

Avvikelse i stressaxeln kan vara en förklaring till försämrad prognos

Människor med borderline-personlighet uppvisar onormalt låga halter av stresshormonet kortisol. En annan grupp med självdestruktivt beteende, suicidbenägna individer, har onormalt höga halter av samma hormon.

Allt fler forskare börjar nu intressera sig för avvikelser i stressaxeln (hypotalamus–hypofys–binjurebark) i sökandet efter biologiska förklaringar till ett flertal sjukdomar i hjärnan.

En aktivering av det autonoma sympatiska nervsystemet, dvs kroppens reaktion på stress, ökar binjurebarkens produktion av kortisol. En konstant hög kortisolnivå kan leda till funktionsnedsättningar på – och i vissa fall förtvining av – celler i hippocampus. På så sätt kan permanenta hjärnskador uppstå. Detta har visats i studier av bland annat professor Bruce McEwen vid Rockefeller University, New York (Ann NY Acad Sci 1997; 821: 271-84).

Men även total avsaknad av kortisol ger skador på hippocampus. Det har försök med djurmodeller visat, då binjurarna opererats bort.

Människans anpassningsstrategi (coping) till stress är därför av stor betydelse. Det finns nu även studier som visar att coping, vid stress som härrör från vetskapen om svår sjukdom, kan ha betydelse för sjukdomens prognos. En av dessa studier har genomförts av professor David Spiegel vid Stanford University School of Medicine i USA.

I en prospektiv, randomiserad studie har Spiegel visat att kognitiv psykoterapi signifikant ökade överlevnadstiden hos patienter med metastaserande bröstcancer (Lancet 1989; 14: 2: 888-91).

Även i Sverige bedrivs såväl kliniska som djurexperimentella studier rö-

rande coping och balans i stressaxeln i förhållande till hjärnans funktion och sjukdomars prognos. Sverige (Lunds universitet) är också värd för konferensen Stress and brain 23–25 september i år. Internationellt kända forskare från olika discipliner har inbjudits och deras gemensamma intresseområde är stressens inverkan på det centrala nervsystemet.

Inom den psykiatriska forskningen har kopplingen mellan immunsystem, stress och stresshormoner blivit ett allt mer aktuellt område i forskningen om depressioner och självmordsbenägenhet.

Professor Lil Träskman-Bendz, avdelningen för psykiatri vid Lunds universitet, har under många år studerat faktorer som utmärker individer med självmordsbenägenhet. Det finns ett stort antal studier gjorda rörande avvikelser i stressaxeln hos svårt deprimerade patienter. De har i många fall en konstant avvikelse, så tillvida att deras kortisolnivå ligger på topp dygnet runt.

De studier som Lil Träskman-Bendz genomfört tyder på att den höga kortisolnivån mer är kopplad till självmordsbenägenheten, än till själva depressionen.

– Vi studerar förutom stresshormoner även olika peptider som på olika sätt är kopplade till stressaxeln, och som var och en svarar för olika funktioner, exempelvis sömn, ångest eller aggressivitet, säger Lil Träskman-Bendz.

– Syftet på lång sikt är att hitta personer som verkligen är i riskzonen för framtida självmord.

Men alla individer med förstämningssyndrom har inte höga kortisolnivåer. Det finns dels en grupp som har normala nivåer, dels en som ligger onormalt lågt: patienter med borderline-personlighet. Även den diagnosen bör ingå bland förstämningssyndromen, menar Lil Träskman-Bendz.

Permanent avvikelse

Inom den patientgrupp Lil Träskman-Bendz arbetar med – människor som genomfört ett eller flera självmordsförsök – får ungefär hälften diagnosen borderline. De är impulsiva och självdestruktiva, och trots att de ofta gör upprepade självmordsförsök kvarstår – i motsats till depressiva patienter – den onormalt låga kortisolnivån.

– Våra resultat, som dock ännu ej är publicerade, visar att något är förändrat i dessa patienters stresshormon-regleringssystem. Förändringen verkar dessutom vara permanent.

– Detta är patienter vars livsbana varit fylld med traumatiska upplevelser och vi funderar nu över om deras stresshormonsystem på något sätt har slutat att fungera, säger Lil Träskman-Bendz.

Hon menar att dessa patienter kan jämföras med flyktingar som drabbats av PTSD (post-traumatisk stress disorder) efter tortyr eller andra traumatiska upplevelser. Även hos dessa individer uppstår en rubbning i stressregleringssystemet, så att kortisolnivåerna hamnar onormalt lågt.

– Till skillnad från många andra tror inte jag att borderline är ett tillstånd som funnits under individens hela liv. I något skede måste det ha börjat utvecklas.

– Eftersom vi börjat diskutera i termer av att denna patientgrupp tillhör förstämningssyndromen blir det förmodligen lättare för psykiatrin att hjälpa dem. Sjukvårdens uppfattning om dessa patienter har tyvärr ofta varit att »de är så svårbehandlade att i stort sett ingen behandling fungerar».

Behandling med SSRI

Det finns nu förhoppningar om att behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) ska fungera på dessa patienter, med tanke på att de har de »rätta» symtomen (impulsivitet, aggressivitet, självdestruktivitet etc).

Att SSRI-preparat kan fungera vittnar den första randomiserade studien om, som överhuvud taget gjorts rörande SSRI-preparatens effekt på patienter med personlighetsförändring, med självdestruktivt beteende. Samtliga 91 patienter som ingick i studien hade försökt begå självmord vid minst två tillfällen. Ingen av dessa hade dock lidit av svår depression.

Resultatet visar att Paroxetine (Seroxat) signifikant minskar risken för återkommande självmordsbeteende. Läkemedlet har dock ingen signifikant effekt på dessa patienters känslor av depressivitet, hopplöshet och ångest, jämfört med placebo (Am J Psychiatry 1998; 155: 543-7).



Peter Örn
medicinsk nyhetsredaktör
Tel 08-790 34 61
Fax 08-14 57 04
E-post peter.orn@lakartidningen.se

Neuropsykolog och fil dr Åsa Lilja, institutionen för klinisk neurovetenskap vid Lunds universitet, är initiativtagare till konferensen Stress and brain. Hon har sedan 1980-talet studerat betydelsen av stress och coping (anpassning till stress) hos patienter med gliom. Prognosen vid malignt gliom är generellt sett mycket dålig, med en medelöverlevnadstid på cirka ett år.

Stress påverkar maligniteten

I en preoperativ studie med personlighetstest, omfattande 70 patienter, har Åsa Lilja kunnat visa att gliompatienter med högmaligna tumörer helt saknade coping. De led av en mycket svår stress, en närmast panikrelaterad ångest, som de inte på något sätt kunde bemästra. Patienter med lågmaligna tumörer hade ett mer flexibelt copingmönster.

– Båda patientgrupperna visste att de hade en tumör i hjärnan, men inte hur elakartad den var, säger Åsa Lilja.

– Vid mätningar av hjärnblodflödet fann vi att de som senare visade sig ha högmaligna tumörer, de som saknade coping, hade en sänkning av blodflödet till frontalloben. Det fann vi inte hos dem med lågmaligna tumörer, trots att tumörerna i sig i vissa fall var lika stora som de högmaligna. Tumörens placering i storhjärnan hade ingen betydelse för copingförmågan.

En möjlig förklaring till blodflödesstörningen kan ligga i förändringar i hippocampus, vilka i sin tur orsakas av tumören, säger Åsa Lilja.

– Professor Bruce McEwen visade i sin studie (se ovan) att det förmodligen är kopplingen mellan hippocampus, frontalloben och amygdala i främre delen av hjärnans tinningslob, som är den intressanta i det här sammanhanget. Vad vi ser i blodflödesmätningen kan vara en sekundär förändring. Utgår vi från stress-teorin kan den primära förändringen ligga exempelvis i hippocampus, på grundval av en dysfunktion i stressaxeln.

– Det finns andra psykologiska tester som stöder den här teorin. En studie av spindelfobier har exempelvis visat att patienter som inte kan »copa» när de ser en spindel, utan får panik, har samma blodflödesmönster i frontalloben som gliompatienterna.

Åsa Liljas preoperativa personlighetstest rörande coping nådde en sådan tillförlitlighet att även patienter, som efter röntgen antogs ha en lågmalign tumör men där personlighetstesten tvärtom antydde en högmalignitet, sedan visade sig vara högmaligna.

Professor Leif G Salford, institutionen för klinisk neurovetenskap i Lund:

– Vi hade bland annat tre tumörer som vi, i motsats till Åsa Lilja, trodde var lågmaligna av de preoperativa CT-

undersökningarna att döma. När vi opererade patienterna visade det sig att tumörerna var på väg att utveckla en högre malignitetsgrad. Visst, det kan vara slumpen, men det är ändå anmärkningsvärt, säger Leif G Salford.

Vad som på ett molekylärt plan kan ligga bakom samvariationen mellan copingförmågan och tumörens malignitet är idag oklart. Man vet att patienter med högmaligna gliom bland annat har en högre produktion av TGFβ (transforming growth factor), som har en immunhämmande funktion, än vad patienter med lågmaligna gliom har. Höga koncentrationer av transmittorsubstanser har överraskande påvisats i själva tumörvävnaden i högmaligna gliom.

– Vi spekulerar i att det kan bero på någon sorts monoaminerg dysfunktion, bland annat därför att frontalloben och dopamin är så intimt sammankopplade, säger Leif G Salford.

Åsa Lilja undersökte gliompatienterna även efter det att de opererats. De som tidigare uppvisat obefintlig coping hade nu i viss mån normaliserats, och även blodflödesmönstret till frontalloben visade positiva förändringar.

– Det kan teoretiskt vara så att då tumören opererades bort så avlägsnades även »orsaken» till dålig coping, säger Åsa Lilja.

Nu fortsätter studierna på gliompatienter, bland annat med hjälp av mikrodiagnostik för att få en uppfattning om halterna av olika transmittorsubstanser. Patienterna har mycket tunna katetrar inlagda i både tumörvävnad och frisk vävnad.

Coping vid slaganfall

Det finns forskare som menar att de högre kortisolnivåer som slaganfall leder till kan ge skador i hippocampus. Bland annat har en forskargrupp vid Umeå universitet visat att hyperkortisolism efter slaganfall kan vara sammankopplad med störningar i inlärning, minne och orientering (Stroke 1992; 23:11: 1573-6).

Efter djurexperimentella försök har andra forskargrupper påstått att infarktstorleken efter ett slaganfall blir mindre, om syntesen av det stresshormon – som hos människa motsvaras av kortisol – blockerats.

Professor Barbro Johansson, avdelningen för experimentell neurologi vid Lunds universitet, har i sin forskning länge intresserat sig för hjärnans plasticitet i relation till slaganfall. Hon menar att de positiva effekter som en blockering av syntesen av stresshormoner kan ge, förmodligen vägs upp av blockeringens negativa effekter.

Förhöjda kortisolnivåer ökar blodsockerhalten, vilket är negativt. Men samtidigt dämpas den inflammatoriska

reaktionen av en hög kortisolnivå, vilket är positivt.

– De djurstudier som gjorts då syntesen av stresshormonet blockerats, och som visat positiva effekter, har varit otillräckliga. Djuren avlivades efter 24 timmar och de långsiktiga effekterna har inte studerats, säger Barbro Johansson.

– Vi har därför själva genomfört en motsvarande studie och följt råttorna under en längre tid. Receptorerna blockerades dels före slaganfallet – vilket förvisso inte har någon praktisk nytta överfört på människa – dels inom det första dygnet efter slaganfallet. Under 4–5 veckor studerades sedan såväl infarktstorleken som råttans beteende.

Behandlingen gav ingen effekt hos de råttor där blockeringen gjorts före slaganfallet. Däremot fick de råttor, vars syntes blockerats efter slaganfallet, större infarktstorlek.

– Min hypotes är att den inflammatoriska reaktionen runt infarkten ökade. Men det är bara en hypotes och resultaten är ännu inte publicerade.

Rehabilitering kan förvärra

En kraftfull rehabiliteringsinsats efter ett slaganfall kan utlösa en ökad produktion av stresshormon. Samtidigt pågår en spontan förbättring till följd av hjärnans plasticitet, även om återhämtningen normalt sker mycket långsamt.

Hur kraftig rehabiliteringsinsatsen i ett tidigt skede efter slaganfallet bör vara måste vägas mot risken för skadlig stress, då ökad produktionen av stresshormoner kan ge skador i hippocampus.

– Det finns ett flertal teorier om hur man ska behandla patienter efter slaganfall, och de är delvis motstridiga. Ingen har ännu visat att den ena är bättre än den andra.

– Utifrån vår egen forskning på råttor skulle jag förvänta mig att det bästa är en allmän aktivering under de första dagarna, och att hårdträningen inleds efter 6–7 dagar, säger Barbro Johansson.

Rubbningen av kortisolnivån efter ett slaganfall bör kanske behandlas, menar Barbro Johansson. Men, som hennes egen forskargrupp nu visat, förmodligen inte i det akuta skedet.

– Vi vet ju att antidepressiv behandling efter slaganfall är bra. Såväl noradrenalin som serotonin är gynnsamt för hjärnans plasticitet, och de som är deprimerade efter ett slaganfall klarar rehabiliteringen sämre.

– Detta talar för att man måste vara mycket uppmärksam på i vilket skede efter slaganfallet en eventuell manipulering av kortisolnivåerna görs. Det behövs ytterligare studier för att klargöra vilka grupper en sådan manipulering i så fall kan vara bra för.

Peter Örn