrations of outcomes were undertaken. Confounding factors such as alcohol intoxication and vivid imagination was controlled by the means of alcohol breathalyzers and assessment of cerebral oxygenation by near infrared spectroscopy.

RRESULTS. The vision of elves was induced in 10 out of 21 participants (48.6%) and was associated with male sex ($p = 0.01$), young age ($p = 0.03$) and increase in cerebral oxygenation ($p = 0.04$) but not with sweet woodruff ($p = 0.83$) or alcohol intoxication ($p = 0.26$). Participants were not capable of predicting the weather forecast ($p = 0.55$). Melancholia and nervousness were not relieved by St. John's wort, and obstipation could not be relieved by the intake of angelica.

CONCLUSION. Sweet woodruff, St. John's wort and angelica were unable to relieve relevant Christmas symptoms as proposed by a medieval doctor. Alcohol ingestion might have influenced results, and data should be interpreted in the light of these precautions.

FUNDING. none.

TRIAL REGISTRATION. not applicable.

REFERENCER

1. Rao SSC, Meduri K. What is necessary to diagnose constipation? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(1):127-40.
2. Li HY, Liu XW, Zhao J. Clinical application and development of near-infrared spectroscopy for monitoring regional cerebral oxygen saturation. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2017;39(6):846-850.
3. Ritte F. Rituel dans og kvalitativ ledelse – jagten på den indre fritte. *DJØF – Danmarks Jurist- og Økonomforbund. 'Mere proces, mindre sundhed'.* 1998;666:1-976.
4. Vitulli WF, Tipton SM, Rowe JL. Beliefs in the paranormal: age and sex differences among elderly persons and undergraduate students. *Psychol Rep.* 1999;85(3 Pt 1):847-55.
5. Farmer MA, Trapnell PD, Meston CM. The relation between sexual behavior and religiosity subtypes: a test of the

- secularization hypothesis. *Arch Sex Behav.* 2009;38(5):852-65.
6. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;210:211-221.
 7. Wei WL, Zeng R, Gu CM et al. *Angelica sinensis* in China-A review of botanical profile, ethnopharmacology, phytochemistry and chemical analysis. *J Ethnopharmacol.* 2016;190:116-41.
 8. Villanueva JR, Esteban JM, Villanueva LR. Solving the puzzle: What is behind our forefathers' anti-inflammatory remedies? *J Intercult Ethnopharmacol.* 2016;6(1):128-143.
 9. Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(20):e10631.
 10. Gordis L. *Epidemiology.* 5th ed. Elsevier Saunders, 2014.