

Stress og psykiatrisk sygdom

Ida Hageman & Martin Balslev Jørgensen

»Stress« optræder ikke som en nosologisk enhed i WHO's psykiatriske sygdomsklassifikation (ICD-10). De psykiatriske sygdomme afgrænses primært ved deres symptomatologi og forløb. Blandt de psykiatriske sygdomme i ICD-10 indgår belastende livsbegivenheder kun som ætiologi ved diagnoserne »akut belastningsreaktion« og »posttraumatisk belastningsreaktion« (PTSD) (F43) og personlighedsændring efter katastrofeoplevelse (F 62.0). Desuden er begrebet »udmatningsdepression« forsøgt indført i Sverige [1]. Disse diagnoser er således betinget af, at der har været en ydre påvirkning som stressor. Dette forhold indebærer dog ikke, at de øvrige psykiatriske lidelser ikke kan udløses af livsbegivenheder; snarere at sådanne udløsende belastninger er uspecifikke i forhold til en given sygdom og ofte svære at gøre rede for i det enkelte tilfælde. Ved en given sygdom farves symptomatologien endvidere i begrænset omfang af en eventuelt erkendt udløsende årsag.

I såvel retrospektive som prospektive studier er der påvist en association mellem stressfulde begivenheder og senere udvikling af psykiatrisk sygdom på en formodet kausal måde [2]. Samtidig er det interessant, at hovedparten af personer, som udsættes for traumatiske livsbegivenheder, ikke udvikler psykiatrisk sygdom. Der foreligger således en individuel sensitivitet, hvortil såvel genetiske som epigenetiske fænomener formentlig bidrager [3]. Specielt for angst og depression samt emotionelt ustabil personlighedsforstyrrelse peger mange studier i retning af et kausalitetsforhold mellem stress og sygdom [4-7], men også tidlige bipolare episoder synes at kunne udfældes af stress [8]. Om stressende livsbegivenheder har egentlig præcipiterende effekt ved skizofreni, findes derimod mere tvivlsomt.

STRESSENDE LIVSBEGIVENHEDER

Psykiske lidelser opstår som andre polygent betingede sygdomme i et samspil mellem genetisk betinget vulnerabilitet, udviklingsbetingelser og aktuelle belastninger. Det er således væsentligt at skelne mellem stressfulde livsbegivenheder i opvæksten (SLO), der øger sårbarheden i voksenalderen, og sygdomsudløsende stressfulde livsbegivenheder i voksenalderen.

De mange studier af SLO's indflydelse på senere psykopatologi har været vanskeliggjort af afgrænsningen af de enkelte faktorer som forældres død, skils-

misse, vold, alkoholisme, seksuelt misbrug og skænderier samt det forhold, at de interagerer kraftigt. Endvidere interagerer psykopatologi og livsbegivenhed på ikke ukompliceret vis. For eksempel vil en manisk tilstand kunne øge risikoen for en (yderligere) stressende livsbegivenhed som skilsmisse og vice versa. Før der udkrystalliseres sygdom, kan individet have en adfærd, der ligeledes øger risikoen for at pådrage sig besvær eller ligefrem traumatiske oplevelser. Bedst undersøgt og med stærkest sammenhæng til SLO er depression, men også eksempelvis bipolar lidelse og skizofreni er forbundet med øget forekomst af sådanne tidligere stressorer [5, 9, 10]. Den øgede forekomst af skizofreni hos mennesker, der er opvokset i storbyer kan – selvom forfatterne selv [11] foreslår diæt, infektion eller forurening – også være medieret af psykologisk stress [12]. Forekomst af traumatiske begivenheder i barndommen synes endvidere ikke alene at kunne øge risikoen for psykisk sygdom, men kan også forudsige sværere sygdomsforløb og dårligere behandlingsresultater [13].

STATUSARTIKEL

Psykiatrisk Center
København,
Rigshospitalet

Stress og psykisk sygdom er associeret på kompleks vis.





FAKTABOKS

Stress og psykiatrisk sygdom er associeret på kompleks vis.

Associationen er stærkest til depressionssygdommen.

Hos hovedparten af mennesker, der udsættes for traumatiske livsbegivenheder, udvikles der ikke psykiatrisk sygdom.

Såvel genetiske som epigenetiske fænomener bidrager til den individuelle sensitivitet.

En række molekylærbiologiske forandringer forbinder stress og psykiatrisk sygdom.

Med billeddannende teknikker har man påvist strukturelle cerebrale forandringer hos traumatiserede personer med posttraumatisk belastningsreaktion og depression.

MOLEKYLÆRBIOLOGI

Med den øgede molekylærgenetiske viden er gammel viden om gen-miljø-interaktion som kumuleret risiko for psykiatrisk sygdom blevet konkretiseret. Specielt har en genpolymorfi for serotonintransporteren vist sig at være interessant, idet bærere af risikoallelen er mere sårbare for stress [3]; men også andre genpolymorfier har vist sig således at kunne øge risikoen for psykiatrisk lidelse [14].

Spørgsmålet er, hvilke biologiske mekanismer der ligger til grund for disse sammenhænge. Da det blandt stressforskere er en almindelig opfattelse, at det er hjernen, der via modulation af hypofyseaksen og det autonome nervesystem bestemmer, »hvad der er stress«, har forskningen hovedsageligt taget udgangspunkt i kortisol og øvrige hormoner i hypofyseaksen ved stress og sygdom. Depression har i særdeleshed været udforsket. Siden erkendelsen i 1960'erne af psykogene farmakas indvirkning på monoaminsystemerne har forskningen været centreret om disse systemers forskydninger ved stress og sygdom. Her har dyremodeller vist sig værdifulde, men også målinger af *corticotropin releasing factor* (CRF), adrenokortikotrop hormon, kortisol og monoaminer samt deres metabolitter i blod og spinalvæske, såkaldte *challenge tests* samt receptorligandstudier med *single photon emission computed tomography* og positronemissionstomografi på patienter har bidraget.

Sammenfattende har man fundet et tofaset stressrespons i hjernen, således at øget CRF og kortisol initialt er forbundet med øget metabolisme af serotonin (5HT), øget sensitivitet af 5HT1A- og nedsat sensitivitet af 5HT2-receptorer i hjernen. Ved længevarende påvirkning ses modsatte ændringer, det vil sige nedsat serotoninmetabolisme, nedsat 5HT1A-sensitivitet og øget 5HT2-sensitivitet [14]. Disse sidstnævnte ændringer svarer til fundene ved depression hos mennesker. I dyreeksperimentelle stressmodeller ses tilsvarende ængstelig og depressiv adfærd

medieret via tilsvarende påvirkninger af 5HT1A- og 5HT2-receptorer [15].

Overordnet set har man påvist ændringer i hypofyseaksen hos undergrupper af patienter inden for såvel angst- som depressionsområdet. Gennemgående er der tale om øget kortisolkoncentration og nedsat hæmning ved dexamethasonssuppressions-test. Interessant har man hos nogle patienter med PTSD eller udbrændthed modsat fundet nedsat evne til at mobilisere kortisol [1], der muligvis kan influere negativt på evnen til at slukke for det noradrenerge drive. En mangelfuld evne til netop at mobilisere kortisol kan være forklaringen på den ofte konstante og pinefulde *hyper-arousal* ved disse tilstande. I undersøgelser af virkningen af kortisol og CRF har man påvist, at der ud over kortisolreceptorer er CRF-receptorer i hjernen. Her skal nævnes, at CRF ud over at regulere hypofyseaksen også findes i ekstrahypotalamiske kerner, som medierer adfærdsændringer uafhængigt af hypofyseaksen. Således kan CRF i mindre doser virke adfærdsmæssigt aktiverende, men i større doser øge stresslignende, ængstelig depressiv adfærd. Effekten medieres via CRF1- og CRF2-receptorer, der i øvrigt har henholdsvis angstudløsende og anxiolytisk effekt [16].

UDVIKLING

Billeddannende teknikker har muliggjort studier af sammenhænge mellem stressende livsbegivenheder og strukturelle cerebrale forandringer. I andre studier har man koblet cerebrale forandringer og psykiatrisk sygdom. Koblingsrækken traume-strukturel hjerneforandring-psykiatrisk sygdom er genstand for megen interesse, men er særdeles kompleks, da faktorerens orden ikke er givet på forhånd. Således kunne rækkefølgen også være strukturel hjerneforandring-traume-psykiatrisk sygdom, som det vil fremgå nedenfor.

Hjernens udvikling følger hovedsageligt genetisk nedlagte skabeloner, men det endelige udtryk formes af miljøfaktorer og oplevelser, således at der sker oplevelsesafhængige modifikationer af hjernefunktionen. Udsættelse for traumatiske begivenheder såsom seksuelle overgreb og omsorgssvigt associeres således også med ændringer i størrelse og funktion af en række hjerneområder [7]. De senere års forskning har været rettet mod neurotrofiske faktorerens rolle. Neurotrofiske faktorer (f.eks. *nerve growth factor* og *brain derived neurotrophic factor*) spiller en fundamental rolle i hjernens udvikling, idet de bl.a. regulerer proliferation, overlevelse og neurokemisk differentiering af udvalgte neuronale populationer samt er vigtige mediatorer af synaptisk og morfologisk plasticitet. Såvel forøget kortisolniveau som eksperimentel stress kan fremkalde tilbagedannelse af bl.a. den-

drittræet ved neurotrofinernes mellemkomst og nedsætte nydannelsen af visse neuroner i hippocampus. Det har desuden vist sig, at disse ændringer kan modvirkes ved forskellige antidepressive behandlinger [17]. Det har været nærliggende at sammenholde disse fund med den formindskede hippocampus, man finder hos deprimerede patienter [18]. Det er dog endnu ikke fastslået, hvordan de to fænomener er relaterede.

I kliniske studier er der endvidere påvist en række strukturelle og funktionelle neurobiologiske konsekvenser af tidlig stress. Således er der fundet mangelfuld udvikling af neocortex, hippocampus og amygdala, øget elektrisk irritabilitet i limbiske strukturer og mindsket funktionel aktivitet af den cerebellare vermis. Volumen af cerebellum er fundet at være mindsket hos børn, der har været udsat for misrøgt, og som lider af PTSD. Ligeledes er der fundet reduceret corpus callosum-volumen hos børn, der lider af PTSD, og som har været udsat for omsorgssvigt i barndommen (store koncentrationer af kortisol vides at hæmme gliacelledeling, som er kritisk for myeliniseringen). I et studie af unge kvinder, der alle havde været udsat for seksuelle overgreb, men hvor kun cirka 40% samtidig opfyldte de diagnostiske kriterier for psykiatrisk sygdom, fandt man reduceret mængde grå substans i visuel cortex. De funktionelle og psykologiske konsekvenser er interessante: Det kan således overvejes, om mangelfuld udvikling af sensoriske systemer er en måde, hvorpå individet begrænser oplevelsen af *distress* [19]. De neurobiologiske forandringer kunne repræsentere alternative udviklingsveje, som muliggør psykologisk overlevelse i et ellers ikkehåndterbart miljø: altså et umiddelbart adaptivt fænomen og således ikke en »cerebral skade«, men en hensigtsmæssig reaktion givet det maligne miljø, individet befinder sig i. De psykologiske konsekvenser kunne hos nogle være udvikling af intensive *fight-flight*-responsreaktioner eller aggressive reaktioner, som kan være beskyttende mod yderligere overgreb, men som i et senere mere benignt miljø vil være at betragte som maladaptive med betydelige konsekvenser for personens interaktion med omverdenen.

Eksempelvis er netop et mindsket corpus callosum-volumen associeret med nedsat kommunikation mellem de to hemisfærer og derfor mindre integration og nuanceret vurdering af begivenheder, hvilket medfører risiko for fejlurderinger og overreaktioner. Specielt *Teicher et al* [7] har foreslået en udviklings-sammenhæng mellem omsorgssvigt, corpus callosum-atrofi og den emotionelt ustabile personlighedsforstyrrelse. Det er spørgsmålet om hønen eller ægget. Er disse forandringer en konsekvens af stress,

eller eksisterede de allerede, før de traumatiske begivenheder indtrådte? Er det sidste tilfældet, kan det være den deraf afledte adfærd, som øger risikoen for at udsætte sig for traumatiske begivenheder og/eller senere udsætte andre for det samme. Det forhold, at netop overgreb ofte fortsætter over generationer, kunne således skyldes, at overgreb eller misrøgt mere generelt ikke er »uafhængige« begivenheder i disse familier. De cerebrale forandringer gør personen ude af stand til at genkende og erkende grænser hos andre, hvorfor overgrebsmønsteret gentages. I et interessant tvillingestudium af reduceret hippocampusvolumen hos Vietnamveteraner påviste man således, at de veteraner, som havde PTSD, havde mindre hippocampus end de veteraner, som ikke havde PTSD, men mere interessant påviste man i studiet, at de monozygote raske tvillinger til veteraner med PTSD også havde reduceret hippocampusvolumen uden at være traumeeksponerede (eller psykiatrisk syge) [20].

KONKLUSION

Stress og psykisk sygdom er associeret på komplekse vis. Kun hos et mindretal, som udsættes for traumatiske begivenheder, udvikles der psykiatrisk sygdom. Der er tale om individuel sensitivitet. I de senere år har man fået en større viden om de molekylære, anatomiske og genetiske faktorer, der interagerer og ligger bag de arvelige dispositioner og udviklingsmæssige påvirkninger, der igen ligger til grund for individuel sårbarhed og psykiatrisk sygelighed ved stresspåvirkning. Kun et fåtal af de psykiatriske sygdomme er undersøgt, og der er tale om associationsstudier og ikke dokumenterede kausale relationer. Specielt er der mangel på studier, som undersøger sammenhængen mellem de molekylære og strukturelle forandringer.

KORRESPONDANCE: *Ida Hageman*, Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: ida.hageman@regionh.dk

ANTAGET: 7. december 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Åsberg M, Grape T, Krakau I et al. Stress som orsak till psykisk ohälsa. *Läkartidningen* 2010;19:1307-10.
2. Gilbert R, Widom CS, Browne K et al. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet* 2009;373:68-81.
3. Caspi A, Hariri AR, Holmes A et al. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* 2010;167:509-27.
4. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol* 1997;48:191-214.
5. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999;156:837-41.
6. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
7. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A et al. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:33-44.
8. Horeh N, Apter A, Zalsman G. Timing, quantity and quality of stressful life events in childhood and preceding the first episode of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011;134:434-7.

- Copeland W, Shanahan L, Costello EJ et al. Configurations of common childhood psychosocial risk factors. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:451-9.
- Colman I, Ataullahjan A. Life course perspective on the epidemiology of depression. *Can J Psychiatry* 2010;55:622-32.
- Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1039-46.
- Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L et al. City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature* 2011;474:498-501.
- Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011 (epub ahead of print 14. aug).
- Uher R. Genes, environment, and individual differences in responding to treatment for depression. *Harv Rev Psychiatry* 2011;9:109-24.
- Van Praag HM. Can stress cause depression? *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:891-907.
- Kroh K, Hageman I, Jørgensen MB. Corticotropin-releasing factor (CRF) in stress and disease: a review of literature and treatment perspectives with special emphasis on psychiatric disorders. *Nord J Psychiatry* 2008;62:8-16.
- Hageman I, Nielsen M, Wörtwein G et al. Electroconvulsive stimulations prevent stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Stress* 2008;11:282-9.
- Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:1957-66.
- Tomoda A, Navalta CP, Polcari A et al. Childhood sexual abuse is associated with reduced gray matter volume in visual cortex of young women. *Biol Psychiatry* 2009;66:642-8.
- Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A et al. Smaller hippocampal volume predicts pathological vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 2002;5:1242-7.

Stress og profylakse samt behandling

Bo Netterstrøm

STATUSARTIKEL

Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Forebyggelse af stress bør især rettes mod de psykiske belastninger – stressorerne – der medfører stress, og de miljøbestemte faktorer, der modificerer graden heraf [1]. Dette kan ske på flere niveauer.

SAMFUNDSNIVEAU

En stressforebyggende lovgivning og aftaler på arbejdsmarkedet kan for det første medvirke til, at den reelle arbejdstid og indholdet i arbejdet bliver af en størrelsesorden og karakter, der medfører, at de fleste kan trives på arbejdsmarkedet frem til pensionsalderen. Tryghed i ansættelsen, minimering af indtægtsnedgang ved arbejdsløshed og sygdom samt muligheder for ændrede arbejdsbetingelser i seniorårene er vigtige elementer i en stressforebyggende politik.

Familie-, social- og beskæftigelsespolitiske foranstaltninger har for det andet stor betydning for forebyggelse af stress. Familie- og Arbejdslivskommissionen, der blev nedsat af den daværende familiminister, udarbejdede i 2007 31 anbefalinger med det formål at skabe en balance mellem arbejde og fritid og dermed mindske befolkningens stressniveau [2]. Disse anbefalinger omfattede f.eks. tiltag på børneområdet såsom bedre muligheder for at få passet sine børn ved sygdom og optimering af daginstitutionstilbuddene. Der var desuden anbefalinger om fleksibel indretning af arbejdstider; muligheder for at spare timer sammen i visse perioder, så man kunne holde fri i andre (flekskonto og tidsopsparingsmodeller). Barselsorlovsændringer, større service for borgerne f.eks. i form af kommunale tilbud om information og rådgivning om stress samt afskaffelse af lukkedage i daginstitutionerne var andre anbefalinger.

Endelig bør kommissionens forslag om nødvendigheden af en forbedret trafik infrastruktur for at nedsætte den stress, som transporttider og forsinkelser i dagligdagen medfører, fremhæves. En socialpolitik, der fokuserer på nedbringelse af ensomheden blandt udsatte borgere, vil ligeledes reducere disses stressniveau. Større organisatoriske forandringer i samfundet og på arbejdspladserne bør følges af en klar udmelding fra de ansvarlige om de mulige konsekvenser for den enkelte. Desuden bør der iværksættes foranstaltninger til reduktion af den stresstilstand, forandringerne kan afstedkomme.

Effekten af dette kommissionsarbejde har dog til dato vist sig at være yderst begrænset, da der ikke blev foretaget lovgivningsmæssige eller andre foranstaltninger på baggrund af kommissionens anbefalinger.

VIKRSOMHEDSNIVEAU

På virksomhedsplan sker forebyggelsen bedst, hvis den sker systematisk [1]. De vigtigste elementer består i at gøre stressproblematikken til en del af den daglige personalepolitik ved at øge de ansattes indflydelse på arbejdssituationen, give større indsigt og kompetence i eget arbejde, styrke det sociale sammenhold og have klare regler for, hvorledes man håndterer ansatte med stressrelaterede symptomer. Monitorering af det psykiske arbejdsmiljø ved f.eks. spørgeskemaundersøgelser er en effektiv metode til dels at afdække årsagerne til dårlig trivsel og vurdere effekten af indsatsen herimod, dels at øge de ansattes motivation for forbedringer af det psykiske arbejdsmiljø. En sådan kortlægning kan f.eks. ske ved anvendelsen af arbejdspladsvurderinger [3].