

# Stress kan ge neuroendokrina störningar och smärttillstånd

**Stressrelaterade neuroendokrina störningar kan sannolikt ge långvariga icke-maligna smärttillstånd. Vid t ex fibromyalgi, en sjukdom som till 90 procent drabbar kvinnor, ses förändringar i den hypotalamiska-hypofysära-adrenokortikala (HHA)-axeln. Neuropeptid Y, oxytocin och nociceptin – neuropeptider som reglerar smärta och stress – är också förändrade vid fibromyalgi. Monoaminen serotonin, som bl a medverkar som smärtmodulator i nociceptiva smärtneuron i ryggmärgens bakhorn, är dessutom lägre hos fibromyalgipatienter än hos friska.**

Fibromyalgi är en hos kvinnor vanlig sjukdom med generaliserad muskelsmärta, ömhet på vissa specificerade lednära punkter. Den är oftast förenad med en rad andra både fysiska och psykiska symtom som trötthet, sömnstörningar, koncentrations- och minnesstörningar, huvudvärk och magproblem, för att nämna några [1, 2]. Ca 7 procent av alla kvinnor har denna i många fall invalidiserande sjukdom, som orsakar mycket enskilt lidande och stora samhällskostnader [3-5]. Orsaken är okänd, men det finns idag mycket som talar för att sjukdomen skulle kunna utlösas av långvarig påfrestning/stress, ofta kombinerad med en orolig/ängslig personlighet och hereditet för långvarig muskelsmärta eller depression [5-7]. Varför sjukdomen drabbar företrädesvis kvinnor har hittills varit outforskat, men det finns mycket som talar för att kvinnor kan vara känsligare i de system i hjärnan som har med stress, välbefinnande och smärta att göra [5].

## Författare

ULLA MARIA ANDERBERG

med dr, överläkare, institutionen för neurovetenskap, psykiatri, Smärtcentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

ligare i de system i hjärnan som har med stress, välbefinnande och smärta att göra [5].

## Samband mellan HHA-axeln och fibromyalgi

Per Björntorp och medarbetare [8] börjar sin artikel med ett citat av den store stressforskaren Hans Selye, som skrev att stress kan vara bl a »the mother who worries about her soldier son». Detta citat slog mig då en patient med fibromyalgi hade utvecklat detta smärt syndrom i samband med att hennes son som var FN-soldat i Libanon hade blivit sårad och tillfångatagen. Författarna beskriver också på ett utmärkt sätt de neuroendokrinologiska rubbningarna i hypotalamiska-hypofysära-adrenokortikala (HHA)-axeln av långvarig stress om reaktionssättet på den stressfyllda händelsen eller händelserna är av underkastelsekaraktär [8]. De förändringar som beskrivs i HHA-axeln vid sådant reaktionsmönster på stress är vad man även har funnit hos fibromyalgipatienter [9-11]. Det kan således röra sig om ett »burn out»-fenomen, där långvarig och hög aktivitet i HHA-axeln leder till gradvis försämring av aktiviteten med upphävd dygnsrytm, höga basala kortisolvärden, färre kortisoltoppar och lågt nettokortisol över dygnet samt en oförmåga att »svara» med adekvat stressreaktion och kortisolutsöndring vid konstgjord stress som t ex vid insulininducerad hypoglykemi.

## Andra neuroendokrinologiska förändringar vid fibromyalgi

Hos fibromyalgipatienter har man även funnit andra biologiska neuroendokrinologiska förändringar som överensstämmer väl med förväntade biologiska förändringar vid långvarig stress [12] t ex låga basala plasmavärden av tillväxthormon [13] och höga basala värden av plasmaprolaktin och nervtillväxtfaktor (NGF) i cerebrospinalvätska [13, 14]. Höga prolaktinnivåer och triglycerider liksom högt blodtryck har även associerats med negativa stressfyllda livshändelser [15], medan triglycerider och högt blodtryck setts sjunka vid upplevelse av positiva händelser hos en grupp friska män och kvinnor [16].

Neuropeptid Y (NPY), oxytocin och nociceptin är neuropeptider som reglerar smärta och stress och som är förändrade vid sjukdomen fibromyalgi [17-19]. Även monoaminer såsom serotonin och dess metaboliter är lägre hos fibromyalgipatienter än hos friska [20-22]. Serotonin är en viktig neurotransmittor för välbefinnande och sömn, men medverkar också som smärtmodulator i nociceptiva smärtneuron i ryggmärgens bakhorn. Bland andra viktiga smärtmodulerande ämnen skall särskilt nämnas substans P, som är två till tre gånger förhöjd i likvor hos fibromyalgipatienter [23, 24].

## Psykosociala aspekter

Det är möjligt att det hos kvinnor vid långvarig stress är mer vanligt med underkastelsereaktioner och påföljande HHA-axelstörningar sett från ett psykosocialt perspektiv. Det är t ex vanligt bland kvinnor med hög press och små möjligheter att påverka sitt arbete, vilket gäller många kvinnliga låglöneyrken inom vård, omsorg och service. Dessa förhållanden skapar en ökad upplevelse av stress, och har befunnits vara associerade med endokrina förändringar såväl som med ökad sjuklighet i hjärtsjukdomar, funktionella mag-tarmrubbningar och muskeloskeletala smärtsjukdomar [25].

Många kvinnliga smärtpatienter, liksom patienter med återkommande depressioner och orostillstånd, har dessutom erfarit negativa stressfyllda livshändelser med kränkningar av olika slag både i barndom och i vuxenliv [26, 27, opubl data, 1999], som har påverkat dem mycket starkt.

Sådana händelser kan göra personer mer känsliga än normalt vid förnyade liknande stressfyllda/oroande situationer. Lägg därtill en ängslig personlighet som ofta är kombinerad med dålig självkänsla som hos många fibromyalgipatienter [28, 29]. Detta ökar oron, muskelspänningen och tröttheten och därmed den upplevda stressreaktionen ytterligare.

Andra funktionella tillstånd som kan vara uttryck för ökad spänning eller oro/stress och som kan ha psykosociala orsakssamband är colon irritabile,

spänningshuvudvärk och migrän samt dysmenorré. Alla dessa tillstånd är mer vanliga hos fibromyalgipatienter än hos patienter med reumatoid artrit eller hos friska kontroller [30]. Många patienter uppsöker primärvården för dessa och liknande besvär, utan att rutinundersökningar visar objektiva fynd på diagnostiserbar underliggande sjukdom. Det är dock inte så bra behandlingsstrategi att behandla enstaka symtom, när orsaken till symtomen oftast bottenar i psykosocial problematik, och detta därmed kräver en annorlunda helhetssyn, insikt och gränsöverskridande samarbete med andra discipliner och yrkeskategorier för att kunna angripa den totala och vanligtvis komplexa problematiken.

### Stress, smärta och könshormoner

I vår studie av fibromyalgipatienter har vi funnit ytterligare belägg för att denna sjukdom kan röra sig om ett långvarigt stressyndrom [5]. Då de kvinnliga patienterna i studien dagligen fick skatta bl a smärta och stressrelaterade symtom över en månad, skattade alla patienter signifikant högre på stressrelaterade symtom som huvudvärk, stelheter och oro [31]. Dessutom skattade de premenopausala yngre patienterna dessa symtom betydligt högre runt menstruationen, när könshormonerna är låga, än mitt i cykeln då östrogen är högt [32]. Det verkar således som om könshormonerna skulle ha ett visst inflytande på upplevelsen av stress.

Att könshormonerna även har inflytande över upplevelsen av smärta har vi visat i samma studie [32], där samma hormonella förhållande som vid stressrelaterade symtom gällde även för smärta. Detta kan också tolkas som att stress skulle ha ett negativt inflytande på upplevelsen av smärta. Detta är särskilt intressant då det inte bara är i vår studie som sambandet mellan stress och smärta har kunnat visas. I en studie av Theorell och medarbetare [33] har författarna kunnat visa att personer med låg beslutsfattandegrad och som samtidigt befinner sig under hög psykologisk stress har låg smärtröskel.

### Stress och kvinnor

Neuropeptid Y (NPY), som samexisterar med noradrenalin i sympatiska nervsystemet och därför kan sägas vara en markör för sympatikusaktivitet, har hos kvinnliga fibromyalgipatienter visat ett signifikant högre värde än hos friska kvinnor [17]. Detta talar för engagemang och ökad aktivitet också i det sympatiska nervsystemet som skulle kunna leda till hjärt-kärlsjukdom. Av 40 fibromyalgipatienter i vår studie hade 20 procent även hypertoni och 3 procent hade diabetes, vilket kan jämfö-

ras med att dessa sjukdomar inte förekom hos de åldersmatchade kontrollkvinnorna utan fibromyalgi eller depression.

Intressant nog uppmättes de förhöjda NPY-värdena framför allt i lutealfas hos yngre patienter och hos de postmenopausala patienterna. Detta talar för att det kan finnas en ökad sårbarhet hos dessa patienter i synnerhet, och sannolikt även hos kvinnor i allmänhet, under vissa speciella hormonella betingelser. Här kan nämnas, och som också nämndes av bl a Björntorp och medarbetare [8, 34], att också depressions- och ångestsjukdomar kan debutera efter långvariga psykiska »stressorer». Att kvinnor har debut eller exacerbationer av dessa sjukdomar premenstruellt, vid p-pilleranvändning, efter abort eller postpartum [35, 36], visar också på hormonernas inflytande på dessa system. Debut av fibromyalgi efter partus eller abort sågs i vår studie i 10 procent av fallen. Dessa hormonella orsakssamband kom näst längst upp på listan efter »långvarig infektion» som utlösande faktorer vid insjuknande i fibromyalgi. Då det gällde emotionella samband, vilket var fallet i 65 procent av fallen, var »konflikt med make/partner» vanligast [opubl data, 1999].

### Har kvinnor och män olika stressvar?

Är det då så att kvinnor i allmänhet har en ökad sårbarhet för stressreaktioner av underkastelsekaraktär som drabbbar HHA-axeln, medan män är mer utåtagerande i stressade situationer och därför reagerar med reaktioner av kortvarig karaktär, typ »fight or flight», som i första hand regleras via sympatiska nervsystemet med katekolaminutsöndring? Denna hypotes skulle vara mycket intressant att undersöka. De flesta föräldrar har säkert med förvåning iakttagit hur deras söner och döttrar reagerar olika vid frustrationer/stress beroende på kön. Vi vill gärna tro att flickors och pojkars reaktionsmönster vid stress/oro/frustration präglas tidigt i barndomen av socialt inlärda mönster. Säkert finns dock även biologiska hormonella skillnader som påverkar vårt beteende. (Flickor leker med dockor och djur, de vårdar. Pojkar leker krig, tävlar och slåss.) Hos barn kan man också ofta se mönster av mer utåtagerande reaktions sätt hos pojkar än hos flickor vid frustrerande upplevelser.

### Smärta och depressivitet

Smärtröskeln hos friska kvinnor har också befunnits direkt korrelerad till graden av depressivitet [37]. Att muskelsmärta är vanligt förekommande hos deprimerade patienter är beskrivet av von Knorring och medarbetare [38].

Sambandet mellan depressiva syndrom och muskelsmärta är demonstrerat i en studie av Leino och Magni [39], där man kunde visa att depressiva symtom kunde förutsäga framtida sjukdomar med muskelsmärter men inte tvärtom, medan däremot associationen mellan stressymtom och muskelvärk var dubbelriktad.

I vår studie hade 32 procent av fibromyalgipatienterna atypisk eller lättare former av depressivitet, medan 13 procent hade s k egentlig depression [29]. Ytterst få av dessa patienter hade fått prova något antidepressivt läkemedel och om så var fallet, i mycket låg dos, före inträdet i studien. Ännu färre var erbjudna någon form av terapi, samtal eller avslappning/avspänningsteknik.

### Förslag till terapeutiska åtgärder

Tidig diagnostik och behandling av generaliserade smärtor, fibromyalgi och depression med bl a antidepressiv medicinering och kognitiva strategier har visat sig fruktbart i flera studier av fibromyalgipatienter [40-42]. Dessa behandlingar syftar till stress- och ångst-reduktion samt lär patienten att strukturera, sätta gränser och att själv ta kontroll över smärtan och sitt liv. Klinisk erfarenhet har visat att även andra stressreducerande terapier såsom varmvattenbad och massage kan ge ökat välbefinnande och minska smärtan. Sådana behandlingsformer ökar även den rogivande neuropeptiden oxytocin och höjer smärtröskeln [43]. Andra behandlingsformer av värde är i vissa fall även non-verbala terapiformer, kunskapsinformation om sjukdom och smärtmekanismer (smärtskola), stöd- och nätverksgrupper där patienterna får träffa varandra både utan och med ledare/terapeut, hjälp med avslappning/avspänning, anpassad fysisk träning samt möjlighet till flexibilitet och vila på arbetsplatsen [44]. Dessa behandlingar kan ge gott resultat hos denna patientkategori och därför bespara patienterna stort enskilt lidande och samhället stora kostnader.

Andra insatser bör syfta till att öka förmågan till stresshantering, bygga sociala nätverk och hjälpa patienterna att lösa eventuella problem i den sociala omgivningen, såsom ekonomiska svårigheter och relationsproblem, vardagsproblem och kriser. Det är inte alla människor som orkar med de allt högre krav på tempo och effektivitet som ställs från samhället, framför allt inte när man har höga egna krav, är lojal och plikttrogen samt känner ett stort ansvar för hem och familj. Ett mänskligare samhälle och arbetsförhållanden för kvinnor på kvinnors villkor skulle sannolikt förhindra uppkomst av det av Björntorp och med-

arbetare myntade begreppet »civilisationssyndrom», fibromyalgi och liknande långvariga smärtsyndrom.

## Referenser

- Anderberg UM. Fibromyalgia syndrome in women – a stress disorder? Neurobiological and hormonal aspects [dissertation]. Uppsala: Department of Neuroscience, Psychiatry, 1999.
- Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Neuroendokrina störningar ger stressrelaterad sjukdom. »Civilisationssyndromet» ett växande hälsoproblem. *Läkartidningen* 1999; 8: 893-6.
- Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1583-92.
- Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA* 1992; 267: 1244-52.
- Wilhelmson B. Töres Theorell om stressen som ger sjukdom. »Nya» hormoner skyddar i krisen. *Läkartidningen* 1996; 93: 1848-50.
- Anderberg UM, Zhurong Liu, Berglund L, Nyberg F. Elevated plasma levels of neuropeptide Y in female fibromyalgia syndrome patients. *European Journal of Pain* 1999; 3: 19-30.
- Russell II, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE et al. Elevated cerebrospinal levels of substance P in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1593-601.
- Liu Z, Welin M, Brageé B, Thörnwall M, Nyberg F. Elevated substance P in cerebrospinal fluid from patients with fibromyalgia is contrasted by a decrease in Met-enkephalin-Arg-Phe. *Analgesia* 1995; 1: 4-6.
- Walker EA, Keegan D, Gardner G, Sullivan M, Katon WJ, Bernstein D. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical and emotional abuse and neglect. *Psychosomatic Medicine* 1997; 59: 572-9.
- Ekselius L, Bengtsson A, von Knorring L. Personality traits as determined by means of the Karolinska Scale of Personality (KSP) in patients with fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1998; 6: 35-49.
- Anderberg UM, Forsgren T, Ekselius L, Marteinsdottir I, Hallman J. Personality traits according to the temperament and character inventory (TCI) in female fibromyalgia syndrome patients. *Nordic Journal of Psychiatry* 1999, under publ.
- Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol Suppl* 1989; 19: 62-71.
- Anderberg UM, Marteinsdottir I, Hallman J, Bäckström T. Variability in cyclicality affects pain and other symptoms in female fibromyalgia syndrome patients. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1998; 6: 5-22.
- Theorell T, Nordemar R, Michelsen H. Pain thresholds during standardized psychological stress in relation to perceived psychosocial work situation. Stockholm Music I Study Group. *J Psychosom Res* 1993; 37: 299-305.
- Hallman J. The premenstrual syndrome: epidemiological, biochemical and pharmacological studies [dissertation]. Uppsala: Department of Psychiatry, Uppsala University, 1987.
- von Knorring L, Perris C, Eisemann M, Eriksson U, Perris H. Pain as a symptom in depressive disorders. I. Relationship to

agnostic subgroup and depressive symptomatology. *Pain* 1983; 15: 19-26.

- Leino P, Magni G. Depressive and distress symptoms as predictors of low back pain, neck-shoulder pain, and other musculoskeletal morbidity: a 10-year follow-up of metal industry employees. *Pain* 1993; 53: 89-94.
- White KP, Nielson WR. Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: a followup assessment. *J Rheumatol* 1995; 22: 717-21.
- Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmidt C. Treatment: a randomized, double-blind cross-over trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1852-9.
- Uvnäs-Moberg K, Bruzelius G, Alster P, Bileviciute I, Lundeberg T. Oxytocin increases and a specific oxytocin antagonist decreases pain threshold in male rats. *Acta Physiol Scand* 1992; 144: 487-8.

*En fullständig referensförteckning kan erhållas från Ulla Maria Anderberg, Institutionen för neurovetenskap, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala.*

## Summary

### Stress can induce neuroendocrine derangements and chronic pain

Ulla Maria Anderberg

*Läkartidningen* 1999; 96: 5497-99.

In this article, a number of hormones and neuropeptides regulating pain, well-being and stress are shown to play important roles in the association between stress perception and nociception. Derangements in the stress axis may be induced by a variety of factors in which life events, personality, psychosocial circumstances and gender all may contribute. When such derangements are long-lasting, probably several neuroendocrine modifications are induced, giving rise to many of the symptoms seen in chronic pain syndromes including fibromyalgia.

*Correspondence:* Ulla Maria Underberg, Dept of Neuroscience, Psychiatry and Pain Center, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden.

# Särtryck

LÄKARTIDNINGEN

**K**unskaperna om lungcancers biologi har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter.

Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder. De har nu samlats i ett 36-sidigt häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 60 kronor.

## Lungcancer



Beställer härmed ..... ex av "Lungcancer"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till LÄKARTIDNINGEN  
Box 5603,  
114 86 Stockholm

Eller faxa på faxnummer:  
08-20 74 35