

Selvrapporteret stress og risiko for apopleksi – en sekundærpublikation

Østerbroundersøgelsen

Læge Thomas C. Truelsen, bac.scient.san.publ. Naja R. Nielsen, professor Gudrun Boysen & forskningsprofessor Morten N. Grønbaek

H:S Bispebjerg Hospital, Neurologisk Afdeling, og Statens Institut for Folkesundhed, Center for Alkoholforskning

Resumé

Introduktion: Stress er hyppigt nævnt som en risikofaktor for apopleksi. Evidensen herfor er uafklaret, og i dette studie har vi analyseret relationen mellem selvrapporteret forekomst og intensitet af stress og risikoen for apopleksi.

Materiale og metoder: Vi analyserede data fra 2. Østerbroundersøgelse (1981-1983) med Cox-regressionsmodel efter en gennemsnitlig followuptid på 13 år. I alt 5.604 mænd og 6.970 kvinder blev inkluderet, af disse blev 929 ramt af førstegangs-apopleksi. I alt 207 (22%) døde inden for 28 dage efter symptomdebut. Stressforekomst blev inddelt i følgende kategorier: aldrig/næsten aldrig, månedlig, ugentlig og daglig. Intensiteten af stress blev inddelt i; ingen, let, moderat og høj.

Resultater: Personer med høj stressintensitet havde en næsten fordoblet risiko for fatal apopleksi i forhold til personer, som ikke var stressede (relativ risiko (RR) 1,89; 95% konfidensinterval (CI) 1,11-3,21). Ugentlig stress var relateret til en RR på 1,49 (95% CI 1,00-2,23). Der var ingen signifikant relation mellem stress og risikoen for ikkefatal apopleksi. Selvoplevet stress var relateret til en øget forekomst af risikofaktorer.

Diskussion: Selvrapporteret høj stressintensitet og ugentlig stress var relateret til en højere risiko for fatal apopleksi i forhold til ingen stress. Nærværende data indikerer, at selvrapporteret stress er relateret til en øget forekomst af kendte og ofte modificerbare risikofaktorer for apopleksi.

I befolkningsundersøgelser om kendskab til risikofaktorer for apopleksi er stress en af de hyppigst nævnte, ofte før rygning og forhøjet blodtryk [1-5]. Den eksisterende litteratur vedrørende stress og risikoen for apopleksi er dog inkonklusiv [6-9]. Der er forskellige mulige biologiske mekanismer, hvormed psykologisk stress kan øge risikoen for apopleksi. En er relateret til den mulige effekt på det vaskulære system, f.eks. via blodtrykket og forekomsten af aterosklerotiske forandringer [10, 11]. En anden mulighed er stressrelateret adfærd, hvor rygning, fysisk aktivitet og alkoholforbrug kan have indflydelse, eller socioøkonomisk status [12].

I dette studie er data om intensiteten og hyppigheden af selvrapporteret stress fra mænd og kvinder, der har deltaget i Østerbroundersøgelsen (ØBUS), blevet analyseret for alle apopleksier, nonfatale apopleksier og fatale apopleksier. Som en

del af analyserne indgår der også en sammenligning af risikofaktorprofiler i de forskellige stressgrupper.

Materiale og metoder

Population

I 1976 påbegyndte man det prospektive observationsstudie ØBUS, hvor 19.698 personer bosiddende på Østerbro og Nørrebro i København blev inviteret til at deltage. I 1981-1983 og 1991-1994 blev der foretaget opfølgende undersøgelser. Responsraten ved de tre undersøgelser var på 70%, 67% og 60%. I nærværende studie er der anvendt data fra 12.698 personer der deltog i den anden undersøgelse med followuptid indtil 1997. En detaljeret beskrivelse af ØBUS er tidligere blevet publiceret [13].

Selvrapporteret stress

Deltagerne blev spurgt om deres stressniveau i form af spørgsmål om intensitet og hyppighed. Der var fire svarmuligheder: aldrig/næsten aldrig stresset, eller hvis stresset, let, moderat eller høj intensitet. Deltagerne blev også bedt om at angive deres stresshyppighed i følgende fire mulige kategorier: aldrig/næsten aldrig, og hvis stresset, om de var det månedlig, ugentlig eller daglig.

Kovariater

Køn, rygning (aldrigrygere, eksrygere eller rygere af 1-14, 15-24 eller >24 g tobak daglig), *body mass index* (BMI) (<20, 20-24, 25-29 eller ≥30 kg pr. m²), fysisk aktivitet i fritiden (passiv, eller let fysisk aktivitet <2 timer ugentlig, let fysisk aktivitet 2-4 timer ugentlig, let fysisk aktivitet >4 timer ugentlig, mere anstrengende fysisk aktivitet 2-4 timer ugentlig og anstrengende fysisk aktivitet >4 timer ugentlig), systolisk blodtryk, antihypertensiv behandling (ja/nej), ugentligt alkoholforbrug; forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund (FEV₁) [14]; myokardieinfarkt (ja/nej), diabetes mellitus (ja/nej) og varighed af uddannelse (<8 år, 8-11 år, ≥12 år).

Identifikation og validering af apopleksitilfælde

Identifikation af mulige apopleksitilfælde blev indhentet via Landspatientregisteret og Dødsårsagsregisteret med anvendelse af ICD 8. udgave, kode 430-438, og ICD 10. udgave, kode 160-169 og G45. For alle med disse diagnoser blev der indhentet udskrivningskort eller journalkopier. Mulige tilfælde blev diagnosticeret i overensstemmelse med WHO's definition af apopleksi: pludselig indtræden af fokale (eller globale) neurologiske symptomer af mere end 24 timers varig-

hed (eller førende til død) af vaskulær årsag [15]. Typen af apopleksi blev baseret på tilgængelig information om skanningsresultater, lumbalpunktur og obduktioner.

Statistik

Deltagere, der havde apopleksi før undersøgelsen, blev ekskluderede (n=124). Cox-regressionsanalyser med alder som den underliggende tidsakse blev anvendt. Deltagere, som aldrig/næsten aldrig var stressede, udgjorde referencegruppen. Fatale apopleksier var defineret som tilfælde, hvor patienten døde inden for 28 dage efter symptomdebut. Til analyserne blev der anvendt SAS/STAT statistisk software, version 8.2 [16]. Sammenligning med de kategoriske variabler blev udført med χ^2 -test og kontinuerte variabler blev sammenlignet ved brug af Wilcoxon's rank-sum test. Fishers eksakte test blev anvendt til at sammenligne apopleksitype og stressniveau.

Resultater

Der var 929 apopleksier: 456 (49%) hos kvinder og 473 (51%) hos mænd. Ud af disse var 207 (22%) fatale. Der var 396 patienter (43%) med iskæmisk apopleksi, 67 (7%) med intracerebral blødning og 34 (4%) med subaraknoid blødning. Hos 432 (47%) var typen af apopleksi ukendt.

Selvrapporteret stress og karakteristika ved indgang i studiet

Der var signifikante forskelle i risikofaktorprofilerne mellem stressintensiteten og stresshyppigheden (Tabel 1). Personerne i grupperne med meget stress var hyppigere kvinder, rygere, havde lavere indkomst, var mindre fysisk aktive, havde et større alkoholforbrug og var oftere i blodtryksnedsættende behandling end personer i de mindre stressede grupper. Der var ingen signifikant forskel på apopleksitype

og niveau af stressintensiteten ($p=0,33$) eller stresshyppigheden ($p=0,49$).

Selvrapporteret stress og risiko for apopleksi

I analyser af stresshyppighed og -intensitet var der en tendens til højere estimater af den relative risiko (RR) for apopleksi i stressede grupper (Tabel 2), (Tabel 3) og (Tabel 4). Der var en signifikant øget risiko blandt personer, der rapporterede om daglig stress. Justeringer for yderligere variabler svækkede estimaterne, specielt i gruppen med meget stress, og ingen af resultaterne var statistisk signifikante.

I dette studie overlevede 78% af patienterne med apopleksi i de første 28 dage efter tilfældets indtræden. De udgør således størstedelen af alle patienter med apopleksitilfælde, og analyserne af selvrapporteret stressintensitet og -hyppighed og risikoen for nonfatal apopleksi ligner resultaterne for samtlige apopleksier (Tabel 2 og 3).

Der var 207 patienter (22%), som døde inden for de første 28 dage efter symptomdebut. I analyser, hvor der kun var justeret for alder og køn, var risikoen for apopleksi højere hos personer med et højt stressniveau (RR, 1,79; 95% CI, 1,07-2,99) end hos personer, som rapporterede aldrig eller sjældent at have stress (Tabel 4). Kun i kategorien ugentlig stress var der en signifikant sammenhæng med højere risiko for fatal apopleksi i forhold til individer, som rapporterede aldrig eller sjældent at have stress. I analyser justeret for yderligere variabler var der få ændringer af estimaterne, og risikoen for fatal apopleksi forblev statistisk signifikant for højt stressniveau og for ugentlig stress.

Diskussion

I dette studie var ugentlig stress og høj stressintensitet signifikant relateret til en øget risiko for fatal apopleksi, mens der

Tabel 1. Karakteristika mellem selvrapporteret stress og kovariater ved indgangen i studiet.

	Stressintensitet					Stresshyppighed				
	ingen	lav	moderat	høj	p	aldrig/næsten aldrig				p
						aldrig	månedlig	ugentlig	daglig	
Studiepopulation, %	39	36	19	6		48	28	16	9	
Gennemsnitlig (standarddeviation (SD)) alder, år	57 (12)	54 (13)	55 (12)	58 (11)	<0,0001	58 (12)	53 (13)	54 (12)	58 (11)	<0,0001
Mænd, %	53	40	39	29	<0,0001	51	40	39	34	<0,0001
Rygere, %	56	57	62	68	<0,0001	56	58	61	64	<0,0001
Uddannelse, %	48	42	45	57	<0,0001	48	40	43	54	<0,0001
Lav indkomst, %	35	27	35	52	<0,0001	34	24	31	51	<0,0001
Fysisk aktivitet i fritiden <4 timer/uge, %	16	15	19	35	<0,0001	15	14	19	33	<0,0001
Gennemsnitligt (SD) alkoholindtag, genstande pr. uge	8 (12)	8 (11)	9 (14)	9 (20)	<0,0001	8 (12)	8 (12)	9 (13)	10 (20)	<0,0001
Antihypertensiv behandling, %	15	17	20	26	<0,0001	15	16	21	26	<0,0001
Diabetes mellitus, %	3	2	2	3	0,53	3	2	3	2	0,31
Gennemsnitlig (SD) body mass index (BMI), kg pr. m ²	26 (4)	25 (4)	25 (4)	25 (5)	<0,0001	26 (4)	25 (4)	25 (4)	25 (5)	<0,0001
Gennemsnitligt (SD) systolisk blodtryk, mmHg	143 (22)	139 (21)	139 (21)	140 (23)	<0,0001	143 (22)	138 (21)	139 (22)	140 (21)	<0,0001

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 2. Stressintensitet, hyppighed og risiko for apopleksi.

	Apo-pleksi (n)	Relativ risiko (95% konfidensinterval)		
		alder og køn	alder, køn og risikofaktorer ^a	alder, køn, risikofaktorer og kronisk sygdom ^b
<i>Stressintensitet</i>				
Ingen (n=4.931)	408	1,00 (referent)	1,00 (referent)	1,00 (referent)
Lav (n=4.521)	288	0,97 (0,83-1,13)	0,96 (0,82-1,12)	0,96 (0,82-1,13)
Moderat (n=2.381)	173	1,16 (0,97-1,39)	1,12 (0,93-1,35)	1,10 (0,91-1,33)
Høj (n=716)	59	1,27 (0,96-1,67)	1,13 (0,85-1,50)	1,13 (0,85-1,50)
<i>Stresshyppighed</i>				
Aldrig/næsten aldrig (n=6.027)	493	1,00 (referent)	1,00 (referent)	1,00 (referent)
Månedlig (n=3.442)	206	1,00 (0,84-1,18)	0,99 (0,84-1,17)	0,99 (0,83-1,17)
Ugentlig (n=2.001)	133	1,10 (0,91-1,34)	1,08 (0,89-1,32)	1,08 (0,88-1,31)
Daglig (n=1.061)	94	1,27 (1,02-1,59)	1,18 (0,94-1,48)	1,14 (0,90-1,44)

a) *Body mass index* (BMI), rygning, uddannelse, fysisk aktivitet, alkoholforbrug, systolisk blodtryk, antihypertensiv behandling.

b) Akut myokardieinfarkt, forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund (FEV₁) og diabetes mellitus.

Tabel 3. Stressintensitet, hyppighed og risiko for nonfatal apopleksi.

	Nonfatal apopleksi (n)	Relativ risiko (95% konfidensinterval) af nonfatal apopleksi		
		alder og køn	alder, køn og risikofaktorer ^a	alder, køn, risikofaktorer og kronisk sygdom ^b
<i>Stressintensitet</i>				
Ingen (n=4.931)	317	1,00 (referent)	1,00 (referent)	1,00 (referent)
Lav (n=4.521)	221	0,95 (0,79-1,13)	0,93 (0,78-1,10)	0,92 (0,77-1,10)
Moderat (n=2.381)	142	1,19 (0,98-1,46)	1,14 (0,93-1,40)	1,11 (0,90-1,37)
Høj (n=716)	41	1,12 (0,81-1,56)	0,97 (0,70-1,36)	0,95 (0,67-1,33)
<i>Stresshyppighed</i>				
Aldrig/næsten aldrig (n=6.027)	381	1,00 (referent)	1,00 (referent)	1,00 (referent)
Månedlig (n=3.442)	169	1,02 (0,85-1,23)	1,02 (0,85-1,23)	1,00 (0,83-1,21)
Ugentlig (n=2.001)	97	1,01 (0,81-1,26)	0,98 (0,78-1,23)	0,97 (0,77-1,23)
Daglig (n=1.061)	73	1,27 (0,99-1,64)	1,17 (0,90-1,51)	1,09 (0,83-1,42)

a) *Body mass index* (BMI), rygning, uddannelse, fysisk aktivitet, alkoholforbrug, systolisk blodtryk, antihypertensiv behandling.

b) Akut myokardieinfarkt, forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund (FEV₁) og diabetes mellitus.

Tabel 4. Stressintensitet, hyppighed og risiko for fatal apopleksi.

	Fatal apopleksi (n)	Relativ risiko (95% konfidensinterval) af fatal apopleksi		
		alder og køn	alder, køn og risikofaktorer ^a	alder, køn, risikofaktorer og kronisk sygdom ^b
<i>Stressintensitet</i>				
Ingen (n=4.931)	91	1,00 (referent)	1,00 (referent)	1,00 (referent)
Lav (n=4.521)	67	1,07 (0,78-1,48)	1,08 (0,77-1,49)	1,14 (0,82-1,56)
Moderat (n=2.381)	31	1,01 (0,67-1,53)	1,01 (0,66-1,54)	1,04 (0,67-1,61)
Høj (n=716)	18	1,79 (1,07-2,99)	1,74 (1,03-2,95)	1,89 (1,11-3,21)
<i>Stresshyppighed</i>				
Aldrig/næsten aldrig (n=6.027)	112	1,00 (referent)	1,00 (referent)	1,00 (referent)
Månedlig (n=3.442)	37	0,89 (0,61-1,30)	0,88 (0,60-1,29)	0,92 (0,62-1,35)
Ugentlig (n=2.001)	36	1,46 (1,00-2,15)	1,49 (1,01-2,19)	1,49 (1,00-2,23)
Daglig (n=1.061)	21	1,28 (0,80-2,04)	1,25 (0,77-2,01)	1,33 (0,82-2,16)

a) *Body mass index* (BMI), rygning, uddannelse, fysisk aktivitet, alkoholforbrug, systolisk blodtryk, antihypertensiv behandling.

b) Akut myokardieinfarkt, forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund (FEV₁) og diabetes mellitus.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

ikke var nogen signifikant sammenhæng for de øvrige stresskategorier. Vi fandt ingen statistisk signifikant relation mellem selvrapporтерet stress og risiko for alle typer apopleksi og nonfatal apopleksi. Stressintensitet og -hyppighed var relateret til risikofaktorprofil.

Der findes ingen konsensus for, hvordan stress bør måles [17]. I forskellige studier er der anvendt forskellige definitioner og metoder for at undersøge forbindelsen mellem stress og apopleksi. I et finsk studie blev blodtryksændringer tolket som udtryk for et mål af kardiovaskulær aktivering som respons til fysisk stress [18]. I en svensk undersøgelse blev en psykologisk test anvendt som markør for stress (*color-word-testen*) [19]. I et interventionsstudie af 7.495 midaldrende mænd blev psykologisk stress defineret som følelsen af anspændthed eller ængstelse på en skala fra 1 (aldrig følt stress) til 6 (konstant stressfølelse igennem de seneste fem dage) [20]. Et tilbagevendende spørgsmål i undersøgelse om stress og apopleksi er validiteten i stressmarkørerne. Kan reaktioner, der er fremkommet ved laboratorieundersøgelser, f.eks. sammenlignes med reaktioner, der er fremkommet ved dagligdagsstress? [21]. Vi har intet bevis for, hvordan deltagerne i ØBUS forstod stressspørgsmålene, men stress blev eksemplificeret som psykisk stress i spørgeskemaet. Derimod er det sandsynligt, at opfattelsen af stressniveau adskiller sig fra person til person, og at der er forskel på, hvad den enkelte opfatter som stressende. Det vil sige, at hvad der faktisk er målt, er et konglomerat af både udsættelse for stressfaktorer, personens resurser til at klare stresset, og hvordan denne har svaret. Det kan forventes, at så længe der ikke findes en etableret definition på stress, vil resultaterne fra forskellige studier variere.

I grupper med højt stressniveau var der en større andel af kvinder. Det er uvist, om dette skyldes, at kvinder er mere udsatte for stressfaktorer end mænd, at de samme stressfaktorer udløser mere stress hos kvinder end hos mænd, eller at kvinder rapporterer om følelsen af stress anderledes end mænd gør. Endvidere var følelse af stress relateret til en mindre gunstig risikofaktorprofil. Effekten af at kontrollere for variablerne var svækkede estimater for niveau af stress og risiko for apopleksi. Dette indikerer, at en forbindelse mellem stress og apopleksi kan forklares ved forskelle i risikoprofiler. I analyser med fatale apopleksier som effektmål, var der fortsat signifikant effekt relateret til et højt og ugentligt stressniveau. Dette kan tages som udtryk for, at der kan være en sammenhæng mellem stressintensitet og stresshyppighed og risikoen for fatal apopleksi. Der var dog intet klart mønster i analyserne og ingen signifikante tendenser til hverken stressintensitet eller -hyppighed. Selv hvis der er en relation, var kun ca. 10% af personerne med fatale apopleksier i gruppen med højt stressniveau; således synes selvrapporтерet stress ifølge vores data ikke at være en vigtig risikofaktor for fatal apopleksi på befolkningsniveau.

Der er forskellige mulige forklaringer på, hvorfor stress kun forbindes med risiko for fatal apopleksi. Personer, der er stres-

sede, kan have øget risiko for at få alvorlige apopleksier med døden til følge, eller de er mere udsatte for komplikationer end ikkestressede personer. Der er dog ingen klar biologiske baggrund for dette, og der er ikke tilgængelige data fra dette studie vedrørende apopleksisværhedsgrad og komplikationsfrekvens.

Korrespondance: Thomas C. Truelsen, Neurologisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: tt05@bbh.hosp.dk

Antaget: 19. august 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Østerbrounderøgelsen. Vi takker G. Jensen, J. Nyboe, A.T. Hansen og P. Schnohr som startede og stadig varetager Østerbrounderøgelse. Vi takker M. Appleyard for støtte og assistance. Tak til sekretær S. Dahl for bearbejdelse af den danske version.

This article is based on a study first reported in the Stroke 2003;34:856-62.

Litteratur

1. Kattapong VJ, Eaton OM, Becker TM. Stroke risk factor knowledge in university students. *J Am College Health* 1996;44:236-8.
2. Pancioli AM, Broderick J, Kothari R et al. Public perception of stroke warning signs and knowledge of potential risk factors. *JAMA* 1998;279:1288-92.
3. Kothari R, Sauerbeck L, Jauch E et al. Patients' awareness of stroke signs, symptoms, and risk factors. *Stroke* 1997;28:1871-5.
4. Sug YS, Heller RF, Levi C et al. Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-30.
5. Yoon SS, Byles J. Perceptions of stroke in the general public and patients with stroke: a qualitative study. *BMJ* 2002;324:1065-8.
6. Andre-Petersson L, Engstrom G, Hagberg B et al. Adaptive behavior in stressful situations and stroke incidence in hypertensive men: results from prospective cohort study "men born in 1914" in Malmo, Sweden. *Stroke* 2001;32:1712-20.
7. House A, Dennis M, Mogridge L et al. Life events and difficulties preceding stroke. *J Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1024-8.
8. Harmsen P, Rosengren A, Tsipogianni A et al. Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke* 1990;21:223-9.
9. Macko RF, Ameriso SF, Barndt R et al. Precipitants of brain infarction. *Stroke* 1996;27:1999-2004.
10. Barnett PA, Spence JD, Manuck SB et al. Psychological stress and the progression of carotid artery disease. *J Hypertens* 1997;15:49-55.
11. Lynch JW, Everson SA, Kaplan GA, et al. Does low socioeconomic status potentiate the effects of heightened cardiovascular responses to stress on the progression of carotid atherosclerosis? *Am J Public Health* 1998;88:389-94.
12. Modan B, Wagnere DK. Some epidemiological aspects of stroke: mortality/morbidity trends, age, sex, race, socioeconomic status. *Stroke* 1992;23:1230-6.
13. Appleyard M, Hansen AT, Schnohr P et al. The Copenhagen City Heart Study. A book of tables with data from the first examination (1976-78) and a five year follow-up (1981-83). *Scand J Soc Med* 1989;170:1-160.
14. Truelsen T, Prescott E, Lange P et al. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:145-51.
15. WHO MONICA Project Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease). *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-14.
16. SAS/STAT The LOGISTIC Procedure. Cary, North Carolina: SAS Institute, 1999.
17. Schneck MJ. Is psychological stress a risk factor for cerebrovascular disease? *Neuroepidemiology* 1997;16:174-9.
18. Everson SA, Lynch JW, Kaplan GA et al. Stress-induced blood pressure reactivity and incident stroke in middle-aged men. *Stroke* 2001;32:1263-70.
19. Andre-Petersson L, Engstrom G, Hagberg B et al. Adaptive behavior in stressful situations and stroke incidence in hypertensive men: results from prospective cohort study "men born in 1914" in Malmo, Sweden. *Stroke* 2001;32:1712-20.
20. Harmsen P, Rosengren A, Tsipogianni A et al. Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke* 1990;21:223-9.
21. Pickering T, Gerin W. Cardiovascular reactivity in the laboratory and the role of behavioral factors in hypertension: a critical review. *Ann Behav Med* 1990;12:3-16.