

# Selvrapporteret stress og risiko for brystkræft – sekundærpublikation

Cand.scient.san.publ. Naja Rod Nielsen,  
professor Zuo-Feng Zhang,  
professor Tage Søndergaard Kristensen, overlæge Bo Netterstrøm,  
overlæge Peter Schnohr & professor Morten Grønbaek

Statens Institut for Folkesundhed,  
UCLA School of Public Health, USA,  
Arbejdsmiljøinstituttet,  
Hillerød Sygehus, Arbejdsmedicinsk Klinik, og  
H:S Bispebjerg Hospital, Østerbundersøgelsen

## Resume

En mulig sammenhæng mellem stress og risiko for udvikling af brystkræft har været undersøgt i forskellige studiedesign med modstridende resultater. Vi fulgte 6.689 kvinder fra den anden Østerbundersøgelse i 18 år for udvikling af primær brystkræft. Kvinderne blev ved undersøgelsesstart spurgt om stress i deres dagligdag. Vi fandt, at kvinder med et højt stressniveau havde lavere risiko for at få brystkræft (*hazard ratio* = 0,60; 95% konfidensinterval: 0,37-0,97) end kvinder med et lavt stressniveau. Sammenhængen var stærkest blandt kvinder, der fik hormonterapi.

Brystkræft er en hormonrelateret sygdom med en klar positiv sammenhæng med et højt niveau af østrogen [1]. Man har i flere studier undersøgt sammenhængen mellem akut stress fra store livsbegivenheder, såsom at miste et familiemedlem, og udviklingen af brystkræft [2, 3]. Disse studier er baseret på forskellige studiedesign, og resultaterne er modstridende [2]. Der har været mindre fokus på effekten af stress i hverdagslivet [4-6]. Langvarig udsættelse for stress i dagligdagen ser ud til at kunne hæmme syntesen af østrogen [7] og dermed påvirke risikoen for udvikling af brystkræft. Formålet med dette studie var at undersøge, om der er en sammenhæng mellem oplevet stress og risikoen for at få brystkræft.

## Materiale og metoder

Østerbundersøgelsen er en prospektiv kohorteundersøgelse. I 1976 blev en aldersrandomiseret stikprøve på 19.698 mænd og kvinder inviteret til at deltage i den første undersøgelsesrunde. I 1981-1983 gennemførtes den anden undersøgelsesrunde med de samme personer. Ved denne undersøgelse blev deltagerne, hvoraf 7.018 var kvinder, spurgt om deres stressniveau, og denne undersøgelse udgør således *baseline* for nærværende studie. Vi ekskluderede kvinder, der havde brystkræft før indgangen i studiet, eller hos hvem der manglende information om stress eller andre kovariater, og analyserne er således baseret på 6.689 kvinder.

Deltagerne blev spurgt om stressintensitet og stresshyppighed ud fra spørgsmålene »Føler De Dem stresset (anspændt, nervøs, utålmodig, ængstelig, søvnløs)?«, og »Hvor ofte føler De Dem stresset?«. For hvert spørgsmål var der fire svarkategorier. På baggrund af disse to spørgsmål dannede vi en stressskala med seks niveauer. Denne skala blev også kategoriseret i lavt, mellem og højt niveau af stress.

Vi fulgte deltagerne fra den anden Østerbundersøgelse til første diagnose med brystkræft, død, emigration eller til slutningen af opfølgingsperioden (den 31. december 1999). Vi fandt brystkræfttilfældene i Cancerregisteret, og vi fulgte deltagerne for død og emigration i Det Centrale Personregister.

## Statistiske metoder

Til analyserne blev der anvendt overlevelsesanalyse med alder som underliggende tidsakse. Vi justerede analyserne for brug af p-piller, brug af hormoner, præ- og postmenopausal, *body mass index*, antal børn, fysisk aktivitet, alkohol og uddannelse. Trendanalyser blev anvendt til at undersøge dosis-respons-sammenhænge. Vi foretog undergruppeanalyser for at undersøge sammenhængen i de første og de sidste ni år af opfølgningstiden, samt blandt kvinder, der fik hormoner, og blandt kvinder, der ikke gjorde.

## Resultater

Gennemsnitsalderen ved indgangen i studiet var 57 år, og 10% af kvinderne rapporterede om højt stressniveau på dette tidspunkt. En større andel af de stressede kvinder var postmenopausale, brugte hormoner, havde et lavt uddannelsesniveau og et højt alkoholforbrug og var mindre fysisk aktive end de mindre stressede kvinder (data ikke vist). I opfølgningstiden fik 251 kvinder primær brystkræft. Efter justering for andre betydende faktorer var både stressintensitet ( $p = 0,02$  for trend) og stresshyppighed ( $p = 0,06$  for trend) omvendt associeret med brystkræftfrisiko (**Tabel 1**). For hver stigning i stress på den samlede stressskala var der en 8% lavere risiko (*hazard ratio* = 0,92; 95% konfidensinterval (KI): 0,85-0,99) for brystkræft (**Tabel 2**). Kvinder i den høje stresskategori havde 40% lavere risiko (*hazard ratio* = 0,60; 95% KI: 0,37-0,97) for at få brystkræft end kvinder i den lave stresskategori.

I løbet af de første ni år af opfølgningstiden blev 114 kvinder diagnosticeret med brystkræft, mens 137 kvinder blev diagnosticeret i de sidste ni år. Sammenhængen mellem stress og brystkræft var meget ens i disse to perioder (data ikke vist). 16% ( $n = 1.045$ ) af kvinderne fik hormonterapi ved indgangen i studiet, og den inverse sammenhæng mellem stress og bryst-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Tabel 1.** Sammenhængen mellem stressintensitet, stresshyppighed og risiko for brystkræft blandt 6.689 danske kvinder, der deltog i den anden Østerbrounderundersøgelse i 1981-1983.

	An- tal	Incidens pr. 100.000 år	Multi-kontrolleret <sup>a</sup> hazard ratio (95% konfidensinterval)
<b>Stressintensitet</b>			
Ingen (n=2.214)	96	292	1 (reference)
Lav (n=2.608)	97	243	0,85 (0,64-1,13)
Moderat (n=1.384)	44	210	0,68 (0,47-0,98)
Høj (n=483)	14	203	0,61 (0,35-1,07)
p-værdi for trend			0,02
<b>Stresshyppighed</b>			
Aldrig/næsten aldrig (n=2.854)	119	282	1 (reference)
Månedligt (n=1.994)	71	228	0,85 (0,64-1,15)
Ugentligt (n=1.168)	40	227	0,78 (0,55-1,13)
Dagligt (n=673)	21	213	0,67 (0,42-1,07)
p-værdi for trend			0,06

a) Kontrolleret for alder, brug af p-piller, brug af hormoner, præ/postmenopausal, *body mass index*, antal børn, fysisk aktivitet, alkoholforbrug og uddannelse.

**Tabel 2.** Sammenhængen mellem stress-skalaen og risiko for at få brystkræft blandt 6.689 danske kvinder, der deltog i den anden Østerbrounderundersøgelse i 1981-1983.

Stress-skala	An- tal	Incidens pr. 100.000 år	Multi-kontrolleret hazard ratio (95% konfidensinterval)
Kontinuert			0,92 (0,85-0,99)
<b>Kategoriseret*</b>			
Lav stress (n=2.823)	120	285	1 (reference)
Medium stress (n=3.201)	112	229	0,80 (0,62-1,04)
Høj stress (n=665)	19	194	0,60 (0,37-0,97)

a) Kontrolleret for alder, brug af p-piller, brug af hormoner, præ- og postmenopausal, *body mass index*, antal børn, fysisk aktivitet, alkoholforbrug og uddannelse.

\*) p-værdi for trend: 0,02.

kræft var stærkest blandt disse kvinder (data ikke vist). Kvinder, der fik hormonterapi, havde en 17% lavere risiko for at få brystkræft (*hazard ratio* = 0,83; 95% KI: 0,72-0,97) for hver stigning i stressniveau.

## Diskussion

Vi fulgte 6.689 kvinder i 18 år og fandt, at et højt niveau af stress i dagligdagen var associeret med en lavere risiko for at få brystkræft. Vores resultater er i overensstemmelse med resultater fra Nurses Health Study, hvor stress som følge af at tage sig af et sygt familiemedlem var associeret med lavere risiko for at få brystkræft [5]. Vores resultater er derimod i modstrid med resultaterne fra et finsk kohortestudie, hvori man ikke fandt en sammenhæng mellem stress fra daglige aktiviteter og brystkræft, og et svensk studie, hvori man fandt, at svær stress var associeret med højere risiko for at få brystkræft [4, 6]. Den manglende overensstemmelse kan skyldes anvendelsen af forskellige mål for stress, og at man i det finske og det svenske studie inkluderede alle nye tilfælde af brystkræft, hvor vi kun

så på førstegangstilfælde af brystkræft. En højere risiko for at få brystkræft blandt kvinder, der oplever et højt niveau af stress som følge af akutte livsbegivenheder, er ikke nødvendigvis i modstrid med en lavere risiko for at få brystkræft blandt kvinder, som oplever lavere, mere kronisk stress i dagligdagen, da disse to former for stress har forskellige fysiologiske konsekvenser.

## Styrker og svagheder ved studiet

Østerbrounderundersøgelsen er en stor, aldersstratificeret stikprøve af befolkningen på Østerbro og dele af Nørrebro, som i dette studie er fulgt i 18 år. Koblingen af deltagernes CPR-numre med landsdækkende registre sikrede opsporing af alle tilfælde af brystkræft og næsten fuldstændig opfølgning af deltagerne.

Østerbrounderundersøgelsen indeholder ikke information om alle de vigtige risikofaktorer for brystkræft, såsom familiær forekomst af brystkræft, alder ved første menstruation og alder ved første fødsel. For at påvirke sammenhængen mellem stress og brystkræft, skal disse faktorer dog også være relateret til stress. Familiær forekomst af brystkræft kan tænkes at medføre højere stressniveau, hvilket ville medføre en kunstig positiv sammenhæng mellem stress og brystkræft. Dette er i modsætning til den omvendte sammenhæng, vi rapporterer om. Vi kender ikke til eksperimentelle eller observationelle studier, hvori der vises en sammenhæng mellem alder ved menstruationsstart og stress, og vi mener derfor ikke, at denne faktor kan forklare sammenhængen. En større andel af de kvinder, der rapporterer om højt stressniveau, har kort uddannelse, og kvinder med kort uddannelse får ofte deres første barn i en yngre alder end andre kvinder. Vi kan derfor ikke udelukke, at en del af den omvendte sammenhæng mellem stress og brystkræft kan til dels kan skyldes manglende kontrol for alder ved første fødsel. Når vi kontrollerede for antal børn, som også er korreleret med alder ved første fødsel, eller uddannelse, ændrede risikoestimerne sig dog kun minimalt.

Mammografiscreening blev introduceret i København i 1991 [8]. Screeningen blev kun tilbudt kvinder i alderen 50-69 år og kun i de sidste ni år af vores studie. For at undersøge betydningen af screening gentog vi vores analyser opdelt på de første og de sidste ni års opfølgningstid, og risikoestimerne var meget ens i disse to perioder (data ikke vist).

## Mulig ætiologisk sammenhæng

De fysiologiske effekter af akut stress er ofte reversible. Problemet opstår først, når stressresponsen bliver kronisk og resulterer i permanente forstyrrelser i kroppens ligevægtstilstand. Hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen regulerer syntesen og udskillelsen af østrogen i et normalt fungerende reproduktivt system [7]. Stress kan påvirke signalerne i denne akse ved at aktivere hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen og det sympatiske nervesystem. Man har i dyrestudier påvist, at aktivering af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen kan

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

medføre en nedsat produktion af østrogen [7, 9]. I et nyere studie med kvindelige sygeplejersker blev omsorg for et sygt familiemedlem brugt som indikator på kronisk stress [5]. Denne form for kronisk stress var associeret med markant lavere plasmakoncentrationer af østrogen [5]. Nedsat produktion af østrogen som følge af langvarig stress kan muligvis forklare den lavere risiko for brystkræft blandt stressede kvinder i nærværende studie.

Vi fandt, at stress især var associeret med lavere risiko for brystkræft blandt kvinder, der fik hormonerapi. Nogle kvinder er mere følsomme over for hormonforandringer end andre, og disse kvinder har derfor også større sandsynlighed for at få hormonerapi for deres symptomer. Disse hormonfølsomme kvinder kunne også tænkes at være mere følsomme over for et ændret østrogenniveau forårsaget af stress, hvilket kan forklare den stærkere effekt af stress blandt disse kvinder.

### Konklusion

Det er biologisk plausibelt, at den observerede lavere risiko for brystkræft blandt stressede kvinder kan skyldes en lavere produktion af østrogen hos disse kvinder. Det skal dog fremhæves, at forstyrrelser i kroppens ligevægt forårsaget af stress ikke er en ønskværdig tilstand, og at den sandsynligvis kan få andre alvorlige helbredskonsekvenser.

Korrespondance: *Naja Rod Nielsen*, Statens Institut for Folkesundhed, Øster Farimagsgade 5A, 2., DK-1399 København K. E-mail: nrrn@si-folkesundhed.dk

Antaget: 7. november 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Undersøgelsen er støttet af Lundbeck-fonden og Hjerteforeningen. Vi takker deltagere og medarbejdere ved Østerbroundersøgelsen

This article is based on a study first reported in the BMJ 2005;331:548

### Litteratur

- Hankinson S, Hunter D. Breast Cancer. I: Adami H, Hunder D, Trichopoulos D, red. Textbook of cancer epidemiology. New York: Oxford University Press, 2002:301-39.
- Duijts SF, Zeegers MP, Borne BV. The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2003;107:1023-9.
- Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J et al. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2003;157:415-23.
- Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J et al. Stress of daily activities and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. *Int J Cancer* 2001; 91:888-93.
- Kroenke CH, Hankinson SE, Schernhammer ES et al. Caregiving stress, endogenous sex steroid hormone levels, and breast cancer incidence. *Am J Epidemiol* 2004;159:1019-27.
- Helgesson O, Cabrera C, Lapidus L et al. Self-reported stress levels predict subsequent breast cancer in a cohort of Swedish women. *Eur J Cancer Prev* 2003;12:377-81.
- Rivier C. Luteinizing-hormone-releasing hormone, gonadotropins, and gonadal steroids in stress. *Ann N Y Acad Sci* 1995;771:187-91.
- Olsen AH, Jensen A, Njor SH et al. Breast cancer incidence after the start of mammography screening in Denmark. *Br J Cancer* 2003;88:362-5.
- Ferin M. Clinical review 105: stress and the reproductive cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1768-74.

## Akut multifokal osteomyelitis forårsaget af hæmolytiske streptokokker gruppe B

1. reservelæge Hanne Pedersen, reservelæge Jørgen H. Engberg & afdelingslæge Peter S. Oturai

Amtssygehuset i Roskilde, Geriatrisk Afdeling, Statens Serum Institut, Afdeling for Mikrobiologi & TB, og Amtssygehuset i Glostrup, Klinisk Fysiologisk og Nuklearmedicinsk Afdeling

Invasiv gruppe B-streptokok-infektion hos voksne ikkegravide forekommer hyppigst hos ældre immunsvækkede personer [1]. Osteomyelit som led i en sådan invasiv infektion ses oftest udgående fra monartrit til lednært knoglesegment, efter ortopædkirurgiske indgreb, ved spredning fra et nærtliggende focus og ved perifer karsygdom. Ved hæmatogen spredning er vertebrae prædilektionssted [2, 3]. Vi refererer en sygehisto-

rie, der beskriver en invasiv gruppe B-streptokok-infektion med hæmatogen spredning til talrige knoglefoci uden sikkert kendt primært focus hos en i øvrigt rask kvinde.

### Sygehistorie

En 68-årig kvinde, der fraset hypertension var tidligere rask, blev indlagt med gennem en uge tiltagende generelle smerter fra bevægeapparatet. Patienten var ved indlæggelsen svært smertepåvirket fra hele bevægeapparatet, primært venstre skulder og nederste del af lænderyggen med smerteudstråling til højre ben. Bevægeligheden i venstre skulder var næsten væk, og der var nedsat kraft i underekstremiteterne, især på højre side, hvor benet kun akkurat kunne løftes fra lejet. Patienten havde en temperatur på 38,2°C. Ved hjertestetoskopi hørtes systolisk mislyd over prækordiet. Paraklinisk fandtes leukocytose på  $22,0 \times 10^9$  pr. l (3,0-11,0) heraf 20,2 neutrofile