

Overlast og kompleks sykdom – et integrert perspektiv

Kompleks kronisk sykdom representerer en økende utfordring fordi slik sykkelighet i stadig større grad beskatter samfunnets samlede helseressurser og fordi de gyldige biomedisinske modeller for etiologi, patogenese, behandling og prognose synes å være utilstrekkelige for å kunne forstå sykkeligheten.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Anna Luise Kirkengen

anlui-k@online.no
 Institutt for samfunnsmedisinske fag
 Universitetet i Tromsø
 og
 Allmenntilleggs forskningsenhet
 Institutt for samfunnsmedisinske fag
 Norges teknisk-vitenskapelige universitet
 og
 Senter for helsefremmende arbeid
 Akershus universitetssykehus

Elling Ulvestad

Avdeling for mikrobiologi og immunologi
 Haukeland Universitetssjukehus
 og
 Gades Institutt
 Universitetet i Bergen

The disparity between physical and psychological stressors is an illusion. Host defence mechanisms respond in adaptive and meaningful ways to both (1)

Forankret i en gjennomgang av nyere kunnskap om immunologiske, hormonelle og sentralnervøse aktiviteter under belastning drøftes spesielt systemenes tette samspill. Dette samspillet søkes deretter integrert med en fenomenologisk begrunnet kroppsførståelse, den levde kroppen, i et forsøk på å forklare den komplekse tilstanden «kronisk tretthetssyndrom», også kalt «kronisk utmattelsessyndrom».

Ved å integrere psykoneuroimmunologiske og fenomenologiske tilnærminger fremtvinges en anerkjennelse av kontekstens betydning, både med henblikk på forklaring av kompleks sykdom og på forståelse av syke enkeltindivider. Undersøkelsen klargjør også den medisinske betydningen av den enkeltes livsløp og hvorfor tallbasert biomedisinsk forskning er utilstrekkelig for å forstå kompleks sykdom.

Gjennom å forstå mennesket som kroppslig erfarende, meningsbærende og meningsskapende mener vi å ha overvunnet dikotomien mellom psykologi og biologi, mellom sinn og kropp, ved utvikling av kompleks sykdom. Dikotomien konvergerer i den levde kroppen.

Integrert perspektiv

Ved fremveksten av fysiologien på 1800-tallet fikk moderne medisin et verktøy som var anvendelig til diagnostikk og behandling av organspesifikk sykdom. Tilsvarende ga forståelsen av infeksjonssykdom og immunologisk forsvar, som vokste frem i 1880-årene, et godt redskap for behandling og klassifisering av mange tidligere uavklarte sykdommer. Forklaringene på disse sykdommene, som er enkle i den forstand at de innebærer en lineær kausal relasjon mellom feilfunksjon og strukturell endring, er forenlig med og bidrar til å begrunne moderne biomedisinsk kunnskap.

En annen gruppe sykdommer som er komplekse i den forstand at vi vet lite eller ingenting om deres biologiske grunnlag, stemmer ikke med det biomedisinske forståelsesparadigmet. Etiologien ved sykdommer som kronisk tretthetssyndrom, revmatisk sykdom og kroniske smertesyndromer er fortsatt lite forstått (2, 3). De har så langt ikke latt seg forklare ved anvendelse av klassiske biomedisinske forskningsmetoder, og det påpekes derfor ofte at «vi trenger mer forskning for å forstå».

Vi vil i denne artikkelen forsøke å utvide forståelsesrommet ved å argumentere for at uavklarte sykdommers kompleksitet først kan begrepsfestes dersom de blir vurdert i et integrert perspektiv der evolusjonære, ontogenetiske og relasjonelle forhold tas i betraktning. Vår påstand er at mange av de komplekse sykdommene er ontogenetisk betinget, dvs. betinget i individets samlede utviklingsforløp, i spennet mellom befruktet egg og fremtrådt sykdom. Dersom dette stemmer, må ikke bare biologiske, men også historiske, biografiske, sosiokulturelle og relasjonelle aspekter gjøres relevante. Likeledes vil metodikk basert på statistiske sammenlikninger mellom grupper ikke være tilstrekkelig. Ifølge ekspertvurdering av den til nå foreliggende kunnskapen er «kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME) en

tilstand som bryter med en tradisjonell todeling av sykdommer som enten «soma-tiske» eller «mentale» (3, s. 12). Følgelig bør forståelsen ikke bare forankres i et utvidet perspektiv og i andre metoder, den må også overskride klassisk dualistisk tenkning. Dette oppnås ved å se på biologiske, psykologiske og sosiokulturelle aspekter som deler av en helhet og ved å se den enkelte person som situert i en kontekst av betydningsfulle relasjoner til andre mennesker.

Gjennom sine reaksjoner på opplevde situasjoner vil et individ uttrykke artsspesifikke og ontogenetisk betingede erfaringer. Mens evolusjonære erfaringer, som utgjør den historiske kontekst, konvergerer mot en stereotyp respons, vil erfaringer knyttet til kultur, kjønn og språk utgjøre en aktuell kontekst, som bidrar til divergerende responser. Alt etter hvordan organismen «tolker» situasjonen og dens kontekst vil reaksjonen fremtre som helsebevarende eller helsetruende. Responsen vil i sin tur virke tilbake på situasjonsforståelsen. En infeksjon vil f.eks. aktivere det medfødte og adaptive immunsystemet, noe som vil kunne føre til gjenopprettet helse, med immunologisk hukommelse, eller til kronisk inflammasjon, i form av allergi eller autoimmunitet. Resultatet avhenger av organismens genetiske utrustning, tidligere erfaringer med den infeksjose verden og den aktuelle konteksten (fig 1).

Vi begrunner vårt syn med utgangspunkt i forskning der man har studert samvariasjonen mellom immunologiske, sentralnervøse og endokrinologiske funksjoner, nærmere bestemt i hvordan de immunologiske fenomener lar seg integrere i de andre og hvordan belastning generelt og kronisk overlast spesielt kan påvirke dem alle.

Immunsystemets responskarakteristika

Vårt immunsystem, som erkjenner og reagerer på molekylære stimuli fra både omverdenen og kroppen, kan deles inn i «det medfødte» og «det adaptive». De to systemene er koblet sammen ved at det adaptive får sin informasjon om det antigene univers fra det medfødte systemet samt ved at det adaptive etter aktivering virker tilbake på effektorceller i det medfødte. Slik henger felles historie (evolusjon) sammen med individuell læring (ontogenese) (4).

Det medfødte immunsystemet er til-

nærmet identisk hos oss alle, mens det adaptive er særegent for hver av oss. Ved infeksjoner vil det medfødte systemet fungere som vårt ikke-kognitive sensoriske apparat – leukocytter, deriblant naturlige drepeceller (NK-celler), makrofager og granulocytter, vil sammen med akutfasemolekyler som CRP, komplement og interferoner erkjenne det fremmede som fremmed og derigjennom samtidig utøve aktivt forsvar. Det adaptive systemet, som består av T-celler og B-celler og deres respektive reseptorer, tillater oss i tillegg å reagere fleksibelt på komplekse omgivelser i stadig forandring. Flexibiliteten innebærer imidlertid som en sidevirkning muligheter for feilrespons mot ufarlige stimuli, inklusive allergener og selvmolekyler (4).

Ved at gener som koder for T-cellerreseptorer og immunglobuliner gjennomgår en ontogenetisk tilpasning, vil f.eks. eneggede tvillinger, som har identiske medfødte immunsystemer, gjennom livsløpet kunne utvikle svært forskjellige adaptive systemer (4). De ontogenetisk virkende tilpasningsmekanismene gjør at enhver antigen stimulus vil inducere en kontekstavhengig adaptiv immunrespons, som i sin tur vil prege senere immunreaksjoner gjennom en lymfocytmediert immunologisk hukommelse (4). Immunsystemet blir på denne måten individualisert, og antigen erfaringer kan sies å bli innskrevet i kroppen.

Allostase

Helt fra Hans Selye (1907–82) (5) begrepsfestet ulike ytre påvirkninger som «stress» og hevdet at stress kan være både gunstig (eustress) og ugunstig (distress), har andre forskere dels utvidet, dels forkastet hans modeller. Likevel har teoriene en felles kjerne: Individets reaksjoner, som antas å være gunstige for sikring av overlevelse under fare, justeres under påvirkning av det hormonelle samspillet mellom hypothalamus, hypofyse og binyrebarkene, i engelsk kortform omtalt som HPA-aksen.

I et forsøk på å tydeliggjøre utviklingen fra «eustress» til «distress» har Bruce McEwen arbeidet med begrepet «allostase», som betyr «stabilitet ved hjelp av endring», knyttet til systemene som muliggjør fleksibel tilpasning til ulike utfordringer (6). Allostatisk «oppladning» skjer i kriser og ved gjentatt opplevelse av fare. Ved kontinuerlig belastning, som ved krig og nød, tap av livsgrunnlag, vedvarende konflikter og langvarig undertrykkelse av sterke følelser – som ved pleie av en nær pårørende med Alzheimers sykdom – vil individet komme i en tilstand preget av allostatisk «oppladning». Det finnes sterke empiriske holdepunkter for å anta at slik konstant emosjonell overbelastning kan utmatte kroppens tilpasningssystemer. Dette vil kunne føre til nedsatt immunitet, autonom dysfunksjon, hjerte- og karsykdommer, beinskjørhet, atrofi av nerveceller

og raskere cellealdring generelt (6–10), og til et kompleks av funksjonsforstyrrelser begrepsfestet som metabolsk syndrom, hos både kvinner og menn (11, 12).

Kortikosteroider er av kausal betydning ved utviklingen fra akutt eller kronisk «utfordring» til overbelastning og utmatelse. Dette kommer til uttrykk i studier som viser så vel høy allostatisk oppladning hos personer med diagnosen kronisk tretthetssyndrom (13) som flate kortisolkurver, som avspeiler lav produksjon uten variasjon, hos voksne med diagnosene fibromyalgi, kronisk tretthetssyndrom og posttraumatisk stressyndrom (6).

Psykoimmunologi

Immun-, hormon- og sentralnervesystemet danner et tett nettverk av interagerende celler og molekyler. De påvirkes av hverandre og av omgivelsene, og de justeres mot hverandre under ontogenesen (4, 10). Relasjonen mellom belastning og immunologi er så langt best beskrevet i den såkalte cytokinskiftmodellen, basert på at to typer T-hjelpeceller, Th1 og Th2, produserer ulike typer cytokiner (14). Mens cytokiner produsert av Th1-celler vil føre til inflammasjon og dermed til økt beskyttelse mot intracellulære mikrober og neoplasia, fører Th2-cytokiner til økt humoral immunitet og dermed til disposisjon for allergi og autoimmunitet. Ifølge denne modellen vil en ubalanse mellom Th1- og Th2-cytokiner kunne føre til sykdom.

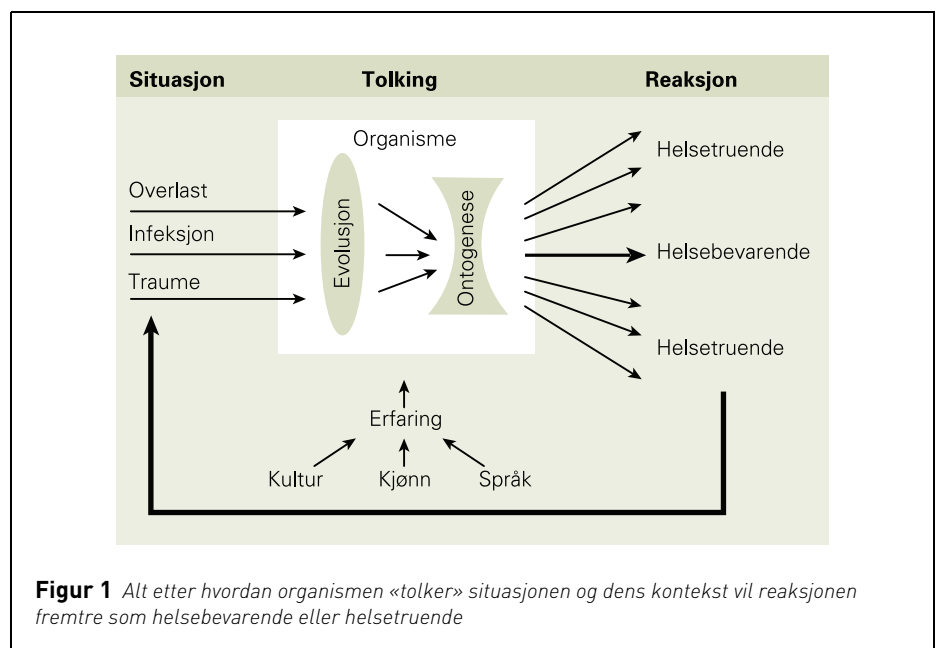
Modellen favner dog ikke alle aspekter ved immunresponsen på kronisk overlast, slik som at kortikosteroider i samarbeid med katekolaminer evner å vri immunforsvaret mot en Th2-respons (15) og at kronisk høye nivåer av glukokortikoider i enkelte organsystemer synes å fremme istedenfor hemme inflammasjon (16).

Den truede person

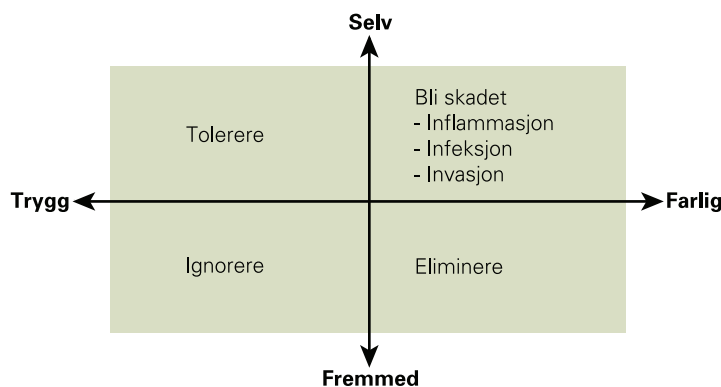
Å bli misbrukt og mishandlet representerer alvorlige former for destruktiv erfaring, særlig hvis slikt skjer tidlig i livet og enda mer hvis det ikke er mulig å verge seg. At slik krenkelseserfaring er positivt korrelert med autoimmune prosesser og kreft, er påvist i en eldre populasjon – seksuelle overgrep i barndommen var hos mennene sterkt relatert til sykdommer i skjoldkretelen og, om enn svakere, til revmatoid artritt. Hos kvinnene var det en sammenheng med både artritt og brystkreft, og risikoen for brystkreft sto i et dose-responsforhold til hyppigheten av erfaring med seksuell vold gjennom livet (17). En annen studie viste positive korrelasjoner mellom å ha vært henholdsvis misbrukt, mishandlet eller vanskjøttet som barn og lungesykdommer, hjertesykdommer, inflammatoriske og autoimmune sykdommer, magesår og diabetes (18).

I polariseringen mellom «selv» og «fremmed», «det egne» og «det andre» og knyttet til et erfaringskontinuum fra «trygt» til «farlig» kan individet velge mellom å godta, åpne seg for, tilpasse seg, skjerme seg eller verne seg. Men når noe må tåles som egentlig er utålelig, når integritetsgrenser krenkes og beskyttelse er umulig og når personen må øve vold på seg selv for å holde ut det uutholdelige, da bryter tilpassingsevnen sammen – og da kan sykdom bli resultatet. De prosesser som da tar overhånd, krysser grenser. Derved spiller de sin kilde: skadet integritet (fig 2).

Studier med svært ulik design har dokumentert at NK-celler, makrofager og T- og B-celler påvirkes av hvorvidt en person opplever virkeligheten som overveldende og u håndterbar (1, 6, 8). Immunsystemet blir på denne måten ytterligere individualisert og modifisert. Det betyr at ikke bare



Figur 1 Alt etter hvordan organismen «tolker» situasjonen og dens kontekst vil reaksjonen fremtre som helsebevarende eller helsetruende



Figur 2 I polariseringen mellom selv og fremmed og knyttet til et erfaringskontinuum fra «trygg» til «farlig» kan individet velge mellom å godta, åpne seg for, tilpasse seg, skjerme seg eller verne seg. Individet som står under tvang, har ikke slike valg. De prosesser som da tar overhånd, krysser grenser. Derved speiler de sin kilde: skadet integritet

beskyttende, men også ødeleggende erfaringer kan sies å bli skrevet inn i kroppen.

Den levde kroppen

På grunnlag av den foreliggende dokumentasjonen hevder vi at den tradisjonelle erkjennelsesteoretiske posisjonen som forutsetter et skille mellom fysisk og psykisk belastning er uholdbar. Vi tar for gitt at erfaring fornemmes, fortolkes og integreres kroppslig fordi mennesker er til stede i verden som kropper. Ifølge filosofen Maurice Merleau-Ponty (1908–62) kan mennesker ikke fornemme, erfare, lære eller vite noe som helst uten at kroppen tar del i fornemmelsen, erfaringen, læringen og viten (19). Han anser kroppen som kroppsliggjort liv, og det innebærer at levd tid, opplevde steder og samliv med andre til sammen integreres i og utgjør den levde kroppen. Det finnes følgelig ikke noe slikt som en kroppsløs tanke, en ikke-kroppslig emosjon eller en ren psykisk erfaring, uansett kjennetegn.

Hva som oppleves som belastende av hvem og på hvilken måte avhenger av konteksten og kan derved bare i liten grad avledes av kunnskap som bygger på metoder for generalisering. Hvem som reagerer på hva, hvorfor og hvordan, kan ikke predikeres ved hjelp av en ensidig biologisk eller mekanisk determinert kroppsførståelse – fordi menneskekroppen alltid og uten unntak er en levd kropp i hvilken historie og biografi er vevd sammen med relasjonell og intersubjektiv etablert mening og individuell hensikt (19, 20). Erfaringene integreres i alle kroppslige prosesser fordi:

- mennesket er et meningsskapende og meningsbærende vesen i samliv med andre og derfor relasjonelt og sosiokulturelt situert
- ethvert menneske fortolker sine erfaringer innenfor sin egen erfaringshorisont, som bare delvis faller sammen med «alle andres», selv i samme kulturkrets og samfunn

- menneskelig samliv alltid og overalt vil preges av systemer av verdier, tegn og symboler som utgjør et livsviktig fellesskap og en intersubjektiv referanseramme
- menneskelig samliv er kjennetegnet av konflikter, spenninger, mangfold, motsetninger og forandringer som ikke forsvinner i virkeligheten selv når en objektiviserende metodologi fjerner disse elementer fra forskningen – og derfor fra vitenskapen

Verken hjernen eller sentralnervesystemet tolker en hendelse og tillegger den en bestemt betydning. Det er det mennesket i sin helhet som gjør, ved hjelp av hjernen, sentralnervesystemet og andre integrerte strukturer og elementer. Det er mennesket som tolker og begrepsfester en erfaring, sin egen erfaring, selv når mange andre deler selve opplevelsen. Derfor må også tilsynelatende rene biologiske prosesser, slik som immunresponser, utforskes på grunnlag av disse forutsetninger for menneskelig liv.

Kronisk tretthet

Det finnes mye og tung epidemiologisk kunnskap om at det å erfare «kronisk overlast» er forbundet med økt risiko for hjerte- og karsykdom, lunge- og leversykdommer, fedme, kreft, inflammatoriske og autoimmune sykdommer, tidlig menopause, osteoporose, depresjon, angst, infeksjoner, kronisk smerte og kronisk tretthet (1, 6–9, 11, 12, 17, 18, 20). Av alle tilstandene er de to sistnevnte de biomedisinske sett minst begripelige, særlig kronisk tretthet representerer en medisinsk gåte (3).

I en nyere oversiktsartikkel over tilstanden som i angloamerikansk faglitteratur benevnes med akronymet CFS (chronic fatigue syndrome) skriver forfatterne: «Numerous immunological parameters have been tested and many of them are abnormal but inconsistently so among the various studies.» Og videre: «A disruption of the HPA axis has been implicated in the pathogenesis of CFS. Early studies have

shown that cortisol levels in patients with CFS are reduced...» (21).

Ett av de mest konsistente funn ved tilstanden har vist seg å være at ulike infeksjoner kan utløse en tilstand av varig kraftløshet eller tretthet som dessuten ofte er kombinert med flere andre helseproblemer, hvorav det hyppigst påviste er kronisk smerte, enten generalisert eller lokalisert i ulike kroppsregioner (3, 21). Når infeksjoner er en mulig fellesnevner, er det rimelig å spørre om det finnes visse forutsetninger hos den enkelte syke som bidrar til at en rekke ulike typer infeksjoner, også slike som vanligvis anses som svært uproblematisk, får så omfattende og invalidiserende følger. Dersom vi har rett i at CFS-betegnelsen representerer en tilstand preget av erfaring med kronisk avmakt, betyr det at syndromet tilkommer som følge av endringer innen flere systemer. Dette betyr igjen at endringene innen hvert system kan være for små til at de vil gi seg utslag på biokjemiske og immunologiske tester. Det er følgelig en erfaringsbetinget konflikt mellom systemene, ikke en isolert feilfunksjon innen ett system, som leder til det kliniske syndromet.

Av alle så langt vurderte mulige årsaksfaktorer, enten disse har vært definert som somatiske eller psykiatriske, har ingen bestemt konstellasjon skilt seg ut. Forutgående infeksjoner er et typisk trekk ved tilstanden, men enda mer konsistent er funnet av virkningen av det som vedvarende defineres som emosjonelt stress. I den nevnte oversikten over kunnskapsfeltet (21) skriver forfatterne: «... emotional stress is known to influence immune responsiveness and virus pathogenesis, and has profound importance to our understanding of the pathogenesis of infectious diseases and cancer, and may therefore be a key aspect in the pathogenesis of CFS» (vår kursivering).

Vi vil utheve to forhold ved denne konklusjonen. For det første er det vist, som vi har nevnt, at en avgrensning av «emosjonelt» kontra annet stress er uholdbart både i et biologisk og et eksistensielt perspektiv. For det annet motsier forfatterne sin egen konklusjon, idet de likestiller «emosjonelt stress» med de tre andre hyppige funn hos verten for CFS-tilstanden, nemlig immunologiske, hormonelle og sentralnervøse avvik. De ulike immunologiske og hormonelle aspekter av den levde kroppen er ikke selvstyrte og uavhengige av kroppen de er en del av, heller ikke lever sentralnervesystemet uavhengig av sin eier og vedkommendes liv, bevissthet, persepsjon og situasjon. Disse tre er verken ontologisk eller epistemologisk likestilt med vond og vanskelig erfaring. Følgelig er det som kategoriseres som «emosjonelt stress» en avgjørende premisse for å kunne forstå de komplekse mønstrene av cellulære, humorale og sentralnervøse funksjonsfeil og avvik som er blitt vist.

Utover dette representerer kategorien «emosjonelt stress» en problematisk begrensning. I epidemiologisk forskning omfatter begrepet vanligvis opplevelsen av antatt avgrensede hendelser som representerer antatt forbigående påkjenninger og belastninger. Hyppig studerte eksempler er eksamen, økonomiske problemer, tap av arbeidsplass, skilsmisse, nære pårørendes død eller alvorlig sykdom i familie eller vennkrets (8). Men slike påkjenninger varer muligens i lang tid. En skilsmisse kan for lengst være gjennomført, men likevel forbli en vedvarende smerte for en person som ble tvunget til å skille seg. Et barns død kan være uovervunnet for dets foreldre tiår senere. Dessuten finnes det belastninger og påkjenninger som er konstante og umulige å komme fra fordi de er sosiokulturelt legitimert eller tildekket og fortiet. Det handler om diskriminerende sosiale strukturer knyttet til hudfarge, etnisitet, kjønn, seksuell preferanse m.m. eller om ydmykende relasjonelle forhold i form av destruktiv fiendtlighet innen familien. Alt dette tilsier at en abstrahert stresstypologi ikke er noen fruktbar ansats når dysfunksjonelle relasjoner mellom immun-, hormon- og nervesystemet skal utforskes. Derimot er det enkelte menneskets situasjon det erkjennelsesteoretisk og metodologisk adekvate utgangspunktet.

Fortolkning

Med utgangspunkt i en fysiologisk forståelse av organspesifikk sykdom og en immunologisk forståelse av infeksøs og inflammatorisk sykdom har vi argumentert for at en biomedisinsk forståelse er for begrenset til å kunne favne kompleks sykkelighet og funksjonssvikt. Den spesialitetsdelte biomedisinske forskningen, orientert etter organer, organsystemer eller funksjonelle enheter, konvergerer stadig mer mot funn som utfordrer de tradisjonelle grensene mellom spesialitetene og de strukturerende dikotomiene som bunner i en vitenskapsteoretisk premiss om menneskets kropp og sinn som atskilt og ulik.

«Konvergerende fagfelter», slik som psykoimmunologi, avspeiler både en opprinnelig oppfatning av hva som er atskilt eller kan skilles og en voksende kunnskap om hva som spiller sammen eller – sett fra et annet erkjennelsesteoretisk perspektiv – *hører sammen*. Det vises i utforskningen av kompleks sykkelighet, som kreft og inflammatorisk og autoimmun sykdom. Men særlig tydelig blir dette ved lidelser som i somatisk medisin kalles «funksjonelle» og i psykiatrisk medisin «somatisering». Slike tilstander, som medisinsk sett ofte inngår i mønstre av såkalt overlapping eller komorbiditet, ser ut til å falle utenfor medisinsens referanseramme. De unndrar seg nemlig fullstendig fagets delte og delende grep. Ved sin pure eksistens fremtvinger de faktisk spørsmålet om hvorvidt medisinsens kroppsbilde, menneskeforståelse og

rådende kunnskapsproduksjon er adekvat for medisinsens mandat til å hjelpe lidende mennesker.

Litteratur

1. Fleshner M, Laudenslager ML. Psychoneuroimmunology: then and now. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004; 3: 114–30.
2. Kirkengen AL, Getz L, Hetlevik I. Til å bli trett av. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1797–9.
3. Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME). Rapport nr. 9–2006. Oslo: Kunnskapssenteret, 2006. www.kunnskapssenteret.no/filer/Rapport_9_06_CFS_ME_201106.pdf [5.11.2007].
4. Ulvestad E. *Defending life. The nature of host-parasite relations*. Dordrecht: Springer, 2007.
5. Selye H. *The stress of life*. New York: McGraw-Hill, 1976.
6. McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1032: 1–7.
7. Brotman D, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet* 2007; 370: 1089–100.
8. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 243–51.
9. Epel ES, Lin J, Wilhelm FH et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 277–87.
10. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP et al. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 595–638.
11. Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG. Prospective effect of job strain on general and central obesity in the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 828–37.
12. Räikkönen K, Matthews KA, Kuller LH. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women. A comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes Care* 2007; 30: 872–7.
13. Maloney EM, Gurbaxani BM, Jones JF et al. Chronic fatigue syndrome and high allostatic load. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 467–73.
14. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004; 130: 601–30.
15. Salicrú AN, Sams CF, Marshall GD. Cooperative effects of corticosteroids and catecholamines upon immune deviation of the type-1/type-2 cytokine balance in favor of type-2 expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 913–20.
16. Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 259–72.
17. Stein MB, Barrett-Connor E. Sexual assault and physical health: findings from a population-based study of elder adults. *Psychosom Med* 2000; 62: 838–43.
18. Goodwin RD, Stein MB. Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States. *Psychol Med* 2004; 34: 509–20.
19. Merleau-Ponty M. *Phenomenology of perception*. London: Routledge, 1989.
20. Kirkengen AL. *Inscribed bodies. Health impact of childhood sexual abuse*. Dordrecht: Kluwer Academic, 2001.
21. Devanur LD, Kerr JR. Chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol* 2006; 37: 139–50.

Manuskriptet ble mottatt 24.7. 2007 og godkjent 6.11. 2007. Medisinsk redaktør Erlend Hem.