

Aldring

- biologisk, psykologisk og odontologisk

Knut Laake

.....

Aldring er de samlede konsekvenser av biologiske prosesser som rammer alle organismer etter oppnådd modning. Aldring reduserer reservekapasiteten og homeostatiske reaksjoner, slik at individet gradvis svekkes og til slutt bukker under. De mest aktuelle hypoteser for å forklare aldring innebærer svekkelse og tap av genetisk informasjon. Dette tror man skjer ved akkumulering av irreparable skader på cellenes bærer av genetisk informasjon, DNA, trolig både i cellekjernen (kromosomalt DNA) og i mitokondriene (mt-DNA). Det er også mulig at den aldersbetingede forkortning av telomeren, en spesialisert DNA-struktur i begge ender av hvert kromosom, bidrar til tap av genetisk informasjon. Den mest markerte psykologiske effekt av aldring er nedsatt psykomotorisk tempo. En del gamle rammes også av en kognitiv (intellektuell) reduksjon. Det er sannsynlig at den vesentligste årsak til dette er degenerative sykdommer med høy prevalens. Det er derimot usikkert om normal aldring innebærer en reell nedgang i kognitiv funksjon. Det er heller ikke sikre holdepunkter for at personligheten endres på noen systematisk måte med alderen. Den orale helse svekkes med alderen, men dette mener man skyldes sykdommer mer enn aldring alene.

Aldring er de forandringer som med tiden rammer alle voksne individer bare de lever lenge nok. Aldersforandringer er artsspesifikke, og i sum svekker de organismen så meget at den til slutt bukker under. Det er således en nøye sammenheng mellom aldring og dødsrisiko. For demografene vil tidspunktet for aldringens begynnelse være når mortaliteten er på sitt laveste, dvs. rundt puberteten. På den annen side definerer Verdens helseorganisasjon ungdomsperioden til å vare til og med 44 år, og begrepet »gamme« til å omfatte dem på 75 år og over.

Biologisk aldring

Aldring dreier seg om fundamentale biologiske prosesser med konsekvenser for fysisk og psykisk funksjonsevne og for sosial deltakelse. Aldring kan ses på som naturens garanti for at enkeltindividene bukker under, slik at det ryddes plass for evolusjonen. Vi vet etter hvert ganske meget om de biologiske prosesser som ligger til grunn for aldring (1). Oppsummert kan man si at disse rammer det genetiske apparatet og dermed også genekspresjonen på ulike måter. Trolig er også selve evolusjonen tuftet på en genetisk instabilitet som sammen med miljøeffekter på genomet skaper nødvendige mutasjoner og sprang i arvematerialet. Evolusjonen er således fundert på genetisk påvirkning både ved livets begynnelse og dets slutt. Mange har filosofert over hvorfor evolusjonen ikke har selektert for individer med lengre maksimal levetidsikt enn menneskets ca. 115-120 år. For det første må dette sies å være biologisk meningsløst i og med at kvinnens fertilitet avsluttes ved menopause i 45-55 års alderen. Videre er det slik at det å ha lang levetidsikt ikke vil kunne innvirke i en evolusjonsmessig sammenheng i noen særlig grad, i og med at den fertile periode i praksis er avsluttet når de lange levetidsiktene manifesterer seg. Muligheten for seleksjon av individer med et langt liv er ikke tilstede med mindre egenskaper som er knyttet til et langt liv også gir en evolusjonsfordel i den fertile periode, f.eks. »god helse«. I et evolusjonsperspektiv kan det tenkes å være en fordel med en rask aldring i etterslepet av den fertile periode fordi dette vil bidra til en raskere turnover av arvematerialet over generasjonene og dermed en raskere evolusjon (2).

Selv om aldring og død er høyst meningsfulle biologiske prosesser, har mennesket til alle tider forsøkt å finne midler som kan bremse aldring, såkalte eliksirer, av latin elixir vitae, substanser som skal kunne forlenge livet ubegrenset. I dag kommer dette til uttrykk gjennom omsetning av en rekke produkter, bl.a. kosmetikk og kosttilskudd, som markedsføres med at de »gjenvinner organenes vitalitet, forebygger aldring og stimulerer immunforsvaret«. Det foreligger ingen generelt akseptert dokumentasjon for at disse påstander er riktige,

verken når det gjelder melatonin, Gingko biloba, dihydroepiandrosteron (DHEA), ubiquinone eller E-vitamin m.fl. Det eneste det er enighet om, er at smågnagere som utsettes for kalori restriksjon lever lenger enn smågnagere som får fri kost. Det pågår for tiden forsøk på Rhesus-aper for å finne ut om disse observasjonene har relevans for mennesket.

Det foregår for tiden en omfattende forskning på fundamentale aldersprosesser. Vi kan trolig forvente at det innen de neste 20-30 år blir utviklet legemidler som forsinket aldringen. Dette skaper skremmende perspektiver. Det er selvfølgelig ønskelig at alle mennesker får leve ut sine genetiske forutsetninger. Men en effektiv »anti-aldningspille« vil kunne ha fundamentale konsekvenser for både individ og samfunn, spesielt hvis det å forlenge leveutsiktene ikke samtidig betyr en reduksjon i forekomsten av degenerative hjernesykdommer som f.eks. demens og andre sykdommer.

Sentrale aldringsteorier

De for tiden mest aktuelle hypoteser for aldring er akkumulert genskade, »telomer-hypotesen« og apoptose-hypotesen (programmert aldring og død).

DNA-skade

DNA-molekylene som inneholder vår genetiske kode, er komplekse og tildels ustabile. Det synes daglig å oppstå et meget stort antall skader av ulike typer på kromosomalt DNA. De aller fleste repareres, men en liten andel er irreversible og utilgjengelige for cellenes reparasjonssystemer for DNA. Disse er for øvrig i seg selv et viktig mål for legemidler med potensiale for å forsinke aldring. Grunnen til at mennesket har så lang maksimal leveutsikt sammenliknet med andre pattedyr, kan nettopp være meget potente reparasjonsmekanismer for DNA-skade. Akkumulering av genskade fører i det lange løp til svikt i cellefunksjon og organsvikt. Når det gjelder celler som undergår deling, f.eks. i benmarg, lymfatisk vev og epitel, vil DNA-skade nedarves til senere cellegenerasjoner (3,4).

Skader i mitokondriene

Det meste av vårt DNA finner vi i cellekjernens kromosomer. Men mitokondriene, cellenes energiverk, har også DNA, såkalt mt-DNA. Dette er et lite og høyspesialisert DNA-molekyl med noe over 16.000 basepar som koder for et begrenset antall proteiner (ca. 40) som inngår i elektrontransportkjeden. Mt-DNA står således helt sentralt når det gjelder dannelsen av energirike fosfatforbindelser og cellenes stoffskifte. Hvert mitokondrium, og den enkelte celle kan ha hundrevis av dem, inneholder flere mt-DNA molekyler. Denne nærheten mellom mt-DNA og cellens oksidative metabolisme har gitt opphav til en sentral hypotese om aldring, nemlig at sterkt reaktive,

kortlivede oksygenradikaler, oppstått under oksygenaktivering, i en viss grad gir DNA-skade og derved svekker mitokondriefunksjonen. Mange håper at oksygenradikalenes skadelige virkninger kan motvirkes ved inntak av antioksydanter, f.eks. vitamin C, vitamin E eller ubiquinon (Q10), men noe vesentlig forskningsmessig dokumentasjon for dette foreligger som nevnt ikke. En annen sak er at det for tiden er stor interesse for de såkalte mitokondriesykdommer, og enkelte forskere innen feltet mener til og med at Alzheimers sykdom primært kan dreie seg om en skade av mitokondriene (5-7).

Telomer-hypotesen

De to ovennevnte hypoteser for biologisk aldring involverer en akkumulering av genetisk skade med tap av genetisk informasjon som følge. Dette er på sett og vis også utgangspunktet for den såkalte »telomer-hypotesen«. Telomeren er en enkelt DNA-struktur som sitter i hver ende av kromosomet, og som er nødvendig for at den genetiske informasjonen skal bli korrekt kopiert under celledelingen. Dette skjer på bekostning av telomerens lengde, som dermed forkortes noe ved hver celledeling. Således kan man tenke seg at telomere etterhvert kan bli så korte at genreplikasjonen begynner å lide. Prolifererende celler kan i henhold til *Hayflicks* klassiske eksperiment bare gjennomløpe et visst antall celledelinger i kultur, kanskje 50-100, mens kreftceller kan få evig liv i kultur i laboratoriene. Årsaken til dette antas å være at kreftcellene danner et enzym, telomerase, som opprettholder telomerens lengde. Det er fortsatt langt fra klarlagt hvilken rolle telomerkorting spiller i den cellulære aldring, og klinikerne vil vite at det ikke er slik at svært høy alder betyr svikt i stamcellefunksjonen og nedgang i blodceller mv. (2).

Apoptose

Genetisk programmert celledød, apoptose, antas å være en viktig reguleringsmekanisme for organutviklingen i fosterlivet og i meget ung alder. Ved denne mekanismen undergår celler typiske mikroskopiske forandringer hvoretter de blir borte uten å etterlate seg vevsskade (arr). Selv om apoptosen kan være viktig ved livets begynnelse, er det ikke klart hvilken relevans fenomenet har for biologisk aldring (8). Dog antydes det for tiden at aldersrelaterte mutasjoner i mt-DNA kan indusere apoptose, og at apoptose inngår i patogenesen ved Alzheimers sykdom, som er den tallmessig dominerende demensformen.

Kroppssammensetning og organfunksjoner

En viktig konsekvens av aldringsprosessene er endringen i kroppssammensetningen. Det relative vanninnholdet reduseres, og det relative innholdet av fett øker. Det må også skje

viktige kvalitative forandringer, slik som dette bl.a. kommer til uttrykk i betydelige endringer (økning) i distribusjonsvolumet for enkelte fettløselige legemidler (V_D). Et annet resultatet av de biologiske aldringsprosesser er en generell organsvekkelse som fremstår som en nedgang i organenes reservekapasitet. Dette er skissert i Fig. 1. Denne viser hvordan vi tenker oss funksjonsutviklingen gjennom livet, formet av aldring alene (kurve A), av en sykdom med varig sekvele (kurve B) eller forebygging med en mer positiv funksjonsutvikling og et lengre liv (kurve C). For de organfunksjoner som er enkle å måle, f.eks. maksimal voluntær ventilasjonskapasitet i luftveiene og nyrenes kreatinin-clearance, ser vi fra 30-årsalderen et årlig funksjonstap på ca. 1% hos friske. Mot slutten av livet er leverens vekt og blodgjennomstrømning også redusert til omtrent det halve. For de som får leve ut sine biologiske muligheter uten alvorlige skader eller sykdom,

skjer det gjerne en raskere funksjonsnedgang i livets siste år, som antydnet i Fig. 1.

Minst like viktig som nedgangen i organenes reservekapasitet er svekkelsen i kroppens homeostatiske mekanismer. Disse automatiske funksjonene svekkes i tempo såvel som i kapasitet og presisjon. Typiske eksempler er væskebalansen (økt fare for overhydrering og dehydrering), blodtryksreguleringen (fare for ortostatisk hypotensjon), temperaturreguleringen (mer utsatt for hypotermi, ofte alvorlige infeksjoner uten feber), og balansekontrollen (økt fare for fall og skader).

Psykologiske effekter av aldring

Psykologiske aldersforandringer må ses på som sekundære til biologisk aldring. Slike forandringer er langt vanskeligere å studere enn de biologiske konsekvenser av aldring. Når det gjelder personlighetstrekk i ulike aldersklasser, synes disse å være langt sterkere relatert til kohort enn til aldring. Det ser altså ut til at personligheten, »selvet«, er forholdsvis konstant gjennom livet, i alle fall så lenge vi ikke rammes av psykiatriske lidelser eller hjerneorganisk sykdom (9). Personligheten kan ses på som et konglomerat av karakteristika som er mer eller mindre godt karakteriserte. I Tabell 1 har jeg forsøkt å fremstille noen i form av akser og som motpolarer.

Selv om personligheten av mange anses for å være relativt konstant gjennom livet, er bildet langt fra unyansert. Det synes å være en viss tendens til å oppgi selvkontroll, slik at »locus of control« i større grad blir eksternt, dvs. en opplevelse av at andre enn en selv har styringen over en. Vi blir nok også mer forsiktige med alderen.

Sansepsykologien har lenge vært en viktig gren av psykologien, og dette er et område hvor det skjer markerte aldersforandringer. Den kutane sensibilitet går ned, stillingssansen svekkes, syn og hørsel svekkes, og det samme gjelder lukt og smak, som er så viktig for appetitten og ernæringen. Ikke minst reduseres smertesansen, i alle fall når det gjelder akutte smerter. For klinikerer er dette viktig; i høy alder kan det utvikle seg alvorlig patologi uten at pasienten har registrert det

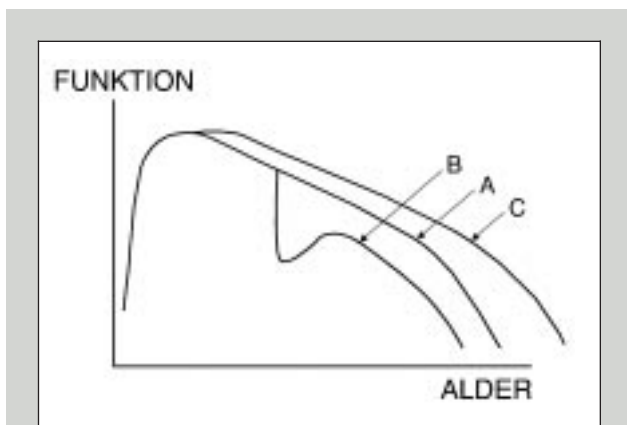


Fig. 1. Kurve A indikerer dagens situasjon for den som får leve ut sine genetiske forutsetninger uten alvorlig sykdom som forårsaker funksjonsnedsettelse. Forløp B viser hvordan en akutt sykdom, f.eks. hjerteinfarkt, hjerneslag, eller alvorlig ulykke kan føre til varig funksjonssvikt og reduserte leveutsikter. Kurveforløp C indikerer hvordan forfatteren tenker seg effekten av tiltak som bremser aldring – livet blir lengre, samtidig som fasen med redusert funksjon og omsorgsbehov i livets sluttfase også forlenges. De vitenskapelige holdepunkter for forløp C er ikke avklart.

Fig. 1. Curve A indicates the daily situation for a person who lives out his genetic prerequisites without serious sickness which could cause functional reduction. The progression shows how acute sickness, for example cardiac infarct, stroke or serious accidents, may lead to permanent functional failure and reduced life expectancy. Curve C indicates how the author imagines the effect of intervention which hampers ageing – life becomes longer, but the phase which includes functional reduction and the need for care at life's final phase is also lengthened. The scientific basis for progression C is not clear.

Tabell 1. Personlighetstrekk fremstilt som motpolarer.

Kognitiv mestringsstrategi	---	Emosjonell mestringsstrategi
Avhengighet	---	Uavhengighet
Egosentrisitet	---	Uegennyttighet
»Risk-taking«	---	Forsiktighet
Fleksibilitet	---	Rigiditet
Utadrettethet	---	Tilbaketrukkethet
Internt »locus of control«	---	Eksternt »locus of control«

viktige varselsymptomet som smerte representerer. Eksempelvis gir blindtarmbetennelse og akutt hjerteinfarkt ofte minimalt med smerter hos gamle; det er funksjonssvikt som gjerne dominerer det kliniske bildet. Det er sikkert mange tannleger som har vært forundret over hvor stor grad av patologi man kan se når det gjelder gamles munnhelse, uten at pasienten synes å ha reagert.

Spesiell interesse er knyttet til effekten av aldring på kognisjonen, dvs. det man tidligere ville ha kalt intelligensutviklingen i høy alder. Det er ingen uenighet om at normal aldring innebærer en markert nedgang i psykomotorisk tempo. Men når det gjelder den kognitive funksjonsutvikling hos personer som ikke lider av eller har begynt å utvikle demens, er det liten grad av enighet. Et hovedproblem er at demenssykdommene har meget høy prevalens etter 85-90 år, og da er det meget vanskelig å diskriminere mellom aldring og sykdom. Videre er det utvilsomt betydelige kohortforskjeller (som kan ses på som en slags generasjonsforskjeller) når det gjelder evnen til å score på IQ-tester. Det betyr at spørsmålet om hvorvidt aldring innebærer en reell nedgang i kognitiv funksjon, etter justering for effekten av aldring på psykomotorisk tempo, er ytterst vanskelig å besvare.

Livskvalitet i eldre år

Livskvalitetsbegrepet har stor aktualitet i gerontologi og geriatri. Verdens helseorganisasjon har spissformulert det slik at »det er viktigere å legge liv til årene enn år til livet«. Livskvalitet er egentlig en ikke målbar størrelse, og mange forskere bruker i stedet det noe enklere begrepet »*psychological well-being*« som noen mener er tilgjengelig for kvantifisering. Det er i ingen tvil om at psykologiske forhold, men også somatisk aldring, helsetilstanden (»*health-related quality of life*«) og det sosiale liv spiller en vesentlig rolle for Eldres livskvalitet. Våre data fra en upublisert intervjuundersøkelse tyder på at helse, sosiale kontakter og ikke minst sosial rolle, dvs. det å være til nytte for andre, betyr svært meget for Eldres livskvalitet.

Konsekvenser av aldring for klinisk arbeid

For klinikeren er graden av aldersforandringer en meget viktig faktor å ta med i betraktning i diagnostikk og behandling (10). Det er fortsatt vanlig å se det slik at aldersforandringer er normalt og ikke grunnlag for behandling, selv om det foregår en betydelig kosmetisk kirurgi på nettopp dette området. Aldring og sykdom er nært relaterte. Dette skaper problemer for klinikeren. En overdiagnostikk av aldring og en derav følgende underdiagnostikk av sykdom kan bety at helseproblemer med potensiale for intervensjon blir skrevet på alderens kappe og »glemt«. På den annen side vil en feiltolkning av normale aldersforandringer som uttrykk for

sykdom kunne føre til unødvendig sykeliggjøring og behandling. Spørsmålet er hvor hensiktsmessig det egentlig er å skille mellom alder og sykdom. Kanskje er det mer realistisk bare å forholde seg til de kliniske presentasjoner og de tilstander hvor det er dokumentert at intervensjon er til nytte?

I forhold til mulighetene for terapi har aldring stor betydning. Komplikasjonsrisikoen ved kirurgisk behandling øker markert med alderen, og når det gjelder visse hjerte-kirurgiske og nevrokirurgiske inngrep, er langtkommen aldring av denne grunn ofte en absolutt kontraindikasjon; komplikasjonsrisikoen blir urimelig høy. Toleransen for legemidler synker av flere grunner med alderen: Kroppsvekten går ned og kroppsammensetningen endrer seg, følsomheten for legemidler øker pga. svekkede homeostatiske reaksjoner (se foran), distribusjonsvolumet kan endre seg, og både den hepatiske og den renale metabolisme reduseres markert (11). På toppen av dette kommer at mange gamle har en betydelig komorbiditet og polyfarmasi som kan ha markerte effekter på farmakodynamikk og -kinetikk. Det amerikanske slagordet vedrørende medikamentell behandling hos gamle, »*start low and go slow*«, er viktig å ha in mente, i alle fall når det gjelder legemidler med liten sikkerhetsmargin. Samtidig er det all mulig grunn til å være skeptisk til en for pågående medikamentell behandling av gamle. »*Evidence-based medicine*« har et langt mindre potensiale i eldre år fordi knapt noen av de typiske »multisyke« og »multimedikamenterte« geriatriske pasientene har vært representert i grunnlagsmaterialene når nye medikamenter og nye metoder skal implementeres.

Odontologiske aspekter av aldring

Med det økende antall gamle og bedringen i tannhelsen i yngre år blir gerodontologi et stadig viktigere felt for tannlegene. Flere og flere gamle har tenner i behold, ofte i kombinasjon med protese, og de har behov for både forebyggende og kurative tiltak (12). Biologisk aldring, aldersrelaterte tilstander og medikamentell behandling har klare konsekvenser for tannhelsen (13). Spyttsekresjonen synes ikke å gå vesentlig ned med alderen, men spyttet endrer sammensetning og blir seigere. Xerostomi er derfor et vanlig problem hos eldre (14). For øvrig anføres det at munnhelsen influeres lite av de biologiske aldringsprosessene. Dårlig munnhelse må derfor mer anses som en følge av sykdom med de muligheter dette gir for behandling og forebygging. Det hevdes også med styrke at munnhelsen har stor betydning for helse-relatert livskvalitet (15,16). Dette burde anspore til en betydelig innsats for Eldres tann- og munnhelse.

Munnhelsen sies å avspeile den generelle helsen. Dette er én av flere viktige grunner til at det er nødvendig med god kommunikasjon mellom tannlege og lege. Et typisk eksem-

pel er når tannhelsen plutselig blir dårlig eller forverres, og dette viser seg å kunne relateres til medikamentell behandling, f.eks. med legemidler som påvirker spyttsekresjonen eller som inneholder sukker. Et annet forhold er at det i dag blir mer og mer vanlig at gamle bruker legemidler eller har sykdommer som influerer på tannlegens behandling. To folkesykdommer hos dagens gamle er hjerneslag og aortastenose. Antikoagulasjonsbehandling med warfarin (17) eller acetylsalisylsyre (18) kan ha konsekvenser for blødningsrisikoen ved tannkjøttbehandling og tannekstraksjoner. Det er derfor meget viktig at tannlegene har strategier for å identifisere eldre som bruker slike medisiner. Mange gamle utvikler hukommelsesproblemer. Dette gjør at man ikke alltid skal stole helt på de opplysningene pasientene gir om egen helse og medikamentell behandling. Når det gjelder aortastenose, er det viktig at endokardittprofylakse gis etter retningslinjene.

I alle fall i Norge har kommunikasjonen mellom tannleger og leger i primærhelsetjenesten vært et forsømt område. Elektronisk post kan tenkes å bli et hensiktsmessig hjelpemiddel i denne forbindelse. Både medisinsk og tannmedisinsk behandling av gamle er vanskelig. Det er ingen tvil om at såvel tannleger som leger kan gjøre observasjoner som har stor betydning for hverandres tjenester, og i neste omgang kan tjene pasientens helse og livskvalitet. Forfatterens lønnlige håp er at satsningen på gerodontologi i de nordiske landene vil bidra til et mest mulig konstruktivt samarbeid mellom de to profesjonene i årene fremover.

English summary

Aging – biological, psychological and odontological aspects

Aging is the time-dependent, physiological change that has influence on all higher organisms after maturity. Aging is the consequence of fundamental biological processes that lead to a decrease in functional capacity and homeostatic reactions. In the long run, aging results in the weakening and death of the individual. The currently most widely accepted hypothesis for the mechanism of aging imply a deterioration/loss of genetic information. This is caused by an accumulation of DNA lesions, either on chromosomal or on mitochondrial DNA, which are inaccessible to the cells' repair systems for DNA damage. Another hypothesis, also involving loss of genetic information, is that the gradual shortening of the chromosomes' telomeres during aging causes an impairment of the DNA replication during cell division.

A very conspicuous effect of aging is a marked reduction in psychomotoric tempo. Cognitive reduction is also very common in old age, i.e. over the age of 90, but it is far from evident whether this relates to normal aging or to age-related disease.

There is no definite evidence that our personality changes significantly owing to aging.

Oral health shows a very marked decline with age, but this is believed to reflect the effect of disease rather than that of aging.

Referanser

1. Rose MR, Nusbaum TJ. Evolution of human lifespan: Past, future and present. *Am J Hum Biol* 1998; 10: 409-20.
2. Bowles JT. The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology. *Med Hypotheses* 1998; 51: 179-221.
3. DNA repair works its way to the top [editorial]. *Science* 1994; 266: 1926-7.
4. Hadshiew IM, Eller MS, Gilchrist BA. Age-associated decreases in human DNA repair capacity: Implications for the skin. *Age* 1999; 22: 45-57.
5. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999; 283: 1482-8.
6. Cortopassi GA, Wong A. Mitochondria in organismal aging and degeneration. *Acta Biochem Biophys* 1999; 1410: 183-93.
7. Kovalenko SA, Kopsidas G, Islam MM, Heffernan D, Fitzpatrick J, Caragounis A, et al. The age-associated decrease in the amount of amplifiable full-length mitochondrial DNA in human skeletal muscle. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46: 1233-41.
8. Warner HR. Apoptosis: a two-edged sword in aging. *Anticancer Res* 1999; 19: 2837-42.
9. Carman MB. The psychology of normal aging. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20: 15-24.
10. Vijg J, Wei J. Understanding the biology of aging: the key to prevention and therapy [review]. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 426-34.
11. Klotz U. Effect of age on pharmacokinetics and pharmacodynamics in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 581-5.
12. Lundgren M, Emilson CG, Osterberg T, Steen G, Birkhed D, Steen B. Dental caries and related factors in 88- and 92-year-olds. Cross-sectional and longitudinal comparisons. *Acta Odontol Scand* 1997; 55: 282-91.
13. Ettinger RL. The unique oral health needs of an aging population. *Dent Clin North Am* 1997; 41: 633-49.
14. Astor FC, Hanft KL, Ciocon JO. Xerostomia: A prevalent condition in the elderly. *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 476-9.
15. MacEntee MI, Hole R, Stolar E. The significance of the mouth in old age. *Soc Sci Med* 1997; 45: 1449-58.
16. Gadbury-Amyot CC, Williams KB, Krust-Bray K, Manne D, Collins P. Validity and reliability of the oral health-related quality of life instrument for dental hygiene. *J Dent Hyg* 1999; 73: 126-34.
17. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-52.
18. Silagy C. Aspirin and the elderly. *Drugs Aging* 1993; 3: 301-7.

Forfatter

Knut Laake, professor

Geriatrisk avdeling, Ullevål sykehus, Oslo, Norge

Korrespondanse:

Knut Laake, Geriatrisk avdeling, Ullevål sykehus, 0407 Oslo, Norge