Øivind Larsen
Atle Fretheim
Ingegerd Frøyshov Larsen
Steinar Westin (red.)

MEDISINSK KUNNSKAP

Hvor kommer den fra, og hva brukes den til?
KAPITTEL 15

Biologi og biografi
– et nytt, allmennmedisinsk kunnskapsgrunnlag

Linn Getz og Johann A. Sigurdsson

Fjördungari broður til fóður,
fjördungari til móður,
fjördungari til fósturs,
og fjördungari til naðra.¹


¹ Gammelt islandsk visdomsord. En fjördedel [av et menneskes egenskaper] kan tilskrives far, en fjördedel mor, en fjördedel oppføringen, en fjördedel det naðn vedkommende bærer. Opprinnelsen til det samlede visdomsordet er ukjent, men forløper finnes blant annet i Njáls Saga (kap. 42) som er fra slutten av 1200-tallet.

Dette kapitlet handler om en rask utvikling i medisinens grunnleggende forståelse av hvordan mennesket best kan betraktes og beskrives, og hva som skaper helse og sykdom. For å illustrere den kliniske relevansen av det vi skriver om, vil vi starte (og senere også avslutte) med en allmennmedisinsk hverdags-kasuistikk.

Anna M. har fått ny fastlege. Før legen hilser på henne, orienterer han seg i journalen hennes. Den er ganske omfattende:


Legen kjenner seg litt avmeklig. Her er en kroniker med mange problemer han ikke kan gjøre så mye med. Spesielt ikke så lenge Anna M. ikke evner å ta seg sammen og endre sin livsstil.
Et bio-psyko-sosialt kunnskapsgrunnlag?

Dagens medisinske tenkning bygger på en naturvitenskapelig forankret forståelse av mennesket som har røtter tilbake til 1600-tallet, der fysiske (somatiske) og mentale (psykiske) aspekter ved mennesket betraktes som atskilte (1, 2). Denne tankegangen har muliggjort store medisinske framskritt, spesielt der årsaksforholdene bak en sykdom er «én-til-én» med tilsvarende muligheter for intervensjon: antibiotika mot infeksjoner, insulin mot diabetes (3). Bakgrunnen for dagens kroniske folkesykkdommer er imidlertid langt mer kompleks – et samspill av biologisk sårbarhet og erfaringsmessige påvirkninger gjennom hele livsløpet (1).


Anna M.s helseprofil slik tradisjonell biomedisin definerer den

Medisinen er, både akademisk og klinisk, organisert i form av relativt isolerte, organ-sentrerte spesialiteter og subspesialiteter som de senere år har vist en sterk tendens til å leve sitt eget liv (8). Medisinsk forskning og fagutvikling har vært dominert av toneangivende spesialister i samarbeid med medisinsk industr-
tri (produsenter av legemidler eller medisinsk-teknisk utstyr). Premissene for kunnskapsformidlingen ved de fleste medisinske fakulteter legges av de ulike spesialområdene (neurologi, immunologi, endokrinologi, kardiologi, nefrologi, revmatologi, psykiatri, osv.). Vordende leger lærer dermed å oppfatte og klassifisere pasienters plager (symptomer og funn) i henhold til separate lokalisasjoner/organer og som avgrensete, uavhengige episoder (8, 9). Med tanke på utredning, terapi og forebygging utvikles det autoritative, kliniske retningslinjer for de største diagnosegruppene (for eksempel hypertensjon, hjerte- og karsykkdom, diabetes, overvekt, astma, kronisk obstruktiv lungeøkonom, osv.) (10, 11, se også kapittel 14).

Interdisiplinærforskning – nye erkjennelser


I tillegg til forskergrupper som kobler psycho-, neuro-, endokrin- og immunologi, bidrar også andre miljøer med naturvitenskapelig-humanistisk forskning som har klar relevans for allmenntedig medisinsk tenkning. Vi tenker spesielt på epigenetikk, telomerforskningen og systembiologisk stressforskning som fokuserer på overbelastning av kroppens tilpasningevne (allostase).
Født sånn eller blitt sånn?

Mens kartleggingen av det humane genom (HUGO-prosjektet) pågikk for fullt fram mot år 2000, var det vanlig å anse menneskets (den gang antatt 100 000) enkeltgener som sterkt biologisk determinerende. Kommersielle selskaper som deCode Genetics på Island tok sikte på å finne «genene for» de store folkesykmommene, inkludert hjerte- og karsykmønster, kreft, giktsykdommer og alvorlige psykiatriske lidelser (12). Dette enkelt-gen-sentrerte paradigmet har nå falt (13), og rundt om i verden tenkes det både hardt og nytt. Våre totalt ca. 30 000 gener anses i stadig mindre grad som determinerende templer, men derimot som dynamiske aktører i et komplekst biologisk system med mange epigenetiske reguleringsmekanismer (1, 13). Hvilke deler av DNA som kommer til uttrykk, og under hvilke forhold, avhenger også av erfarte og fortolkede inntrykk. Epigenetiske endringer gir temporære (i prinsippet reversibele) reguleringer av gen-uttrykket gjennom blant annet metyleringen av DNA-molekylet (14, 15). Epigenetiske «innskrifter» kan overføres mellom (et ukjent antall) generasjoner, uten at vi i dag kjenner de kliniske implikasjonene av dette. Toneangivende forskere ser for seg at kunnskapen om epigenetiske effekter av sosiale og relasjonelle påvirkninger vil få vesentlig innflytelse på både naturvitenskapelig og humanistisk tenkning (16).

Begreper i utvikling: fra «stress» til «allostase»


Sentralt i det allostatistiske tilpasningssystemet finner vi det autonome nervesystem, hypotalamus-hypofysse-bînyreaksen (HPA-aksen som regulerer hormo-
net cortisol), immun系统et og metabolske hormoner. Disse kan alle betraktes som ulike subsystemer innen kroppens komplekse, adaptive system (19).

For store krav til tilpasning disponerer for sykdom


Mentale og fysiske påkjenninger virker inn på samme fysiologiske nivå i organisme: Erfaringer av dyp ensomhet, nagende uro, trusler og vold, seksuelle eller rasistiske krenkelser og overveldende omsorgsbyrder «beskatter» de samme fysiologiske tilpasningsevnene som det søvnmangel, støy, usunn kost, røyking, kroppslik slitt og fysisk inaktivitet gjør. Om belastningene blir for store, kan dette avleses som autonome forstyrrelser (for eksempel minket hjertereaktivitetsvariabilitet og økt hjertepuls), endringer i immun systemet (for eksempel systemic inflammasjon), endokrine forstyrrelser (for eksempel svingende blod-sukkergiver og abdominal fedme) og raskere cellealdring (målt på telomernivå). Endringen i hver enkelt parameter kan være beskjeden, mens den samlede effekt av dysreguleringen kan bli klinisk signifikant (17–19).

Allostatis belastning kan ofte foreligge (og potensielt kartlegges) lenge før objektivt registrerbar organ sykdom er et faktum. Begrepet allostase gir et nytt perspektiv på medisinens «risikanter» (se kapittel 14). I tillegg til hypertensjon, dyslipidemier, dårlig blod-sukkerregulering og overvekt plages disse personene ikke sjelden av muskel- og skjelettssmerter, tretteth, depresjons-

3 Begrepet allostase bruktes også for andre biologiske subsystemer som for eksempel epigene tiske prosesser og telomerer.

4 Biologiske systemer er komplekse ide og de preges av multiple ikke-lineære årsakssammenhenger hvor årsaksbøyde peker både «oppover» og «nedover» mellom nivåene fra DNA til bevissthet og sosialt liv. «Ikke-linearitet» betyr blant annet at små endringer i en del av systemet kan gi store konsekvenser for det samlede systemet. Et viktig fenomen i mange komplekse systemer er emergens, dvs. at nye strukturer, mønstre eller egenskaper oppstår gjennom selvorganiserende prosesser.
tendens og søvnforstyrrelser. Forklaringene bak slike «subjektive» plager kan godt ligge i den samme, dysregulerte fysiologien (3). Men laboratorietester myntet på diagnostikk av manifest organsykdom gir sjelden utslag, og pasientene får dermed ofte høre at de ikke feiler noe.


**Figur 2** Allostatisk overbelastning kan betraktes som en årsak bak årsakene. Det vil si at mange av dagens «sykdomssiloer» har et felles patofysiologisk grunnlag. Tegnet av forfatterne.

---

5 En gestalt kan defineres som «a structure, configuration, or pattern of physical, biological, or psychological phenomena so integrated as to constitute a functional unit with properties not derivable by summation of its parts» (Merriam-Webster, 2. januar 2012).

Fosterliv, barndom og ungdom – biologisk sårbare faser


En banebrytende klinisk-epidemiologisk studie av sammenhengene mellom destruktive barndomserfaringer og senere sykdomsutvikling har vært den amerikanske Adverse Childhood Experiences-studien (ACE study). Dens første resultater kom i 1998 (25), samme år som nevroendokrinologene presenterte begrepet allostase for en bred, akademisk leserkrets (17). Dette sammenfallet i tid kan illustrere at relevant kunnskap om sammenhengene mellom biologi og biografi det siste tiåret har kommet parallelt fra uavhengige miljøer med ulike forskningsspørsmål og metoder (1). Det er nå en viktig akademisk oppgave å samle og analysere alle «brikkene» som til sammen kan sies å utgjøre et voksne biologisk-biografisk erkjennelsespusslepill. For å fremme denne kunnskapsutviklingen er det viktig at analytiske synester av eksisterende kunnskap meriterter som akademisk originalarbeid (1, 26, 27).

Mellom eksistens og endotel – på sporet av avmaktens patofysiologi

En konsistent sammenheng mellom sosiale levekår og helse er dokumentert i mange studier (1, 28). De engelske Whitehall-studiene under ledelse av Michael Marmot er et godt eksempel. Whitehall II-studien inkluderer både epidemiologiske og fysiologiske data, og den har gjennomgående vist økt tendens til fysio-
logisk dysregulering og sykdomsutvikling (av alle slag) med avtakende rang i det sosiale hierarkiet. Det veletablerte, epidemiologiske begrepet social gradients in health har fått sitt patofysiologiske korrelat: the biology of disadvantage (1).


Den biologisk-biografiske kunnskapsrevolusjonen vi her har omtalt, innebærer en stor faglig utfordring. Hvordan vil den påvirke utviklingen i medisinen generelt og allmennmedisinen spesielt? Det finnes det mer enn én mening om. Vi vil avrunde vårt kapittel med én hi-tech (basert på matematiske algoritmer og informasjonsteknologi) og én low-tech (basert på det å arbeide med pasienten som person) visjon av framtidas fastlegepraksis.

Framtidas fastlege – en bioinformatiker?

En verdensomspennende, prestisjetung, og interdisiplinær gruppe av 64 forfattere publiserte nylig en framtidsvisjon* under tittelen systemmedisin (systems medicine) (33). Framtidas medisin beskrives der som helhetsorientert, pasientorientert, velkoordinert – og basert i «en samfunnsorientert primærhelsetjeneste». Konseptet sammenfattes med akronymet «4P medisin» (Prediktiv, Preventiv, Partisipatorisk og Personaltipsett). Forfatterne vil derved flytte medisins tyngdepunkt fra

---


Samtidig som den nevnte forfattergruppen vil takle medisinens store utfordringer ved å etablere milliarder av medisinske datapunkter for ethvert menneske, er de fullt klar over at helse står i en økologisk sammenheng, og at medisin og samfunnsforhold henger tett sammen. Gruppen mener imidlertid at den systemmedisinske tilnærmningen vil bidra til å utjevne sosiale helseforskjeller, både lokalt og globalt. De sier ikke noe konkret om hvordan det skal skje, ut over at de regner med at nye måter å forstå kronisk sykdom på «kan utfordre fundamentale sosiale verdier og profesjonelle vaner» (33).

- eller en danned, medisinsk medtenker?

Den nye, empiriske kunnskapen vi her har omtalt, bekrefter mange allmennlegers kliniske erfaring om hva leveår og livshistorier betyr for helsa. Den kan dermed virke både befriende og inspirerende i hverdagen. Legen kan nå, med evidensen på sin side, praktisere medisin på en måte som eksploisitt ivaretar hensynet til helheten og til pasienten som person (tabell 1). Dette sammenfaller med visjonen professor Barbara Starfeld formuerte på slutten av sin karriere (34). Misforstå ikke, personfokuset medisin gjor gjerne bruk av relevant
### Tabell 1 Allmennmedisinens kunnskapsgrunnlag er i endring.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tradisjonell, biomedisinsk tilnærming</th>
<th>Framvoksede, personsentrert tilnærming</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Mennesket</strong></td>
<td>En objektiverbar og isolerbar kropp</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Det kroppslige og det mentale</strong></td>
<td>Atskilt</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Vitenskapelig tilnærming</strong></td>
<td>Naturvitenskapelig perspektiv på kroppens ulike organer / fysiologiske systemer: nervesystem, hjerte- og karsystem, muskel- og skjelettsystem, immunsystem, endokrinsk system, osv.</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Tilnærming til helseproblemer</strong></td>
<td>Episode-orientert: avgrenset som atskilte problemer</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Syn på opphopning av flere sykdommer hos et individ</strong></td>
<td>Betraktes og behandles som prinsipielt ulike problemer («silomedisin»)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Holdning til helbredende krefter</strong></td>
<td>Avgrenset til blinding og bruk av placebo i kliniske studier</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Syn på legens oppgave</strong></td>
<td>Å implementere vitenskapelig anerkjente interventions på en etisk forsvarlig måte</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Medisinsk teknologi, retningslinjer inkludert. Poenget er at det kliniske resonnemnet er grunnleggende humanistisk, ikke algoritmisk. Framtidas fastlege har nemlig tro på at hun selv evner å arbeide profesjonelt med det hele mennesket og den levde kroppen – et begrep formulert av den franske filosofen Maurice Merleau-Ponty (1906–61). Men slikt profesjonelt arbeid er krevende. Ikke minst forutsetter det at legen «evner å integrere ulike forståelsesrammer og på den måten skape kunnskap eller persepssjoner som ikke var tilgjengelige ved bruk av bare én linse». Denne evnen omtales, nettopp slik den her ble formulert,
som et sentralt produkt av faglig dannelse i høyere utdanning (35). Et generelt svar på den utfordrende kunnskapsutviklingen vi nå opplever i medisinen, er med andre ord en sterkere vektelsetting av dannelse gjennom hele legeutdanningen. Dette innebærer blant annet god skolering i hva kunnskap er, hvilke kilder som finnes til ulike typer kunnskap og validering av den, og hvordan medisinske «sannheter» alltid inngår i en vitenskapsteoretisk og historisk kontekst (36).

**Tabell 2** Den erfarne kliniker kan over tid utvikle evnen til å analysere, og dernest influere på, balansen mellom «det som tører og det som nærer» på deres pasienters liv og helse. Figureren er inspirert av blant annet (17) og (24).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Nærer</th>
<th>Tører</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tilknytning og tilhørighet</td>
<td>Isolasjon og ensomhet</td>
</tr>
<tr>
<td>Trygghet og tillit</td>
<td>Trusler og svik</td>
</tr>
<tr>
<td>Respekt</td>
<td>Krenkelse</td>
</tr>
<tr>
<td>Selvrespekt og stolthet</td>
<td>Skyld og skam</td>
</tr>
<tr>
<td>Engasjement, bevegelse, rekreasjon</td>
<td>Passivitet</td>
</tr>
<tr>
<td>Nærerende kosthold</td>
<td>Over-/under-/feilermæring</td>
</tr>
<tr>
<td>Restitusjon og hvile</td>
<td>Konstant press. Forstyrret søvn</td>
</tr>
</tbody>
</table>


---


* Evnen til å sette faktaopplysninger inn i videre rammer, samle informasjon fra en rekke kilder og vurdere denne informasjonen på presise og fruktbare måter.
* Evnen til å integrere ulike forståelsesrammer og på den måten skape kunnskap eller persepsjoner som ikke var tilgjengelige ved bruk av bare én linse.
Det finnes utallige pasienter med smertefulle livshistorier på ethvert allmennlegekontor. Framtidas fastlege anser *den gode samtalen* som et av sine viktigste arbeidsredskaper (29, 31). En fortrolig samtale vil ikke sjelden gi innsikt i livsbelastninger som statistisk sett har sterkere sammenheng med senere sykdomsutvikling enn det mange av biomedisinens tradisjonelle risikofaktorer har (18, 23–25). Fastlegen vet at det å vise taktfull interesse for vanskelige livserfaringer ikke skader pasientene. Derimot kan *mangel* på en slik interesse bidra til at medisinen påfører pasienter utslaget skade gjennom gale fortolkninger, overdiagnostikk og intervensioner som gjør mer skade enn gagn (11, 24, 39, 40).

For framtidas fastlege er allostatisk overbelastning ikke først og fremst et hi-tech fenomen som skal kartlegges ved biomolekylære tester i avanserte algoritmer. Ved å kombinere den gode samtalen med noen enkle kliniske tester kan fastlegen få valid innsikt i balansen mellom «det som nærer og det som tærer» på den levede kroppen (tabell 2) (1, 24, iii–iv). Om det er noe som jønnetegner legekunst, er det en evne til å «se» hvor et menneske befinner seg i tilværelsen, og dernest en evne til å alliere seg med de nærende kreftene (29, 40).


Vi vender nå tilbake til møtet mellom Anna M. og hennes fastlege. Det er den samme konsultasjonen som kapitlet startet med, men denne gang i en annen utgave, og betraktet i lys av den kunnskapsutviklingen vi har beskrevet.

---

8 Kaiser Permanente-organisasjonen i USA har etablert rutiner for kartlegging (screening) av sine medlemmers livshistorier, med spesiell vekt på destruktive og traumatiske livserfaringer. Pasienter som rapporterer slike, inviteres til å drøfte dem nærmere med sin lege. Og det spørsmål legen da stiller, er ikke *hvurvidt* disse erfaringene har påvirket vedkommendes liv og helse, men *hvordan, på hvilken måte* (23,24).

9 De allmennmedisinske forskerne Hanne Hollinagle og Kirsti Malterud har arbeidet mye med dette. Referanser til deres arbeider finnes i (40).

10 Den norske kong Eystein Magnusson (ca. 1088–1123) ga, ifølge den isländske saganen *Morkinskima* (omtalt i 7), uttrykk for den samme erkjennelsen som H.M. Kong Harald her gjør.
I møte med Anna M. gjenkjenner framtidas fastlege raskt et mønster av kompleks og vanskelig håndterbar lidelse. Legen vet straks at hun her står overfor en stor og sammensatt utfordring, men hun vet også at hun har mye å bidra med. For å kunne være til virkelig hjelp vil legen bli bedre kjent med Anna M. Hun foreslår en plan som omfatter flere konsultasjoner over tid. De første to–tre konsultasjonene avtaler de straks. Anna M. forstår derved straks at legen tar hennes problemer alvorlig, og at det er snakk om et langsiktig og gjensidig forpliktende samarbeid. I løpet av de første konsultasjonene får legen oversikt og innsikt, både i pasientens biografi og i hennes biologi. Underveis reflekterer de sammen over helheten og over situasjonens begrensninger og muligheter. Legen merker at hun gradvis kjenner mer forståelse og sympati for Anna M. Hun ser ikke lenger bare en pasient med sykdommer og livssmerte, men også en person med ressurser og muligheter. Legens menneskelige interesse bidrar til å styrke Anna M. s selvrespekt og selvinnsikt. Hennes opplevelse av eksistentiell avmakt og isolasjon avtar, hennes fysiologi blir mindre presset, og hun finner motivasjon og krefter for å ta bedre vare på seg selv. Smertene oppleves som litt mindre invalidiserende, og etter noen måneder har både blodtrykket og blodsukkerverdiene hennes beveget seg i gunstig retning.

Litteratur
4 Nylen M. De «to kulturen» i medicinen. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 3732–5.


25 Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V (et al.), Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading


38 Mjelstad BP, Kirkengen AL, Getz I, Hetlevik I. Knowing Patients as persons. Senior and junior general practitioners explore a professional resource. *Int J of Person Centered Med* 2012 (i trykkken).
