



Hvorfor ældes vi så forskelligt?

Oversigtsartiklen er skrevet på basis af forfatterens forelæsning ved professoratseminaret den 3. december 1998 i anledning af udnævnelsen til forskningsprofessor i aldringsforskning, som led i en serie, der bringes for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

Resumé

Et af de mest bemærkelsesværdige karakteristika ved aldringsprocessen er hvor forskelligartet den forløber fra individ til individ: Nogle bevarer både fysiske og kognitive færdigheder gennem et langt liv, mens andre mister dem ganske tidligt. Baggrunden for denne store variation er ringe belyst. I det følgende vil nogle af de vigtigste aldringsteorier blive beskrevet og sammenholdt med resultater fra dansk genetisk-epidemiologisk aldringsforskning.

Alder og køn er blandt de mest grundlæggende egenskaber ved et menneske; næsten enhver beskrivelse af en ukendt person vil indledningsvis nævne disse to karakteristika. I dagligdagen møder man ofte et ambivalent forhold til høj alder, hvilket bl.a. afspejles i udtryk som »Every man desires to live long, but no man would be old« (Jonathan Swift). Dette ambivalente forhold har sin parallel i natur- og lægevidenskaben: På den ene side kan man ikke forestille sig et studium af mennesker, hvor deltagernes alder ikke tages i betragtning, da alderen har en markant indflydelse på næsten alle parametre i denne videnskab. På den anden side har aldringsforskningen per se haft ringe bevågenhed indtil for få år siden. I Danmark skal Odense Universitet anerkendes for at være blandt dem, der så den

Artiklen har tidligere varit publicerad i Ugeskrift for Læger 1999; 161: 1905-9.

meget store teoretiske og praktiske betydning af aldringsforskning, og for at universitetet derefter var villig til at sætte målbevidst på aldringsforskning, bl.a. med oprettelse af et forskningsprofessorat.

Aldringsteorier

Der er mere end 300 teorier om baggrunden for aldringsprocessen (1, 2). Dette afspejler nok hovedsagelig to ting: At aldringsprocessen er meget kompleks, samt at der kun eksisterer få data. En stor del af disse mange teorier kan imidlertid grupperes inden for tre hovedteorier: slitage (wear and tear), biologisk klokke samt mutationsakkumulation.

Slitage-teorien er en simpel forklaring på variationen i aldringsprocessen: Aldring er bestemt af den slitage og de skader, der opstår gennem livet, og disse vil være forskellige fra person til person. Hvad ophavsmændene til de mange varianter af slitage-teorien er uenige om, er hvilken del af organismen (immunforsvaret, DNA-reparations-systemerne, cellemembranerne etc.), der er den mest afgørende komponent i aldringsprocessen.

Teorier om eksistensen af en biologisk klokke, der er sat fra livets begyndelse, har fået fornyet opmærksomhed i de senere år. Det er velkendt, at fibroblaster *in vitro* kun kan undergå et vist antal celledelinger. En række fund tyder nu på, at længden af telomererne på kromosomernes ender spiller en rolle for antallet af potentielle celledelinger og dermed aldring. Imidlertid kan man ikke genfinde nogen tegn på en klokkefunktion, når man går fra celleniveau til populationsniveau (3).

Mutationsakkumulationsteorien baserer sig på evolutionsteori. Ifølge den vil aldring hovedsagelig være bestemt af mutationer ophobet gennem menneskets evolution, fordi der ikke har været selektion mod mutationer med effekt efter den reproduktive alder. Et eksempel: Hvis en mutation i forhistorisk tid var skadelig for helbredet allerede fra en ung alder, var det usandsynligt, at bæreren af denne mutation var i stand til at sætte afkom i verden og tillige sørge for børnene, til de kunne klare sig selv – med andre ord, en mutation med effekt tidligt i livet ville ikke leve længe, den ville blive selekteret bort. Hvis det derimod var en mutation



Figur 1. Enæggede tvillinger født omkring år 1900.

med skadelig effekt sent i livet (fx øget demensrisiko), så ville mutationen ikke forhindre bæreren i at sætte levedygtigt afkom i verden – med andre ord, en mutation med effekt sent i livet vil ikke blive selekteret bort. Imidlertid er mortalitetsdata for de allerældste ikke i overensstemmelse med hypotesen (3).

Denne korte gennemgang af tre af de mest prominente aldringsteorier illustrerer spændvidden: Nogle teorier tilskriver miljøet den afgørende rolle i aldringsprocessen, mens andre fremhæver genetiske faktorer som grundlaget for aldringsprocessen. I et sådant scenario – med få konkrete holdepunkter angående en meget kompleks egenskab (aldring) – er det klassiske tvillingstudie et særdeles godt redskab til at få et første indblik i den relative indflydelse af genetiske og miljømæssige faktorer på betydning.

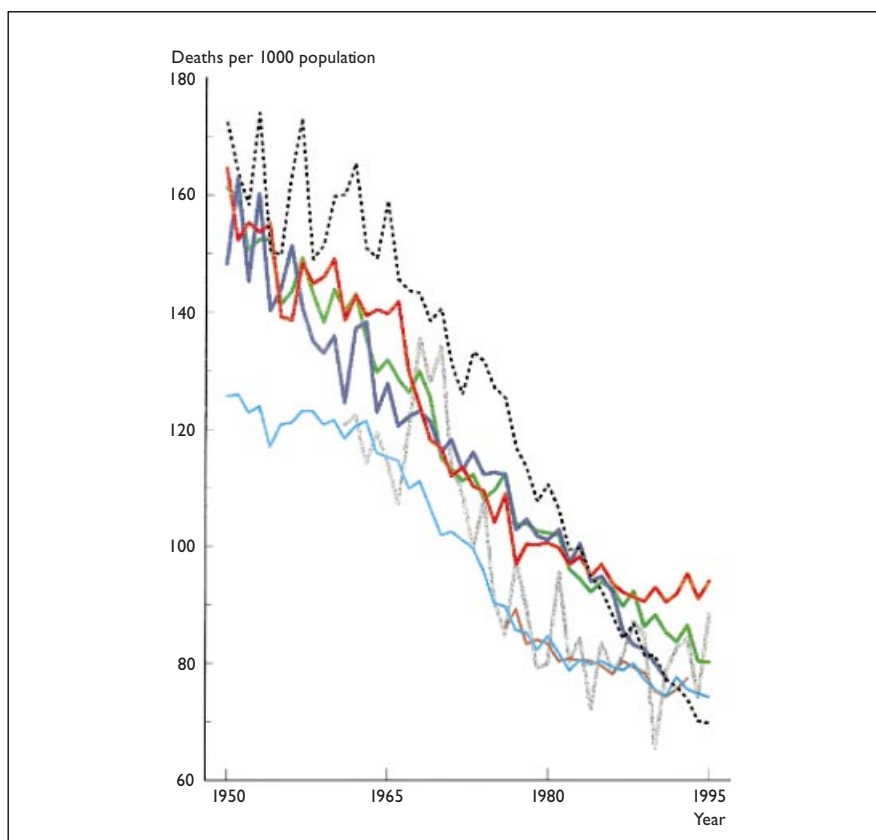
Tvillingstudier

Det klassiske tvillingstudium er baseret på, at der forekommer to slags tvillingpar: Monozygote, som deler alle deres gener (Fig. 1), og dizygote, som i gennemsnit deler halvdelen af deres gener (som almindelige søskende). En større grad af lighed mellem monozygote end blandt dizygote tvillinger tilskrives denne større grad af genfælles-

Författare

KAARE CHRISTENSEN

Institut for Sundhedstjenesteforskning – Epidemiologi, Ældreforskningsenheden og Demografisk Forskningscenter, Syddansk Universitet Odense Universitet.



Figur 2. Dødsrater for kvinder i alderen 80-89 år i perioden 1950-1995 for en række industrialiserede lande. Japan (stiplet sort), Danmark (rød), Frankrig (mørkeblå), Sverige (grøn), Island (grå), USA (lyseblå), USA – hvide (brun). De amerikanske data er muligvis behæftet med fejl, især i 1960'erne. Modificeret efter ref. 10.

skab mellem monozygote. Danmark har helt usædvanligt gode muligheder for at foretage tvillingstudier angående aldring og aldersrelaterede sygdomme, da det danske tvillingeregister er populationsbaseret og dækker mere end et århundrede (1870-1982) (4). Hertil kommer, at alle danske tvillinger, som er mere end 70 år gamle (godt 4.000 individer), hvert andet år bliver tilbudt at deltage i en undersøgelse i deres hjem, der foruden et traditionelt helbredsrelateret interview omfatter en række objektive og kognitive test samt DNA-prøvetagning (5). Disse studier komplementeres af et tilsvarende studium af alle, der er født i Danmark i 1905, og disses ældre søskende (i alt ca. 2.500 individer) samt af 100-årige i Danmark – alle studier udgående fra Odense Universitet (6).

Det mest konkrete mål inden for aldringsforskningen er livslængde. Studier af mere end 2.800 tvillingepar født i perioden 1870-1900 viste, at for disse kohorter kunne ca. en fjerdedel af variationen i livslængde forklares med genetiske faktorer, mens den resterende del kunne tilskrives miljømæssige faktorer (7, 8). Danske tvillingstudier af gene-

relle helbredsmål, såsom selvrappor- teret helbred og antal hospitalsophold, tyder på, at også ca. en fjerdedel af variationen i disse mål kan forklares med genetiske faktorer, mens omkring en tredjedel af variationen i fysisk formåen kan tilskrives genetiske faktorer (5). Studier af depressionssymptomer, som forekommer med stigende prævalens med alderen, tyder på, at også depressionssymptomatologi i nogen grad kan tilskrives genetiske faktorer (9).

Disse danske resultater er i overensstemmelse med svenske og amerikanske tvillingstudier, der ligeledes finder belæg for, at både miljømæssige og genetiske faktorer har betydning for aldringsprocessen og livslængden. Derfor bør aldringsstudier, når det er muligt, inkludere oplysninger om både miljømæssige og genetiske faktorer.

Miljømæssige faktorer af betydning for aldring

Kendte faktorer

En række publikationer i de senere år har demonstreret den afgørende rolle, miljømæssige faktorer har for aldringsprocessen. Vaupel et al (10) har på basis af demografiske data fra mere end 25 industrialiserede lande vist et markant fald i ældredødeligheden i løbet af få årtier: Den årlige dødelighed for 80-89-årige er i dag kun det halve af, hvad den var i 1950'erne (Fig. 2). En sådan dramatisk ændring i løbet af få år i en meget stabil befolkning kan kun tilskri-

ves ændring i miljømæssige faktorer. Amerikanske studier har endvidere vist, at ældre ikke blot lever længere, men at de også lever længere uden tab af fær-digheder (11).

Men hvilke miljømæssige faktorer, der har indflydelse på aldringsproces- sen, er mindre klart. Der er ikke tvivl om, at en række faktorer tilknyttet socio-økonomiske forhold, såsom ernæring, bolig og arbejdsbelastning, har haft betydning for den bedre overlevelse blandt nutidens ældre. Ligeledes må den bedre og mere aktive medicinske behandling af ældre tilskrives sin del af æren. Endelig er der de kendte risiko- faktorer: Rygning og alkoholmisbrug, hvoraf rygning netop i Danmark formentlig i de kommende år vil bevirke en stagnation i reduktionen af mortalitets- raten blandt de ældste (12) – et forhold som allerede kan anes i Fig. 2. Der er imidlertid fortsat blandt personer med samme socio-økonomiske forhold og livsstil en meget stor variation i aldringsprocessen. Gennem de senere år har begivenheder tidligt i livet været i søgelyset som årsager til forskelle i aldringsprocessen og aldersrelateret morbiditet; især intrauterine forhold og re- produktionshistorie har påkaldt sig stor opmærksomhed.

Intrauterine forhold og aldring

»Programmeringshypotesen« er baseret på den iagttagelse, at personer med lav fødselsvægt har øgede mortalitetsrater gennem voksenlivet på grund af en øget forekomst af hjerte-kar-sygdomme, NIDDM og en række andre sygdomme. Hypotesen angiver den intrauterine ernæring som årsag til både den lave fødselsvægt og den senere øgede morbiditet og mortalitet, og på denne baggrund lanceres i øjeblikket en række stærke budskaber angående betydningen af gravides ernæring for fosterets senere helbred (13-14). Det er imidlertid ikke vanskeligt at pege på en række andre faktorer, som er associeret både med lav fødselsvægt og morbiditet/mortalitet i voksenlivet (15). Den mest oplagte årsag til sammenhængen mellem fødselsvægt og senere morbiditet synes at være faktorer associeret med socio-økonomiske forhold: Det er velkendt, at dårlige socio-økonomiske forhold for moderen er associeret med både lav fødselsvægt og barnets senere helbredstilstand. I nogle studier har det været muligt i nogen grad at kontrollere for socio-økonomiske forhold, uden at dette har påvirket sammenhængen. Omvendt har meget store studier af fostre, der har oplevet ekstreme ernæringsforhold intrauterint, såsom tvillinger og børn født under hungersnød, ikke kunnet vise nogen virkning på mortalitetsrater i voksenlivet (16-18). Endelig må det understreges, at bety-

ningen af genetiske faktorer for sammenhængen mellem lav fødselsvægt og senere morbiditet/mortalitet ikke har været undersøgt. Vigtigheden af dette illustreres af et nyligt studium, der viser, at insulingenet påvirker fostervæksten (19). Kun ganske få gener, som potentielt kunne påvirke både fostervækst og senere helbred, er undersøgt. Der synes således at være et stort potentiale for genetisk confounding i sammenhængen mellem fødselsvægt og senere morbiditet/mortalitet, som kræver klarlægning, før der lanceres flere stærke budskaber om betydningen af gravidets ernæring for fosterets senere helbred.

Reproduktion og aldring

Sammenhængen mellem reproduktion og mortalitet er studeret i en række dyremodeller, og der er ingen tvivl om, at der er en cost of reproduction (øget reproduktion betyder øget mortalitet). Det har været svært at studere, om et tilsvarende fænomen gør sig gældende blandt mennesker, da der har været en association mellem socio-økonomiske forhold og antal børn, som det er svært at kontrollere for. Et nyligt studium af den engelske adel gennem de sidste århundreder tyder på, at også for mennesker er reproduktion associeret med øget mortalitet – også den mortalitet, der ikke ligger i umiddelbar tilknytning til fødslen (20). Studier af danske tvillinger har endvidere vist, at for kvinder født i begyndelsen af dette århundrede var antallet af tænder sidst i livet associeret med det antal børn, kvinden havde fået (0,8 tand mindre for hvert barn, kvinden havde fået, hvis kvinden ikke var fra de højeste socialklasser, hvilket svarer nogenlunde til den gamle talemåde »Et barn, en tand«). Der var ingen tilsvarende sammenhæng for mænd, hvilket tyder på, at sammenhængen mellem antal børn og antal tænder sidst i livet for kvinder er betinget af biologiske og ikke sociale faktorer (21).

Genetiske faktorer af betydning for aldring

Kendte faktorer

En lang række genetisk betingede syndromer, som påvirker aldringsprocessen og livslængden, er beskrevet. Et af de mest interessante er det autosomale recessive Werners syndrom, som skyldes en mutation i et DNA-helicase gen. Dette syndrom er karakteriseret ved præmatur aldring; patienterne har således ofte allerede i 20-30-års alderen katarakt, gråt hår, hudforandringer og svær arteriosklerose, og de dør sædvanligvis før 50-års-alderen (22). Sådanne præmature aldringsmutationer er imidlertid sjældne og kan derfor kun forklare en meget lille del af variationen i aldringsprocessen og livslængden.

Der kendes endvidere en række

andre gener – som ikke er af typen »ét gen-én sygdom« – men som gennem deres association med sygdomme påvirker aldringsprocessen og livslængden. Apolipoprotein E-genet er uden tvivl det bedst dokumenterede af denne type: E4-allelet har i talrige studier vist sig at være forbundet med en øget risiko for hjerte-kar-sygdomme og demens samt øget mortalitet (23). Yderligere er E4-allelet relativt hyppigt (ca. 30% af alle danskere bærer allelet), men alligevel kan det kun forklare omkring 1% af variationen i livslængde (1).

Inden for aldringsforskningen er der en tiltagende interesse for studier af sådanne hyppige genvarianter med moderat effekt, da disse kan have stor betydning på populationsniveau. En række kandidat-gener har været undersøgt, men kun apolipoprotein-E-studier har givet konsistente resultater. En af grundene til den indtil nu begrænsede succes er sikkert, at de traditionelle familiebaserede metoder til identifikation af gener ofte er vanskeligt gennemførlige inden for aldringsforskningen. Dette har været medvirkende til en udvikling af nye metoder til identifikation af gener med betydning for aldring og livslængde. Studier af ændring af allelhyppigheder med alderen og undersøgelser, der omfatter søskendepar, er lovende design.

Hvilke alleler dør ud med alderen?

Hvis man ikke vidste, at mænd har en næsten dobbelt så stor dødelighed som kvinder hele livet igennem, kan man forvisse sig om det ved et tværnsnitsstudie: Ved fødslen er dreng:pige-ratioen ca. 1:1, i 85-års-alderen er mand:kvinde-ratioen ca. 1:2, og i gruppen over 95 år er ratioen 1:4. Mænd dør ud hurtigere end kvinder! På lignende vis kan man ved hjælp af et tværnsnitsstudium af allelfrekvenser i forskellige aldersgrupper studere, hvilke alleler der er forbundet med øget mortalitet. En simpel sammenligning af allelfrekvenser i forskellige aldre er dog sårbar over for en række forhold. Demografiske metoder, som kan tage højde for en del af disse problemer, er under udvikling (24).

Identifikation af gener ved hjælp af tvillingstudier

Traditionelt anvendes tvillingstudier ikke til identifikation af konkrete gener, men til at estimere den overordnede genetiske indflydelse på variationen i en given egenskab. Imidlertid kan man udnytte, at dizygot tvillinger – genetisk set – blot er aldersmatchede søskende. Et design, der er blevet tiltagende populært til identifikation af gener, er det såkaldte affected sib pair study. Dette design har en række logistiske fordele, og princippet er meget simpelt: Hvis to søskende (inklusive dizygot tvillinger)

er konkordante for en given egenskab, vil de hyppigere end forventet (ud fra Mendels 2. lov) dele alleler, der er associeret med denne egenskab. Metoden kan udvides til at omfatte meget diskordante par, og egenskaben kan både være kontinuert (fx livslængde) eller diskordant (fx demens).

Gen-miljø-interaktion og aldring

Der er næppe tvivl om, at forståelsen af aldringsprocessen og variationen i livslængden skal findes i samspillet mellem gener og miljø. Udviklingen inden for bioteknologi, hvor man nu ved hjælp af kindskrab eller ganske få bloddråber på et filterkort kan bestemme hundredvis af genotyper, har gjort sådanne studier mulige. Men det bliver en vanskelig opgave at vælge, hvilke blandt de 50.000-100.000 gener og hvilke ekspositioner gennem et langt liv der skal fokuseres på.

Der vil formentlig være brug for en betydelig indkredsning af genetiske og miljømæssige faktorer, før samspillet kan studeres. Her kan monozygot tvillinger, som er diskordante for en given egenskab, være anvendelige, da de giver mulighed for at studere effekten af miljømæssige faktorer i et design, hvor der er kontrolleret for de genetiske faktorer.

Et andet område, hvor tvillingforskningen kan bidrage til en indkredsning, er via studier af kønsforskelle. Det er velkendt, at blandt ældre har kvinder en større morbiditet og funktionsnedsættelse end mænd, men de har en betydeligt lavere mortalitet! Longitudinelle tvillingstudier kan belyse, om denne forskel skyldes genetiske eller miljømæssige forskelle mellem mænd og kvinder.

Hvad fører aldringsforskningen til?

Som nævnt indledningsvis er et af de mest bemærkelsesværdige aspekter ved aldring, at den er så forskellig fra person til person. Hvis vi i fremtiden kan få en bedre forståelse af, hvorfor nogle mister færdigheder (eller livet) tidligt, kan det åbne muligheder for at forebygge disse tab. Forebyggelsen kan naturligvis tage sit udgangspunkt i direkte modificerbare miljømæssige årsager. Hvis der identificeres genetiske faktorer med betydning for aldringsprocessen, vil forebyggelsespotentialet sandsynligvis først og fremmest bestå i at udnytte de genetiske faktorerers interaktion med miljøfaktorer. Medicinske erfaringer fra den anden ende af livet giver basis for en vis optimisme: Fenykletonuri (Føllings sygdom) er som bekendt en genetisk sygdom, som imidlertid kan behandles med kostændring, hvorved konsekven-

serne af den genetiske defekt afbødes. Håbet for den genetiske aldringsforskning er naturligvis, at man med lignende opdagelser kan forebygge hyppige aldersrelaterede funktionstab.

Den danske genetisk-epidemiologiske aldringsforskning skulle have gode muligheder for at bidrage med ny viden, da den kan bygge på en lang tradition for omfattende longitudinelle, populationsbaserede undersøgelser af beslægtede individer, hvor der indsamles både ekspositionsoplysninger og DNA-materiale.

Litteratur

- Christensen K, Vaupel JW. Determinants of longevity: genetic, environmental and medical factors. *J Intern Med* 1996; 240: 333-41.
- Bergeman CS. Aging. Genetic and environmental influences. Individual Differences and Development Series Volume 9. Thousand Oaks: Sage Publications, 1997.
- Kannisto V. The advancing frontier of survival. Odense monographs on population aging 3. Odense: Odense University Press, 1996.
- Kyvik KO, Christensen K, Skytthe A, Harvald B, Holm NV. The Danish twin register. *Dan Med Bull* 1996; 43: 467-70.
- Christensen K, Holm NV, McGue M, Corder L, Vaupel JW. A Danish population-based twin study on general health in the elderly. *J Aging Health* 1999; 11: 49-64.
- Andersen-Ranberg K, Christensen K, Jeune B, Skytthe A, Vasegaard L, Vaupel JW. Activity of daily living among elderly and oldest-old in Denmark. *Age Ageing* (i tryk).
- McGue M, Vaupel JW, Holm N, Harvald B. Longevity is moderately heritable in a sample of Danish twins born 1870-1880. *J Gerontol* 1993; 48: B237-44.
- Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sorensen TI, Harvald B, Vaupel JW. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. *Hum Genet* 1996; 97: 319-23.
- McGue M, Christensen K. Genetic and environmental contributions to depression symptomatology: evidence from Danish twins 75 years of age and older. *J Abnorm Psychol* 1997; 106: 439-48.
- Vaupel JW, Carey JR, Christensen K, Johnson TE, Yashin AI, Holm NV, et al. Biodemographic trajectories of longevity. *Science* 1998; 280: 855-60.
- Manton KG, Corder L, Stallard E. Chronic disability trends in elderly United States populations: 1982-1994. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2593-8.
- Juel K. Hvorfor har danskerne problemer med middelelivetiden? Rygningens betydning i de seneste 50 år. *Ugeskr Læger* 1998; 160: 6800-5.
- Barker DJ. Mothers, babies and health in later life. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.
- Sayer AA, Cooper C, Evans JR, Rauf A, Wormald RP, Osmond C et al. Are rates of ageing determined in utero? *Age Ageing* 1998; 27: 579-83.
- Kuh D, Ben-Shlomo Y. A Life course approach to chronic disease epidemiology. New York: Oxford University Press, 1997.
- Christensen K, Vaupel JW, Holm NV, Yashin AI. Mortality among twins after age 6: fetal origins hypothesis versus twin method. *Br Med J* 1995; 310: 432-6.

- Kannisto V, Christensen K, Vaupel JW. No increased mortality in later life for cohorts born during famine. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 987-94.
- Christensen K, Vaupel JW. Prenatal exposure to famine and health in later life. *Lancet* 1998; 351: 1361.
- Dunger DB, Ong KK, Huxtable SJ, Sherriff A, Woods KA, Ahmed ML et al. Association of the INS VNTR with size at birth. ALSPAC Study Team. Avon longitudinal study of pregnancy and childhood. *Nat Genet* 1998; 19: 98-100.
- Westendorp RG, Kirkwood TB. Human longevity at the cost of reproductive success. *Nature* 1998; 396: 743-6.
- Christensen K, Gaist D, Jeune B, Vaupel JW. A tooth per child? *Lancet* 1998; 352: 204.
- Brown WT, Zebrower M, Kieras FJ. Progeria: a genetic disease model of premature aging. I: Harrison DE, ed. Genetic effects on aging II. Caldwell, NJ: Telford, 1990: 521-42.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-3.
- Yashin AI, Vaupel JW, Andreev KF, Tan Q, Iachine IA, Carotenuto L et al. Combining genetic and demographic information in population studies of aging and longevity. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3: 289-94.

Summary

Kaare Christensen:

Why do we age so differently?

Läkartidningen 1999; 96: 5099-5102.
Earlier published in *Ugeskr Læger* 1999; 161: 1905-9.

One of the most intriguing aspects of ageing is how different the ageing process is from person to person: some maintain their physical and cognitive abilities throughout a long life while others lose these abilities rather early in adult life. The basis for this variation is largely an enigma. In this review some of the most prominent ageing theories are described and compared with results from Danish genetic-epidemiological ageing research.

Reprints: Kaare Christensen, Institut for Sundhedstjenesteforskning - Epidemiologi, Syddansk Universitet - Odense Universitet, Winsløwparken 17, 5000 Odense C. E-mail: kchristensen@win-chs.ou.dk.

De omtalte undersøgelser er støttet af Forskningsrådene, Grundforskningsfonden og U.S. National Institute of Aging (AG08761).

LITTERÄRA LÄKARE

En bok om
FRANÇOIS RABELAIS
TOBIAS SMOLLETT
JEAN PAUL MARAT
EMIL AARESTRUP
ARTHUR CONAN DOYLE
ANTON TJECHOV
WILLIAM SOMERSET
MAUGHAM
ALFRED DÖBLIN
GOTTFRIED BENN
MICHAEL BULGAKOV
LOUIS-FERDINAND CÉLINE
WALKER PERCY
GERHARD VESCOVI
RICHARD SELZER
NAWAL EL SAADAWI
OLIVER SACKS
CLAES ANDERSSON
PAAL-HELGE HAUGEN
EVA STRÖM

LARS-ERIK BÖTTIGER har under många år intresserat sig för läkare vars litterära insatser gjort dem kända i vida kretsar. Ett resultat av detta är de uppskattade författarporträtt han skrivit i *Läkartidningen* och som nu - inklusive en utförlig översikt över den svenska läkarparnassen - finns samlade i en rikt illustrerad bok på 176 sidor. Han vill med den visa att det i alla tider funnits läkare som sett helheten - och haft förmåga att uttrycka den i ord.

LITTERÄRA LÄKARE kostar 160 kronor och kan beställas med kupongen nedan.

Beställer härmed

..... ex Litterära Läkare

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet
"Litterära Läkare"

Beställning per fax:
08-20 76 19