

# Neuroendokrina störningar ger stressrelaterad sjukdom

”Civilisationssyndromet” ett växande hälsoproblem

**Sambandet mellan stress och allvarliga sjukdomar, bl a ischemisk hjärtsjukdom, är välkänt. De bakomliggande biologiska mekanismerna har däremot varit oklara och svåra att definiera. Med ny metodik kan vi idag visa att den hypotalamiska–hypofysära–adrenokortikala axeln intar en central fysiologisk roll i samspillet mellan stress och sjukdom. Denna metodik öppnar helt nya möjligheter för diagnostik och därmed prevention/behandling av ett i vårt moderna samhälle växande hälsoproblem, stressrelaterade sjukdomar.**

»What is stress? The soldier who sustains wounds in battle, the mother who worries about her soldier son, the gambler who watches the races, the horse and the jockey he bet on: they are all under stress», skrev Hans Selye i sitt klassiska verk »The stress of life».

Idag definieras stress vanligen som ett tillstånd som hotar allostatiska

(adapterbara) system [1]. Stress är en vanlig företeelse i vårt kompetitiva samhälle. Yttre eller inre faktorer som kan inducera stress delas vanligen in i fysiska och psykiska stressorer. Till de förra hör smärta, fysisk överansträngning, miljögifter, alkohol och rökning. Psykiska stressorer utgörs av exempelvis en arbetssituation med höga krav och få kontrollmöjligheter, arbetslöshet etc. Vissa stressforskare menar att hit hör även depression och ångest [1].

Andra psykiska stressorer rör sociala problem såsom skilsmässa, isolering, dålig ekonomi. Utvecklingen av en stressreaktion beror på den individuella förmågan att bemästra olika situationer, »coping».

## Två reaktionsmönster

Stress tycks emellertid ge upphov till två olika reaktionsmönster: en försvarsreaktion, »fight–flight», eller en underkastelsereaktion, »defeat» [2]. Via hypotalamus, som kan betecknas som kroppens stora sambandscentral för stress, kommer dessa reaktionsmönster till uttryck. »Fight–flight»-reaktionen

## Författare

PER BJÖRNTORP  
professor emeritus

GÖRAN HOLM  
docent, överläkare

ROLAND ROSMOND  
med dr, leg läkare; samtliga vid hjärt–lunginstitutionen, avdelningen kardiovaskulär prevention, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

uttrycker sig huvudsakligen via den sympatiska–adrenomedullära axeln genom aktivering av det sympatiska nervsystemet och med ökade nivåer av adrenalin och noradrenalin. »Defeat»-reaktionen uttrycker sig via den hypotalamiska–hypofysära–adrenokortikala (HPA) axeln, med en initialt ökad kortisolinsöndring och en successivt minskad utsöndring av könssteroider och tillväxthormon.

Vid prolongerad stress drabbas dock HPA-axeln av svårigheter att normalisera (»unwinding») halterna av kortisol i kroppen. Detta är en följd av skador i hippocampus, som kommunicerar via nervtrådar till hypotalamus och som spelar en viktig roll för att kontrollera den cirkulerande kortisolhalten. Aktiviteten i HPA-axeln försämras gradvis, och slutresultatet blir en derangering av regleringssystemet med upphävd dygnsrytm och nedsatt produktion av kortisol, en s k »burn-out» [1].

## Svårt att mäta kortisolsekretion

Det kan numera anses accepterat att upprepade eller kroniska stimulering av den sympatiska–adrenomedullära axeln resulterar i hypertoni med ökad pulsfrekvens och hjärtminutvolym [3].

En likartad stimulering av HPA-axeln torde förväntas också ge upphov till sjukdomsutvecklingar. I avsaknad av metoder för adekvata mätningar har emellertid detta inte kunnat påvisas med säkerhet.

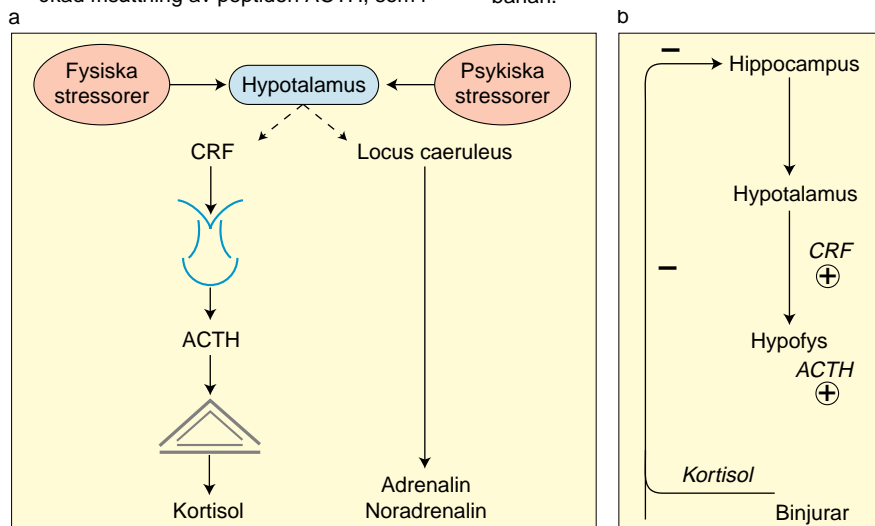
Regleringen av kortisolinsöndringen styrs genom ett komplext system (Figur 1). Hypotalamus utsöndrar bl a »corti-

**Figur 1.** Regleringen av kortisol- och adrenalin-/noradrenalinsekretionen.

**a.** Via hypotalamus påverkar fysiska och psykiska stressorer dels locus caeruleus, vilket resulterar i ökade nivåer av adrenalin och noradrenalin, dels hypotalamus, vilket ger ökad utsöndring av »corticotropin releasing factor» (CRF), som verkar på hypofysen. Hypofysen svarar med en ökad frisättning av peptiden ACTH, som i

sin tur leder till en ökad utsöndring av kortisol.

**b.** Kortisol i sig utövar en hämmande återkoppling via specifika glukokortikoidreceptorer i hippocampus för att motverka en ohejdad kortisolinsöndring i blodbanan.



cotropin releasing factor» (CRF), som verkar på hypofysen, som i sin tur svarar med att frisätta peptiden »adrenocorticotrophic hormone» (ACTH). ACTH leder till en ökad produktion och utsöndring av kortisol från binjurarna. Kortisol i sig utövar en hämmande återkoppling via specifika glukokortikoidreceptorer (GR) i hippocampus.

Därjämte varierar kortisolsekretionen över dygnet, så att kortisol i serum är högst på morgonen, sjunker under dagen och är lägst på kvällen. Slutligen ökar kortisolutsöndringen under dagen vid stress i proportion till styrkan av stressoren, t ex upplevd psykosocial stress eller vid födointag.

Sålunda är det uppenbart att det föreligger betydande svårigheter att utvärdera HPA-axelns funktion och aktivitet. Enstaka analyser av kortisol i serum är inte till någon större hjälp på grund av dygnsvariationen. Upprepade kortisolmätningar i blod ger inte heller en riktig bild, eftersom nålsticket i sig är en stressor, liksom laboratorie- eller sjukhusmiljön. Analys av dygnsmängden urinkortisol är ett utmärkt hjälpmedel att säkerställa ökad eller minskad insöndring av kortisol, men ger emellertid ingen information om dygnsvariationen. Urinsamling är dessutom praktiskt svår att genomföra under vardagsbetingelser.

### Metodutveckling

Mot denna bakgrund utvecklade vi en ny metodik med kortisolmätningar i saliv. Saliv innehåller fritt, biologiskt aktivt kortisol, och är enkelt att leverera under en vanlig arbetsdag. Upplevd stress rapporterades vid varje salivsamling, och en standardiserad lunch fick utgöra en fysiologisk stressor. Ett modifierat suppressionstest med dexametason i lågdos utfördes också i hemmet [4-6]. Med dessa mätningar täcks de viktigaste komponenterna i det ovan nämnda komplexa systemet, som styr kortisolinsöndringen.

Cirka 300 män (födda 1944) och 300 kvinnor (födda 1956) utvaldes slumpvis ur populationen. Utöver de kortisolmätningar som beskrivits ovan utfördes antropometri, jämte mätningar av andra hormoner, metabolism och hemodynamik. De resultat som refereras i det följande härrör i huvudsak från studien av män. Kvinnostudien är för närvarande under sammanställning.

En normal HPA-axel (höga morgonvärden, normal dygnsvariation, adekvat respons på lunch och dexametason) var associerad med en gynnsam hälsoprofil. Kroppsmasseindex, »body mass index» (BMI), midja-höftkvot, »waist-hip ratio» (WHR), sagittal abdominal diameter (D), totalt kolesterol och LDL-kolesterol samt blodtryck var lägre, och IGF-I (ett mått på tillväxthormonkon-

centrationen) högre än genomsnittet för hela gruppen.

Däremot visade en patologisk HPA-axel (låga morgonvärden, utslätad dygnsvariation, nedsatt respons på lunch och dexametason samt låg total kortisolhalt) radikalt annorlunda resultat. Starka positiva samband ( $P < 0,001$ ) erhöles med alla variablerna indikerande bukfetma, de metabola och hemodynamiska parametrarna, och negativa associationer till IGF-I, testosteron och HDL-kolesterol – alltså en bild av hormonbrist, bukfetma, hyperkolesterolemi och hypertoni-metabolt syndrom.

De nämnda tillstånden av HPA-axelstatus är extremer i populationen. Data antyder en gradvis förändring till den utslätade HPA-axelfunktionen med en parallell ökning av andra sjukdomstillstånd [5, 6]. Detta är en känd utveckling av HPA-axelns adaptation i djurförsök med kontinuerlig stresspåverkan [1]. Dessa resultat visar således att HPA-axelns funktionella status har en fundamental betydelse för hälsan [5, 6].

Det är välkänt att frisättningen av könssteroider och tillväxthormon påverkas av aktiviteten i HPA-axeln [7]. Dessutom är proportionerna mellan kortisol och könssteroider-tillväxthormoner av avgörande betydelse för både den perifera insulin känsligheten och fettmassan i buken [8, 9]. Hög kortisolinsöndring (jämför Cushings syndrom) följs av insulinresistens och bukfetma. Även låga halter av könssteroider och tillväxthormoner ger nedsatt insulin känslighet vid bukfetma oberoende av aktiviteten i HPA-axeln.

Detta förhållande stärks ytterligare av det faktum att en nära eller fullständig normalisering av insulinresistens, bukfetma, dyslipidemi och blodtryck erhålls vid substitution med könssteroider eller tillväxthormon [8, 9]. Dessa resultat indikerar ett orsakssamband mellan HPA-axelstörning och de somatiska störningarna.

### Värdet av antropometriska mått

Resultaten ovan visar hur viktig HPA-axelns funktion är för hälsan. Kortisolmätningarna efter stimulering (lunch eller upplevd stress) visade de starkaste sambanden med de olika variablerna [5, 6]. En praktisk fråga är huruvida enklare mått kan ersätta de olika kortisolmätningarna och likväl avspegla HPA-axelns funktionella status.

Ansamling av fett i buken är en känd effekt av kortisol [8, 9]. Graden av bukfetma kan bestämmas exakt med hjälp av exempelvis datortomografi, men även enkla antropometriska mått ger en god uppfattning om fett distributionen och fettmassan. Korrelationerna mellan den stimulerade HPA-axeln, som den

mest diskriminerande funktionsrubningen [5, 6], och WHR samt D är starka nog ( $P < 0,001$ ) för att indikera att dessa enkla mått ger en god uppfattning om HPA-axelns status. Detta skulle innebära att WHR och D är användbara surrogatmått på aktiviteten i HPA-axeln i epidemiologiska studier.

Vi har tidigare visat att WHR är en stark oberoende riskfaktor för hjärtinfarkt, diabetes typ 2 och slaganfall [8]. Vi kan nu dra slutsatsen att dessa samband sannolikt är medierade via störningar i HPA-axeln av den typ som beskrivits ovan. Våra data utgör således indirekt bevis för att rubbningar i regleringen av kortisolinsöndringen följs av några av de vanligaste sjukdomarna. Resultaten ger vidare starkt stöd för hypotesen att HPA-axeln spelar en central fysiologisk roll i samspelet mellan hälsa och sjukdom (»Mens sana in corpore sano») [7].

### Hypertoni

Hypertoni är ofta associerat med insulinresistens och bukfetma [8, 10]. Vi finner nu att sambandet mellan hypertoni och HPA-axelrubning är starkare än sambandet mellan hypertoni och fasteinsulin eller insulin-/glukosvärden i fasta [11]. Essentiell hypertoni anses idag bero på central aktivering av det sympatiska nervsystemet [3].

Våra data indikerar alltså en parallell aktivering av centra i hypotalamus för den sympatiska-adrenomedullära axeln och HPA-axeln, vilket skulle kunna förväntas då dessa centra är starkt sammankopplade [7]. Ett sådant hypotalamiskt »arousal»-syndrom kan förklara den observerade statistiska parallelliteten mellan hypertoni och insulin. Stimulering av den sympatiska-adrenomedullära axeln åtföljs således av ökat blodtryck och puls, medan stimulering av HPA-axeln resulterar i metabola förändringar där insulinresistens är en central faktor.

### Fetma

Måtten BMI, WHR och D är starkt statistiskt kopplade till varandra och till HPA-axelstörningar. Detta antyder att såväl den totala fettmassan, mätt som BMI, som centralisering av fettdepåerna, mätt som WHR och D, är konsekvenser av en patologisk HPA-axel. När vi genomförde s k LISREL-analys (Linear Structural Relations), »path diagrams», fann vi en direkt koppling mellan en nedsatt respons på dexametason och leptinresistent fetma [12].

Nyligen har i studier på råttor rapporterats att exponering för glukokortikoid följs av bristande funktion av leptinreceptorn, med ökat energiintag som följd [13], vilket skulle kunna förklara sambandet mellan störning av HPA-axelns

funktion och fetma. Vidare skulle detta kunna förklara varför patienter med Cushings syndrom, liksom patienter som erhåller behandling med glukokortikoider, är obesa, medan patienter med Mb Addison är magra. Fenomenet »stressättning» skulle kunna förklaras på samma sätt. Denna intressanta möjlighet kräver ytterligare studier, som nu påbörjats.

### Patogenetiska faktorer

Stress är involverad i det beskrivna syndromet, »civilisationssyndromet», vilket påvisats dels i direkta laboratoriestressstest [14], dels i nyligen utförda studier med stressrelaterad kortisolsekretion [5]. Vi har vidare i flera studier kunnat visa ett samband mellan psykosociala och socioekonomiska handikapp, drag av ångest, depression, ökad alkoholkonsumtion och rökning och tecken på abnormiteter i HPA-axeln [15, 16].

Av naturliga skäl är det svårt att genomföra interventionsförsök på människa. Det finns dock studier som gjorts på andra primater. Apor som under experimentella förhållanden exponerats för lindrig till måttlig social stress uppvisar en underkastelsereaktion, »defeat», med åtföljande nedsatt respons på dexametason, minskade könssteroidkoncentrationer, ökande visceral fetma, insulinresistens, glukosintolerans, dyslipidemi, hypertoni och kranskärslssjukdom [17].

Bilden är sålunda identisk med den bild vi ser hos människor som utsätts för psykosocial och socioekonomisk stress, och ger betydande stöd åt ett kausalt samband.

### Genetiska aspekter

Nyare studier har visat att bukfetma, liksom regleringen av kortisolinsöndringen, båda är starkt genetiskt förutbestämda. Änåggstvillingar har t ex en nästan identisk kortisolcyklus. Användandet av kandidatgenteknik med inriktning på gener som styr de centrala neuroendokrina mekanismerna är nu meningsfullt, eftersom vi mot bakgrund av framtagen information har möjlighet att utpeka rimliga möjliga gener som kan vara involverade.

GR-genen, som är lokaliserad på kromosom 5 och innehåller 10 exoner, väckte tidigt intresse, eftersom GR-funktionen såväl centralt [4-6] som perifert visade abnormiteter. Den senare funktionen har studerats i fettväv, och resultaten antyder att såväl responsivitet som sensitivitet hos GR-funktionen är patologiska vid bukfetma [Ottosson och medarbetare, pers medd, 1997]. Sekvensering av GR-genens exoner för DNA-bindning (exon 2) och steroid-

bindning (exon 9) visade dock inga patologiska förändringar [opubl data].

Med »restriction fragment length polymorphism» (RFLP) med enzymet *BclI* har emellertid en längre allel (4,5 kb) identifierats än den som anses normal (2,3 kb). Homozygoter för denna allel (4,5/4,5 kb) har förhöjda värden av BMI, WHR, D, insulin och blodtryck [18-20].

Vi har nu också kunnat påvisa ett direkt samband med bristande GR-funktion vid stressinducerad kortisolsekretion hos homozygoter med denna polymorfism. Heterozygoterna med allelen (2,3/4,5 kb) visar mindre uttalade samband. Homozygoterna utgör ca 13,7 procent av männen i Göteborg, och är sålunda en vanlig variant [20]. Detta är ett potentiellt centralt fynd för hela det studerade syndromet.

Denna polymorfism är inte belägen i någon kodande eller reglerande del av GR-genen [19], varför dess funktionella betydelse är osäker. En direkt funktionell betydelse kan dock inte uteslutas, eftersom polymorfismen befinner sig nära initieringen av transkriptionen och skulle kunna påverka splitsning av primärt mRNA. En annan möjlighet är att denna polymorfism är en indikator på funktionellt betydelsefulla förändringar i den närliggande promotordelen av genen, vilket vi nu undersöker.

En funktionellt betydelsefull polymorfism i GR-genen eller dess promotor skulle kunna utgöra den genetiska bakgrunden till hela »civilisationssyndromet». Vid frekvent stressaktivering av HPA-axeln skulle en sådan polymorfism kunna utgöra ett vulnerabelt locus som uttrycker bristande funktion i t ex regleringen av tätheten hos GR-receptorn. Förändringen skulle kunna resultera i en ökad känslighet i HPA-axeln, med efterföljande nedbrytning av regleringssystemet och hela kaskaden av patologiska konsekvenser. Detta är sålunda en mycket intressant möjlighet.

Andra centrala kandidatgener kan också vara involverade. En del ytterligare intressanta preliminära resultat föreligger vad gäller samband mellan polymorfismer och funktioner.

### Konklusioner och framtidsvyer

De relaterade studierna är de första i sitt slag där den detaljerade HPA-axelfunktionen följts under vardagslivsförhållanden med eller utan stimulering och i relation till somatiska riskfaktorer. Med ledning av dessa nya resultat i kombination med tidigare resultat torde följande tolkning vara möjlig:

HPA-axelns funktion är av fundamental betydelse för hälsa och sjukdom. Exponering för långvarig eller kronisk stress hos personer som är ge-

netiskt känsliga leder till en överaktivering av centra i hypotalamus. Resultatet blir då en kombination av endokrina störningar, antropometriska (bukfetma) och metabola symtom (metabolt syndrom), hyperkolesterolemi, och hypertoni, följt av hjärtinfarkt, typ 2-diabetes och slaganfall.

Dessa patogenetiska mekanismer torde utgöra en av de vanligaste etiologiska faktorerna bakom sjukdom, eftersom de visar så starka samband med de flesta etablerade, konventionella riskfaktorerna för vanliga sjukdomar. Dessa fynd förklarar troligen även det statistiska sambandet mellan socioekonomiska och psykosociala handikapp och sjukdom.

Från terapeutisk synpunkt öppnar denna information nya möjligheter. Idag behandlas de involverade symptomen och sjukdomarna symtomatiskt, oftast med polyfarmaci som följd. Om man går ett steg proximalt i orsakskedjan har hormonell substitution med könssteroider och tillväxthormon visat anmärkningsvärt goda effekter [8], men kan ännu ej rekommenderas för allmänt bruk.

En adekvat behandling av störningar i HPA-axeln förutsätter en korrekt diagnos. Om man exempelvis skulle minska den perifer kortisoleffekten ytterligare vid en redan alltför låg sekretion av kortisol inträder sannolikt ett tillstånd av sekundär binjurebarksinsufficiens, varför andra utvägar måste prövas.

Att minska skadliga impulser till hypotalamus är en annan typ av principiellt möjlig behandling. Kopplingen till bl a psykiatriska symtom kan komma att göra selektiva 5-HT(serotonin)-återupptagshämmare intressanta, något som vi för närvarande prövar på forskningsbasis.

Det stora problemet är dock det skadliga inflytandet av ett kompetitivt samhälle på känsliga individer. Detta tycks gälla framför allt individer med psykosociala och socioekonomiska handikapp [8, 21]. Att kunna påverka sådana faktorer är i huvudsak ett problem av politisk natur.

### Sammanfattning

Den bakomliggande biologiska kopplingen mellan stress och somatisk sjukdom har tidigare varit svår att definiera konklusivt. Med ledning av ny metodik för mätning av den hypotalamiska-hypofysära-adrenokortikala (HPA) axeln har vi nu påvisat starka samband mellan stress och endokrina, antropometriska, metabola och hemodynamiska abnormiteter (riskfaktorer).

Studier indikerar kausalsamband. En normalt fungerande HPA-axel är förenad med ett gott hälsotillstånd. En

patologisk axel är däremot förenad med en förändrad sekretion av kortisol (vilken i slutstadier blir låg), nedsatt sekretion av könssteroider och tillväxthormon, metabolt syndrom med bukfetma, hyperkolesterolemi och hypertoni. Förändringarna sker troligen parallellt med aktiveringen av den sympatiska-adrenomedullära axeln i ett hypotalamiskt »arousal»-syndrom.

Vidare indikerar data preliminärt att störningar i HPA-axeln kan minska känsligheten för leptin och därigenom orsaka »stressättning», med övervikt som följd.

Olika stressfaktorer i miljön utgör patogenetiska faktorer, som särskilt hos genetiskt känsliga individer kan starta en sådan utveckling. Glukokortikoidreceptorns funktion som en del av kontrollen av HPA-axeln är troligen störd, vilket sammanhänger med en polymorfism av dess gen, som nu identifierats.

## Referenser

- McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998; 338: 171-9.
- Henry JP, Stephens PM. Stress, health, and the social environment. A sociobiological approach to medicine. New York: Springfield, 1977.
- Folkow B. Stress, hypothalamic function and neuroendocrine consequences. *Acta Med Scand Suppl* 1987; 723: 61-9.
- Ljung T, Andersson B, Bengtsson BÅ, Björntorp P, Mårin P. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose-response study. *Obes Res* 1996; 4: 277-82.
- Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1853-9.
- Rosmond R, Holm G, Björntorp P. Food-induced cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity, hormones, metabolism and circulation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. Under publ.
- Chrousos GP, Gold PW. Editorial. A healthy body in a healthy mind – and vice versa. The damaging power of »uncontrollable» stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1842-5.
- Björntorp P. Visceral obesity: a »civilization syndrome». *Obes Res* 1993; 1: 206-22.
- Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 291-302.
- Rosmond R, Björntorp P. Blood pressure in relation to obesity, insulin and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Swedish men. *J Hypertens* 1998; 16: 1721-6.
- Rosmond R, Björntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1184-96.
- Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: towards an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 717-9.
- Mårin P, Darin N, Amemiya T, Andersson

B, Jern S, Björntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism* 1992; 41: 882-6.

- Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Non-insulin dependent diabetes mellitus and hypothalamic arousal. *Diabet Med*. Under publ.
- Björntorp P, Holm G, Rosmond R. The pathogenesis of the metabolic syndrome. In: Guy-Grand B. Progress in obesity research: 8. London: John Libbey & Co, 1998.
- Jayo JM, Shively CA, Kaplan JR, Manuck SB. Effects of exercise and stress on body fat distribution in male Cynomolgus monkeys. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 597-604.
- Weaver JU, Hitman GA, Kopelman PG. An association between a BclI restriction fragment length polymorphism of the glucocorticoid receptor locus and hyperinsulinaemia in obese women. *J Mol Endocrinol* 1992; 9: 295-300.
- Buemann B, Vohl M-C, Chagnon M, Chagnon YC, Gagnon J, Pérusse L et al. Abdominal visceral fat is associated with a BclI restriction fragment length polymorphism at the glucocorticoid receptor gene locus. *Obes Res* 1997; 5: 186-92.
- Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, Chagnon M, Pérusse L, Carlsson B et al. A BclI restriction fragment length polymorphism of the glucocorticoid receptor gene locus is associated with abdominal obesity and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Obes Res*. Under publ.
- Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA, Jujena M et al. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia* 1997; 40: 1341-9.

*En fullständig referenslista kan erhållas från professor Per Björntorp, hjärt- lunginstititionen, Sahlgrenska sjukhuset, 413 45 Göteborg*

*Se även medicinsk kommentar i detta nummer.*

## Summary

**Neuroendocrine disturbances cause stress-related disease; the 'civilisation syndrome' is a growing health problem**

Per Björntorp

*Läkartidningen 1999; 96: 893-6*

Although the relationship between stress and serious diseases, such as ischaemic heart disease, is well known, the underlying mechanisms have proved difficult to identify. With a new technique available today, the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis can be shown to constitute a central physiological factor in the interplay between stress and disease. This technique opens up new diagnostic possibilities, and thus therapeutic and preventive options, in stress-related diseases which represent a growing health problem in modern society.

*Correspondence:* Professor Per Björntorp, Dept of Cardiopulmonary Medicine, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden.



## MISSÖDEN MISSTAG MISSBRUK

i sjukvården

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994-95 publicerade Läkartidningen 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Pris 75 kronor. Vid 11-50 ex 67 kronor, vid högre upplagor 63 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Missöden, Misstag,  
Missbruk

Namn .....

Adress .....

Postnummer/Postadress .....

Insändes till Läkartidningen,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk kuvertet »Missöden»  
Telefax 08-20 76 19