

# Menneskets biologi – mettet med erfaring

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Mennesket er en selvreflekterende, meningssøkende, relasjonell og målrettet organisme. Det å samordne og videreutvikle kunnskapen om hvordan erfaringer knyttet til selvbevissthet, relasjoner og verdier kan bidra til utvikling av helse og sykdom, er en stor medisinteoretisk utfordring.

**Materiale og metode.** Vi presenterer en teoriveiledet syntese av ny vitenskapelig kunnskap fra flere fagfelter, inkludert epigenetikk, psykoneuroendokrinoimmunologi, stressforskning og systembiologi, basert på artikler i anerkjente tidsskrifter og fagbøker. De er utvalgt for å gi innsikt i samspillet mellom eksistensielle betingelser i vid forstand (biografi) og biomolekylære forhold i kroppen (biologi).

**Resultater.** Forskning viser at menneskeorganismen bokstavelig talt inkorporerer biografisk (livshistorisk) informasjon, som omfatter opplevd mening og relasjoner. Epigenetikken illustrerer det grunnleggende biologiske potensialet for kontekstavhengig tilpasning. Videre er det dokumentert hvordan ulike typer eksistensielle påkjenninger kan lede til sårbarhet for sykdom gjennom forstyrrelser i menneskets fysiologiske tilpasningssystemer og strukturell påvirkning av hjernen. Opplevelser av støtte, anerkjennelse og tilhørighet kan derimot bidra til å styrke eller gjenopprette helsetilstanden.

**Fortolkning.** Den tradisjonelle biomedisinske kunnskapsproduksjonen har hindret innsikt i erfaringenes medisinske betydning. Den nye kunnskapen tydeliggjør et behov for teoretisk og praktisk reorientering i medisinen med henblikk på både enkeltindivider og samfunnet.

**Linn Getz**

*linngetz@med.is*

Allmennt medisinsk forskningsenhet  
Medisinsk teknisk forskningssenter  
Institutt for samfunnsmedisin  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Postboks 8905  
7491 Trondheim  
og  
Landspítali – The National University Hospital  
of Iceland  
University of Iceland

**Anna Luise Kirkengen**

Allmennt medisinsk forskningsenhet  
Institutt for samfunnsmedisin  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
og  
Institutt for samfunnsmedisin  
Universitetet i Tromsø  
og  
Senter for helsefremmende arbeid  
Akershus universitetssykehus

**Elling Ulvestad**

Mikrobiologisk avdeling  
Haukeland universitetssykehus  
og  
Gades Institutt  
Universitetet i Bergen

Mennesket kjennetegnes av noe som er sær-egent og som skiller det fra alle andre kjente organismer – nemlig evne til selvrefleksjon, til å utforme avanserte symbolske strukturer, til metaforisk begrepsfesting av erfaringer og til å bygge modeller og kategorier ved hjelp av forestillingsevnen. Biomedisinens naturvitenskapelige metodegrunnlag favner imidlertid i liten grad menneskets selvbevisste, meningssøkende, målrettede og relasjonelle natur (1). Leger har derfor manglet teoretiske forutsetninger for å forstå hvordan erfaringer knyttet til selvbildet, relasjoner og verdier «innskriveres» i kroppen.

Det siste tiåret har empirisk dokumentasjon synliggjort at erfaring – i betydning den informasjon et individ gjennom sitt livsløp erverver seg gjennom sansing og handling – er grunnleggende biologisk relevant. Erfaring egner seg imidlertid dårlig for standardisert fortolkning, den er alltid en erfaring av noe, for noen, i en unik kontekst (2). Vi vil med denne artikkelen fremheve erfaringenes betydning for helsen. Derved påpeker vi samtidig et behov for å revidere medisinenes teorigrunnlag og for nødvendigheten av å integrere denne nye kunnskapen i klinisk praksis, forskning, undervisning og helsepolitikk.

## Materiale og metode

Organismer og deres ulike aspekter har lenge vært utforsket innen mange fag, f.eks. evolusjonsbiologi, økologi, embryologi og fysiologi. Det resulterte lenge i ulike faglige oppfatninger av organismens betydning, men ingen enhetlig teori. I de senere år har forståelsen av organismen som *et levende hele*, det være seg en bakterie eller et menneske, fått en mer sentral plass i biologisk tenkning (3). Med dette som utgangspunkt presenterer vi her kunnskap som synliggjør samspillet mellom menneskets kropp (biologi) og livserfaring (biografi) i vid forstand.

Utvalget av referanser er styrt av en forståelse av den menneskelige organismen som *integrert med sine omgivelser og relasjonell i sin natur*. Det har sin bakgrunn i flere års personlig samling av litteratur på feltet. Vi inkluderer studier fra epidemiologi, somatisk og psykiatrisk klinisk medisin, genetik, mikrobiologi, immunologi og nevrovitenskapene. I tillegg inngår arbeider fra nye, fagovergrepene og psykoneuroendokrinoimmunologi samt analyser innen biosemiotikk, evolusjonsbiologi, vitenskapsteori og filosofi. Temaets art og bredde har i liten grad egnet seg for bruk av systematiske litteratursøk.

## Resultater

En erkjennelse av at enhver organisme aktivt fortolker betydningsfulle signaler fra det ytre og indre miljø finnes i biologen Jakob von Uexkülls (1864–1944) økologiske arbeider fra første halvdel av 1900-tallet. Disse tankene ga i sin tid opphav til to så ulike retninger som Konrad Lorenz'

## Hovedbudskap

- Menneskeorganismen er relasjonell og integrert med sitt miljø
- Ny forskning viser både *at* og *hvordan* erfaring påvirker menneskets biologi
- Ny kunnskap bekrefter at både biologiske og biografiske forhold bidrar vesentlig til utvikling av helse og sykdom
- Den nye kunnskapen representerer en stor utfordring for medisinsk undervisning, klinisk arbeid, forskning og helsepolitikk

(1903–1989) arbeider om dyreatferd og Martin Heideggers (1889–1976) arbeider om menneskelige handlinger, og føres i dag videre i fagfeltet biosemiotikk (fra gresk *semeion* – tegn). Det omfatter analyse av *aktive livsprosesser som meddelelser* – formidlet via tegn, hvilket betinger tolking (4). Siden all fortolkning – uansett på hvilket bevisstetsnivå – foregår i en kontekst preget av tidligere erfaring, blir kontekst og fortolkning sentrale begreper for å forstå og forklare organismens observerbare karakteristika (fenotype) (4).

Det genetiske uttrykket styres av erfaringer Ordet «epigenetikk» nevnes stadig oftere i medisinen (5). Fagfeltet dreier seg om hvordan erfaringer er nødvendige for en konteksttilpasset «programmering» av arvematerialet. Gener anses stadig sjeldnere som determinerende templat, men heller som dynamiske aktører i en organismes liv som responderer både på ytre og indre stimuli. Hvilke deler av DNA som kommer til uttrykk og under hvilke forhold, avhenger av erfarte og fortolkede inntrykk (6). Det er i de fleste sammenhenger derfor mer adekvat å

snakke om genetisk predisposisjon enn om genetisk predestinasjon (7).

I motsetning til de evolusjonsbetingede endringer av selve DNA-sekvensen, dreier epigenetikk seg om midlertidige (relativt stabile, men potensielt reversible) endringer av det genetiske uttrykket, uten endringer av DNA. Blant biomolekylære mekanismer som kan åpne og lukke for genekspressjon finner vi DNA-metyleringer, modifikasjon av histoner og ikke-kodende RNA. Foreløpig er mye av litteraturen konsentrert om epigenetisk modifikasjon i fosterlivet og tidlig barndom, men slike prosesser synes å være virksomme fra unnfangelsen – eller endog før – og gjennom hele livet. Slik «programmering» synes å kunne bidra betydelig til vår tids folkesykdommer (7–13). Det er vist at epigenetiske modifikasjoner kan overføres til kommende generasjoner (11), uten at de praktiske følger er klarlagt. Forskerne McGowan & Szyf ved McGills University i Canada mener at erkjennelsene knyttet til de epigenetiske effekter av sosial påvirkning ikke bare kommer til å endre medisinen på en grunnleggende måte, de vil også omforme sosialvitenskapene og humaniora (13).

Noen forskere hevder at epigenetisk kartlegging vil gi svar på flere spørsmål knyttet til helse og sykdom enn det genomkartleggingen har gjort. I januar 2010 ble The International Human Epigenome Consortium (IHEC) lansert, i den hensikt å kartlegge epigenetiske markeringer i genomet. Tidsskriftet *Nature* fulgte opp denne nyheten med en ekspertkommentar der det fremheves at menneskets *genom* er «endelig og avgrensbar», mens *epigenomet* er nærmest uavgrensbar og dessuten skiftende i ulike stadier og vev (14).

#### Konvergerende kunnskap fra flere forskningsfelter

En voksende forskningsaktivitet i berøringsflatene mellom psykologi, immunologi, endokrinologi, mikrobiologi og nevrovitenskapene har de siste 10–20 år resultert i studier som – med gradvis økende presisjonsnivå vedrørende biomolekylære detaljer – bidrar til å tegne et bilde av den menneskelige biologien som erfarings- og tolkingspåvirket (15, 16). Her følger en del eksempler som viser at, og delvis hvordan, eksistensielle erfaringer kan belaste menneskets fysiologi og skape eller forverre biologisk sårbarhet hos individet:

– *Psykososialt stress i svangerskapet* kan, via bl.a. morens hypothalamus-hypofysebinyre-akse (HPA-akse) og epigenetiske effekter, prege det vordende individets biologiske konstitusjon, og en gravid kvinnes traumatiske erfaringer i hennes egen barndom kan avspeiles både i hennes liv som voksen (17) og i hennes vordende barns HPA-regulering (18). I tillegg representerer psykososialt stress hos kvinnen også en direkte risiko for svangerskapsutfallet som sådant (19–21).

– *Kromosomenes telomerer* (stabiliserende endestykker) kan skades av visse typer erfaringer. Blant annet har man i flere studier funnet en sammenheng mellom kronisk belastende omsorgssituasjoner som man ikke kan vende seg bort fra (f.eks. det å ha omsorg for et alvorlig/kronisk sykt barn eller en nær pårørende med Alzheimers sykdom) og kortere telomerer, hvilket anses å være et uttrykk for tidlig cellealdring (22–24).

– *Relasjonelle erfaringer* synes generelt å påvirke menneskets immunsystem, påviselig blant annet i form av endret cytokinbalanse og grad av inflammatorisk respons (25). Mennesker som i eksperimentell sammenheng utsettes for stress der de står i fare for å «tape ansikt» (social evaluation threat) tenderer for eksempel til å «svare» med en proinflammatorisk cytokinbalanse (26). Det samme er vist i relasjon til opplevelser av urettferdighet på arbeidsplassen (27) og andre taps-, trussel- og avmaktserfaringer. Forskingen beskriver også stadig mer presist emosjonenes fysiologiske korrelater. Målt med nivået av kortisol og cytokiner er for eksempel sinne assosiert med metabolsk mobilisering, mens fryktens og skammens fysiologi medfører både fysiologisk og sosial passivering (28). Belastende omsorgsoppgaver og konflikthytte relasjoner er vist å kunne lede til nedsatt immunologisk respons på vaksiner (29, 30).

#### Ny, helhetlig modell innen stressforskningen – allostatisk overbelastning

Langvarig overbeskatning av menneskets fysiologiske tilpasningsevne kan lede til helseskade. Fenomenet, som kalles «allostatisk overbelastning» (31–33), forklares ved at sterke og/eller vedvarende trusler mot et individs eksistens og integritet etter hvert fører til utmattelse av kroppens fleksibilitet. Påkjenninger som i vår kultur karakteriseres som fysiske (f.eks. under-/over-/feilernæring, forurensning, søvnmangel, infeksjoner, støy) viser seg å konvergere på samme fysiologiske «nivå» som belastninger vi tradisjonelt omtaler som psykiske (f.eks. et liv preget av trusler, neglekt, krenkelser eller overveldende omsorgsbyrder). Begge former for påvirkning kan lede til bl.a. autonom dysfunksjon, endringer i immunforsvaret, kronisk lavgradig inflammasjon, endokrine forstyrrelser og raskere cellealdring målt på telomernivå (ramme 1).

Slike kroniske forstyrrelser bidrar, trolig også gjennom epigenetiske mekanismer, til utvikling av våre store folkesykdommer – hjerte- og karsykdommer, overvekt, diabetes, kronisk obstruktiv lungesykdom, andre immunologiske og inflammasjonsbetingede sykdommer, osteoporose, depresjon, angst, atferdsforstyrrelser, rusavhengighet og andre lidelser som klassifiseres som psykiatriske, kognitive lidelser, uheldige svangerskapsutfall i form av premature fødsler og lav fødselsvekt, smertesyndromer

### Ramme 1

Allostatisk overbelastning er avlesbar både autonomt, hormonelt, immunologisk og genetisk:

- Kardiovaskulære mål (blodtrykk, pulsfrekvens m.m.)
- Lungefunksjonstester (PEF, spirometri)
- Hormonnivåer (kortisol, DHEA-S, A, NA, m.m.)
- Inflammasjonsmarkører (CRP, IL-6, TNF, fibrinogen m.m.)
- Glukosemetabolisme (blodsukker, HbA<sub>1c</sub>)
- Lipidmetabolisme (TG, HDL, LDL m.m.)
- Kroppsmål (WHR, BMI m.m.)
- Kromosomrelaterte variabler: telomerlengde og telomerasenivå

Biologiske mål som inngår i en evaluering av allostatisk belastning i de omtalte vitenskapelige modeller og studier (32).

Forkortelser: PEF – ekspiratorisk toppstrømhastighet; DHEA-S – dehydroepiandosteronsulfat; A – adrenalin; NA – noradrenalin; CRP – C-reaktivt protein; IL-6 – interleukin 6; TNF – tumornekrosefaktor; HbA<sub>1c</sub> – glykosylert hemoglobin; TG – triglycyrider; HDL – high density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein; WHR – midje-hofte-ratio; BMI – kroppsmasseindeks

og kronisk utmattelse m.m. (31–37). Modellen for allostatisk overbelastning muliggjør en helt ny forståelse av sammensatte bilder av feil og svikt som tradisjonelt har vært oppfattet som samtidige, men ulike sykdommer, med andre ord såkalt ko- og multimorbiditet (38). Graden av helseskadelig stress, uttrykt som tap av kontroll og manglende innflytelse over egen tilværelse (39), anses å øke med avtakende rang i et sosialt hierarki.

Sammen kan epigenetikken og allostase-modellen trolig bidra vesentlig til forståelse av de sosiale gradientene i sykkelighet og dødelighet (40). Hvor sterkt sosiale gradienter påvirker folks helse, er allerede godt dokumentert, blant annet fra de epidemiologiske Whitehall-studiene i England (41). Det innarbeidede epidemiologiske begrepet «social gradients in health» får med allostaseteorien et patofysiologisk motstykke i form av uttrykket «the biology of disadvantage» (42).

Ny traumeforskning gir innsikt i hvordan vonde barndoms erfaringer kan lede til toksisk stress (36), hvilket forstyrrer utviklingen av hjernestrukturer. Slike endringer er i nevrologiske studier blitt knyttet til bl.a. erfaringer av verbal mishandling, fysisk avstraffelse og seksuelt misbruk (43). Den Harvard-baserte forskergruppen som står bak disse funnene, mener å kunne vise at hjernens plastisitet og sårbarhet varierer med alderen, dvs. at effekten av erfaringer både vil avhenge av når de inntreffer og hvor lenge de varer (43).

Hjernen synes imidlertid å forbli mottakelig for relasjonelle effekter gjennom hele livet. Dette gjelder også i helbredende retning (salutogenese). Flere studier viser strukturelle forandringer i hjernen knyttet til vellykket psykoterapi (44). Sterke sosiale relasjoner er i en metaanalyse vist å gi like god beskyttelse mot tidlig død som røykeslutt, og denne statistiske beskyttelsen veier tallmessig tyngre enn risikoen som er forbundet med f.eks. fedme og fysisk inaktivitet (45). Denne effekten er uavhengig av alder, kjønn og en rekke andre faktorer, og altså sannsynligvis ikke begrenset til subgrupper.

## Diskusjon

Den fremvoksende kunnskapen om hvordan erfaring «innskriver» i den menneskelige biologien, viser hvordan naturvitenskapelige metoder i dag benyttes i utvikling av kunnskap om spørsmål vi er vant til å tenke på som «humanistiske» av natur – for eksempel hvordan det å erfare omsorg eller neglekt, tillit eller svik, tilhørighet eller ensomhet, makt eller avmakt, rettferdighet eller urettferdighet kan knyttes til vedlikehold av helse eller utvikling av sykdom.

Erfarne klinikere har nok lenge erkjent betydningen av slike grunnleggende, eksistensielle livsvilkår, men biomedisinen har manglet formelle faglige begreper som har gjort det mulig å forholde seg til denne samhörigheten på en konsistent måte. Den nye

forskningen tilbyr en ansats til å integrere den naturvitenskapelige og den humanvitenskapelige forståelsesrammen av menneskelig helse og sykdom. Dermed kan vi utfordre den tradisjonelle forståelsen av «de to kulturer» i vitenskapen generelt (46) og i medisinen spesielt (47).

### Helsefremmende arbeid – et samfunnsansvar og et medisinsk anliggende

Kunnskapen om erfaringenes grunnleggende innflytelse på menneskets biologi må tas til følge hvis medisinen skal kunne bidra til vesentlige fremskritt i folkehelsen. Det er langt på vei et generelt samfunnsansvar å legge til rette for helsefremmende sosiale levekår. Å skape gode livsbetingelser for dagens barn og kommende generasjoner står i den sammenheng helt sentralt (36, 37, 48).

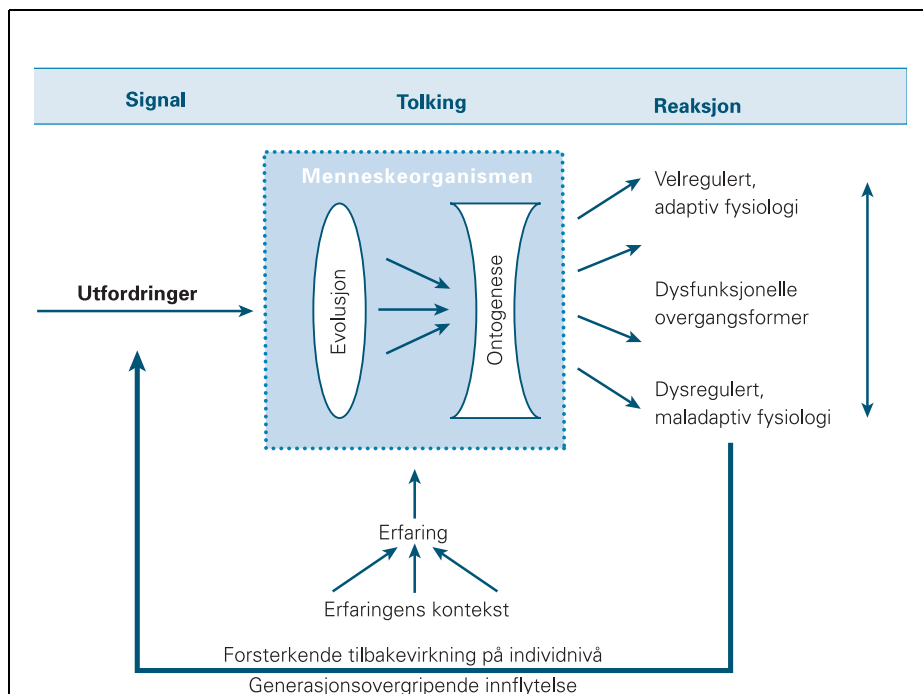
Men også voksenhelsen må betraktes innenfor en horisont som omfatter mer enn tradisjonelle «livsstilsfaktorer» som kosthold og mosjon (40, 42). Som faglige premissleverandører har leger en viktig oppgave i å bekjentgjøre og videreutvikle slik kunnskap. Kunnskapen om erfaringers virkning på kroppens fysiologi vil på sikt måtte få konsekvenser for forebyggende strategier med henblikk på komplekse lidelser, som er de mest kostnadskrevenne tilstander i dagens vestlige samfunn.

### Medisinsk teori som yter menneskenaturen rettferd

Det siste tiårets kunnskapsutvikling bryter ned biomedisinsens tradisjonelle skille mellom kropp og sinn. Slik utfordres ikke bare det veletablerte teoretiske skillet mellom somatiske og mentale lidelser (49, 50) og dermed avstanden mellom psykiatriske og somatiske avdelinger, men også inndelingen i somatiske organspesialiteter.

Dette siste argumentet kan bl.a. forankres hos en amerikansk forskergruppe som fremhever at depresjon bør forstås som en «helkroppssykdom» (a whole body disease) med både mentale og kroppslige årsaker og manifestasjoner (51) som klinisk «overlapper» betydelig med bl.a. hjerte- og karsykdommer (52). En velutviklet profesjonell evne til å integrere biologiske og biografiske opplysninger kan vise seg spesielt fruktbar i møtet med pasienter med komplekse, omfattende og behandlingsresistente sykdomsuttrykk.

En integrerende medisinsk teori om mennesket må ta utgangspunkt i at ethvert individ er født med visse biologiske forutsetninger og blir formet av erfaring, forståelse, tolking og handling, påvirket av fysiske miljøfaktorer og vevd inn i relasjoner med betydningsfulle andre i et samfunn med kulturelt konstituerte verdier (fig 1). Vi behøver knapt mer empiri for med tyngde å kunne



**Figur 1** Modellen viser hvordan genetiske og epigenetiske elementer (angitt som linser) bidrar til en organismes fortolking av og respons på signaler fra omgivelsene. Utfordringer (mikrobiologiske, termiske, klimatiske, kjemiske, fysiske, mentale, relasjonelle etc.) aktiverer evolusjonært konserverte sanseorganer (konvekse linser). Etter bearbeiding videreføres signalene til sentralnervesystem, immunsystem eller endokrint system (kroppens adaptive systemer – konkave linser) før kroppen gir en respons. Responsen som blir gitt, avhenger av i hvilken kontekst stimulus presenteres samt av de adaptive systemers tidligere erfaringer og utvikling. Dette betyr at to individer med samme genetiske utrustning (eneggede tvillinger med identisk DNA) som følge av erfaringsbetingede epigenetiske prosesser både vil kunne oppleve et gitt stimulus ulikt og gi ulik respons



hevde at (og antydningvis forklare hvordan) alle disse faktorene spiller inn på menneskers kroppslige og helsemessige utvikling.

Det er behov for et medisinsk teorigrunnlag som anerkjenner

- individets status som et historisk og kulturelt situert unikt subjekt med arvede forutsetninger som moduleres av egen og felles erfaring
- individets livslange utvikling (ontogenesen), der også transgenerasjonelle (epigenetiske) og evolusjonsmessige (fylogenetiske) aspekter gjør seg gjeldende (53, 54)
- biologiens grunnleggende komplekse natur (55–59)

#### Fremtidens kunnskapsbaserte medisin

Fremtidens leger må bli fortrolige med at ethvert menneske inkorporerer både biologi og historie (1, 2, 52–54, 58–60). Formidling av denne kunnskapen forutsetter i sin tur utvikling av et fagspråk som gjør det mulig å begrepsfeste kropp og sinn som udelte og interagerende. Legeutdanningen må derfor, på alle nivåer, omfatte kunnskapsteori, et tema som er nærmest ukjent for dagens medisinerere.

Den fremvoksende empiriske kunnskapen om sammenhengen mellom biologi og livshistorie må integreres i medisinen autoritative kunnskapsgrunnlag. Kun slik kan pasientens subjektivitet (og tilgang til denne) gis en nødvendig og etterprøvbart status (60–62). Menneskets subjektivitet er fraværende i dagens kunnskapsbaserte medisin, som er basert på matematiske analyser hvor pasientenes individuelle karakteristika systematisk elimineres. Arbeidet med biografiske data krever imidlertid kunnskap, trening og organisasjonsmessig tilrettelegging (ramme 2). Slikt arbeid innebærer, på linje

#### Ramme 2

Et konkret eksempel på hvordan kunnskap om erfaringers biologiske effekter kan bygges inn i klinisk praksis, finner vi hos Kaiser Permanente-organisasjonen i San Diego, California. Der har man siden 1993 systematisk kartlagt medlemmenes (pasientenes) eventuelle traumehistorier i tillegg til konvensjonell sykehistorie. En gruppe av organisasjonens leger har i samarbeid med Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i Atlanta vitenskapelig dokumentert den kliniske relevansen av traumatiske barndoms-erfaringer i en retrospektiv og prospektiv studie kalt the Adverse Childhood Experience Study (ACE-studien) (62). De sentrale resultatene fra studien omfatter i dag et 60-talls artikler og er sammenfattet i et kapittel en nylig utkommet bok (37)

med arbeid med biologiske data (63), muligheter for tolkingsfeil.

#### Sluttord

Dagens unge leger lærer at de skal praktisere medisin i henhold til en «bio-psyko-sosial» modell og forholde seg til «pasienten som person,» men de har etter vår erfaring ikke klare forestillinger om den konkrete biomedisinske relevansen av biografiske opplysninger. Vi håper at vi med denne artikkelen har evnet å formidle at en klinisk samtale om et menneskes livserfaringer og levekår har «hard» medisinsk relevans helt inn til cellenivå.

*Forfatterne tilhører en tenketank i regi av Allmennmedisinsk forskningsenhet ved Institutt for samfunnsmedisin i Trondheim. Vi takker tenketankens øvrige medlemmer Tor-Johan Ekeland, Irene Hetlevik, Edvin Schei og Arne Johan Vetlesen samt Henrik Vogt for konstruktive innspill. Opprinnelsen til manuskriptet var Linn Getz' bidrag til Legeforeningens rapport om biomedisin (64).*

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

#### Litteratur

1. Lock M, Gordon DR. Biomedicine examined. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1988.
2. Vetlesen AJ. Frihetens forvandling. Essays og artikler 2002–2008. Oslo: Universitetsforlaget, 2009.
3. Pepper JW, Herron MD. Does biology need an organism concept? *Biol Rev Camb Philos Soc* 2008; 83: 621–7.
4. Schadt EE. Molecular networks as sensors and drivers of common human diseases. *Nature* 2009; 461: 218–23.
5. Genus SJ. Our genes are not our destiny: incorporating molecular medicine into clinical practice. *J Eval Clin Pract* 2008; 14: 94–102.
6. Barbieri M. Biosemiotics: a new understanding of life. *Naturwissenschaften* 2008; 95: 577–99.
7. Feinberg AP. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. *JAMA* 2008; 299: 1345–50.
8. Petronis A. Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature* 2010; 465: 721–7.
9. Vangen S, Nordhagen R, Lie KK. Gjensyn med Forsdahl-Barker hypotesen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 451–3.
10. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 61–73.
11. Godfrey KM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 199–205.
12. Bale TL, Baram TZ, Brown AS et al. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 314–9.
13. McGowan PO, Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiol Dis* 2010; 39: 66–72.
14. Abbott A. Project set to map marks on genome. *Nature* 2010; 463: 596–7.
15. Irwin MR. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 129–39.
16. Kiecolt-Glaser JK. Psychoneuroimmunology psychology's gateway to the biomedical future. *Perspect Psychol Sci* 2009; 4: 367–9.
17. Pesonen AK, Räikkönen K, Feldt K et al. Childhood separation experience predicts HPA axis hormonal responses in late adulthood: a natural experiment of World War II. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 758–67.
18. Brand SR, Brennan PA, Newport DJ et al. The impact of maternal childhood abuse on maternal and infant HPA axis function in the postpartum period. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 686–93.

19. Hobel CJ, Goldstein A, Barrett ES. Psychosocial stress and pregnancy outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51: 333–48.
20. Parker VJ, Douglas AJ. Stress in early pregnancy: maternal neuro-endocrine-immune responses and effects. *J Reprod Immunol* 2010; 85: 86–92.
21. Karimi K, Arck PC. Natural Killer cells: keepers of pregnancy in the turnstile of the environment. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 339–47.
22. Epel ES, Lin J, Dhabhar FS et al. Dynamics of telomerase activity in response to acute psychological stress. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 531–9.
23. Damjanovic AK, Yang Y, Glaser R et al. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients. *J Immunol* 2007; 179: 4249–54.
24. Kiecolt-Glaser JK, Gouin JP, Weng N et al. Childhood adversity heightens the impact of later-life caregiving stress on telomere length and inflammation. *Psychosom Med* 2011; 73: 16–22.
25. Kiecolt-Glaser JK, Gouin JP, Hantsoo L. Close relationships, inflammation, and health. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 35: 33–8.
26. Dickerson SS, Gable SL, Irwin MR et al. Social-evaluative threat and proinflammatory cytokine regulation: an experimental laboratory investigation. *Psychol Sci* 2009; 20: 1237–44.
27. Elovainio M, Ferrie JE, Singh-Manoux A et al. Organisational justice and markers of inflammation: the Whitehall II study. *Occup Environ Med* 2010; 67: 78–83.
28. Moons WG, Eisenberger NI, Taylor SE. Anger and fear responses to stress have different biological profiles. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 215–9.
29. Webster Marketon JL, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cell Immunol* 2008; 252: 16–26.
30. Gallagher S, Phillips AC, Drayson MT et al. Caregiving for children with developmental disabilities is associated with a poor antibody response to influenza vaccination. *Psychosom Med* 2009; 71: 341–4.
31. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 2003; 43: 2–15.
32. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 35: 2–16.
33. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1186: 190–222.
34. Kiecolt-Glaser JK. Stress, food, and inflammation: psychoneuroimmunology and nutrition at the cutting edge. *Psychosom Med* 2010; 72: 365–9.
35. Shankardass K, McConnell R, Jerrett M et al. Parental stress increases the effect of traffic-related air pollution on childhood asthma incidence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 12406–11.
36. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA* 2009; 301: 2252–9.
37. Felitti VJ, Anda RF. The relationship of adverse childhood experiences to adult medical disease, psychiatric conditions, and sexual behavior: implications for healthcare. I: Lanius RA, Vermetten E, Pain C (eds.) *The impact of early life trauma on health and disease: the hidden epidemic*. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
38. Parekh AK, Barton MB. The challenge of multiple comorbidity for the US health care system. *JAMA* 2010; 303: 1303–4.
39. Paquet C, Dubé L, Gauvin L et al. Sense of mastery and metabolic risk: moderating role of the local fast-food environment. *Psychosom Med* 2010; 72: 324–31.
40. Seeman T, Epel E, Gruenewald T et al. Socio-economic differentials in peripheral biology: cumulative allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1186: 223–39.
41. UCL Research Department of Epidemiology and Public Health. Whitehall II Study. [www.ucl.ac.uk/whitehallII/](http://www.ucl.ac.uk/whitehallII/) [20.1.2011].
42. Adler NE, Stewart J, red. The biology of disadvantage: socioeconomic status and health. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1186 (temanummer med 13 artikler). [www.nyas.org/publications/annals/](http://www.nyas.org/publications/annals/)

>>>

- Detail.aspx?cid=79be4d13-c2ef-4d4c-8249-09130fa910e7
43. Andersen SL, Tomada A, Vincow ES et al. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 292–301.
  44. Beauregard M. Effect of mind on brain activity: evidence from neuroimaging studies of psychotherapy and placebo effect. *Nord J Psychiatry* 2009; 63: 5–16.
  45. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* 2010; 7: e1000316.
  46. Snow CP. *The two cultures*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998. Opprinnelig utgitt i 1959.
  47. Ulvestad E. Sameining av «dei to kulturane» i medisinen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 492–4.
  48. Shonkoff JP. Building a new biodevelopmental framework to guide the future of early childhood policy. *Child Dev* 2010; 81: 357–67.
  49. Insel TR, Wang PS. Rethinking mental illness. *JAMA* 2010; 303: 1970–1.
  50. Hyman SE. Can neuroscience be integrated into the DSM-V? *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 725–32.
  51. Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI et al. Depression gets old fast: do stress and depression accelerate cell aging? *Depress Anxiety* 2010; 27: 327–38.
  52. Kirkengen AL, Getz L, Hetlevik I. En annen kardiovaskulær epidemiologi. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 2181–4.
  53. Ulvestad E. Chronic fatigue syndrome defies the mind-body-schism of medicine. New perspectives on a multiple realisable developmental systems disorder. *Med Health Care Philos* 2008; 11: 285–92.
  54. Gilbert SF, Epel D. *Ecological developmental biology. Integrating epigenetics, medicine and evolution*. Sunderland MA: Sinauer Associates Inc, 2009.
  55. Mazzocchi F. Complexity in biology. Exceeding the limits of reductionism and determinism using complexity theory. *EMBO Rep* 2008; 9: 10–4.
  56. Katerndahl DA. Lessons from Jurassic Park: patients as complex adaptive systems. *J Eval Clin Pract* 2009; 15: 755–60.
  57. Kohl P, Crampin EJ, Quinn TA et al. Systems biology: an approach. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 25–33.
  58. Kirkengen A, Ulvestad E. Overlast og kompleks sykdom – et intergrert perspektiv. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 3228–31.
  59. Cohen D. Probabilistic epigenesis: an alternative causal model for conduct disorders in children and adolescents. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 119–29.
  60. Kirkengen AL. *Hvordan krenkede barn blir syke voksne*. 2. utg. Oslo: Universitetsforlaget, 2009. English translation: Kirkengen AL. *The lived experience of violation. How abused children become unhealthy adults*. Bucuresti: Zeta Books, 2010.
  61. Ekeland T-J, Heggen K. *Meistring og myndiggjøring. Reform eller retorikk?* Oslo: Gyldendal Akademisk, 2007.
  62. Centers for Disease Control and Prevention. *Adverse Childhood Experiences (ACE) Study*. [www.cdc.gov/nccdphp/ACE/index.htm](http://www.cdc.gov/nccdphp/ACE/index.htm) (20.1.2011).
  63. Ulvestad E. Feilbruk av diagnostiske laboratorietester – et beslutningsanalytisk perspektiv. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2294–8.
  64. *Biomedisin – status, scenarier og anbefalinger*. Oslo: Den norske legeforening, 2010. [www.legeforening.no/asset/48795/1/48795\\_1.pdf](http://www.legeforening.no/asset/48795/1/48795_1.pdf)
- Mottatt 15.8. 2010, første revisjon innsendt 21.12. 2010, godkjent 20.1. 2011. Medisinsk redaktør Are Brean.*