

**Hans Ågren**, professor i psykiatri, Karolinska institutet, Institution NEUROTEC, sektionen för psykiatri, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm; medicinsk redaktör, psykiatri, Läkartidningen ([hans.agren@neurotec.ki.se](mailto:hans.agren@neurotec.ki.se))

## »Stress« – ett problematiskt begrepp

**Extern (över)belastning som tar sig uttryck i symtom är inte hela sanningen**

**II** Ordet »stress« betyder både den belastning/överbelastning från omvärlden som drabbar en organism och det sätt på vilket organismen reagerar. Denna dubbla betydelse fanns inte då begreppet stress myntades av den i Kanada verksamme österrikisk-ungerske fysiologen Hans Selye (1907–1982) på 1930-talet. Selyes stress var ett samlingsnamn på de typer av reaktioner som en organism (oavsett encellig eller human) utvecklar som ett svar på (över)belastning från dess omedelbara omgivning. Innebörden av extern belastning har kommit senare.

Denna hopblandning av begrepp tvingas vi leva med än idag: det går att tala om »sammhällsstress« och »stressens biokemi« i samma andetag. Sannolikt försvårar detta diskussioner om rimliga åtgärder mot stress.

### Stressens natur ur olika vinklar

I detta nummer av Läkartidningen publiceras två artiklar som på ytan inte tycks ha något gemensamt, men som båda belyser problem med stressens natur. Per Björntorp och medarbetare beskriver ett tentativt samband mellan omgivningsbelastning och hetsätning, med bukfetma och metabolt syndrom medierade via ökade nivåer av bl a kortison som följd. Att akut omgivningsstress kan påverka kroppen via ett adrenalinpåslag, och att mer långvarig stress utlöser ett kortisolpåslag, är allmän kunskap sedan länge – substanserna härstammar från binjurens mærg respektive binjurens bark.

Effekterna av hyperkortisolism har varit omdebatterade, liksom det tidsmässiga förhållandet mellan omgivningsbelastning och en förändrad feedbacksituation i hypotalamus–hypofys–binjureaxeln [1]. Svånger hyperkortisolismen så småningom över till hypokortisolism via något slags uttröttningsmekanism? [2]. En av stressdebattörer omtyckt hypotes är att hyperkortisolism bidrar till att neuron i hjärnan atrofierar eller rent av dör för tidigt genom apoptos [3, 4], framför allt i hippokampus och temporallober, vilket skulle kunna hjälpa till att förklara varför det s k utbrändhetssyndromet, liksom depressionssjukdom, bl a karakteriseras av kognitions- och minnesstörningar.

Men kortisol påverkar också perifera celler, inklusive fettceller, till en förändrad sockerbalans. Ökad aptit och utveckling av prediabetes med bukfetma kunde vara ett sätt för vis-

Se även artiklarna på sidan 5458 och sidan 5462 i detta nummer.

sa individer att reagera på upplevd stress [5, 6]. Den fetmaepidemi vi ser i västvärlden skulle därmed kunna vara knuten till ökad samhällslig stress. Björntorp och medarbetares slutsats är logisk, men hur skall en skadlig belastning från omvärlden/samhället kunna definieras och därmed bli åtkomlig för åtgärder, och hur skall den ses i relation till en personlig sårbarhet – ens egen sjukdomsdisposition eller diates? Och har den samhällsliga stressen verkligen ökat?

### Metabolt syndrom

Kristina Melkersson och Anna-Lena Hulting rapporterar om något till synes helt annat: hormonella biverkningar av neuroleptika. Det är sedan länge välkänt att vissa, men inte alla, kliniskt effektiva antipsykotiska läkemedel kan ge en för patienten besvärande viktökning. Klozapin (som använts sedan 1970-talet) och olanzapin (registrerat i Sverige 1996) har varit två neuroleptika som särskilt kommit att förknippas med problem kring ökad vikt [7, 8]. Melkersson och Hulting visar att både klozapin och olanzapin sannolikt påverkar insulinsekretionen. Klozapin har också visats kunna sänka serumnivåer av tillväxthormonberoende insulinlika tillväxtfaktorer (bl a IGF-I).

En insulinresistensframkallande och diabetogen effekt har också observerats hos psykospatienter behandlade med klozapin och olanzapin. Risken har varit känd även för äldre neuroleptika som klorpromazin och tioridazin, men förefaller vara betydligt lägre för andra nyutvecklade neuroleptika. Detta biverkningsmönster ter sig alltså som ett metabolt syndrom.

Men – stress kan *här* knappast vara en bidragande orsak! Såväl klozapin som olanzapin är effektiva antipsykotiska läkemedel. Det är ingen hållbar hypotes att upplevd omgivningsbelastning skulle öka under en behandlingsperiod. Det är heller inte sannolikt att kroppen skulle reagera med större stressliknande anspänning under förloppet av en de facto kliniskt framgångsrik terapi. Det är helt klart att behandlingen

*Ett aktuellt exempel är behandling av »reaktiva« depressioner karakteriserade av trötthet och kognitiva symtom, »utmattningsdepression«. Behandlingen sker bäst med arbetsplatsinriktade åtgärder, kamratstöd och riktad antidepressiv behandling.*

minskar den psykologiska stress som den individ erfar som lever med en florid psykos. Andra neuroleptika, kliniskt likvärdiga med klozapin och olanzapin, ger ju inte heller viktökning. Det metabola syndromet kan alltså utvecklas längs flera vägar. En reaktion på överbelastning från omgivningen/samhället kan vara en väg. Uppenbarligen kan syndromet också uppkomma i frånvaro av sådan belastning.

### **Tydlig åtskillnad önskvärd**

Att befästa en tydlig verbal åtskillnad mellan å ena sidan extern belastning/överbelastning och å andra sidan organismens interna sätt att reagera skulle leda till en bättre förståelse av stress och hur den skall hanteras. Det är troligt att belastning från omgivningen varken är en nödvändig eller en tillräcklig orsak till en medicinsk stresssymtomutveckling. Däremot är belastningen en ibland mycket övertygande delorsak. I det senare fallet blir en minskning av belastningsbördan en önskvärd och angelägen medicinsk åtgärd, men knappast den enda.

Ett aktuellt exempel är behandling av »reaktiva« depressioner karakteriserade av trötthet och kognitiva symtom, »utmattningsdepression«. Behandlingen sker bäst med arbetsplatsinriktade åtgärder, kamratstöd och riktad antidepressiv behandling (läkemedel och psykologiska åtgärder) i kombination. Egentligen är denna argumentering en omformulering av den s k stress-sårbarhetsmodellen (bättre: belastning-diatesmodellen), vilken har varit allmänt accepterad inom den akademiska psykiatrin och psykologin sedan 1950-talet. Dess konkreta budskap har dock inte nått samhällsdebatten.

### **Referenser**

1. McEwen BS. Stressful experience, brain, and emotions: developmental, genetic, and hormonal influences. In: Gazzaniga MS, editor. *The cognitive neurosciences*. Cambridge, MA: The MIT Press; 1995. pp 1117-35.
2. Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:41-6.
3. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 1986;7:284-301.
4. Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry* 1999;45:797-805.
5. Nomura M, Fujimoto K, Higashino A, Denzumi M, Miyagawa M, Miyajima H, et al. Stress and coping behavior in patients with diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2000;37:61-4.
6. Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Gonzalez-Contreras E, Wrobel-Zasada K, Wrobel-Kaczmarczyk K, Gutierrez-Roa A. Perceived psychological stress in diabetes mellitus type 2. *Rev Invest Clin* 2000;52:241-5.
7. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuro-psychopharmacol* 1995;5:437-40.
8. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001;62:231-8.