

# Stress och dess effekter på olika organsystem

*Nazanin Fallahi*

Odontologiska institutionen,  
Karolinska Institutet, Huddinge

## **Sammanfattning**

Både fysiska och psykiska faktorer, s. k. stressorer, kan orsaka stressreaktioner. För att upprätthålla jämvikt, homeostas, måste kroppen och dess organsystem anpassa sig. Stressreaktionens förlopp beror på olika faktorer: stressorer, individens personlighet och hennes psykiska tillstånd.

I ett längre perspektiv kan stressexponering utan återhämtnings möjligheter ge patologiska effekter på bland annat cirkulationen, njurarna och immunförsvaret. Stress förberedde oss ursprungligen för flykt eller anfall. Nutids människan får, beroende på sociala normer, mer sällan utlopp för stressreaktioner. När det gäller åtgärder mot stress bör dessa vara av profylaktisk karaktär, exempelvis socialt stöd och väl anpassat ansvar i förhållande till beslutsutrymme.

Kopplingen mellan stress och kardiovaskulära sjukdomar är känd sedan länge. Bland annat kan katekolamin frisättning aktivera trombocyter så att aggregeringen ökar. Detta leder till ökad risk för tromboser och arteroskleros.

Cortisol undertrycker immunförsvaret på kort sikt, genom den lokala reaktionen med kärldilatation, värme "trapping" av cirkulerande lymfocyter, samt på lång sikt, genom minskad frisättning av T-lymfocyter, vilket leder till nedsatt immunförsvaret.

Njurarna påverkas framförallt på tre sätt av förhöjda stressnivåer. För det första kan mental stress orsaka renal vasokonstriktion genom en ökad aktivitet i renala sympaticus-nerver. Vidare kommer cirkulerande katekolaminer, framför allt adrenalin, att öka frisättningen av renin utan att direkt påverka de renala sympaticus-nerverna. Slutligen initierar frisättning av renin, RAS-systemet, vilket har blodtryckshöjande effekter.

## **Stress - en introduktion**

### Homeostas-allostas

Stress är en vanligt förekommande - och ofta missbrukad - term i de flesta språk. Begreppet stress kan ha minst tre användningsområden:

1. Det stressande stimuli (stressorn)
2. Den direkta responsen
3. Summaeffekten av dessa i ett långtidsperspektiv

Det finns inget allmänt accepterad definition. I praktiken används begreppet stress ofta för att beskriva i vilken mån de personliga resurserna räcker för att klara omgivningens krav. Att en harmonisk balans mellan livselementen innebär hälsa var Hippokrates grundtes. Obalans var lika med sjukdom. Allt levande måste upprätthålla en stabil inre miljö, formulerade senare Claude Bernard. I början av 1900-talet plockade Walter Cannon upp homeostasbegreppet igen. Han noterade att känslor leder till fysiologiska svar och identifierade den "flight-or-fight"-reaktion som är kroppens svar på hot. Han märkte att den medieras av både nerver och hormoner. Dessutom påvisade han att denna reaktion, förutom att vara funktionell vid undvikande av fara, också kan rubba kroppens homeostas om den sätts i gång för ofta.

Idag har begreppet ändrats från homeostas till allostas. Det innebär att kroppen är i jämvikt genom att ständigt förändra sig. Den är aldrig statisk. Istället för att tro att det finns ett idealt, mittläge som man alltid bör pricka in, handlar det nu om ständig dynamik mellan katabola och anabola processer. Olika situationer kräver olika "steady-state" – nivåer. Förmågan att ställa in den lämpligaste nivån i varje situation är individuell och refereras till som "operating range". Detta svängutrymme är störst hos unga och friska personer. Inom dess gränser klarar kroppen av att hantera påfrestningar – om vi däremot går utanför detta område blir det problem. Allostatiskt belastning kan jämföras med att först i varje hand hålla två likadana tyngder, för att sedan fördubbla belastningen på båda sidor. Jämvikten är densamma, men belastningen har ökat. På samma sätt anses långvarig stress kunna tära på oss, även i de fall vi lyckas "anpassa" oss till den. Om vi sedan tar bort en vikt, dvs en eller flera stressorer försvinner eller minskar, blir det dessutom obalans. Kanske kan det förklara det vanliga fenomenet att insjunkna under semestern.

### Stressforskningshistorik

På 40-talet introducerades kanadensaren Hans Selye begreppet "stress" i biologiska sammanhang. Termen hade han lånat från fysiken, där den avser kraftens sammanlagda verkan på kroppar. Selye blev även en av de mest framstående pionjerna inom stressforskning. Han definierade stress som ett "generellt adaptations syndrom" (GAS). Teorin gick ut på att alla sorters stressorer resulterar i ett och samma specifika fysiologiska svar. Den grundades bland annat på upptäckten att råttor som utsattes för många olika typer av stressorer alltid fick förstörd binjurebark, förkrympta lymfkörtlar och thymus samt sår i mag-tarmkanalen. Hypotesen stöddes dessutom av det faktum att svårt sjuka patienter ofta utvecklar ett antal gemensamma symptom, såsom matsmältningsproblem, viktminskning och depression. Selyes GAS-modell delas in i tre faser:

1. Alarmfasen: Organismen mobiliserar sig för att möta faran
2. Motståndsfasen: Ansträngningar görs för att hantera situationen, t.ex. via konfrontation
3. Utmattningsfasen: Resurserna är uttömda och den fysiologiska skada som utgör grund för adaptationssjukdomar anläggs

Denna modell har kritiserats bland annat för att inte nog ta hänsyn till psykologiska faktorer, att bortse från att stressvar bevisligen inte är uniforma utan varierar mycket och att stress faktiskt kan förekomma utan följa detta förlopp. Trots detta utgör modellen fortfarande en grundbult i stressforskning, dock efter avsevärd modifiering.

### Problem vid stress forskning

Det finns inga riktigt bra metoder att mäta stress, särskilt inte som man knappt kan enas om vad det är för något. De sätt som ändå används vid forskning är: 1) fysiologiska mätningar av t. ex. svettutsöndring eller biokemiska stressprodukter i blod och urin. 2) beteendeobservationer, exempelvis vid prestation under stressförhållanden. 3) självskattningar av upplevda symptom på livsförändringar mm. Traditionellt har den mesta stressforskningen gjorts på råttor. Idag ifrågasätter dock allt fler i vilken mån dessa experiment kan överrensstämma med de mänskliga fynden, särskilt sedan det kommit fram att mentala processning spelar en avgörande roll för hur stressreaktioner utfaller. Ytterligare en svårighet vid dessa experiment är att simulera verkligheten, som där det alltid inträffar en rad slumpvisa händelser vilka agerar som stressstimuli, och dessa låter sig inte delas in i prydliga kategorier.

### Vilka faktorer avgör stressreaktionens utfall?

Egentligen kan alla typer av förändringar sägas vara stressfaktorer. Alltså skulle helt utebliven stress innebära döden. Vi har en tendens att förtränga termen positiv stress. Denna typ av

stress är självvald, lagom och lustbetonad. Vanligtvis innebär stress ett tillstånd som utlöses av antingen traumatiska livshändelser( t. ex krigsrelaterad stress), eller vid ”adaptationssvikt”, dvs då omgivningens krav överskrider individens resurser. Stressorer kan indelas i två olika kategorier: dels i yttre(livshändelser eller andra miljöfaktorer) och inre stresstimuli( självframkallade, som beror på vanor, värderingar och personlig läggning, t. ex rollkonflikter). Dels kan de sorteras som antingen fysiska( alla objektiva händelser, t. ex kirurgiska ingrepp) eller som psykosociala( psykisk påfrestande situationer eller människor).

### Tolkning

Både positiva och negativa händelser kan ge upphov till samma fysiologiska svar, men de upplevs olika belastande. Hur man reagerar på olika stressorer beror på en mängd olika faktorer: genetiska, miljömässiga( tidigare erfarenhet och inläring), hälsotillstånd, stressduration mm. Förutom att människors reaktion utifrån dessa parametrar varierar mycket kan också en och samma person uppleva exakt samma stimuli som olika stressande beroende på humör, förväntningar och situationen i allmänhet. Exempelvis reagerar man olika på trängsel i en buss eller på ett dansgolv. Händelser behöver alltså inte vara stressande i sig, utan dess betydelse beror på tolkningen och vilken ”coopingstrategi” man väljer.

### Generella stressreaktioner

I stressituationer reagerar vi fysiologiskt, kognitivt, emotionellt och beteendemässigt. Svaren kan utspela sig under olika lång tid. Effekterna av stress avgörs faktiskt ofta av durationslängden. Under denna rubrik behandlar vi vad som händer omedelbart efter det att man utsätts för en reaktions framkallande stressor och strax därefter.

Vilken eller vilka reaktioner som stressexponeringen resulterar i varierar mycket mellan olika individer, som sagt, liksom även hur kraftiga dessa reaktioner blir. Det kan vara antingen ofrivilliga eller medvetet igångsatta anpassningsförsök. Antingen går det ut på att försöka förändra det som utlöste reaktionen eller mot att adaptera sig till dess effekter. Helt motsatta fysiologiska processer sätts dessutom i gång. Beroende på om man väljer försvars- eller spela-död-strategi. Med denna reservation i bakhuvudet ska vi försöka sammanfatta de viktigaste adaptationsmönstren: kropp och själ följer så vi utsätts för stressorer.

Först reagerar hjärnan, genom att på bara några millisekunder höja sin vakenhetsgrad. Därpå aktiveras sympaticus. Då ökar snabbt hjärtats slagfrekvens och blodtrycket stiger. Socker och fett mobiliseras från lever och fettväv och når musklerna. Blodets koagulations tendens ökar medan sexuella funktionerna och matsmältningsapparatens aktivitet hämmas. Den ökade vakenhetsgraden gör att vi kan bli överdrivet känsliga för emotionella retningar. Naturligtvis är det också möjligt att reagera på dessa sätt vid många andra tillfällen än som svar på stresstimuli. Det kan därför vara svårt att avgöra vad som är utlösande faktor- stress eller något annat. Hittills har jag bara nämnt några av de sätt som kroppen reagerar på stresstimuli. Vad som då händer med oss kan mer generellt delas in i fyra huvudsystem:

1. CRH-ACTH-cortisol systemet
2. Locus Corlieus/noradrenarga sympatiska systemet
3. Peptidsystemet
4. Immunsystemet

#### *1. CRH-systemet*

CRH kan frisättas i stora områden av hjärnan, men avsöndras först och främst, vid stressor påverkan, från hipphothalamus paraventrikulra kärna. Denna stressor påverkan kan komma utifrån eller skapas kognitivt/emotionellt genom symbolbildning, i människans sofistikerade hjärna. Den förmedlas till hypothalamus dels via vissa delar av hjärnbarken och via det limbiska

systemet. En måttlig frisättning av CRH aktiverar först det sympatiska binjuremargssystemet. CRH stimulerar hypofysen som frisätter det överordnade hormonet AdenoCorticoTrop Hormon(ACTH), som i sin tur får binjuremargen att insöndra katekolaminerna, NorAdrenalin(NA) samt Adrenalin(A). Resultatet av dessa hormoners verkan blir att mer energi blir tillgänglig för hjärna och muskler samt att syre och metabola restprodukter bättre kan transporteras till och från vävnaderna. Detta sker genom ökad socker- och fettfrisättning samt ökad Cardiac Output, med därpå följande höjt blodtryck. CRH i måttliga mängder aktiverar också, något senare, den så kallade "hypothalamus-hypofys-binjurbarkaxeln", återigen via ACTH( denna axel behandlas närmare under avsnittet "immunsystemet"). Glukokortikoider, främst cortisol, samt mineralokortikoider, insöndras nu i ökad utsträckning. Några av resultaten blir en bortkoppling av funktioner som inte är absolut livsnödvändiga i en nödsituation så hämmas till exempel de sexuella funktionerna och matsmältningsapparatusens aktivitet. Vasopressin kan dessutom ge upphov till ytterligare blodtrycksökning.

Cortisol, vasopressin och oxytocin kan tillsammans med andra endogena substanser dämpa stressvaret. Om stressreaktionen undertrycks kan dock denna inhibition själv hämmas, genom verkan av endogena opioider. På detta sätt anses t. ex enkefalin verka då man i krävande situationer lyckas prestera över sin förmåga eller då en skadad soldat fortsätter att gå trots att han blivit skjuten i benet. Intensiva stresstimuli kan även provocera en CRH-frisättning.

## *2. Locus Coeruleus/Noradrenalin sympatiska systemet*

Via detta system medieras effekter som också är främst emotionella och kognitiva. Noradrenalin frisätts från ett tätt nätverk av neuron som är spridda över stora delar av hjärnan. Effekterna kan bl. a. bli ökad vakenhetsgrad och oro.

## *3. Peptidsystemet*

Utöver ovannämnda reaktioner sker en frisättning av kemiskt aktiva peptider. De kommer från det sympatiskt adrenerga systemet, adenohipofysen, hypothalamus och det enteriska nervsystemet.

Peptiderna svarar ofta på stress stimuli genom att modulera CRH- och LC/NA- systemets svar. De är flitigt medverkande då kroppen adapterar till stressorer. Detta sker genom interaktion med hormoner, antingen genom påverkan på deras frisättning eller på receptorernas mottaglighet för hormonerna. Exempel på peptider som kan frisättas som en del av stressvar är serotonin, GABA, samt excitatoriska aminosyror från hippocampusområdet. Även CRH och NA, som behandlats ovan, hör till denna kategori. Dessa peptider, med undantag av vissa excitatoriska aminosyror hämmas av glukocorticoider. Det är bl. a. på detta sätt cortisol uppnår sin negativa feed-back effekt på stressreaktioner.

## *4. Immunsystemet*

Detta systems stressreaktion är egentligen sekundär. Den är en av effekterna av de förändringar som tidigare inträtt i de tre övriga system. Reaktionen hos immunsystemet är därför långsammare än de ovannämnda. Den är dock relevant såväl i ett kortare såsom i ett längre tidsperspektiv. Steroider utlösta från binjurarna, det sympatiska nervsystemet och neuroaktiva peptider, t.ex substans P, verkar alla på immunsystemet vid en stressreaktion. Det är främst immuncellernas rörelse till och från infekterade platser i kroppen samt balansen mellan aktiviteten hos det cellulära respektive det humoral immunsystemet som påverkas.

## **Kroniska stressreaktioner**

Hur höga stressnivåer man lever med påverkar förslitningshastigheten av kroppen. Personer som nästan alltid har högt påslag av stresshormoner utsätter sina organsystem för hårt slitage.

Hela kroppen drabbas, men det märks först i de organsystem man kanske har ärftligt betingad svaghet inbyggt. De skadliga effekterna av stressreaktioner uppstår alltså först då kroppens förhöjda beredskap kvarstår under en mycket lång tid och den aldrig hinner återhämta sig. Då är det framförallt cortisolnivåerna som är fortsatt höga i blodet, långt efter det att den akuta stressfasen ebbat ut. Till skillnad från katekolaminerna som dominerar i situationer som kräver en aktiv ansträngning, verkar höga cortisol nivåer höra ihop med situationer då individen är passiv och hjälplös. Det kallas ibland för depressionshormonet.

Några exempel på icke-önskvärda konsekvenser av långtidsstress:

- Överdriven mobilisering av lipider som inte förbrukas leder till arteroscleros. Det kan, tillsammans med det höjda blodtrycket, stressinducerade endotelskador och ökad koagulationstendens bl. a. bidra till blodproppar och hjärtinfarkt.
- Nedsatt immunförsvar som gör kroppen mer mottaglig för inkräktare. Eventuellet kan det spela roll vid cancerutveckling.
- Inadekvat blodförsörjning till GI-kanalen pga sympaticusmedierad inhibering leder i längden till matsmältningsproblem och smärtor.
- Nedsatt njurfunktion vilket leder till dålig rening av blodet. Detta leder i sin tur till störd återkoppling till hypofysen, vilket ger nya hormonstörningar.

### **Kardiovaskulära effekter av stress**

Sympaticusmedierade stressresponser inkluderar bl.a ökad puls och förhöjd blodtryck. Normalt framkallas dessa som ett led i den klassiska "fight or flight", och tjänar därmed sitt syfte att höja individens beredskap i påfrestande situationer. Vid stress utlöses en stark neurogen hjärtaktivering samtidigt som det venösa återflödet underlättas via postkapillär vasokonstriktion. Den totala perifera resistansen är oftast konstant, vilket leder till en blodtryckshöjning med 20-30%. Koronalkärlen dilateras och hjärtat får en stor portion av ökad cardiac output som även favoriserar CNS och musklerna. NA är den primära neurotransmittorn i ett sympaticus påslag och åstadkommer  $\alpha$ -receptormedierad vasokonstriktion och  $\beta$ -receptormedierad ökning av hjärtfrekvensen och hjärtkontraktilitet.

Spontanaktiviteten i muskelsympaticus åstadkommes genom vasokonstriktion i muskel-kärlbädden och påverkas av blodtrycksförändringar. Detta sker genom en direkt påverkan från arteriella baroreceptorer. Vid en blodtryckssänkning minskar impulsflödet från baroreceptorerna, vilket eliminerar hämningen i vasomotorcentrum och muskelsympaticus ökar. Följaktligen ger en blodtrycksstegring ett ökat impulsflöde från baroreceptorerna vilket hämmar muskelsympaticus. Vid en stress situation dilateras kärl i musklerna och genomblödningen ökar. Hudsympaticus står däremot ej under inflytande av baroreceptorer och är därför okänsliga för blodtrycksfluktuationer. Aktiviteten är istället temperaturkänslig men kan också påverkas av emotionella reaktioner. Aktiviteten består av en blandning av vasokonstriktion och hudmotorimpulser(svett). Emotionella reaktioner påverkar hudsympaticus genom samtidig vasokonstriktion och svettning, dvs kallsvett.

Långvarig stress har länge misstänkts ligga bakom kardiovaskulära sjukdomar. Statistiskt sett har patienter med hjärtinfarkt, hypertoni och arteroscleroserit personer som förefallit ovanligt "stressade" eller haft en nedsatt kapacitet att stå emot stress. Frågan är då hur länken mellan stress, långvarigt sympaticuspåslag och kardiovaskulär patologi kan beskrivas ur ett fysiologiskt perspektiv.

### **Hjärtsjukdomar**

Risken för ischemisk hjärtsjukdom har sedan länge satts i samband med rökning, hypertention och hyperlipidemi. Vid sidan av dessa traditionella riskfaktorer har dock en fjärde faktor vuxit

fram, nämligen just mental stress. Dessa olika riskfaktorer är mycket svåra för att inte säga omöjliga att studera var för sig, de går ofta hand i hand. En stressad person röker ofta och har en speciell kosthållning. Man har bl. a. funnit att risken för ischemisk hjärtsjukdom är fördubblad hos personer som uppvisar ett så kallat ”typ-A-beteende”, dvs människor som är ”involverade in en oupphörlig kamp för att åstadkomma mer och mer på kortare och kortare tid, vilket ger upphov till en känsla av tidspress, ofta förknippat med ilska och fiendtlighet, för vilken ges rationella argument”(se figur 1, bilaga1).

Typ A beteendet ger upphov till en direkt ökad kardiovaskulär och neuroendokrin aktivitet, det vill säga ökad hjärtfrekvens, förhöjt blodtryck och ökade nivåer av katekolaminer. Indirekt ses även hyperkolestroemi till följd av den ökade adrenalininsöndringen.

Stressstimuli av den sympato-adreno-medullära axeln resulterar i ökad kronotrop, inotrop och dromotrop myokardi-aktivitet, varpå cardiac output mer än fördubblas och medellartärtrycket ökar med 30%. Hög hjärtfrekvens har en fristående korrelation med risk för ischemisk hjärtsjukdom. Metoprolol(Seloken) är en selektiv  $\beta_1$ -blockerare som hindrar NA från att stimulera hjärtfrekvensen. Den och andra  $\beta$ -blockerare används för att reducera ventrikelflimmer vid och efter akut hjärtinfarkt.

Stress och ischemi(och ofta kombinationen av dessa) ligger till grund för utvecklingen av de flesta hjärtsjukdomar. Stark och långvarig stress framkallar arteroscleros, spasmer, trombosor och överbelastning av hjärtat, tillstånd som samtliga kan orsaka/förvärra ischemi. Det finns dock även direkta stresskador på hjärtat, som inte är relaterade till ischemi. I en extrem stressande situation kommer sympaticus  $\beta$ -adrenerga effekter att inkludera koronarkärl dilatation, dvs *hyperemi* i myokardiet, parallellt med en ökad elektrisk retbarhet. Trots ett rikligt blodflöde genom hjärtat kan alltså det kraftigt förhöjda syrebehovet hos ett högaktivt myokardium leda till relativ hypoxi.

Allvarliga hjärtarrytmier kan hänföras till stressinducerade skador på hjärtats fortledningssystem. Åverkan på cellmembran och jonpumpar i kardiomyocyterna leder bl. a. till minskad aktivitet hos Na/K-ATPas och sarkoplasmatiske Ca-pump med påföljande försämring av elektrisk stabilitet och kontraktil förmåga. Utrymmet ökar således för ektopisk aktivitet.

### Arteroscleros och hypertoni

En person som utsätts för stress vid många tillfällen per dag kommer att få ett ökat genomsnittligt dygnsblodtryck. Detta kan leda till primär hypertoni. Det är ännu inte fastställt varför hjärtsympatiskt aktivitet är förhöjd hos patienter med primär hypertoni. Troligtvis ligger svaret i en förhöjd NA-omsättning i CNS. Kanske hör mentalstress till de stimuli som hypertonicers sympaticusfibrer är extra känsliga för.

Ökat katekolaminfrisättning har betydelse för arterosklerosutveckling i blodkärl. De patofysiologiska mekanismerna antas vara endotelial intimaskada uppkommen via  $\beta_1$ -adrenoreceptoraktivering. Den skadade intiman får därmed en ökad benägenhet att uppta LDL-partiklar. Katekolaminer har dessutom en direkt effekt på blodkärlen genom att de binder till trombocyternas  $\alpha_2$ -adrenoreceptorer. Effekten av trombocytaktivering är en förhöjd produktion av Tromboxan A<sub>2</sub>, vilket ökar aggregabiliteten. Mental stress medför således ökad risk för trombotisering och accelererad arteroscleros.

Trombocythämmande behandling med ASA( acetylsalicylsyra) bromsar utvecklingen genom att blockera den cyklooxygenasmedierade tromboxansyntesen. ASA behandling minskar vaskulära komplikationer som kan leda till döden, och är idag etablerad terapi vid ischemisk hjärtsjukdom.

Blodproppsbildning börjar med en arterosklerotisk endotelskada. Ruptur av den växande kärlväggen orsakar sedan en såränd varpå trombocyter fastnar och fibrin bildas. Vid

fibrinolys(det naturliga skyddet mot blodproppar) omvandlas plasminogen till plasmin mha tPA. Det finns dock även tPA-inhibitorer(PAI) som alltså gynnar uppkomsten av blodproppar.

Hypertoniker och hjärtinfarkt patienter har en högre halt av PAI och därmed en sämre fibrinolys är normalt. Dessa patienter kännetecknas även av en högre grad av trombocytaktivering, vilket sammantaget innebär en ökad risk att drabbas av tromber.

Kortvarig stress hos *friska individer* aktiverar inte trombocytterna. Däremot ökar fibrinolysen pga förhöjda tPA-nivåer. Såväl trombocyt inhibitionen som den ökade tPA-produktionen medieras av prostacykliner som normalt frisätts vid stress. Hos *hypertoniker* och *angina pectoris* patienter är prostacyklinfrisättningen nedsatt, varför mentalstress istället leder till trombocytaktivering och enbart måttlig fibrinolys. Kontentan blir att för friska individer är stress ur koagulationssynpunkt en fördel( blodet förtunnas), men hypertoniker och hjärtsjuka en nackdel(trombotisering).

På trombocytterna finns både  $\beta_2$ - och  $\alpha$ -receptorer. Stimulering av  $\beta_2$ -receptorn ger en relaxerad trombocyt, medan bindning till  $\alpha$ -receptorn aktiverar. Som tidigare nämnts används  $\beta$ -blockerare vid behandling av hjärtsjuka, oselectiva  $\beta$ -blockerare ökar trombocytternas aktivtetsnivå, eftersom katekolaminerna bara får tillgång till  $\alpha$ -receptorn. Detta är givetvis en oönskad bieffekt av  $\beta$ -blockerare, men kan undvikas genom att behandla hjärtpatienter med selektiva  $\beta_1$ -blockerare, som inte interfererar med trombocytterna.

Exakt hur  $\beta$ -blockerare inverkar på arterosklerosutvecklingen är ännu oklart. Till de negativa effekterna hör en stegring av blodets triglycerider och en sänkning av HDL. De positiva inslagen dominerar dock bl.a. en minskad deposition av kolesterol i kärlintiman. Vid stress kan en stor energireserv av fett mobiliseras utom allvarliga konsekvenser eftersom  $\beta$ -blockerare försvårar bindningen av cirkulerande LDL till intimens proteoglykaner.  $\beta$ -blockad kommer även att minska förekomsten av stressinducerad endotelcellskada.

### **Immunsystemet och stress**

Kroppen reagerar på stress via bl.a. sympatiska nervsystemet och neuroendokrina systemet. Det senare involverar den hypothalamiska-hypofyseala-adrenala axeln. Detta avsnitt behandlar främst det sistnämnda med tyngdpunkt på glukocorticoider/cortisol frisättning och dess påverkan på immunförsvaret vid långvarig och ihållande stress.

Med bakgrund av begreppet stressor inkluderas en mängd olika situationer som inducerar stressreaktioner i kroppen, inkluderad både psykiska(rädsla, skräck, sorg och jäkt) och fysiska(infektioner, trauma, operationer) påfrestningar är det lätt att förstå att olika stressorer påverkar kropp och sinne på olika sätt. Det är därför omöjligt att generalisera olika stressors påverkan på en individ.

### **Insöndring av cortisol**

Insöndringen av cortisol sker via hypothalamiska-hypofyseala-adrenala axeln(se figur 2 i bilaga 2). De hypothalamiska paraventrikulära kärnorna känner av olika stimulerande ämnen som påverkar insöndring av Corticotrofin Releasing Hormone, CRH. De stimulerande substanserna utgörs av bl.a. NA( vilket visar på en koppling mellan de två system som påverkar kroppen vid stress), hypoglykemi, infektion, oro och depression. CRH stimulerar, via cAMP second messenger system, celler i hypofysens framlob att insöndra ACTH i blodbanan.

ACTH transporteras via blodet till dess främsta målorgan, binjurebarken, där det effektivt stimulerar den kortikala zonen(Zona fasciculata) som producerar och insöndrar cortisol(och andra steroidhormoner). Förhöjd mängd ACTH i blodet stimulerar tillväxt av redan befintliga celler snarare än ökning av antalet cortisolproducerande celler i cortex. Syntesen och sekretionen ökar snabbt. Kraftigt förhöjda plasmanivåer av cortisol har påvisats via bl.a.

brännskador, kirurgiska ingrepp, infektioner, feber, psykos, akut oro och ihållande fysisk ansträngning( vilket stämmer väl överens med vad som stimulerar ACTH insöndring).

Cortisol utövar en hämmande återkoppling både på ACTH- och CRH-frisättningen. På detta sätt bromsas cortisolseffekt när cortisol mängden uppnått en viss storlek. Dock kan denna inhiberande återkoppling helt slås ut vid stressinducerad ACTH-hypersekretion. Binjurebarkens maximala utsöndringshastighet av cortisol är otillräcklig för att kunna påverka hypofysen. En orsak till detta tros vara en partiell nedreglering av cortisolreceptorn i hypofysens framlob.

Katekolaminer(som insöndras vid stress) stimulerar också ACTH-frisättningen, vilket bidrar ytterligare till de förhöjda plasmanivåer av ACTH som dokumenteras vid stress.

Ett fortsatt led i återkopplingen är cytokinernas effekt. När cortisol hämmar immunsystemet verkar det genom att hämma interleukinernas( cytokiner) stimulerande effekt på antikropparnas tillväxt. Interleukinerna bromsar samtidigt ACTH och CRH insöndringen.

### Effekter av förhöjda plasmanivåer av glukokortikoider(Cortisol)

Glukokortikoider inducerar adaptation till stress via olika mekanismer, inkluderat mobilisering av substrat för metabolism, förstärkning av det kardiovaskulära systemet och produktion av eufori eller beteende aktivering. Glukokortikoider undertrycker också immunförsvaret, en effekt man tror förebygger den autoimmunaaktivering som följer "fight or flight" situationer som resulterar i trauma och inflammation. Cortisol är livsnödvändigt och en människa kan inte överleva en adrenalektomi utan glukokortikoid tillskott. Cortisol har som främsta uppgift att bibehålla glukos produktion från protein( glukoneogenes), att underlätta feemetabolism, samt att modulera olika CNS funktioner. Utöver detta har cortisol mindre betydande effekter på skelett omsättning, muskelfunktion, immunförsvaret och njurfunktion. Nettoeffekten av cortisol är katabola och antianabola.

Cortisol påverkar olika processer indirekt, dvs processerna initieras inte av cortisol, men cortisol är däremot nödvändigt för att processen över huvudtaget skall äga rum.

### Effekter på metabolismen

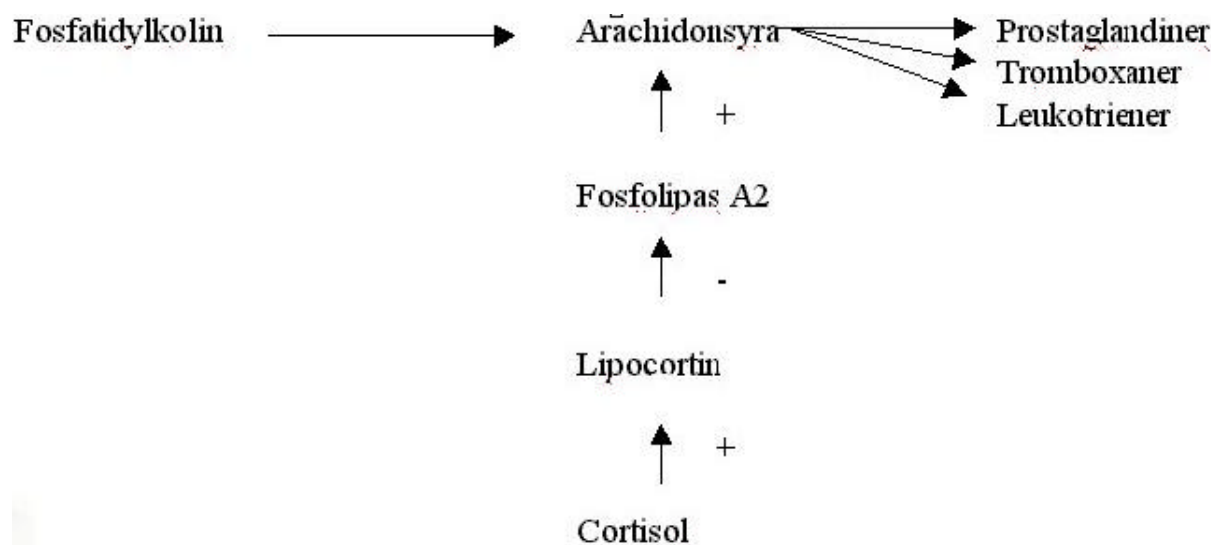
Cortisol förstärker mobiliseringen av muskelprotein för glukoneogenesen genom att påskynda protein nedbrytningen och inhiberar protein syntes. Detta innebär att glukokortikoider är livsnödvändiga för fastande individer. Utan cortisol har man endast påvisat marginell höjning av proteolys vid fasta, vilken inte är tillräckligt för adekvat glukoneogenes då leverns glukogendepåer är tomma. Individen dör till följd av hypoglukemi.

De kombinerade antianabola och katabola effekterna av cortisol är vid normala mängder fysiologisk fördelaktiga, men en ihållande förhöjd plasma koncentration leder till en tömning av kroppens proteindepåer. Detta sker främst i muskulatur och bindväv. Förlusten kan inte kompenseras via kosten då nysyntesen av protein är inhiberad. Cortisols hyperglukemiska, lipolytiska och katogena effekter märks väl vid stressinducerad cortisol frisättning. Cortisol förstärker och förlänger durationen av hyperglukemi som initialt inducerats av glukagon och adrenalin och tillväxthormoner. De diabetogena och katabola effekterna accentueras när insulin sekretionen är defekt.

### Effekter på inflammation och immunförsvaret

Cortisol påverkar de reaktioner i kroppen som svarar på vävnadsskada, kemiska ämnen och infektioner( se figur 2 i bilaga 2). Den omedelbara lokala reaktionen vid vävnadsskada är vasodilatation, ökad mikrovaskulär permeabilitet och ökad "trapping" av cirkulerande lymfocyter vid skadeplatsen. Dessa reaktioner, som medieras av prostaglandiner, tromboxaner och leukotriener inhiberas av cortisol via proteinet lipocortin:





Glukokortikoider stabiliserar också lysosomer och förhindrar därmed frisättningen av proteolytiska enzymer, som normalt bidrar till svullnad av vävnaden. Cortisol inhiberar också rekryteringen av cirkulerande leukocyter genom att inhibera syntes av kemotaxiska peptider som attraherar både leukocyter och endotelreceptorer, och möjliggör adherens till kärlendotel. Detta leder till att marginering av leukocyter från blod uteblir. Cortisol undertrycker också immunförsvaret på främmande substanser. Hormonet minskar antalet cirkulerande T-lymfocyter, speciellt T4.

Mekanismen bakom inhibitionen är multifaktoriell. När ett främmande protein, antigen, kommer in i kroppen plockas den upp av monocyter/makrofager, som blir en antigen presenterande cell. Antigenet presenteras för T-lymfocyten samtidigt som interleukin 1(IL1) frisätts. IL1 är en peptid som aktiverar en population av T-celler både T-cyt och T-help. T-help scencenerar i sin tur IL2, som stimulerar prolifering av än mer T-celler. Cortisol inhiberar produktionen av både IL1 och IL2 samt gamma-interferon och andra makrofag och lymfocyt produkter. Därmed avstannar lymfocyt prolifering i G0 och G1. Utöver detta inhiberas också differentieringen av monocyter till makrofager.

Aktiviteten av stressvarssystemet är konstruerad för att vara ett temporärt akut fenomen i relation till hotat homeostas. Den typiska katabola och immunsuppressiva effekten av hypothalamiska-hypofyseala axeln med cortisol som huvudsaklig slutprodukt är fördelaktig vid akut hot. Dock kan förhöjda mängder cortisol till följd av ökad insöndring eller defekt reglering under lång tid leda till sjukdom. Det finns teorier om att en limbisk-hypothalamisk ”overdriver” som resulterar i förhöjd sekretion av CRH, leder till det symptom som karakteriserar stressyndrom, dvs depression, viktnedgång, minskad könsaktivitet, immunsuppression och magsår. CRH hypersekretion har påvisats vid sjukdomar som anorexia nervosa, panikångest, alkoholism, träningsberoende och malnutrition.

### **Stress och gastrointestinala kanalen**

Att det finns ett samband mellan stress och ”oroilig mage” har nog de flesta erfarit. Men exakt hur detta samband ser ut vet man inte.

#### **Direkta stressreaktioner i GI-kanalen**

Med moderna forskningsmetoder kan man studera stressreaktioner under experimentella förhållanden. Ett populärt sätt att inducera stress är att låta försökspersonen sänka ned sin hand

i nedkyld vatten. Vid sådana studier har man funnit att köldstress påverkar både sekretionen och motiliteten i övre GI-kanalen. Köld stress leder till:

- Minskad postprandial gastrisk tömning
- Minskad syra utsöndring under stressperioden
- Ökad syra utsöndring efter stressperioden
- Minskad pancreassekretion
- Minskad gastro-duodonal motilitet
- Stimulering av adrenalin- och noradrenalinfrisättning
- Långsammare födoämnestransport genom ventrikeln och duodenum
- Ökad colon motilitet

Vid annan typ av stress, s.k aukustisk stress( induceras genom att man tvingar försökpersonen att koncentrera sig på två verbala meddelanden som ges genom hörlurar kopplade till två kanalig bandspelare), är svaret lite annorlunda. Tunntarmsmotiliteten störs och den orocekala transittiden påskyndas. Blodtrycket påverkas i samma omfattning som vid köldtestet, men katekolamin förhöjning är betydligt lägra. Detta visar att det fysiologiska svaret skiftar vid olika typer av stress.

Stressreaktionerna samordnas ifrån specifika centra i hjärnan, Cortikotropin Releasing Hormone-neuron(CRH-neuron) i paraventrikulära kärnor i hypothalamus och noradrenalinsystemet i Locus Coeruleus. Vid stress sker simultant inhibition av vagusnerven och stimulering av det sakrala parasympatiska systemet av CRH-neuron respektive NA i Locus Coeruleus. Detta stressvar leder till hämmad ventrikeltömning och ökad colonmotilitet. Vad dessa stressvar har fyllt eller fyller för funktion kan man endast spekulera i. Den hämmade ventrikeltömningen är praktisk då blodet inte har tid med att ta upp näringsämnen i den stressituation, men den ökade colonmotiliteten förefaller mindre funktionellt.

## Magsår

Under lång tid betraktades magsår (ulcus) som en stressrelaterad sjukdom. Mycket förenklad misstänkte man att stress ökade syrasekretionen i ventrikeln och att detta var den direkta orsaken till såren. Men de studier som gjordes av stressreaktioner pekade snarare åt att syrasekretionen skulle minska vid stress. Det hela föreföll gåtfullt och mystiskt tills man fann bakterien *Helicobacter Pylori* hos magsårpatienter. Magsår antas idag således vara orsakad av kronisk bakteriell infektion. Stress kan möjligen vara en utlösande/påskyndande faktor vid utvecklingen av det akuta såret, men dess betydelse har blivit avsevärd nedtonad.

## Funktionell dyspepsi

Dyspeptiska symptom är mycket vanligt förekommande( med dyspeptiska symptom menar man smärta, illamående, kräkningar, tidig mättnads- och fyllnadskänsla och rapningar). Mellan 20 och 30% av befolkningen klagar till och från på sådana symptom. Av dessa finner ventrikel och duodonalsår hos endast 20-30% av fallen. I en stor del av fallen (20-50%), finner man inget patologiskt alls. Icke-ulcus dyspepsi kallas denna diagnos( fastställs genom att man utesluter ulcus, eosofagit och cancer). Icke-ulcus dyspepsi karaktäriseras av störd motilitet i övre GI-kanalen och en stor del av dessa patienter känner *livsstress*. Av denna anledning passar termen funktionell dyspepsi bättre. Vanliga fynd hos patienter med funktionell dyspepsi( FD) är:

- Hypomotilitet i antrum
- Störd intestinalmotilitet
- Försenad magtömning

- Försenad antro-duodonal koordination

Dessutom fann man i en studie att 82% upplevde mental stress som ett stort problem. I en norsk studie undersöktes vad som skilde FD patienters antrala motilitet från friska då de utsattes för stress. Under försöken mättes sympaticustonus via hus konduktans och vagustonus via beräkning från respiratorisk sinusarrytmi. Att denna mät metod är tillförlitlig har dock ifrågasatts. Antrumsmotilitet och area studerades med ultraljud eftersom den metoden är non-invasiv och därmed inte i sig onödigt stress framkallande. Försöket bestod i att FD-patienterna och kontroll personerna efter ett fastande natt drack 500 ml köttsoffa. Efter det gjordes en avläsning i fyra minuter. Sedan utsattes försök personer för stress genom att de fick spela ett mycket stress framkallande dataspel i två och en halv minut. Avslutningsvis gjordes en sista fyra minuters avläsning. Under försöket fick patienten själv bedöma sin abdominala symptom och deras subjektiva stressvar mättes med hjälp av Stress Adjective Check List(SACL).

Sympaticustonus skilde sig inte mellan grupperna men däremot vagustonus. Vagustonus var märkbart lägra hos FD-patienterna såväl innan som efter stress momentet. Motiliteten i antrum var generellt lägra hos FD-patienterna innan stressinduceringen och under stress sjönk motiliteten i båda grupperna, men betydligt mer hos kontroll personerna. Antrumsarea var märkbart större hos FD-patienter under hela försöket. FD-patienterna upplevde mer abdominala symptom och de upplevde dessutom betydligt mer stress reda innan själva stressmomentet.

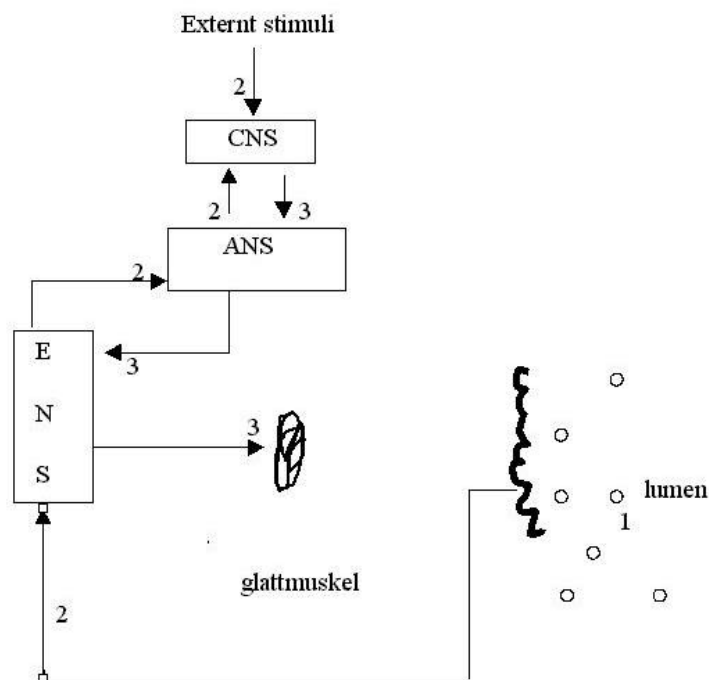
Dessa fynd är mycket intressanta. Resultaten visar att vaguskontrollen av antrumsmotilitet hos FD-patienter inte fungerar som normalt i akuta stressituationer. Motiliteten i antrum regleras av flera mekanismer som involverar det enteriska nervsystemet, humorala mediatorer och vagus- och splanchnicus nerver. Detta kontroll system möjliggör vanligen adaption till förändringar, men hos FD-patienter med svag vagustonus blir svaren på akut mental stress abnormala. Det faktum att antrumsarean var förstörd indikerar att den delvis vagusmedierade relaxerande adaptionen inte heller fungerar som normalt.

Men varför har patienter med FD låg vagustonus? Eftersom mental stress sänker parasympatisk aktivitet, kan det vara så att den låga vagustonusen hos FD-patienter beror på en oförmåga att klara av livstress. Detta kan var ett exempel på tt mentalstress kan leda till dysfunktion i GL-kanalen. Ett ytterligare tecken på att denna sjukdom har en strak psykosomatisk komponent är att placebo-behandling visat sig ha god effekt.

### Colon irritabile

Colon irritabile är ett annat exempel på en funktionell tarmrubbning. Vanliga symptom är buksmärter, rubbningar i avföringsvanor( förstoppning och/eller diarre) och gasbesvär. Även denna diagnos ställs då organisk sjukdom uteslutits. Vid denna åkomma finner man en rubbning av motiliteten i främst colon. Symptom uppstår ofta pga stress. Symptomen hos personer med colon irritabile kan teoretiskt sett bero på tre saker:

1. Respons på onormalt tarminnehåll
2. Hypersensivitet
3. Hyperresponsivitet



Figuren illustrerar de steg vid vilken fel i motiliteten kan genereras

Dysfunktionen kan som synes uppstå på en rad olika ställen. Hypersensiviteten kan bero på onormalt lättretade nervfibrer som förmedlar signaler mellan det enteriska och det autonoma nervsystemet, men också på en mental överkänslighet. Hyperresponsiviteten kan också den ligga på olika stadier. Detta ger en förklaring till varför patienter med diagnosen colon irritabile är en heterogen grupp. Orsaken till deras symptom och därmed diagnos kan vara vitt skilda.

Dessa exempel på stressrelaterade sjukdomar belyser även kopplingen mellan stress och magbesvär hos friska individer. En orsak till FD-patienternas sjukdom verkar vara oförmåga att hantera stress. Det generellt förhöjda stresspåslaget stör motiliteten kroniskt även då inte akut stress föreligger. Hos andra individer kommer liknande symptom endast uppträda vid akuta stressituationer (t.ex inför en tenta). Störningar utlöses dock av i stort sett samma mekanismer.

### **Hur påverkas njurarna av stress?**

Att stress påverkar det kardiovaskulära systemet märks bl.a. på höjd blodtryck och ökad risk för hjärtinfarkt, men i vilken omfattning kan stress påverka njurarna? Denna framställning syftar till att belysa hur *mental stress kan påverka njurfunktionen* hos en individ med normal fungerande njurar. Således kommer effekterna av stress som framkallats genom metabola förändringar endast att beröras summariskt. Redovisningen inleds med en översikt av njurarnas innervation för att sedan mer i detalj gå in på de effekter som mental stress har på njurarna. Slutligen berörs hur stress kan påverka urinkontinensen.

### **Njurarna påverkas av det sympatiska nervsystemet**

Njurarna innerveras av det autonoma nervsystemet, och främst av sympaticus-fibrer från plexus celiacus. Den autonoma innervationen styr renalt blodflöde, glomerulär filtration samt

nefronens reabsorption av natrium och vatten. Det parasympatiska nervsystemet är inte inblandat i styrningen av njuren.

De adrenerga njurnerverna frisätter noradrenalin och dopamin. Dessa substanser påverkar glatt muskulatur och därigenom det renala blodflödet från a. renalis ner till afferenta och efferenta arterioler. Även de reninproducerande granulärcellerna styrs av sympaticus och detta påverkar bl.a. frisättning av hormoner i renin-angiotensin-adlosteron systemet, RAS(se nedan).

En ökad renal sympaticustonus frisätter NA eller DA, vilket leder till vasokonstriktion och minskad renalt blodflöde. Detta kan främst ses som en mekanism för akuta situationer då en större andel av hjärt minutsvolymen frigörs för perfusion av vitala organ som hjärta och hjärna.

Bland de ämnen som framkallar vasokonstriktion hos njurens blodkärl kan nämnas adenosin, adrenalin/NA, ADH, endotelin(kroppens mest potenta vasokonstriktor!) och tromboxan A<sub>2</sub>. De substanser som har vasodilaterande effekt är acetylcholin, NO, histamin och ANF.

Ökad sympaticustonus eller aktivering av RAS stimulerar vasokonstriktion men även produktion av vissa prostaglandiner. Dessa kommer att motverka en allt för kraftig vasokonstriktion. Istället strävar prostaglandiner efter att stimulera renalt blodflöde för att på så sätt balansera konstriktionen av renala blodflödet och därigenom motverka njurskador.

### Är njuren ett målorgan för mental stress?

Stressaktivering av sympaticus och det adrenerga systemet framkallar kardiovaskulära responser, t.ex en ökning av blodtryck och hjärtminutvolym i kombination med perifer vasodilatation och renal vasokonstriktion. En central fråga är vilka faktorer som påverkar njuren och vad de har för effekter?

Vid stress är det framförallt två faktorer som påverkar njurarna:

1. Koncentrationen av fritt cirkulerande adrenalin i blodet.
  2. Sympaticus aktiviteten med en potentiell neurogen påverkan av renalt blodflöde.
- Både påverkar njurarna vid stress men på olika sätt.

### Adrenalin har en indirekt blodtryckshöjande effekt.

Adrenalin ökar insöndringen av renin och detta får i sin tur långtgående effekter, framförallt har det en indirekt blodtryckshöjande effekt.

Renin-angiotensin systemet är minsta gemensamma nämnare när det gäller att hålla kontroll på den hormonella, enzymatiska och nervösa regleringen av njuren och därigenom också blodtrycket. Den kanske mest intressanta aspekten på hur stress påverkar njurarna framträder när man studerar RAS. Detta hormonsystems främsta uppgifter är att reglera blodtryck, vätskeflöde och att bibringa en elektrolyt jämvikt i blodet. Grunden för detta är renin, ett protein som frisätts från den juxtamedullära apparaten vid sänkt transmuraltryck vid den afferenta arteriolen, eller vid en lägre natrium koncentration i macula densa. Även  $\beta$ -adrenerga noradrenalin-aktivitet eller en ökad halt cirkulerande katekolaminer leder till frisättning av renin.

De blodtryckshöjande effekterna medieras av angiotensin II som är en mycket potent vasokonstriktor, och aldosteron, som för att försvara volymjämvikten retenerar natrium och vatten. RAS är med andra ord en viktig hyperton mekanism i njuren. Genom negativ feed-back kan angiotensin II bromsa insöndringen av renin.

En effekt som stress har på njuren är att renin, som normalt bara produceras av juxtaglomerulära celler, under påverkan av stress även produceras av ett större antal glatta muskelceller samt an kortikala celler, som normalt inte är inblandade i renin produktion. Det visar sig att antalet reninproducerande celler ökar vid stress, och att gener som producerat renin under fetal-perioden plötsligt startar en nyproduktion av renin. Man har också hunnit

belägg för att NA som frisätts i samband med stress stimulerar insöndring av renin från juxtaglomuläraceller i njuren.

Även stress av lägre intensitet kan påverka njurarna. En låggradig sympaticusaktivering ger ökat salt resorption och ökad renin sekretion. Angiotensin II utövar en stark stimulerande effekt på såväl det sympatiska nervsystemet som på binjuren. Detta förhållande mellan RAS och katekolamin frisättningen spelar en viktig roll i njurens påverkan av stress. Angiotensin II receptorer i presynaptiska nervändslut stimulerar frisättningen av NA. I det övre GI-systemet underlättar NA absorptionen av salt och vatten från tarmlumen till interstitiet. Angiotensin II har även visat sig ha konstringerade effekter på hjärt-kärl-systemet. Kronisk stress, som alltså frisätter renin och därmed också angiotensin II bidrar väsentligt till att höja blodtrycket.

### Ökad sympaticustonus medför renal vasokonstriktion

I vila står njurarna för ca 25% av den arteriella plasmanivån av NA. Vid stress ökar frisättningen av NA och detta leder till ett ökat renal sympaticus-aktivitet. Framförallt påverkas  $\alpha$ 2- och  $\beta$  2-receptorer i CNS vilket ökar tonus i de renala sympaticusnerverna och detta kan medföra en höjning av arteriella blodtrycket med ca 25%.

### Metabola förändringar belastar njuren

När kroppen utsatts för stress ökar basal metabolismen men några typiska kännetecken: Ökad frisättning av aminosyror och katabolism av protein, ökade mängder akutfas protein samt hyoerglukemi. Alla dessa faktorer kommer att belasta njuren, framför allt i form av ökad mängd urea och högre krav på glukosreabsorption. I en normal fungerande njure medför dessa förändringar inga större problem, men om njuren skadats av långvarig stressinducerad hypertoni kommer problem att uppstå. Stress under långa perioder framkallar högt blodtryck som kan skada njuren. Om sådan skada uppstår minskar njurens förmåga att delta i glukoneogenesisen vid långvarig svält.

### Stress kan påverka uresen

Även om det ligger utanför ramen för denna redovisning kan det vara relevant att kommentera några effekter som stress kan ha på uresen. Stress kan orsaka ökad insöndring av ADH vilket gör att vatten reabsorberas, urinvolymen minskar och blir hyperosmolär. Men stress kan även orsaka den omvända situationen, med minskad insöndring av ADH och ökad diures. Vid aktivering av förmaksreceptorer, med ökad sympaticus aktivitet till sinusknuten, ses en ökad hjärtfrekvens och hämmad aktivitet i renala efferenta sympatiska nerver. Vid allvarigare tillstånd förekommer avgång av en stor mängd blek, utspädd urin och detta kallas för urina spastica.

Stress kan även orsaka en höjning av det intravesicala trycket i urinblåsan och detta gör, i samverkan med ovanstående faktorer, att vi ofta känner oss kissnödiga i stressade situationer.

### **Diskussion**

Att ordet stress används så flitigt idag är nog ingen större överraskning. I takt med en ökad industrialisering av samhället, har vi ökat tempot för våra liv för att kunna hinna ikapp alla de maskiner som ju gör en större del av våra arbeten än vi någonsin kunde drömma om. Meningen med denna teknologiska förbättring har ju varit att underlätta arbetet för oss själva. Inte nog med att den moderna tekniken inte har gjort det lättare för oss, den har nog gjort det ännu mer komplicerad för oss vanliga människor att leva våra vanliga liv. Missförstå mig rätt, personligen vet jag inte var mänskligheten skulle ha stått idag om det inte hade varit för den enorma framgång vi har haft inom tekniken. Men som alla goda ting så har även dessa framgångar ett pris som vi alla måste betala.

Stress relaterade sjukdomar, eller så som man föredrar att kalla de idag, dvs. psykosomatiska sjukdomar, blir allt vanligare i dagens samhälle. Samtidigt har forskarna get sig på denna ny etablerade sjukdom med sina nya och förbättrade tekniker, för att så småningom kunna råda bot på alla dessa nya åkommor. Det ironiska är att källan till många av de stress relaterade sjukdomar skall även spela den avgörande rollen för banbrytande behandlingar och kanske till och med bot för dessa sjukdomar.

Som jag nämnde tidigare så finns det numera en uppsjö av olika vetenskapliga studier rörande stress och dess relaterade sjukdomar. Jag valde dock att skriva om de organ som jag personligen tycker har stort betydelse för vår livskvalitet. Trots att detta arbete kan tyckas ha ringa relevans för min framtida yrke som sådan, tycker jag dock att var och en av oss blivande samt redan etablerade odontologer borde vara införstådda med de risker som faktiskt existerar vid en överarbetning och så småningom utbränning. Detta är trots allt inte ett helt okänt fenomen för oss tandläkare, eller hur?

### **Referenser**

Berne & Levy, *Physiology*, 3<sup>rd</sup> Edition, Mossby Yearbook, 1993.

Bretnitz S, *Molecular Biology of Stress*, A.R. Liss, New York, 1989.

Carey et al., Role of The Renin-Angiotensin\_Aldosterone System In Stress, *Gordon & Breach Science Publishers*, 1989.

Chrousos et al., *Glucocorticoid antagonists and the role of glucocorticoids and the stress state*, 1993.

Chrousos G, *Stress , Basic Mechanisms & Clinical Implications*, Ann.NY Acad. Science,1995.

Chrousos G, The Concepts of Stress and Stress System Disorders, *JAMA*, **vol.267/9**,1992.

Despopoulos A, *Physiology*, 4<sup>th</sup> Edition, Theme Medical Publications, 1991.

Ficchione G, *The Stress Response and Autoimmuneregulation*, Avd. in Neuroimmunology (4), 1994.

Hansson L, *Stress i det kardiovaskulära perspektivet*, Mölndal(Hässle), 1985.

Hausken T, Functional dyspepsia-antral motility and symptoms in response to stress and medical intervention, Division of Gastroenterology Medical Department A, University of Bergen, Norway, 1992.

Koepke J, *Effect of Enviromental Stress on Neural Control of Renal Function*, Miner Electrolyte Metabolism, 1989.

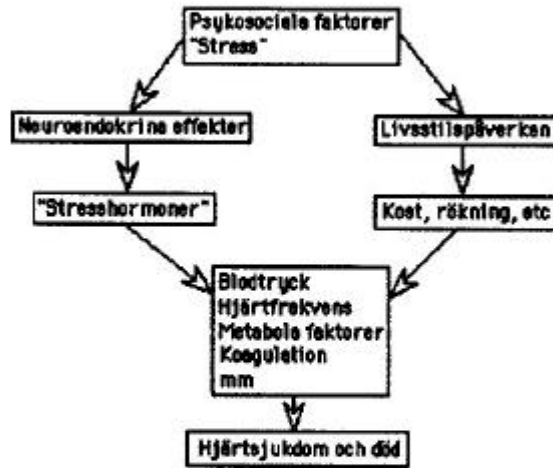
Levi L, *Stress och hälsa*, Stockholm, 1990.

McEwen B, Stress and The Individual, *Arch. Intern. Med.*, **vol 153**,1993.

- Melin B, *Stress-healthrelated behaviors and biological riskfactors*, Diss. Stockholms Universitet, 1992.
- Stanford S, *Stress:From synapse to syndrome*, Academic Corp, London,1993.
- Stratakis C. A. Chrousos G.P, *Annals of the New York Academy of Sciences*, **Vol. 771**, New York, 1995.
- Stress, sympaticus och kardiovaskulära sjukdom*( sammanställning av symposium i Göteborg 1992).
- Stress-Induced Arrhythmic Disease of The Heart – Part 1, *Clinical Cardiology*, **vol.17,7**,1994.
- Tache Y, *Annals of the New York Academy of Sciences*, **Vol. 697**, New York, 1993.
- Taylor S. *Health Psychology* 3<sup>rd</sup> ED, McGraw-Hill Inc., 1995.
- Theorell T, Psykiskt tryck och blodtryck, *Läkartidningen*, **Vol.91/17**,1994.
- Thompson D. G, *Stress och mag-tarmkanalen*, TIKA Information 6, 1986.
- Tidgren B., Hjemdahl P, Renalresponse to mental stress and epinephrine in humans, *American Journal of Physiology*, 1989.
- Totman R, *Sociala orsaker till sjukdom*, Värnamo, 1980.
- Wallen N et al., Trombocytaktivering – en länk...?, *Läkartidningen*, **Vol.92/19**,1995.
- Weiner H, *Frontiers of stress research*, Huber Corp., Toronto ,1989.
- Vester F, *Fenomenet stress*, Berghs Förlag AB, Malmö, 1981
- Währborg P, Mental stress och hjärtsjukdom, *Läkartidningen*, **Vol.90/15**,1993.



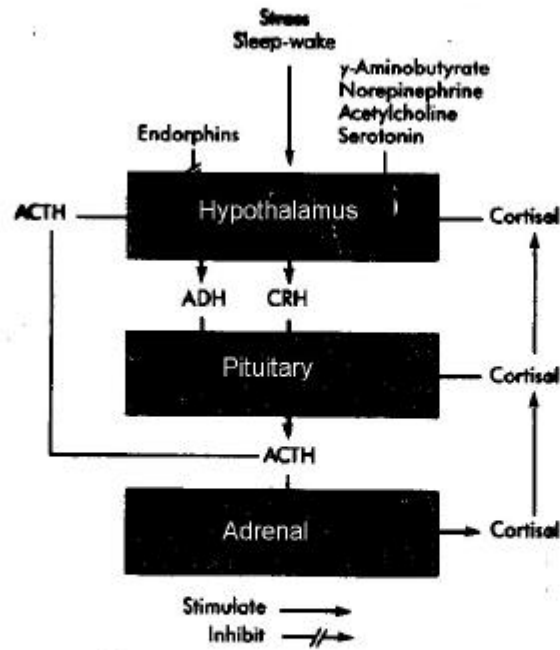
Bilaga 1



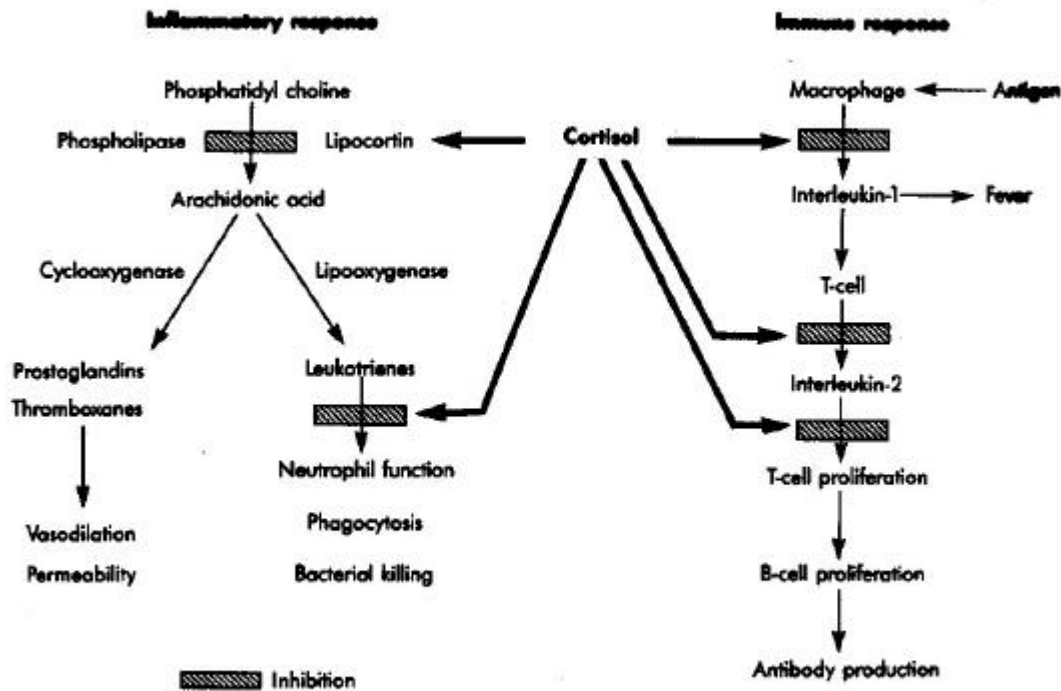
Bilaga för "Kardiovaskulära effekter av stress"

Bilden illustrerar två olika vägar för "stressen" att påverka det kardiovaskulära systemet.

De rent fysiologiska faktorerna är svåra för personen själv att styra. Däremot har de flesta möjlighet att kontrollera sin livsstil.



■ Fig. 1. Regulation of ACTH secretion. CRH and ADH (antidiuretic hormone) stimulate ACTH secretion. Cortisol exerts negative feedback (1) at the pituitary level by blocking CRH action and (2) at the hypothalamus level by inhibiting CRH release. Gamma aminobutyric acid, norepinephrine, acetylcholine, and serotonin are positive modulators, whereas endorphins and ACTH itself are negative modulators of CRH release.



■ Fig. 2. Mechanisms of cortisol inhibition of inflammatory and immune responses. Cortisol suppresses production of mediators of inflammation derived from arachidonic acid, neutrophil functions, and T lymphocyte cell mediated immune responses.