

Låg kortisolproduktion vid kronisk stress

Sambandet stress–somatisk sjukdom en utmaning för framtida forskning

Kortisol är ett av kroppens viktigaste hormoner, med ett stort antal effekter, som endast delvis kan förklaras med nuvarande kunskap. Det är känt sedan länge att höga halter av kortisol kan resultera i bl a bukfetma, hypertoni, åderförkalkning, sekundär diabetes, osteoporos och depression [1]. En nyligen publicerad studie har visat att risken för kardiovaskulära sjukdomar kvarstår en lång tid efter det att kortisolnivåerna i blodet normaliserats [2]. En ökad bildning av kortisol hämmar immunsystemets funktioner [3]. Nya rön visar också att en störd kortisolmetabolism kan vara av etiologisk betydelse för utvecklingen av bl a reumatoid artrit [4, 5].

Hur definieras stress?

Det finns idag ingen allmänt vedertagen definition av begreppet stress. Redan 1982 fanns det vid Selye's International Institute of Stress över 200 000 publikationer registrerade som behandlar olika aspekter av begreppet stress [6].

Inom neuroendokrinologin definieras stress vanligen som ett tillstånd som hotar homeostatiska eller allostatiska (adapterbara) system [7, 8]. Närvaron av en ständigt föränderlig och stundtals hotfull yttre miljö aktiverar via ännu i stort sett okända centralnervösa mekanismer HPA-axeln, vilket i sin tur leder till en ökad utsöndring av kortisol. Den ökade koncentrationen av kortisol i blodbanan syftar till att bibehålla homeostasen. En endokrin feedback-reglering balanserar de centralnervösa afferenta signalerna så att halten kortisol i blodet reserveras inom ett optimalt intervall.

Författare

ROLAND ROSMOND

med dr, leg läkare, Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana, USA

PER BJÖRNTORP

professor, hjärt-lunginstitutionen, avdelningen för kardiovaskulär prevention, Sahlgrenska Universitets-sjukhuset, Göteborg.

Sammanfattat

- Exponering för stress under lång tid påverkar hela det neuroendokrina systemet.
- Till en början ökar aktiviteten i den hypotalamiska–hypofysära–adrenokortikala (HPA) axeln, vilket leder till en ökad utsöndring av kortisol. Vid prolongerad stress försämras regleringen av HPA-axeln gradvis. Slutresultatet blir en nedsatt produktion av kortisol, ett av kroppens viktigaste hormoner.
- Den vanliga uppfattningen att kronisk stress, i likhet med den akuta stressreaktionen, resulterar i ökad produktion av kortisol i binjurebarken måste därför modifieras.
- Det stora problemet är det negativa inflytandet av ett kompetitivt samhälle, något som kräver politiska insatser.

Kronisk stress anses generellt ge upphov till ett tillstånd av hyperkortisolism. Senare års studier har däremot visat att exponering för psykosociala och socioekonomiska stressorer, liksom ångest och depressiva symtom, är associerade med låga morgonvärden av kortisol, bortfall av normal dygnsvariation och resistens mot s k kortisolkänslighetstest [9–14]. Karakteristiskt är även en abnormt låg utsöndring av kortisol över dygnet.

Rökning och alkohol ger en akut stimulering av kortisolinsöndringen [15], och torde därför medverka till en utbränd HPA-axel. Direkt konklusiva studier saknas dock.

Vår avsikt med denna artikel är inte att i detalj söka beskriva den mycket omfattande litteraturen inom stressforskningen och neuroendokrinologin, eller beskriva de mycket komplexa, och till vissa delar fortfarande okända, fysiologiska processer som aktiverar och reglerar HPA-axeln. I stället vill vi belysa en ny, möjlig utveckling genom att exemplifiera med nya rön vad gäller neuroendokrina förändringar i samband med långvarig stress.

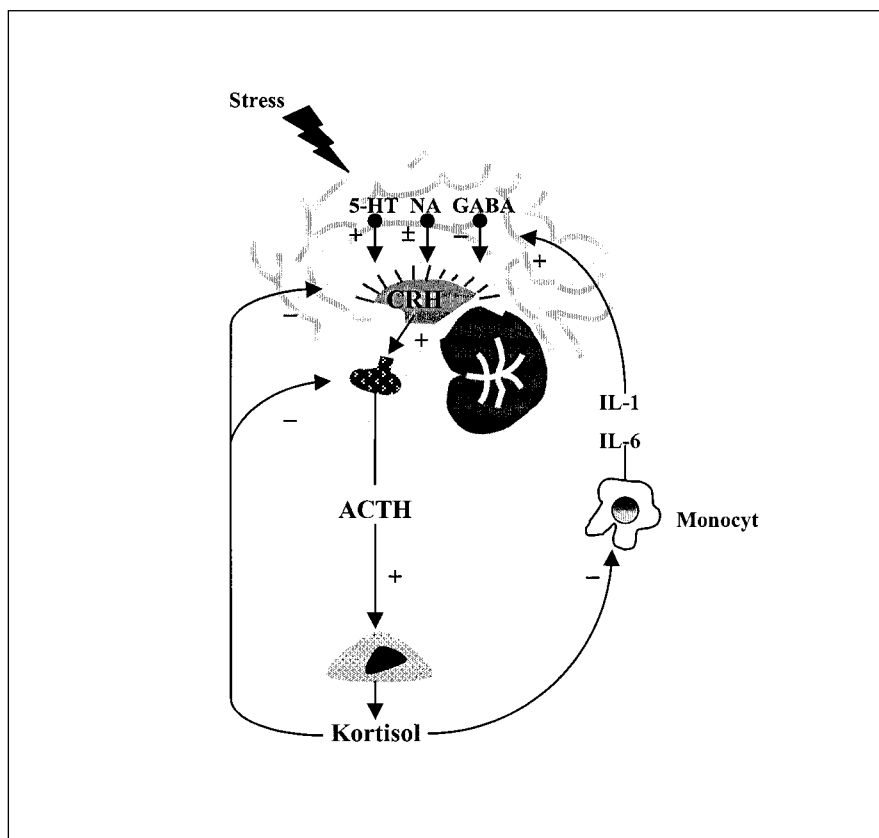
Så aktiveras HPA-axeln

Hypofysens framlob utsöndrar bl a peptiden »adrenocorticotropic hor-

mone» (ACTH), som verkar på binjurarna, som i sin tur svarar med att producera och frisätta kortisol (Figur 1). Insöndringen av ACTH är reglerad från nucleus paraventricularis i hypotalamus via »corticotropin-releasing hormone» (CRH) och »arginine vasopressin» (AVP), vilka frisätts från nervändar och transporteras till hypofysen via hypofysens portakretslopp.

De hypotalamiska neuronerna, som reglerar hypofysfunktionen, styrs i sin tur av centrala nervsystemet. Stimulerande impulser utgår bl a från amygdala och nucleus suprachiasmaticus, som även reglerar dygnsvariationen av ACTH, medan inhibitoriska impulser utgår från hippocampus och locus caeruleus. Som neurotransmittorer fungerar såväl aminerna serotonin och noradrenalin som neuropeptider, t ex » γ -aminobutyric acid» (GABA). CRH-neuronerna påverkas även av olika cytokiner såsom IL(interleukin)-1 och IL-6 (Figur 1).

Regleringen av kortisolinsöndringen styrs via en hämmande feedback-mekanism som interagerar med neurogena kontrollmekanismer. Kortisol påverkar de endokrina cellerna i hypofysens framlob och de hypotalamiska CRH- och AVP-neuronerna. I hypofysen hämmar kortisol såväl frisättningen av



Figur 1. Via neocortex stimuleras hypothalamus till att utsöndra CRH, som verkar på hypofysens framlob, som i sin tur svarar med att frisätta ACTH. ACTH stimulerar insöndringen av en rad binjurebarkssteroider, däribland kortisol. Kortisol i sig utövar en hämmande feedback på såväl hypofys- som hypothalamusnivå.

ACTH som genexpressionen av dess prekursor molekyl, proopiomelanokortin [16]. I hypothalamus minskar kortisol mängden CRH och AVP mRNA, »messenger-RNA» [17]. Därjämte hämmar ACTH insöndringen av CRH från hypothalamus [18]. Specifika glukokortikoidkänsliga neuron i hippocampus utövar en högre grad av feedback-kontroll [19].

Kortisol binder sig till två receptorer i hippocampus: typ I (mineralokortikoidreceptor), som har en hög affinitet för både aldosteron och kortisol, och typ II (glukokortikoidreceptor, GR), som har en hög affinitet för enbart kortisol [19]. Eftersom typ I-receptorer aktiveras vid basala nivåer av kortisol i blodet antas dessa receptorer reglera den basala aktiviteten i HPA-axeln. Detta i motsats till typ II-receptorer, som aktiveras först vid höga kortisolnivåer, vilket indikerar att dessa receptorer aktiveras då aktiviteten i HPA-axeln är hög, såsom tidigt under dygnet och i samband med stress.

Stress och kortisolutsöndring: vid akut, upprepad stress

Hypothalamus är det viktigaste subkortikala center som reglerar HPA-axeln. Man kan betrakta hypothalamus som ett organ bestående av flera cellgrupper

som anpassar och översätter våra sinnesintryck och emotionella erfarenheter till neuroendokrina och autonoma reaktioner. Eftersom neocortex har relativt få förbindelser med hypothalamus påverkar stress HPA-axeln via ännu i stort sett okända centralnervösa processer [20].

Yttre eller inre faktorer som kan inducera stress delas vanligen in i fysiska och psykiska stressorer. Till de förra hör

köld, trauma, infektioner, alkohol och rökning [8]. Psykiska stressorer utgörs av exempelvis en arbetssituation med höga krav och få kontrollmöjligheter, arbetslöshet, ångest och depression [8].

Vid exponering för akut stress stiger halten av ACTH och kortisol i blodet snabbt och når ett maximum inom 5 till 30 minuter, för att inom cirka sex timmar återgå till basala nivåer [21]. Däremot förblir halterna av ACTH och kortisol förhöjda om stressen upprepas eller kvarstår. Neurogent föreligger ökade halter av acetylcholin (ACh), serotonin (5-HT) och noradrenalin (NA). Då stressreaktionen initieras påverkas samtliga komponenter i HPA-axeln av den ökade kortisolfrisättningen. I hjärnan ökar expressionen av CRH-receptor-mRNA, liksom antalet CRH-receptorer i nucleus paraventricularis [22]. I en obduktionsstudie av patienter med svår depression har man visat att antalet CRH-receptorer är kraftigt förhöjt i jämförelse med det hos kontroller [23].

Vidare ökar antalet endokrina målceller för CRH i hypofysens framlob både på människor och djur [24, 25]. I binjurebarken bildar de patofysiologiska processerna ett kontinuum från en lindrig till en uttalad fenotypisk förändring av glomerulösa celler till fascikulära celler avseende struktur och funktion [26]. Binjurarna är vanligtvis förstörade och vikten kan vara fördubblad [26].

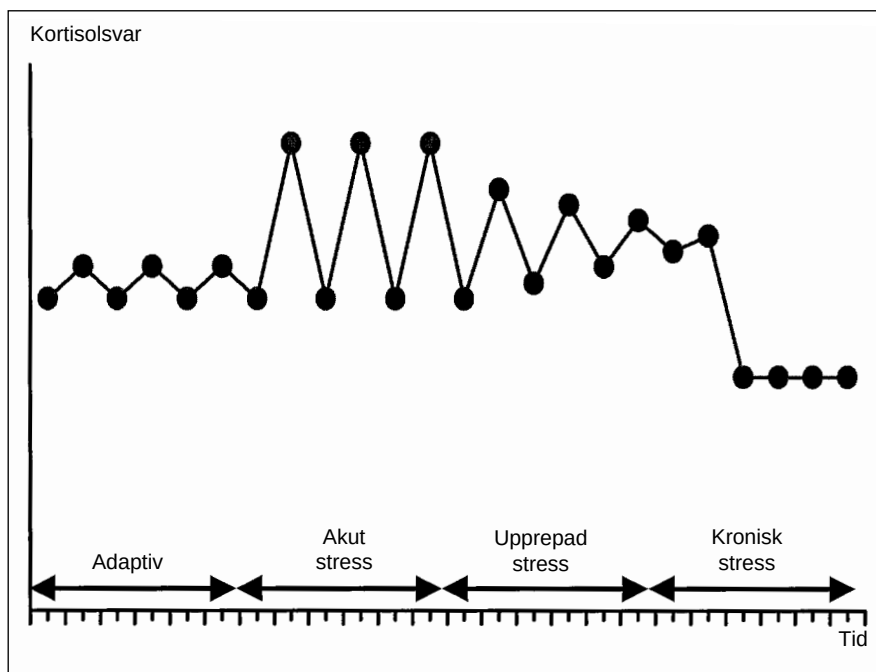
De neuroendokrina förändringarna vid akut upprepad stress sammanfattas i Tabell I.

... vid kronisk stress

Långvarig stress leder till mer eller mindre permanenta förändringar i hjärnan, vilket kommer till uttryck genom ett minskat antal bindningsställen för CRH i både hypofysen och hippocampus, liksom atrofi av CA3-neuron i hip-

Tabell I. Sammanfattning av de viktigaste neuroendokrina förändringarna vid akut upprepad stress och kronisk stress.

	Akut upprepad stress	Kronisk stress
CNS	↑ CRH-receptorer	Hippokampal atrofi ↓ CRH-bindningsställen ↓ CRH-mRNA
Neurotransmittorer	↑ 5-HT, NA, ACh	↓ 5-HT, ↑ NA
GR-receptorer	Normal → ↓ GR-receptorer	↓ GR-receptorer ↓ Känslighet för kortisol
CRH	↑ CRH	(?)
Hypofysen	↑ CRH-målceller	↓ GR-receptorer ↓ CRH-receptorer
ACTH	↑ ACTH	↓ CRH-inducerad ACTH-frisättning
Binjurarna	↑ Fascikulära celler Hypertrofi	(?)
Kortisol	↑ Kortisol	↓ Kortisol



Figur 2. En adaptiv HPA-axel svarar med en ökad kortisolinsöndring vid exponering för akut stress, för att därefter med hjälp av endokrina feedbackmekanismer återgå till basal aktivitet. När den akuta stressen upprepas eller kvarstår drabbas dock HPA-axeln av svårigheter att normalisera halterna av kortisol, som en följd av framför allt skador i hippocampus. Aktiviteten i HPA-axeln försämras gradvis, och slutresultatet blir en disruption av regleringssystemet och nedsatt produktion av kortisol.

pocampus [19]. I hypotalamus finner man abnormt låga nivåer av CRH-mRNA [27] och en minskad koncentration av 5-HT [28]. I hippocampus nedregleras antalet GR-receptorer [19]. Cellstudier in vitro och in vivo på kroniskt stressade råttor visar en nedsatt eller utebliven hämmande feedback-effekt av glukokortikoider [28]. Vidare uppvisar dessa råttor en brist på CRH-mRNA och en nedsatt stressinducerad kortisolfrisättning [27, 29]. Cynomolgusapor som utsatts för »social subordination» uppvisar ett depressivt beteende, i kombination med en nedsatt hämning av kortisol med låga doser dexametason [30].

När HPA-axeln exponeras för höga halter av kortisol under lång tid förlorar gradvis GR-receptorerna sin funktion, och slutstadiet blir ett irreversibelt neurodegenerativt tillstånd [31, 32]. Sådana neurofysiologiska förändringar har beskrivits hos patienter med Cushings syndrom [33] och recidiverande depressioner [34], tillstånd som karakteriseras av kroniskt ökad insöndring av kortisol. Råttstudier visar att även GR-receptorer i hypofysens framlob nedregleras i samband med långvarig stress [35].

Vidare minskar antalet CRH-receptorer i hypofysen till följd av en ökad exponering av CRH och AVP [36]. Därjämte minskar även den CRH-inducerade ACTH-insöndringen hos både människor och djur [37-39]. De neuroendokrina förändringarna vid kronisk stress sammanfattas i Tabell I.

Motstridig bild vid kronisk stress

I motsats till förhållandet vid akut stress är den neuroendokrina bilden vid kronisk stress motstridig. Kronisk stress har visat sig ge upphov till både ökad och minskad kortisolutsöndring. Longitudinella studier har visat att det finns subgrupper av individer där den basala kortisolutsöndringen ökar, minskar, alternativt förblir oförändrad över tiden [40]. Detta konfirmerar tidigare djurstudier, där man funnit subpopulationer av råttor med olika aktivitetsgrad i HPA-axeln.

Man kan således spekulera i huruvida det föreligger en tids- och stressrelaterad inverkan på HPA-axelns aktivitet och reglering, och huruvida det är möjligt att tentativt stadieindela sådana förändringar i HPA-axeln (Figur 2):

Ett första stadium karakteriseras av en normal dygnsvariation av ACTH och kortisol, höga morgonvärden och låga kvällsvärden samt en normal endokrin feedback-kontroll.

Ett andra stadium är det som ses vid akut stress, med förhöjda halter av kortisol men med en bevarad dygnsvariation liksom endokrin feedback.

Ett tredje stadium uppträder när den akuta stressen upprepas eller kvarstår. De hippocampala och hypofysära GR-receptorerna kommer då att nedregleras, vilket i sin tur leder till en nedsatt

feedback-kontroll och därigenom kvarstående förhöjda kortisolnivåer i blodet.

Ett fjärde och sista stadium ses vid kronisk stress. Detta stadium karakteriseras av en låg ACTH-inducerad kortisolproduktion och upphävd dygnsvariation. Hos personer med posttraumatiskt stressyndrom som överlevde Förintelsen har man funnit en minskad dygnsmängd urinkortisol [41]. Vidare uppvisar personer med posttraumatiskt stressyndrom lågt serumkortisol och en markant nedreglering av GR-receptorerna [42].

Även vid andra psykosomatiska tillstånd som karakteriseras av ihållande fysisk och mental utmattning, sömn- och koncentrationssvårigheter (kroniskt trötthetssyndrom [43], utbrändhet [44], fibromyalgi [45]) har man funnit tecken på en adrenokortikal insufficiens. Intressant nog har man nyligen visat att sömnlöshet per se, även under kortare perioder, bidrar till rubbningar i kortisolutsöndringen [46].

Perinatal programmering

Perinatal programmering har under senare år tilldragit sig stort intresse som en patogenetisk faktor för sjukdom i vuxen ålder [47]. Nyligen har man visat att HPA-axeln sannolikt är en betydelsefull faktor i sådan programmering [48]. Experimentella data från djurförsök har visat på bl a en ökad känslighet i HPA-axeln efter ökad exponering för glukokortikoider prenatalt [49]. Huruvida detta leder till ett utsläckt kortisol-svar är okänt, men kan hållas för sannolikt eftersom en hypersensitiv HPA-axel torde ge upprepade kortisolstegringar, motsvarande stadium II ovan, vilket i sin tur utvecklas till stadium III och IV.

Den aktuella stressforskningen, med anknytning till endokrinologi, har hitintills varit fokuserad på sambandet mellan stress och ökad kortisolutsöndring. Ny rön talar dock för att kronisk stress även kan ge upphov till en nedsatt kortisolproduktion. Trots växande kunskaper om neuroanatomi och neurokemi vet vi idag ganska lite om specifika förändringar av aktiviteten i hypotalamiska centra, och den fysiologiska betydelsen av neuropeptider och andra potentiella neuromodulatorer är alltså endast delvis känd. Ur en neuroendokrin synvinkel finns det med stor sannolikhet funktionella skillnader, som beror av stressens duration och intensitet, individuella strategier för att bemästra stressen, »coping», och genetiska egenskaper.

Genetik

När det gäller risken för att utveckla psykosomatiska sjukdomar anses ge-

ANNONS

nerna svara för ca 30 procent av variationen. Nyligen har man visat att transgena möss med en minskad expression av GR-mRNA har en reducerad GR-receptorkapacitet och funktion, påtagliga beteendeförändringar och en ökad utsöndring av ACTH och kortisol [50, 51]. I studier på människa har man nyligen identifierat genetiska variationer i GR-genen (GRL) med restriktionsenzymet *BclI* [52, 53]. Homozygoter för den mindre vanliga allelen (4,5 kb) uppvisar en lägre sensitivitet för dexametason [52] samt en bristande kontroll av HPA-axelns funktion, med ökad utsöndring av kortisol [53].

En ökad basal utsöndring av kortisol tycks däremot vara associerad med en *TthIII1*-polymorfism vid 5'-delen av GRL nära promotorregionen [54]. Denna *TthIII1*-polymorfism kan således vara direkt involverad i regleringen av GR-densiteten.

Vidare har man nyligen identifierat ytterligare en polymorfism i kodon 363. Individer som bär på denna variant av GRL tycks ha en större känslighet för dexametason avseende både kortisol-suppression och insulinsvar [55].

Vid kronisk stress av HPA-axeln skulle ovannämnda genetiska variationer i GRL kunna utgöra ett vulnerabelt lokus som resulterar i en ökad känslighet i HPA-axeln, med åtföljande kortisolregleringsrubbningsar.

Behandling

Ur medicinsk synvinkel har nya data öppnat möjligheter för behandling av ovan beskrivna stressregleringsrubbningsar. Den centralnervösa regleringen av HPA-axelfunktionen styrs i hög grad av monoaminerga neurotransmittorer. Idag finns det övertygande belegg för att behandling med serotoninerga läkemedel minskar förhöjda halter av kortisol [56]. Intressant nog har dessa läkemedel även en stimulerande effekt vid låg kortisolutsöndring [56]. Studier på både människor och djur har visat att serotoninerga preparat verkar huvudsakligen genom att öka mängden GR-mRNA [56, 57]. Detta innebär således att man skulle kunna förhindra en darrering av regleringssystemet genom en uppreglering av antal GR-receptorer.

Vad gäller kortisolhämmande terapi är frågan mer komplicerad. Det finns idag ett flertal olika substanser som bl a kan hämma kortisolfrisättningen i binjurarna, men detta är inte riskfritt, och inte sällan uppstår sekundär hypertoni eller behandlingskrävande binjurebarksinsufficiens [58]. En annan möjlighet är att blockera de perifera kortisolreceptorerna, men detta har visat sig vara föga framgångsrikt [opubl data].

Det stora problemet är dock det negativa inflytandet av ett kompetitivt

samhälle; att förändra sådana faktorer är väsentligen ett politiskt incitament.

Sammanfattning

Kroppen har flera effektersystem, inklusive HPA-axeln. Med hjälp av dessa kontrolleras homeostasen eller allostasen i olika organsystem. Kommunikationen mellan hjärnan och periferin samordnas. HPA-axeln styr de flesta akuta och långvariga effekterna i samband med stress. Vid stress aktiveras HPA-axeln, som initialt adapteras till den påfrestande situationen. Vid långvarig exponering uppträder däremot regleringsrubbningsar i HPA-axeln, vilket resulterar i avbrott av centralnervösa regleringsmekanismer och en nedsatt kortisolutsöndring, som hos genetiskt predisponerade individer blir särskilt uttalad.

Stress har klara samband med somatisk sjukdom. Konventionellt har man betraktat detta som en konsekvens av en ökad kortisolutsöndring, som ger t ex muskulär insulinresistens. Vid låg kortisolproduktion ser man emellertid också starka samband med somatiska riskfaktorer [13]. De patogenetiska mekanismerna vid detta tillstånd kan knappast gå via en ökad perifer påverkan av kortisol. Här måste förklaringen sökas på annat håll, vilket är en utmaning för framtida stressforskning.

Referenser

- Masi AT, Chrousos GP, Bornstein SR. Enigmas of adrenal androgen and glucocorticoid dissociation in premenopausal onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 247-50.
- McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840: 33-44.
- Rosmond R, Lapidus L, Björntorp P. The influence of occupational and social factors on obesity and body fat distribution in middle-aged men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 599-607.
- Smyth J, Ockenfels MC, Porter L, Kirschbaum C, Hallhammer DH, Stone AA. Stressors and mood measured on a momentary basis are associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 353-70.
- Kristenson M, Orth-Gomer K, Kucinskiene Z, Bergdahl B, Calcauskas H, Balinkyniene I et al. Attenuated cortisol response to a standardized stress test in Lithuanian versus Swedish men: The LiVicia Study. *Int J Behav Med* 1998; 5: 17-30.
- 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.
- McEwen BS. Stress and the aging hippocampus. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20: 49-70.
- Uno H, Sakai A, Shelton S, Baker E, De Jesus O et al. Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav* 1994; 28: 336-48.
- Starkman MN, Gabarski SS, Berent S,

Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 756-65.

- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3908-13.
- Lupien S, Lecours AR, Schwartz G, Sharma S, Hauger RL, Meaney MJ et al. Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 95-105.
- Yehuda R, Kahana B, Binder-Brynes K, Southwick SM, Mason JW, Giller EL. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 982-6.
- Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med* 1999; 61: 197-204.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435-9.
- Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, Chagnon M, Pérusse L, Lindell K et al. A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Obes Res* 2000; 8: 211-8.
- Rosmond R, Chagnon YC, Chagnon M, Pérusse L, Bouchard C, Björntorp P. A polymorphism of the 5'-flanking region of the glucocorticoid receptor gene locus is associated with basal cortisol secretion in men. *Metabolism*. Under publ.
- Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, Pols HA, Stolk RP, Burger H et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 144-51.
- Okugawa G, Omori K, Suzuki K, Fujiseki Y, Kinoshita T, Inagaki C. Long-term treatment with antidepressants increases glucocorticoid receptor binding and gene expression in cultured rat hippocampal neurons. *J Neuroendocrinol* 1999; 11: 887-95.

En fullständig referenslista kan erhållas från författaren.

Summary

Low cortisol production in chronic stress

Roland Rosmond, Per Björntorp

Läkartidningen 2000; 97: 4120-4.

There is a general assumption that distressing events or situations (stress) evoke the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) system, with a resulting increase in cortisol secretion.

However, our increasing understanding of the complexity of the HPA axis physiology raises questions as to the validity of this model. An increasing number of studies imply that after long-term exposure to stress, the HPA axis will eventually become dishabituated, resulting in a disruption of central regulatory systems and a net decrease of cortisol output.

These findings have major implications for the interpretation of stress-induced neuroendocrine response patterns.

Correspondence: Roland Rosmond, Dept of Heart and Lung Diseases, Sahlgrenska University Hospital, SE-413 45 Göteborg, Sweden.